



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Analyse IRM des lésions symptomatiques et asymptomatiques dans
une cohorte de patients présentant une NMOSD ou une MOGAD**

Présentée et soutenue publiquement le 24/10/2023 à 18h00

au Pôle Formation

par Sofiane DUJARDIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Madame le Professeur Hélène ZEPHIR

Monsieur le Docteur Arnaud KWIATKOWSKI

Monsieur le Docteur Bruno LEMARCHANT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (Maladie du spectre de la neuromyéélite optique)
AQP4	Aquaporine 4
IL	Interleukine
MOGAD	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (Maladie associée aux anticorps anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein)
Ig	Immunoglobuline
NORB	Neuropathie optique rétro-bulbaire
BSL	Bright Spotty Lesion
ADEM	Acute Disseminated EncephaloMyelitis (Encéphalomyélite aiguë disséminée)
SEP	Sclérose en plaques
VPP / VPN	Valeur Prédictive Positive / Valeur Prédictive Négative
Se / Sp	Sensibilité / Spécificité
FS	Fat-Sat (saturation de la graisse)
FLAMES	Fluid Attenuated inversion recovery (FLAIR) hyperintense lesions in anti-MOG associated Encephalitis with Seizures
IV	Intraveineux
AC	Anticorps
PLEX	Echanges plasmatiques
OFSEP	Observatoire Français de la sclérose en plaques
LCS	Liquide Cérébro-Spinal

Sommaire

AVERTISSEMENT	1
REMERCIEMENTS	2
SIGLES	8
SOMMAIRE	9
INTRODUCTION	12
1 NMOSD	12
1.1 Présentation et historique.....	12
1.2 Physiopathologie	13
1.3 Epidémiologie.....	14
1.3.1 Prévalence et incidence	14
1.3.2 Âge et sex ratio	14
1.3.3 Associations comorbides	15
1.4 Pronostic	15
1.5 Critères diagnostiques.....	16
1.5.1 Clinique	18
1.5.2 IRM.....	20
1.5.3 Biologie : anticorps anti-aquaporine 4.....	25
1.6 Traitement	25
1.6.1 Poussée	25
1.6.2 Traitement de fond	26
2 MOGAD	27
2.1 Présentation et historique.....	27
2.2 Physiopathologie	28
2.3 Epidémiologie	29
2.3.1 Prévalence et incidence	29
2.3.2 Âge et sex ratio	29
2.4 Pronostic	29
2.5 Critères diagnostiques.....	30
2.5.1 Clinique	32
2.5.2 Biologie : anticorps anti-MOG	33
2.5.3 IRM.....	34

2.6	Traitement	36
2.6.1	Poussée	36
2.6.2	Traitement de fond	37
3	Lésions asymptomatiques dans la NMOSD et la MOGAD	37
	MATERIELS ET METHODES.....	39
	RESULTATS.....	42
1	Caractéristiques de la population.....	42
2	NMOSD	43
2.1	Lésions symptomatiques.....	43
2.2	Lésions asymptomatiques.....	50
2.2.1	Per-poussée	50
2.2.2	Hors poussée	53
3	MOGAD.....	57
3.1	Lésions symptomatiques.....	57
3.2	Lésions asymptomatiques.....	62
3.2.1	Per-poussée	62
3.2.2	Hors poussée	63
	DISCUSSION	67
	CONCLUSION.....	73
	BIBLIOGRAPHIE	74

Introduction

1 NMOSD

1.1 Présentation et historique

La maladie du spectre de la neuromyéélite optique (ou NMOSD Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder ou Maladie de Devic) est une pathologie rare inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC).

Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire de la moelle épinière, de l'encéphale et/ou des nerfs optiques. Il s'agit d'une pathologie évoluant par poussées monophasiques ou récurrentes, souvent plus sévères que la SEP (sclérose en plaques).

Longtemps confondue avec la SEP, les premières descriptions de cette pathologie sont issues de la fin du XIXe siècle, dès 1870 par Sir Albutt devant des tableaux de myélite associés à des neuropathies optiques, puis en 1894 par le Docteur Eugène Devic et par son élève Fernand Gault dans sa thèse de médecine. (1)

La description initiale correspondait à une myélite transverse sévère associée à une atteinte bilatérale des nerfs optiques, simultanée ou de temporalité rapprochée, jusqu'à ce que le critère de temporalité soit abandonné en 1999. (2)

En 2006 sont proposés des critères révisés intégrant les anticorps anti-aquaporine 4 au diagnostic. (3)

En 2015, la possibilité de poser le diagnostic dès la première poussée en cas de positivité aux Ac anti-AQP4 est établie. (4)

1.2 Physiopathologie

La NMOSD est une pathologie auto-immune démyélinisante du SNC, caractérisée par la présence d'anticorps sériques anti-AQP4 (aquaporine-4).

L'AQP4 est une protéine exprimée au niveau encéphalique par les astrocytes et les épendymocytes. Il s'agit d'un canal hydrique permettant l'homéostasie dans la circulation des fluides au sein du SNC.

L'AQP4 est une protéine ubiquitaire, mais les atteintes neurologiques caractéristiques de la NMOSD s'expliquent par une surexpression de la protéine au niveau de la moelle épinière, des nerfs optiques et de l'encéphale en particulier dans les régions péri-épendymaires.

L'IL-6 (interleukine-6) dont le taux est élevé chez les patients atteints de NMOSD, aussi bien dans le sang que dans le liquide cérébro-spinal, conduit à une production d'anticorps anti-AQP4. (5) Cette production entraîne une suractivation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps.

Les astrocytes et épendymocytes sont ainsi préférentiellement détruits par l'immunité humorale, responsable de démyélinisation.

Il n'y a pas d'important infiltrat lymphocytaire contrairement à la SEP, mais on constate la présence de dépôts péri-vasculaires d'immunoglobulines et de complément activé, résultant en une perte importante d'AQP4 et de GFAP (glial fibrillary acidic protein). La régénération astrocytaire est relativement préservée. (6)

1.3 Epidémiologie

1.3.1 Prévalence et incidence

La NMOSD est une pathologie rare dont la prévalence varie selon les populations étudiées, estimée en moyenne entre 0.5 et 4 / 100 000 habitants.

Elle est estimée chez les sujets caucasiens à 0.57 / 100 000 habitants, entre 1.57 et 4.59 / 100 000 habitants en Asie et jusqu'à 10 / 100 000 habitants en Afrique. (7)

Il n'y a ainsi pas de gradient Nord/Sud contrairement à la SEP.

La prévalence est nettement inférieure en population pédiatrique (< 1 / 100 000 habitants). (7)

L'incidence est estimée à 0.5 – 0.8 / million personnes-années chez les sujets caucasiens et jusqu'à 11 / million personnes-années chez les sujets d'origine africaine.

1.3.2 Âge et sex ratio

La NMOSD atteint préférentiellement les femmes, avec un sex ratio plus élevé que dans la SEP et pouvant atteindre 8 / 1 (F/M). (8)

Ce ratio est d'autant plus marqué en période d'activité génitale, soulignant un potentiel rôle hormonal dans la pathogenèse.

Les facteurs hormonaux joueraient un rôle dans la transcription de gènes liés à l'inflammation et dans la réponse aux facteurs environnementaux, favorisant un terrain auto-immun, comme dans la SEP. (9)

Le pic d'incidence concerne les sujets entre 40 et 60 ans. On suspecte que des paramètres génétiques pourraient influencer sur l'âge de début de maladie. (10)

1.3.3 Associations comorbides

La NMOSD peut s'associer à d'autres pathologies dysimmunitaires, essentiellement médiées par des anticorps. L'association la plus fréquente décrite dans la littérature est l'association au lupus érythémateux aigu disséminé ou au syndrome de Gougerot-Sjögren. Des associations avec la myasthénie ou des thyroïdites auto-immunes ont également été décrites. (11)

1.4 Pronostic

Sans traitement, la NMOSD est de mauvais pronostic.

Plus de la moitié des patients développent une importante baisse de l'acuité visuelle ou un handicap moteur dans les 5 ans après le début de la maladie. Le décès est en général lié à l'atteinte cervicale de la myélite induisant une insuffisance respiratoire. (12)

Près de 90% des patients atteints de NMOSD récidivent une poussée de névrite optique ou de myélite en l'absence de traitement. Cette récurrence survient dans la première année pour 60% des patients et dans les 3 ans pour 90% des patients. (13)

Le pronostic sévère implique un diagnostic précoce afin d'établir une prise en charge adaptée, avec un arsenal thérapeutique plus important que lors d'une poussée de SEP.

Il s'agit d'une maladie où le handicap clinique est lié à la survenue de poussées et la persistance de séquelles.

1.5 Critères diagnostiques

Les premiers critères diagnostiques ont été proposés et publiés en 1999. (2)

L'Ac sérique anti-AQP4 spécifique de la maladie a été découvert en 2004. (14) En 2006, les critères diagnostiques de neuromyéélite optique (NMO) ont été modifiés en incorporant la présence de l'Ac comme un critère majeur, mais non indispensable au diagnostic.(3)

Les critères diagnostiques de NMO ont ainsi été déterminés en 2006 (critères de Wingerchuk) (3) :

- Névrite optique
- Myélite aiguë
- Présence d'au moins 2 de ces 3 critères :
 - o IRM : Atteinte médullaire d'une hauteur > 3 corps vertébraux
 - o IRM : Pas d'atteinte encéphalique évocatrice de sclérose en plaques
 - o Séropositivité pour l'IgG-NMO

$Se = 99 \% / Sp = 90 \%$

Table 3 Proposed diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO)

Definite NMO

Optic neuritis

Acute myelitis

At least two of three supportive criteria

- 1. Contiguous spinal cord MRI lesion extending over ≥ 3 vertebral segments**
- 2. Brain MRI not meeting diagnostic criteria for multiple sclerosis**
- 3. NMO-IgG seropositive status**

Ces critères permettent d'affirmer le diagnostic de NMO, mais ceux-ci peuvent manquer, notamment lors de la première poussée.

Ainsi l'absence de ces 3 critères ne permet pas de réfuter totalement le diagnostic.

Les poussées classiques de NMO affectent majoritairement les nerfs optiques et la moelle épinière.

Néanmoins, d'autres présentations cliniques ont été rapportées (area postrema (15), atteinte diencephalique (16,17), myélite non étendue (18,19), névrite optique non étendue) et il a été démontré que lors de la survenue d'une première poussée évocatrice de NMO la présence des Ac anti-AQP4 augmentait de façon significative le risque pour le patient de faire une seconde poussée de NMO (« high risk syndrome »). (20,21) Les critères diagnostiques ont ainsi été modifiés en 2015 (4) avec l'adoption du terme NMOSD et la possibilité de poser un diagnostic dès la première poussée si l'Ac anti-AQP4 est présent.

Table 1 NMOSD diagnostic criteria for adult patients

Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

1. At least 1 core clinical characteristic
2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended)
3. Exclusion of alternative diagnoses^a

Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements:
 - a. At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome
 - b. Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics)
 - c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable
3. Exclusion of alternative diagnoses^a

Core clinical characteristics

1. Optic neuritis
2. Acute myelitis
3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting
4. Acute brainstem syndrome
5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3)
6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3)

Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status

1. Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over $>1/2$ optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1)
2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥ 3 contiguous segments (LETM) OR ≥ 3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1)
3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2)
4. Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions (figure 2)

D'après Wingerchuk et al. Neurology 2015

1.5.1 Clinique

Les poussées de NMOSD se traduisent par une atteinte unilatérale ou bilatérale des nerfs optiques, de la moelle épinière et/ou de l'encéphale.

L'atteinte du nerf optique correspond à une névrite optique rétro-bulbaire (NORB),

l'atteinte de la moelle épinière à une myélite classiquement transverse.

L'atteinte encéphalique correspond essentiellement à une atteinte caractéristique de l'area postrema et plus rarement à une atteinte à type d'ADEM (encéphalomyélite aiguë disséminée), l'ADEM étant plus fréquente au cours des MOGAD.

Les poussées cliniques sont plus souvent asynchrones que contemporaines. (13)

Cliniquement, **la NORB** est responsable de douleurs à la mobilisation oculaire (sauf si la lésion est très postérieure), d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une amputation du champ visuel (scotome central ou caecocentral), d'une dyschromatopsie d'axe rouge-vert et d'un œdème papillaire au fond d'œil. Un déficit pupillaire afférent relatif (signe de Marcus-Gunn) peut également être présent, se caractérisant par une mydriase paradoxale à la stimulation lumineuse alternée.

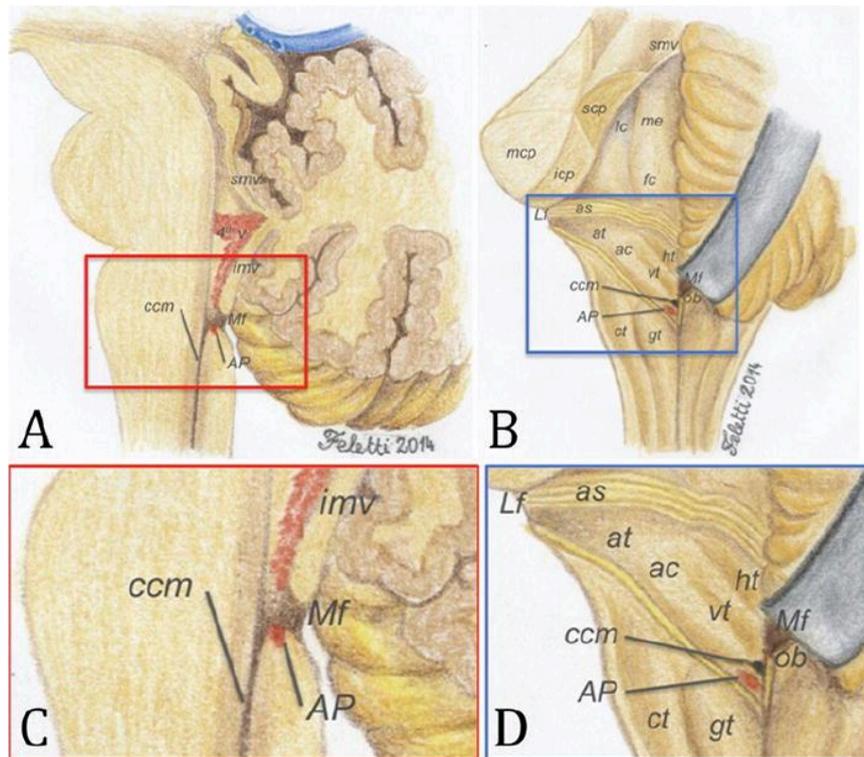
La myélite transverse est responsable de symptômes moteurs à type de paraparésie sévère symétrique, de symptômes sensitifs avec niveau lésionnel se traduisant par des dysesthésies et/ou hypoesthésies, ainsi que de troubles vésico-sphinctériens. Le signe de Lhermitte et la dystonie paroxystique sont également décrits. Des sensations de prurit peuvent précéder l'installation du tableau médullaire aigu.

D'autres présentations cliniques sont évocatrices de NMOSD.

Syndrome de l'area postrema :

L'atteinte de l'area postrema est très évocatrice de NMOSD, en raison de la concentration importante d'AQP4 dans cette région du tronc cérébral. L'area postrema est le centre du vomissement, situé dans la fosse rhomboïde de la moelle allongée, en regard du plancher du quatrième ventricule. Le syndrome de l'area postrema se caractérise par un hoquet persistant et des vomissements incoercibles, pouvant être initialement confondus avec une étiologie digestive. (22)

La fréquence du syndrome de l'area postrema au cours de la NMOSD est estimée entre 16 et 43 % et pourrait correspondre à un syndrome annonciateur de la survenue d'une myélite transverse. (15)



Human area postrema (Journal of Neurosurgery Volume 122)

1.5.2 IRM

Protocole

Le protocole IRM correspond au protocole standard dans le cadre d'une suspicion de pathologie inflammatoire du système nerveux central.

- **Moelle épinière** : Séquences sagittales T1, T2 / STIR et sagittale T1 après injection de gadolinium.

Des coupes axiales T2 devront être réalisées devant tout hypersignal T2 visualisé sur la séquence sagittale T2. Les séquences axiales permettent non seulement de confirmer la présence d'une lésion et préciser sa topographie, mais également de favoriser la détection des « Bright Spotty Lesions » (BSL) qui correspondent à des zones dont l'hypersignal T2 est plus marqué au sein même de la zone lésionnelle en hypersignal T2. (23)

La séquence sagittale STIR plutôt que T2 Turbo Spin Echo permettrait de favoriser la détection d'hypersignaux médullaires.

D'autres types de séquences avec saturation de la graisse sont également plus sensibles pour dépister des hypersignaux inflammatoires du cordon médullaire (ex : T2 DIXON, T2 SPAIR).

Les tableaux cliniques de myélite transverse dans la NMOSD peuvent être d'apparition aiguë voire très rapidement progressive, et en cas de doute avec une ischémie médullaire, la séquence axiale Diffusion peut être réalisée (hypersignal diffusion avec restriction sur la cartographie ADC dans l'ischémie, avec aspect en « yeux de serpent »). La lésion médullaire dans la NMOSD est le plus souvent étendue (> 3 corps vertébraux) et de localisation cervico-thoracique.

- **Nerfs optiques** : Séquences coronales T1 DIXON, T2 DIXON et T1 DIXON après injection de gadolinium.

Une imagerie du nerf optique à la recherche de lésions démyélinisantes doit comprendre une saturation de la graisse orbitaire qui est abondante, et des liquides (LCR péri-neural) afin de sensibiliser la détection des hypersignaux T2 et des prises de contraste.

Les séquences DIXON permettent ainsi d'avoir une séquence avec et sans saturation de la graisse. D'autres types de séquences avec saturation des liquides (LCR) et/ou de la graisse (orbite) peuvent être utilisés (STIR, STIR-FLAIR, DIR).

- **Encéphale** : Séquences axiale T1, 3D FLAIR / 3D DIR, SWI, Diffusion, 3D T1 FS TSE après injection de gadolinium.

La séquence axiale T1 permet d'avoir une acquisition pondérée T1 avant injection afin de pouvoir affirmer la présence d'un rehaussement.

La séquence 3D FLAIR ou 3D DIR est essentielle à la détection des hypersignaux inflammatoires encéphaliques liés à la NMOSD.

La séquence SWI participe notamment au diagnostic différentiel avec la SEP pour laquelle de nombreuses lésions sont veino-centrées (seuil de 40%, variable selon certains auteurs). (24). Des lésions veino-centrées peuvent être observées dans la NMOSD mais dans des proportions nettement moindres que dans la SEP.

La séquence Diffusion permet d'éliminer une lésion ischémique devant un tableau déficitaire, ou encore mettre en évidence un front de démyélinisation en présence d'une lésion démyélinisante.

La séquence 3D T1 FS TSE après injection de gadolinium permet de mettre en évidence un rehaussement lésionnel. Le Spin-Echo favorise la détection des prises de contrastes parenchymateuses et permet d'annuler le signal des vaisseaux.

Imagerie

○ Nerfs optiques :

La NORB se traduit par un hypersignal T2 / FLAIR avec ou sans prise de contraste après injection de gadolinium.

L'atteinte des nerfs optiques est typiquement extensive avec une prédilection pour le segment orbitaire postérieur et atteignant classiquement le chiasma optique.

Une atteinte bilatérale simultanée d'emblée, des douleurs importantes associées à la névrite et la faible récupération visuelle à distance de la poussée doivent faire évoquer le diagnostic de NMOSD. (22)

Des lésions non extensives du nerf optique, comme des lésions orbitaires antérieures peuvent être observées dans la NMOSD. Si l'atteinte chiasmatique est très évocatrice, une atteinte orbitaire unique ne permet pas de l'exclure.

Dans la NMOSD, aucun cas de périnévrite n'a été rapporté à ce jour. Dans le cas décrit par Kamaluddin NA et al (Cureus 2019) (25), les anticorps anti-MOG n'ont pas été dosés.

○ Moelle épinière :

L'atteinte médullaire se caractérise par une myélite longitudinale transverse classiquement étendue sur une hauteur de plus de 3 corps vertébraux. La localisation la plus fréquente est cervico-thoracique. L'atteinte isolée du cône n'est pas classique.

Elle se traduit par un hypersignal T2 avec souvent une prise de contraste sur la séquence T1 après injection de gadolinium en phase de poussée.

La lésion extensive en hypersignal T2 peut être le siège d'hypersignaux T2 plus marqués, le plus souvent punctiformes, d'intensité liquidienne souvent en hyposignal T1, appelés « Bright Spotty Lesions ». Cet aspect est très en faveur d'une NMOSD.

C'est un signe évocateur (Spécificité = 94%) mais peu sensible (Sensibilité = 40%). Il a pu être observé dans quelques cas de MOGAD, de myélite à HTLV1, de sarcoïdose, etc...

La présence de BSL est associée à la positivité des anticorps anti-AQP4 mais leur valeur pronostique est encore à démontrer.

Ces lésions sont régressives au cours du suivi, et pourraient correspondre à des zones de nécrose gliale conduisant à des phénomènes de kystisation intra-lésionnelle. (23)

Une myélite non extensive peut être observée dans la NMOSD (18,19). Ceci peut alors être une source de retard diagnostique.

- **Encéphale :**

L'atteinte encéphalique en IRM est le plus souvent représentée par des lésions en hypersignal T2 / FLAIR de la substance blanche sus ou sous-tentorielle aspécifiques.

Les lésions en hypersignal T2 / FLAIR ou les prises de contrastes après injection de gadolinium de topographie péri-épendymaire sont plus évocatrices : (13,16,17)

- Périventriculaire
- Substance grise périaqueducale
- Area postrema
- Diencephale

Des lésions « pseudo-tumorales » à type de larges lésions (> 3cm) confluentes de la substance blanche sous-corticale d'aspect tuméfiées « floconneuses », ressemblant à l'ADEM ont été observées, ainsi que des lésions du corps calleux ne présentant pas l'aspect de « doigt de Dawson » typique de la SEP. (26)

1.5.3 Biologie : anticorps anti-aquaporine 4

Le dosage des anticorps anti-AQP4 est une aide précieuse, mais ceux-ci peuvent également manquer dans le cadre des NMOSD séronégatives ou si la technique utilisée n'est pas assez sensible ou encore si le dosage n'est pas réalisable.

La technique par immunofluorescence indirecte est moins performante que les tests sur cellules transfectées pour l'AQP4, néanmoins plus coûteuses. D'autres techniques existent, pour exemple par immunoprécipitation. (27)

Les tests sur cellules transfectées ont une sensibilité estimée à 73 – 77 % pour une spécificité de 100 %. Leur positivité oriente donc fortement vers la NMOSD.

Par ailleurs, le résultat du dosage des anticorps anti-aquaporine 4 peut être particulièrement long à obtenir et ne doit pas retarder la prise en charge de la poussée.

1.6 Traitement

1.6.1 Poussée

Le traitement consiste en de fortes doses de corticostéroïdes combinées à des plasmaphérèses (ou immunoabsorptions [IA]), administrées/réalisées le plus rapidement possible. Les corticostéroïdes sont administrés en IV à fortes doses (en général 1g de méthylprednisolone quotidiennement) pendant plusieurs jours.

Le traitement IV est parfois relayé per os par de la prednisolone 1 mg / kg pendant plusieurs semaines avec une baisse progressive des doses.

La réalisation de PLEX (ou IA) permet la clairance des IgG dirigées contre l'AQP4 et améliorerait le pronostic fonctionnel des poussées de NMOSD. (28) Dans cette maladie, où le handicap est la conséquence directe des poussées, il apparaît primordial de débiter précocement le traitement de la poussée. Ainsi, face à un premier épisode démyélinisant suspect de NMOSD, les cliniciens sont amenés à réaliser des PLEX avant tout résultat d'Ac anti-AQP4.

Le bilan d'imagerie et la clinique ont alors une importance capitale pour l'évocation du diagnostic et la prise en charge thérapeutique urgente des patients.

Si cela n'a pas été démontré pour la SEP, dans la NMOSD l'initiation du traitement doit être la plus rapide possible. En effet, il a été démontré que l'initiation précoce des corticoïdes et probablement aussi des PLEX diminuait le risque de séquelles. (29) En l'absence de plasmaphérèse un traitement par immunoglobulines polyvalentes (Ig IV) peut être envisagé. (30)

1.6.2 Traitement de fond

Sans traitement, les séquelles visuelles et motrices peuvent être majeures, avec un tiers de décès à 5 ans. (2)

La mise en place d'un traitement de fond par immunosuppresseurs est donc essentielle, dès la première poussée, pour prévenir la survenue d'autres poussées.

Les immunosuppresseurs de première intention les plus utilisés sont le mycophenolate mofetil et l'azathioprine.

Le mycophenolate mofetil est contre-indiqué durant la grossesse, l'azathioprine est ainsi habituellement prescrit chez les femmes en période d'activité génitale.

La prednisolone orale (5 – 10 mg) est parfois associée pour couvrir la période initiale avant efficacité des immunosuppresseurs.

Différents immunosuppresseurs peuvent être utilisés en tant que traitement de fond dans la NMOSD, comme les anti-CD20 (rituximab principalement), les anti-R-IL6 (tocilizumab par exemple), les anti-CD19 (inebilizumab), les anti-complément (eculizumab, ravulizumab) le méthotrexate, le cyclophosphamide, la mitoxantrone, le tacrolimus, et la ciclosporine. (22)

2 MOGAD

2.1 Présentation et historique

La maladie associée aux anticorps anti-MOG (ou MOGAD Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease) est une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central de découverte récente, évoluant comme la NMOSD sous forme de poussées monophasiques ou récurrentes.

Des critères diagnostiques récents ont été proposés pour en affiner le diagnostic et individualiser la MOGAD parmi les diagnostics différentiels que sont la NMOSD et la SEP, principalement. (31)

Une première individualisation de l'anticorps anti-MOG aurait eu lieu dans les années 1980, lors d'une étude expérimentale réalisée sur des cochons, alors considéré comme un probable acteur ayant un rôle dans la survenue d'encéphalomyélites auto-immunes. (32)

En 2003, les anticorps IgM anti-MOG ont été proposés comme marqueur pouvant prédire l'évolution d'un syndrome cliniquement isolé vers une SEP. (33)

Néanmoins, les différentes études réalisées par la suite ont montré l'absence de spécificité de ces anticorps avec la SEP, puisque des associations ont été découvertes avec d'autres pathologies démyélinisantes du SNC.

En 2007, un test d'anticorps IgG anti-MOG dans sa forme non dénaturée tridimensionnelle se révèle positif dans des tableaux d'ADEM ou de NORB, mais négatif chez les patients atteints de SEP. (34)

D'autres études ont confirmé cette découverte, associée à certains patterns d'atteinte lésionnelle en IRM, en faveur d'une nouvelle entité pathologique nommée MOGAD. Un certain nombre de patients « étiquetés » NMOSD séronégatifs se sont ainsi révélés être des MOGAD.

2.2 Physiopathologie

La protéine MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) est une protéine exprimée exclusivement au sein du SNC. Elle représente une composante minoritaire de la gaine de myéline.

L'atteinte liée aux anticorps prédomine ainsi sur la myéline avec une démyélinisation péri-veineuse et confluyente de la substance blanche avec dépôts de complément et préservation axonale partielle. (35)

L'infiltrat lymphocytaire est constitué essentiellement de lymphocytes T CD4+ contrairement aux lymphocytes T CD8+ dans la SEP.

L'anatomopathologie de la MOGAD est très proche de celle de l'ADEM, souvent elle-même associée aux anticorps IgG anti-MOG.

2.3 Epidémiologie

2.3.1 Prévalence et incidence

La prévalence de cette pathologie de description récente est encore mal connue.

L'incidence est estimée à 1,6 / million personnes-années, sans prépondérance ethnique particulière encore notée. (10) La MOGAD semble de survenue plus fréquente que la NMOSD.

2.3.2 Âge et sex ratio

L'âge moyen du début de la maladie reste variable selon la proportion d'enfants ou d'adultes dans les cohortes, mais il existe une prépondérance pédiatrique de la pathologie en comparaison à la NMOSD. La MOGAD semble cependant plus fréquente chez l'adulte.

Le sex ratio (F :M) est de 1 :1, contrairement à la NMOSD (8 :1) et la SEP (3 :1). (10)

2.4 Pronostic

Le pronostic est variable selon les études. (36,37)

Il semble meilleur que dans la NMOSD avec un handicap moteur moins fréquent, sans doute en lien avec la moindre fréquence des myélites transverses.

Il existe un handicap visuel résiduel chez les patients ayant fait une poussée de névrite optique. La dysfonction érectile séquellaire était plus fréquente que le handicap moteur. Les troubles cognitifs seraient associés aux formes ADEM de MOGAD. (37)

2.5 Critères diagnostiques

Des critères diagnostiques récents ont été proposés par un PANEL international :

(31)

Diagnosis of MOGAD (requires fulfilment of A, B, and C)			
(A) Core clinical demyelinating event	Optic neuritis* Myelitis† ADEM‡ Cerebral monofocal or polyfocal deficits§ Brainstem or cerebellar deficits¶ Cerebral cortical encephalitis often with seizures		
(B) Positive MOG-IgG test	Cell-based assay: serum**	Clear positive††	No additional supporting features required
		Low positive‡‡	• AQP4-IgG seronegative AND • ≥1 supporting clinical or MRI feature
		Positive without reported titre	
		Negative but CSF positive§§	
Supporting clinical or MRI features	Optic neuritis	• Bilateral simultaneous clinical involvement • Longitudinal optic nerve involvement (> 50% length of the optic nerve) • Perineural optic sheath enhancement • Optic disc oedema	
	Myelitis	• Longitudinally extensive myelitis • Central cord lesion or H-sign • Conus lesion	
	Brain, brainstem, or cerebral syndrome	• Multiple ill-defined T2 hyperintense lesions in supratentorial and often infratentorial white matter • Deep grey matter involvement • Ill-defined T2-hyperintensity involving pons, middle cerebellar peduncle, or medulla • Cortical lesion with or without lesional and overlying meningeal enhancement	
(C) Exclusion of better diagnoses including multiple sclerosis¶¶¶			

1. **Poussée aiguë démyélinisante (core clinical demyelinating event) :**

- Névrite optique
- Myélite
- ADEM (encéphalomyélite aiguë disséminée)
- Déficit neurologique focal ou multifocal
- Déficit cérébelleux ou du tronc cérébral
- Encéphalite corticale cérébrale souvent associée à une épilepsie (FLAMES en IRM)

2. **Anticorps anti-MOG :**

Ceux-ci doivent être fortement positifs.

Dans le cas contraire, un ensemble de critères cliniques et/ou radiologiques permettront de conforter le diagnostic.

Il s'agit de critères concernant le nerf optique, la moelle épinière ou l'encéphale.

Nerf optique :

- Atteinte bilatérale clinique simultanée
- Atteinte d'un nerf optique > 50% de sa longueur en IRM
- Périnévrite
- Œdème papillaire

Moelle épinière :

- Myélite transverse longitudinale (hauteur > 3 corps vertébraux)
- « Central cord lesion » ou « H sign » : Atteinte isolée de la substance grise du cordon médullaire
- Atteinte du cône terminal

Encéphale :

- Multiples hypersignaux T2 mal limités sus et souvent sous-tentoriels de la substance blanche
- Atteinte des noyaux gris centraux
- Hypersignaux T2 mal limités du pont, du pédoncule cérébelleux moyen ou de la moelle allongée
- Lésion corticale avec ou sans rehaussement lésionnel ou méningé

3. Exclusion des autres diagnostics, y compris de la sclérose en plaques

2.5.1 Clinique

Chez l'adulte, **la NORB** bilatérale, synchrone ou asynchrone, est la présentation clinique classique des MOGAD. Une atteinte unilatérale est plus fréquente mais moins spécifique. Le déficit visuel est souvent sévère durant la poussée, mais plutôt de bonne récupération. (38) Des séquelles et une atrophie rétinienne semblent néanmoins possibles et pourraient être comparables à ce qui est observé dans la NMOSD. (39)

Dans la population pédiatrique, la présentation sous forme d'**ADEM** est la présentation la plus fréquente, suivie de la NORB bilatérale puis unilatérale. L'ADEM existe également chez l'adulte mais est bien plus rare (2%). (40)

Cliniquement, l'ADEM est responsable d'un tableau d'encéphalite pouvant se traduire par de la fièvre, des déficits neurologiques focaux, des convulsions, des troubles de la conscience allant parfois jusqu'au coma. (41)

L'atteinte liée à l'ADEM peut nécessiter une assistance respiratoire dans 3% des cas. (38)

La myélite transverse est moins fréquente, associant des symptômes moteurs, sensitifs et vésico-sphinctériens.

Les présentations analogues à celles de la NMOSD associant névrite bilatérale et myélite transverse simultanées sont plus rares.

Plus de la moitié des patients présentent des symptômes prodromiques à type de syndrome pseudo-grippal ou céphalées dans les jours précédant le début de la maladie, laissant suspecter une atteinte méningée. (42)

2.5.2 Biologie : anticorps anti-MOG

Il existe plusieurs méthodes et tests de détection des anticorps anti-MOG.

Les tests les plus fiables sont les tests sur les cellules vivantes « live-cell based assay », présentant de meilleures performances que les tests sur cellules fixées « fixed cell based-assay ».

La détection se réalise notamment par cytométrie de flux ou par immunofluorescence indirecte avec un Ac dirigé contre les IgG anti-MOG, associé à un fluorophore, avec quantification visuelle. (43)

La spécificité est estimée à 98 – 100%, la sensibilité est mal connue (avoisinant les 23 – 28 % dans une publication).

Il semble donc nécessaire de répéter les tests en cas de suspicion de MOGAD avec test négatif.

La VPP est estimée à 80 – 100% et la VPN à 79 – 80%. (43)

Le dosage des anticorps anti-MOG doit être réservé aux suspicions de MOGAD, après exclusion des autres pathologies démyélinisantes du système nerveux central, en raison d'un risque de faux positif. En effet, ceux-ci peuvent être également positifs en cas de SEP ou de NMOSD. Ils sont exceptionnellement positifs en l'absence de pathologie.

Il existe souvent une régression des anticorps anti-MOG après la poussée, leur persistance serait associée à un risque de récurrence. (38)

La ponction lombaire retrouve fréquemment une pleiocytose lymphocytaire, avec hyperprotéinorachie dans seulement $\frac{1}{3}$ des cas. Les bandes oligoclonales sont rares. Dans $\frac{1}{4}$ des cas la ponction lombaire est normale. (40)

2.5.3 IRM

Les lésions en IRM de la MOGAD sont très polymorphes en comparaison aux autres maladies démyélinisantes du système nerveux central.

La particularité de ces lésions est la tendance à la régression complète après la poussée, avec une normalisation de l'IRM dans plus de la moitié des cas, différence majeure avec la NMOSD ou la sclérose en plaques. (44)

Protocole : Le protocole est le même que celui décrit pour la NMOSD (cf. supra).

Imagerie :

- **Nerfs optiques :**

La NORB se caractérise par une lésion extensive (> 50 % de la longueur du nerf) en hypersignal T2 / FLAIR avec souvent une prise de contraste, généralement sans atteinte du chiasma. Une atteinte bilatérale des nerfs optiques sans extension chiasmatique est évocatrice de MOGAD.

Un rehaussement périneural en rapport avec une périnévrite optique est présent chez 50 % des patients (38) et est ainsi évocateur mais non spécifique de MOGAD. Une périnévrite peut être idiopathique, liée à une granulomatose ou à une autre pathologie auto-immune, infectieuse, etc...

- **Encéphale :**

ADEM : Grandes lésions en hypersignal T2 / FLAIR « floconneuses » aux limites floues, de la substance blanche, du cortex ou des noyaux gris centraux. Une atteinte bilatérale thalamique est classique. Lorsque la prise de contraste est présente, celle-ci est non spécifique (rehaussement annulaire peu fréquent). (38)

Tronc cérébral : Une atteinte du pont ou des pédoncules cérébelleux moyens est en faveur d'une MOGAD plutôt qu'une NMOSD tandis que l'atteinte de la moelle allongée ou de l'area postrema oriente vers une NMOSD. (45)

Méningite aseptique : Une méningite aseptique avec rehaussement leptoméningé peut être le premier signe d'entrée dans la pathologie, suivie ensuite de lésions démyélinisantes. Cette description récente pourrait expliquer les céphalées chez certains patients en début de maladie. Une méningite aseptique doit faire considérer le dosage des anticorps anti-MOG. (46)

FLAMES (Fluid Attenuated inversion recovery (FLAIR) hyperintense lesions in anti-MOG associated Encephalitis with Seizures) : Nouvelle entité clinico-radiologique associant épilepsie et hypersignaux FLAIR corticaux, parfois associée à de la fièvre et des céphalées. Ces anomalies de signal corticales peuvent s'associer à une restriction de diffusion et une hyperperfusion.

Cette hyperperfusion se traduit par un hypersignal ASL (Arterial Spin Labeling), un hypersignal SWI au sein des vaisseaux en rapport avec la baisse d'extraction en oxygène, et une vascularisation majorée sur les séquences vasculaires. Un rehaussement leptoméningé locorégional est souvent présent. (47)

- **Moelle épinière :**

La myélite transverse extensive dont la hauteur est > 3 corps vertébraux correspond à l'atteinte typique de la MOGAD, mais des lésions plus courtes peuvent coexister ; ce qui est moins classique dans la NMOSD. (38) Une atteinte isolée centro-médullaire de la substance grise médullaire donnant un aspect de « H-sign » dans le plan axial est très évocatrice de MOGAD, sans en être pathognomonique (retrouvée dans d'autres myélites).

Une atteinte du cône terminal est plus fréquente que dans la NMOSD. (42)

Dans le plan sagittal, une atteinte limitée antérieure du cordon médullaire a également été décrite « ventral sagittal line ». (38)

2.6 Traitement

2.6.1 Poussée

Le traitement de la poussée aiguë est le même traitement que dans d'autres pathologies démyélinisantes comme la NMOSD, à savoir de fortes doses de méthylprednisolone IV associées ou non à des échanges plasmatiques, en fonction de la sévérité. Les PLEX sont pratiquées mais il n'a pas encore été démontré de façon formelle leur efficacité. Ces dernières sont pratiquées comme sur le modèle de la NMOSD où la pathologie semble médiée par un facteur humoral.

2.6.2 Traitement de fond

L'initiation d'un traitement de fond immunosuppresseur doit être précautionneusement évaluée, étant donné la fréquence des formes monophasiques (40 – 50 %) et la bonne récupération après les poussées.

Plusieurs études ont suggéré une réduction du risque de récurrence sous Ig IV, meilleure que sous immunosuppresseurs tels que le rituximab, l'azathioprine ou le mycophénolate mofetil. (48,49)

Ceux-ci sont donc à considérer en seconde intention, au même titre que les anti-R-IL6 (tocilizumab), anti-CD19 (inebilizumab) ou anti-CD20 humanisé (ocrelizumab).

Des essais thérapeutiques sont en cours afin d'évaluer l'intérêt de ces traitements immunosuppresseurs dans la prévention du risque de récurrence clinique (poussées) et de survenue de handicap.

3 Lésions asymptomatiques dans la NMOSD et la MOGAD

Au contraire de la SEP, il était admis que la NMOSD était une maladie à poussées et ne se manifestait pas par une atteinte chronique démyélinisante cumulative. Des lésions asymptomatiques n'étaient pas attendues.

Cette notion a été récemment remise en question avec la mise en évidence de lésions asymptomatiques essentiellement visualisées en IRM en période de poussée (en dehors de la topographie symptomatique), mais aussi à distance des poussées. De même, la mise en évidence ou l'apparition au cours du suivi de lésions asymptomatiques dans la MOGAD a été rapportée. Tout comme la NMOSD, il semble que ces lésions silencieuses ne soient que rarement observées (3% dans une étude multicentrique). (38)

Les études de cohortes s'intéressant à ces lésions silencieuses au cours de la NMOSD et de la MOGAD restent peu nombreuses. Il est ainsi possible que toutes les topographies / caractéristiques de lésions asymptomatiques n'aient pas encore été décrites. Par ailleurs, on ne connaît pas à l'heure actuelle la valeur diagnostique et pronostique de ces lésions asymptomatiques.

Dans ce travail de thèse, nous procéderons à une analyse radiologique des IRM de patients NMOSD et MOGAD suivis au sein du CHU de Lille et du GHICL afin de mieux caractériser les lésions symptomatiques et asymptomatiques survenant au cours de ces deux affections.

Matériels et Méthodes

Notre travail de thèse est une étude rétrospective analysant les IRM réalisées au CHU de Lille et aux CH de Saint Philibert et Saint-Vincent chez des patients atteints de NMOSD ou de MOGAD.

La non-opposition des patients à l'utilisation de leur dossier médical dont IRM (CHU Lille – MISSYVV [DEC22-140 ; <https://www.chu-lille.fr/rgpd-recherche>] et OFSEP ; GHICL – OFSEP) a été obtenue pour chaque patient inclus dans notre étude.

Les patients qui présentaient des anticorps anti-AQP4 ou anti-MOG et qui remplissaient les critères diagnostiques de SEP ont été exclus.

Les patients suspects de NMOSD ne remplissant pas complètement les critères de Wingerchuk 2015 ont également été exclus. Tout patient NMOSD séronégatif pour lequel un diagnostic différentiel (pathologie inflammatoire systémique, métabolique, génétique), pouvant expliquer la totalité de la symptomatologie, était établi au cours du suivi, était exclu.

Nous avons collecté les données épidémiologiques et cliniques suivantes : âge au début de la maladie, durée de suivi, survenue de poussées et leur localisation encéphalique/médullaire/optique, le caractère symptomatique ou non des lésions ainsi que leurs caractéristiques et topographie en IRM.

Tous les examens IRM disponibles sur le PACS des deux institutions ont été analysés.

Ces examens ont été réalisés sur une IRM 1.5T ou 3T, en urgence au cours d'une poussée, au décours d'une poussée pendant l'hospitalisation ou dans le cadre du suivi à distance d'une poussée.

Les protocoles variaient en fonction de l'indication, du centre où l'examen a été réalisé et du choix du radiologue. Ils comportaient au minimum sur l'encéphale et les nerfs optiques une séquence FLAIR et une séquence T1 après injection de gadolinium, sur la moelle épinière une séquence T2 / STIR et T1 après injection de gadolinium.

Les périodes de poussées étaient recueillies pour chaque patient à travers le dossier médical, et dans l'indication des examens réalisés.

Nous avons défini les IRM per-poussée comme toute IRM réalisée pendant une poussée ou dans les trois mois suivant le début de la symptomatologie.

Nous avons défini les IRM hors poussée comme toute IRM réalisée au-delà des trois mois suivant une poussée clinique.

Pour chaque IRM, nous avons relevé la présence ou non des points suivants :

- Contemporaine d'une poussée ou non (cérébrale, médullaire, nerf optique)
- Exploration des nerfs optiques, de la moelle épinière et/ou de l'encéphale
- Nerfs optiques : topographie, prise de contraste, périnévrite, le caractère symptomatique, l'apparition d'une lésion symptomatique ou non symptomatique, et l'évolution des lésions asymptomatiques
- Moelle épinière : topographie, transverse ou partielle (centrale/périphérique), BSL, hyposignal T1, prise de contraste, le caractère symptomatique, l'apparition d'une lésion symptomatique ou non symptomatique et l'évolution des lésions asymptomatiques

- Encéphale : périventriculaire latéral, T2 aspécifique, péri-V3, péri-V4 (area postrema), syndrome pseudo-tumoral (ADEM), faisceau cortico-spinal, noyaux gris centraux, prise de contraste péri-épendymaire ou leptoméningée, le caractère symptomatique, l'apparition d'une lésion symptomatique ou non symptomatique et l'évolution des lésions asymptomatiques

Résultats

1 Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 36 patients atteints de NMOSD et 30 patients atteints de MOGAD. 5 patients NMOSD étaient séronégatifs (14 %). Un total de 402 IRM a été analysé. 61 patients étaient suivis au CHU de Lille, 5 patients au GHICL (3 NMOSD et 2 MOGAD).

La durée moyenne de la maladie a été déterminée à partir de l'âge de la première poussée, celui-ci était toujours disponible dans les courriers du dossier médical des patients.

Dans la population NMOSD, l'âge moyen à la survenue de la première poussée était de 42 ans \pm 16 (médiane 39 [IQ 26 – 54]). Le sex ratio (F :H) était de 4,14. La durée moyenne de la maladie était de 12 ans \pm 8 (médiane 10 [IQ 4 – 16]).

Concernant les IRM disponibles sur les PACS pour notre travail, la durée moyenne de suivi était de 5 ans \pm 4 (médiane 4 [IQ 1 – 6]). Le nombre moyen d'IRM réalisées par patient était de 6 \pm 5 (médiane 4 [IQ 3 – 8]).

Trois patientes NMOSD étaient décédées au moment de notre étude.

Dans la population MOGAD, l'âge moyen à la survenue de la première poussée était de 29 ans \pm 17 (médiane 22 [IQ 16 – 46]). Le sex ratio (H :F) était de 1,7. La durée moyenne de la maladie était de 7 ans \pm 6 (médiane 7 [IQ 3 – 9]).

Concernant les IRM disponibles sur les PACS pour notre travail, la durée moyenne de suivi était de 4 ans \pm 4,3 (médiane 2,5 [IQ 1 – 8]). Le nombre moyen d'IRM réalisées par patient était de 4,7 \pm 3,7 (médiane 5 [IQ 2 – 7]).

Fig. 1. Caractéristiques de la population

	NMOSD	MOGAD
Nombre de patients inclus	36	30
Sex ratio	4,14 (F :H)	1,7 (H :F)
Âge moyen au diagnostic (ans)	42 ± 16 [26 – 54]	29 ± 17 [16 – 46]
Durée moyenne de la maladie (ans)	12 ± 8 [4 – 16]	7 ± 6 [3 – 9]
Durée moyenne de suivi (ans)	5 ± 4 [1 – 6]	4 ± 4,3 [1 – 8]
Nombre moyen d'IRM par patient	6 ± 5 [3 – 8]	4,7 ± 3,7 [2 – 7]

2 NMOSD

2.1 Lésions symptomatiques (per-poussée)

Nous disposons d'une IRM per-poussée sur le PACS chez 26 patients NMOSD, nous permettant d'identifier la présence de lésions symptomatiques. Chez dix patients les IRM disponibles correspondaient au suivi sans poussée. Les IRM per-poussée n'étaient plus disponibles pour ces patients suivis de longue date, ou initialement dans un autre centre.

Parmi ces 26 patients, 23 ont bénéficié d'une exploration de l'encéphale, 22 des nerfs optiques, 22 du cordon médullaire.

Encéphale : 21 patients présentaient des anomalies de signal encéphaliques (91 %) dont 5 atteintes symptomatiques (24 %).

- 5 atteintes de l'area postrema, essentiellement caractérisées par des vomissements incoercibles parfois associés à des hoquets, considérées chez une patiente initialement comme un tableau de gastro-entérite, avec souvent une latence diagnostique. Une patiente présentait une atteinte pseudo-tumorale (ADEM) sus et sous-tentorielle contemporaine de son atteinte de l'area postrema

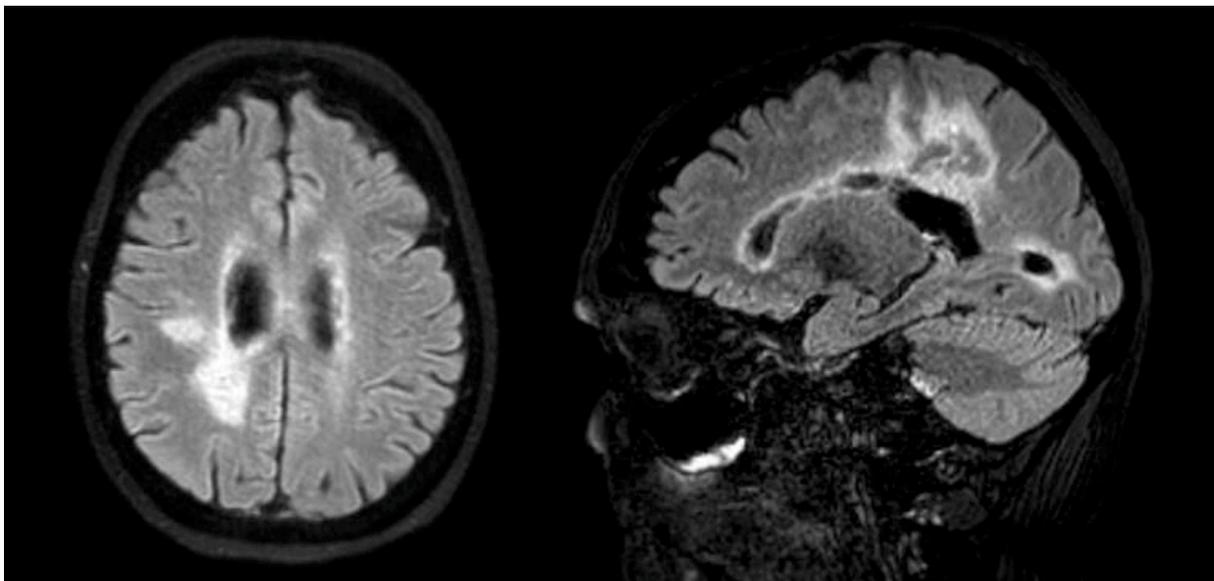


Fig. 2. ADEM au cours d'une poussée de NMOSD. Atteinte pseudo-tumorale chez une patiente de 69 ans au cours d'une poussée de NMOSD associée à un hypersignal linéaire épais péri-épendymaire. Evolution sur les contrôles IRM vers une cavitation des lésions pseudo-tumorales.

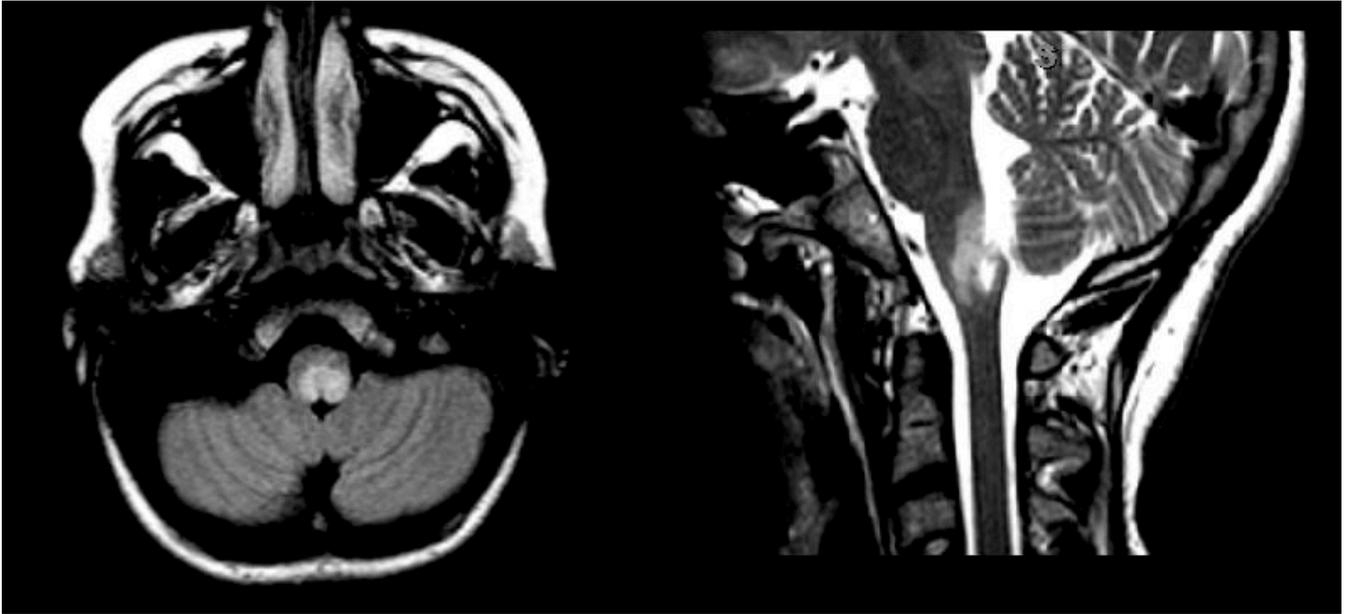


Fig. 3. Atteinte de l'area postrema au cours d'une poussée de NMOSD. Lésion symptomatique chez une patiente de 14 ans, en hypersignal FLAIR bulbaire étendue au plancher du 4^e ventricule, plus marqué au niveau de l'area postrema, semblable aux BSL médullaires.

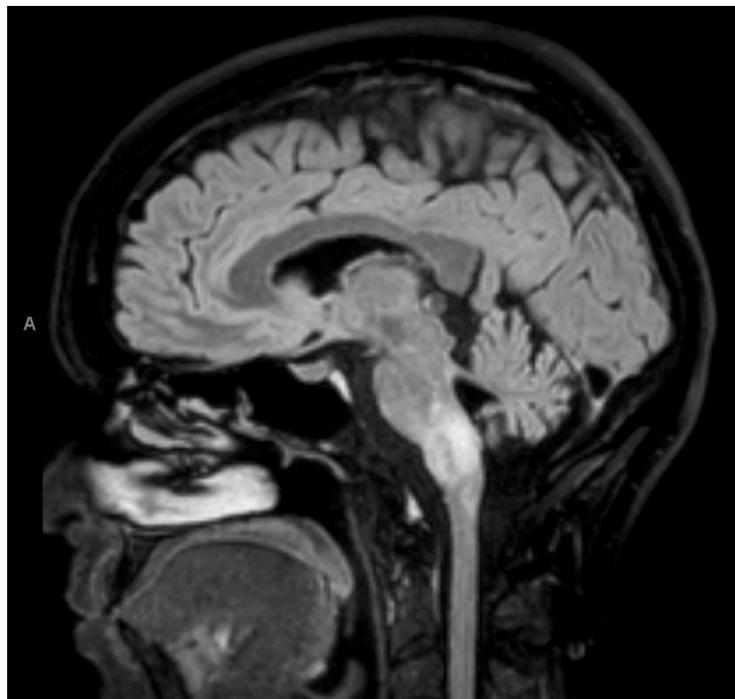


Fig. 4. Lésion de l'area postrema chez une autre patiente atteinte de NMOSD. Hypersignal FLAIR bulbaire atteignant le plancher du 4^e ventricule.

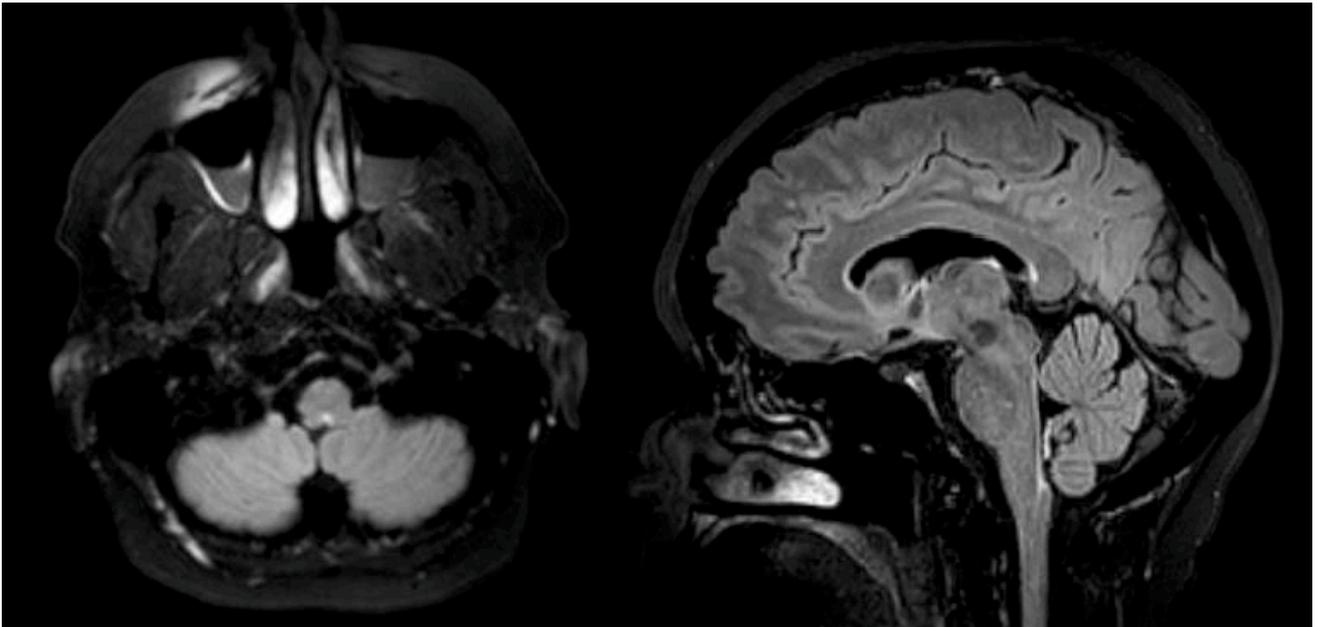


Fig. 5. Atteinte minime de l'area postrema au cours d'une NMOSD. Minime hypersignal FLAIR bulbaire latéralisé à gauche, symptomatique.

Nerfs optiques : 12 patients présentaient des lésions des nerfs optiques (55 %), toutes symptomatiques. 2 patients présentaient une atteinte bilatérale des nerfs optiques (17 %).

- Atteinte extensive : 11 / 12 (92 %)
- Orbitaire antérieure : 9 / 12 (75 %)
- Orbitaire postérieure : 12 / 12 (100 %)
- Canalaire : 9 / 12 (75 %)
- Pré-chiasmatique : 6 / 12 (50 %)
- Chiasmatique : 4 / 12 (33 %)
- Tractus optique : 0
- Prise de contraste : 8 / 12 (67 %)
- Périnévrite : 1 / 12 (8 %)

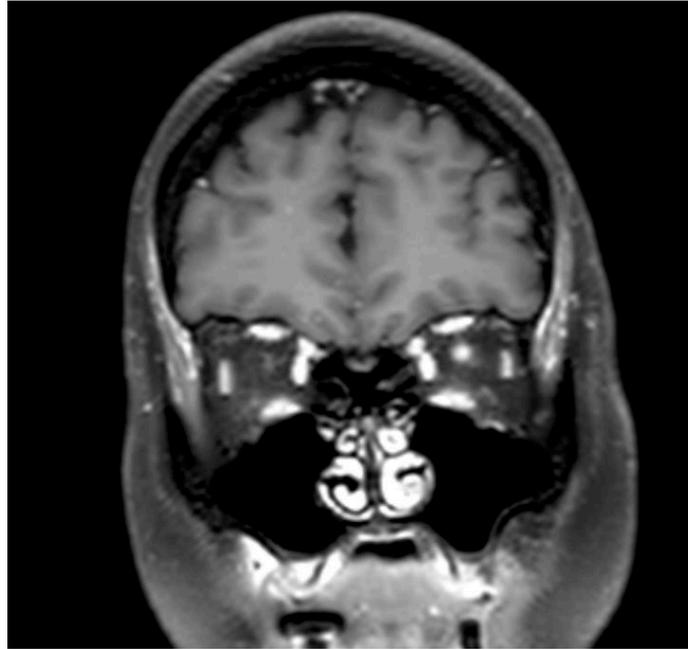


Fig. 6. Névrite optique rétro-bulbaire gauche symptomatique lors d'une poussée de NMOSD.

Prise de contraste intense du nerf optique gauche, sans infiltration de la graisse orbitaire ou prise de contraste de la gaine.

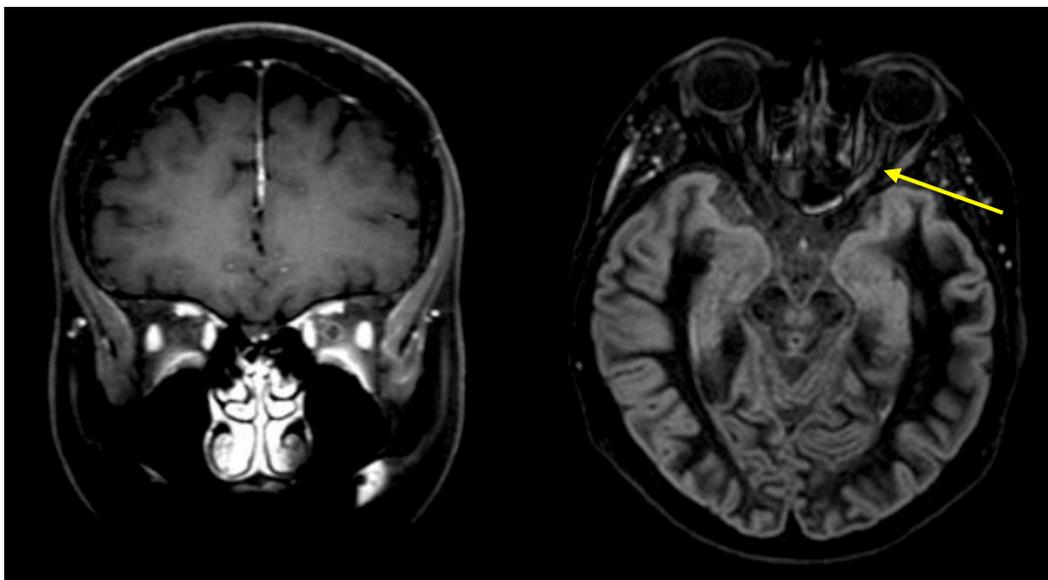


Fig. 7. Rare cas de poussée visuelle révélant une périnévrite gauche au cours d'une

NMOSD. Prise de contraste de la gaine du nerf optique gauche lors d'une poussée de NMOSD en rapport avec une périnévrite aiguë. Absence de prise de contraste du nerf optique mais présence d'un hypersignal DIR dans sa portion orbitaire et canalaire (flèche jaune).

Moelle épinière : 16 patients présentaient une atteinte du cordon médullaire (73%), toutes symptomatiques.

- Cervicale : 10 / 16 (63 %)
- Dorsale : 11 / 16 (69 %)
- Lombaire : 3 / 16 (19 %)
- Transverse : 11 / 16 (69 %)
- BSL : 7 / 16 (44 %)
- Hyposignal T1 : 13 / 16 (81 %)
- Prise de contraste : 12 / 16 (75 %)



Fig. 8. Myélite transverse extensive. Hypersignal T2 extensif (> 3 corps vertébraux) du cordon médullaire, sans composante d'allure kystique.



Fig. 9. « Bright Spotty Lesions ». Exemples de myélites transverses avec « Bright Spotty Lesion » chez deux patientes différentes. Hypersignal liquidien « kystique » au sein d'une lésion en hypersignal T2.

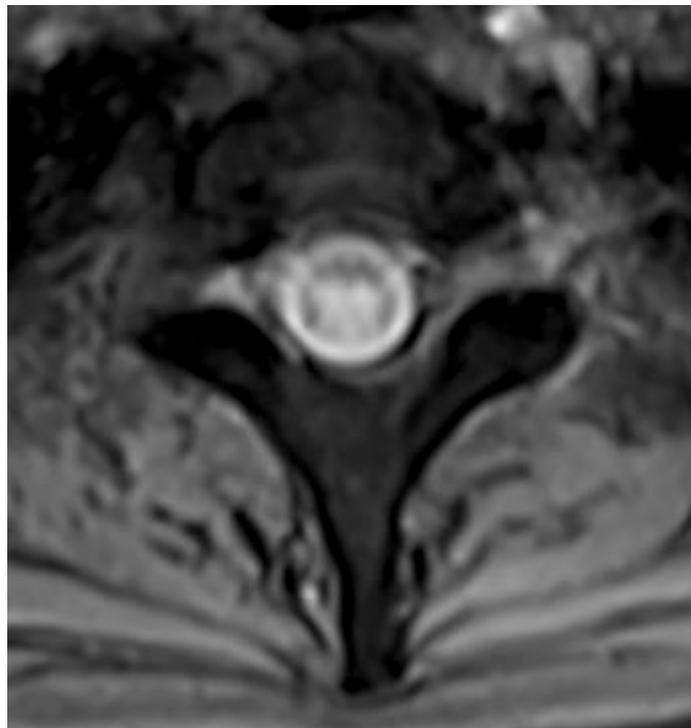


Fig. 10. Myélite centro-médullaire au cours d'une poussée de NMOSD. Hypersignal T2 centro-médullaire épargnant la périphérie du cordon médullaire.

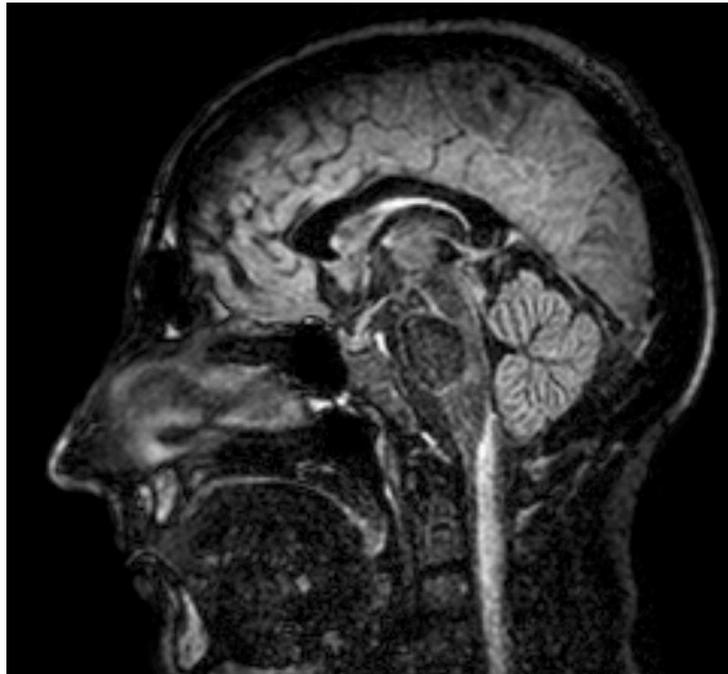


Fig. 11. Myélite extensive à prédominance péri-épendymaire.

2.2 Lésions asymptomatiques

2.2.1 Per-poussée

Encéphale :

Sept patients présentaient des lésions encéphaliques asymptomatiques per-poussée. Il s'agissait de la première poussée sans IRM préalable chez 2 patients (apparition en comparaison aux IRM précédentes chez 5 patients).

- 4 anomalies de signal péri-épendymaires, toutes partiellement régressives, dont 2 contemporaines de lésions de l'area postrema symptomatiques
- 1 lésion des noyaux gris centraux (tête du noyau caudé bilatérale), disparue sur l'IRM de contrôle
- 1 lésion aspécifique de la substance blanche notamment un hypersignal FLAIR du centre semi-ovale droit apparu, persistant sur les contrôles
- 1 atteinte punctiforme occipitale bilatérale dont une lésion avec prise de contraste, contemporaine d'une poussée médullaire, persistante

Les 11 autres patients présentant des anomalies de signal encéphaliques correspondaient à des patients présentant des hypersignaux T2 punctiformes aspécifiques, non apparus.

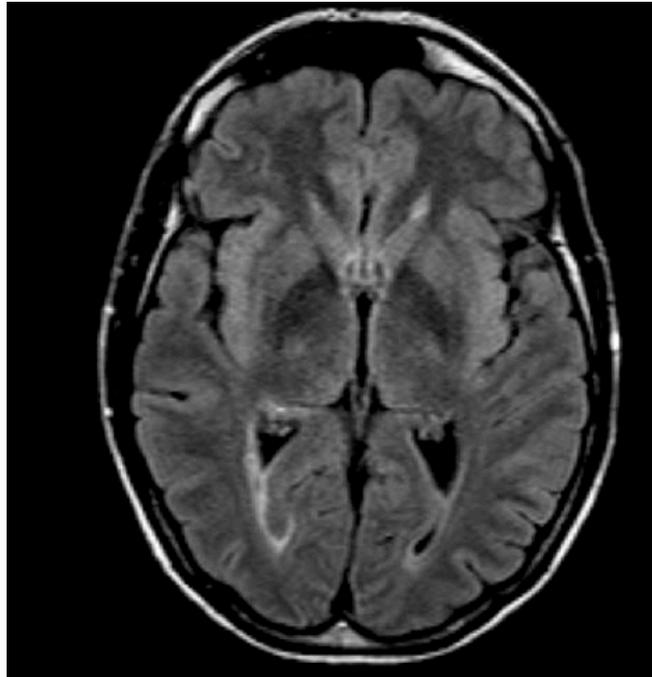


Fig. 12. Hypersignal FLAIR péri-épendymaire des cornes occipitales prédominant à droite.

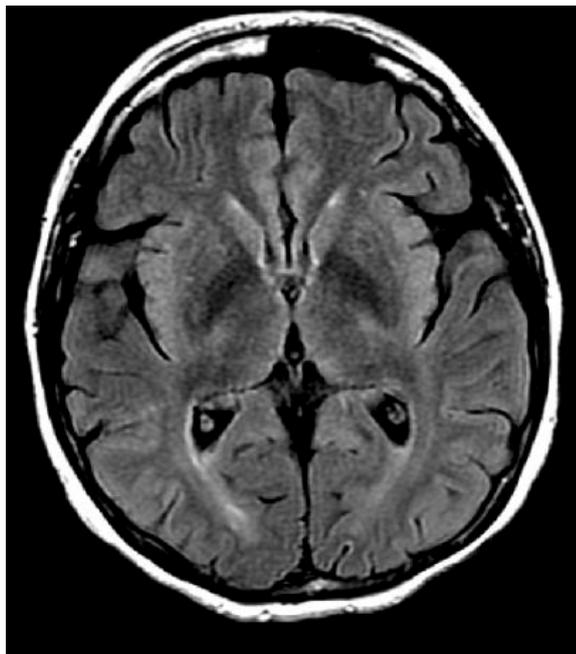


Fig. 13. Autre exemple d'hypersignal FLAIR péri-épendymaire des cornes occipitales.

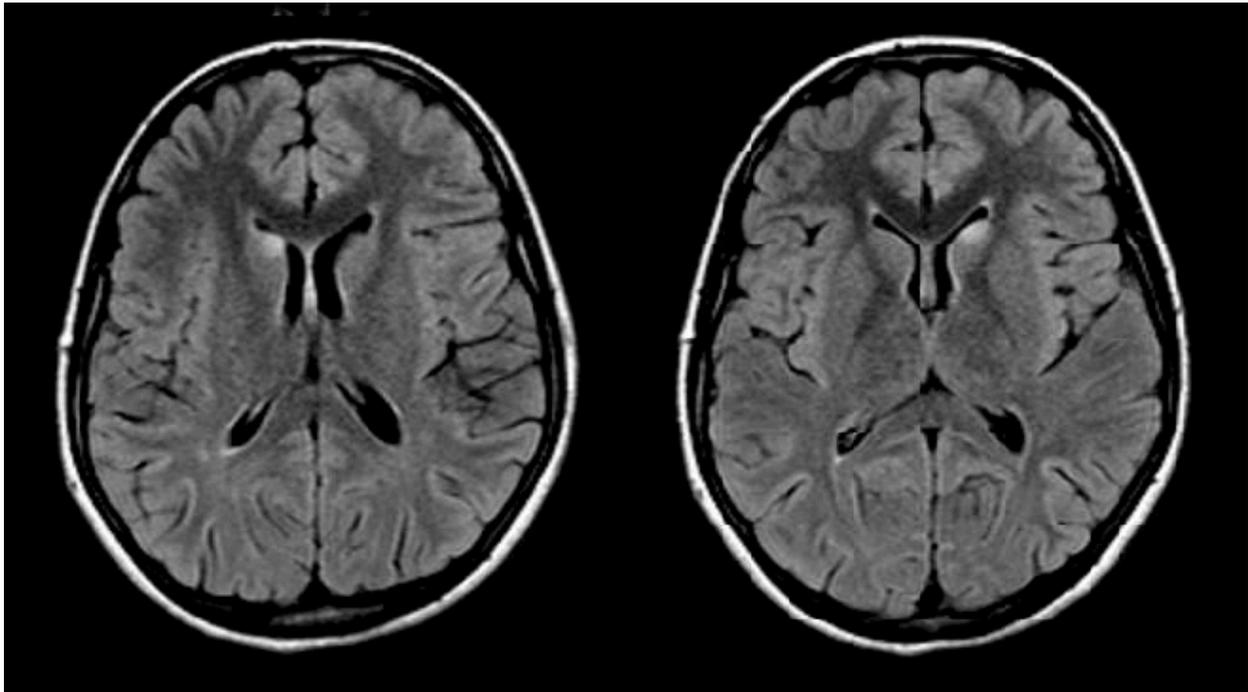


Fig. 14. Hypersignaux FLAIR silencieux des têtes des noyaux caudés per-poussée de myélite, chez une patiente de 17 ans. Disparition sur les contrôles IRM suivants.

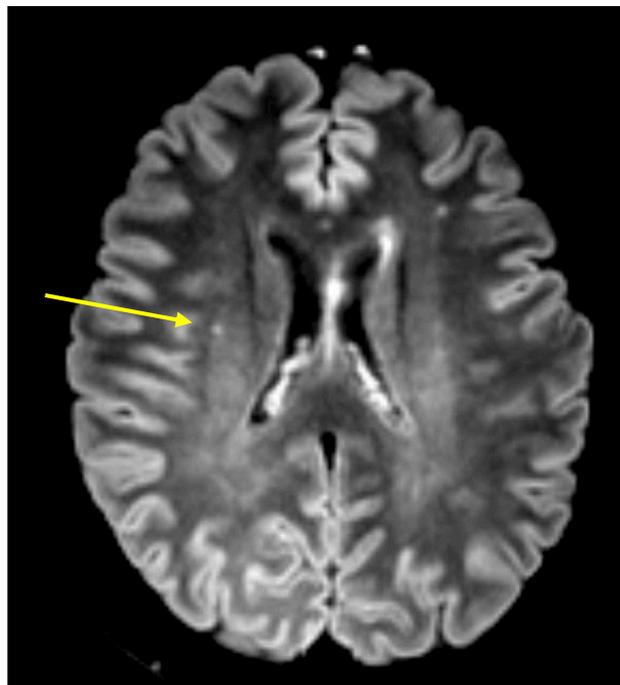


Fig. 15. Apparition per-poussée d'un hypersignal FLAIR punctiforme aspécifique du centre-semi-ovale droit (flèche jaune). Celui-ci n'était pas présent sur les IRM précédentes. D'autres hypersignaux FLAIR aspécifiques de la substance blanche sont visibles sur cette coupe, déjà connus. Le caractère aspécifique oriente peu vers une atteinte inflammatoire.

Nerfs optiques :

Aucune lésion asymptomatique des nerfs optiques n'était identifiée au cours d'une poussée visuelle controlatérale (en cas d'atteinte unilatérale) ou d'une poussée non visuelle.

Moelle épinière :

Aucune lésion asymptomatique médullaire n'était identifiée au cours d'une poussée non médullaire.

2.2.2 Hors poussée

Les lésions observées sur les IRM réalisées hors poussée correspondaient essentiellement aux lésions séquellaires des poussées précédentes.

35 patients ont bénéficié d'une IRM hors poussée : 34 ont bénéficié d'une exploration de l'encéphale, 34 des nerfs optiques, et 34 du cordon médullaire.

Encéphale : 30 patients avec anomalies de signal encéphaliques (88 %).

- Périventriculaire latéral : 25 / 30 (83%)
- T2 aspécifique : 28 / 30 (93 %)
- Péri-V3 : 1 / 30 (3 %)
- Area postrema : 5 / 30 (17 %)
- ADEM : 1 / 30 (3 %)
- Faisceau cortico-spinal : 0
- Noyaux gris centraux : 0
- Prise de contraste péri-épendymaire : 0
- Prise de contraste leptoméningée : 0

Nerfs optiques : 18 patients avec anomalies de signal des nerfs optiques (53 %)

- Atteinte extensive : 17 / 18 (94 %)
- Orbitaire antérieure : 14 / 18 (78 %)
- Orbitaire postérieure : 17 / 18 (94 %)
- Canalaire : 14 / 18 (78 %)
- Pré-chiasmatique : 7 / 18 (39 %)
- Chiasmatique : 5 / 18 (28 %)
- Tractus optique : 0
- Prise de contraste : 3 / 18 (17 %)
- Périnévrite : 0

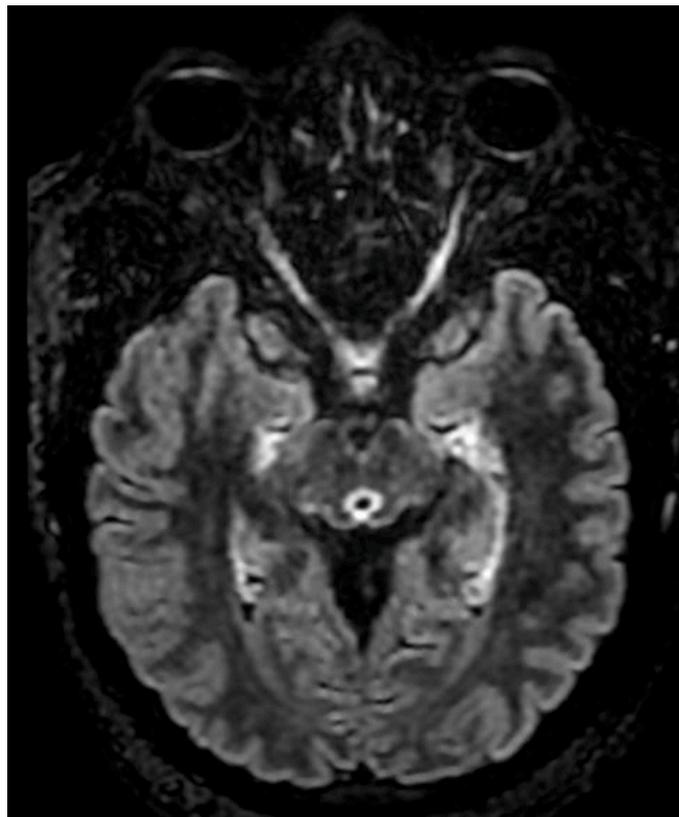


Fig. 16. Séquelle de NORB bilatérale. L'hypersignal FLAIR périaqueducal associé est très évocateur de NMOSD.

Moelle épinière : 19 patients avec anomalies de signal médullaire (56 %).

- Cervicale : 13 / 19 (68 %)
- Dorsale : 14 / 19 (74 %)
- Lominaire : 2 / 19 (11 %)
- Transverse : 9 / 19 (47 %)
- BSL : 3 / 19 (16 %)
- Hyposignal T1 : 9 / 19 (47 %)
- Prise de contraste : 4 / 19 (21 %)

A noter que les BSL ainsi que les prises de contrastes disparaissaient dans la quasi-totalité des cas sur les contrôles à distance des poussées (un patient avec BSL persistant et un patient avec prise de contraste médullaire persistante).

Sur les trois patients présentant une prise de contraste des nerfs optiques persistante hors poussée, deux régressaient partiellement sur un contrôle précoce, sous réserve de l'absence de contrôle dans les suites.

L'apparition de nouvelles lésions qualifiées de silencieuses hors poussée était rare (3 cas). Il s'agissait d'hypersignaux FLAIR punctiformes de la substance blanche encéphalique uniquement :

- Hémisphérique cérébelleux gauche
- Cingulaire, centre semi-ovale et pré-centrale
- Temporal moyen gauche

Ces lésions étaient stables dans deux cas et disparaissaient dans un cas (Fig. 17).

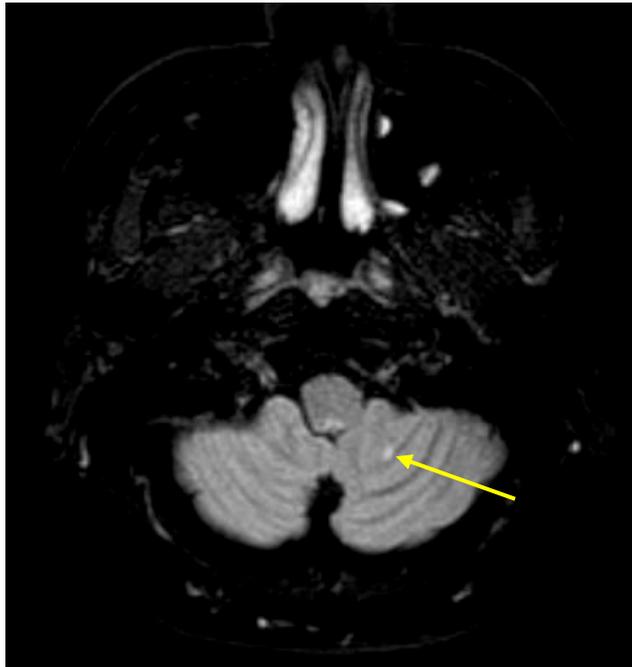


Fig. 17. Apparition hors poussée d'un hypersignal FLAIR punctiforme aspécifique hémisphérique cérébelleux gauche (flèche jaune) chez un patient atteint de NMOSD âgé de 46 ans. La disparition complète de cette anomalie de signal au contrôle IRM suivant n'était pas en faveur d'une origine vasculaire.

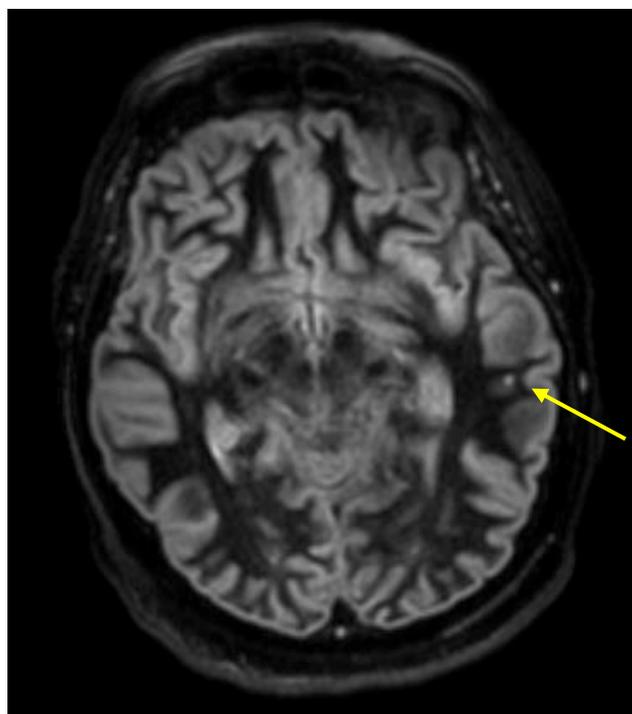


Fig. 18. Apparition d'un hypersignal DIR punctiforme temporal gauche aspécifique (flèche jaune) chez une patiente atteinte de NMOSD. Celui-ci est resté stable sur les suivis ultérieurs.

3 MOGAD

3.1 Lésions symptomatiques (per-poussée)

30 patients ont bénéficié d'une IRM per-poussée, 27 ont bénéficié d'une exploration de l'encéphale, 24 des nerfs optiques, 26 du cordon médullaire.

Encéphale : 14 patients présentaient des anomalies de signal encéphaliques (52 %) dont 4 symptomatiques (29 %).

- 2 ADEM : avec prise de contraste leptoméningée dans un cas (flou visuel et céphalées), et une atteinte sous-tentorielle associée à un hypersignal du nerf trijumeau et des paquets acoustico-faciaux dans l'autre cas (syndrome cérébelleux)
- 1 prise de contraste leptoméningée associée à un tableau clinique de céphalées
- 1 atteinte capsulo-lenticulaire et cérébelleuse avec prise de contraste (ataxie)

Les prises de contrastes leptoméningées prédominaient en postérieur (pariéto-occipital et occipital de la scissure calcarine).

Ces atteintes encéphaliques symptomatiques étaient complètement régressives.

Aucune FLAMES n'a été mise en évidence.

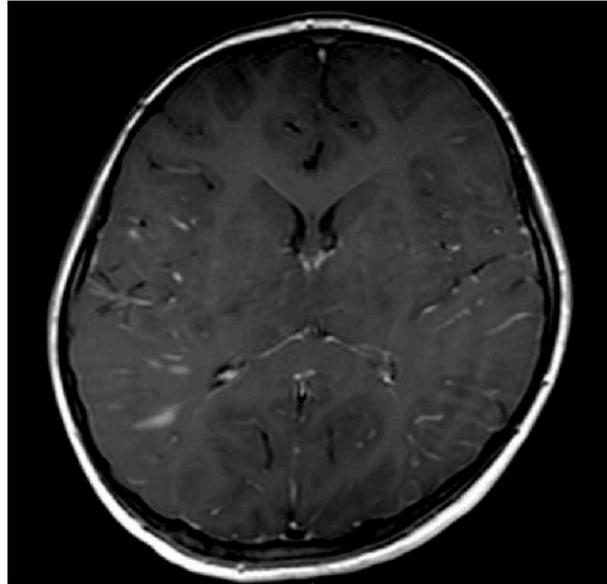


Fig. 19. Prise de contraste leptoméningée au cours d'une poussée de MOGAD chez un enfant de 9 ans présentant des céphalées. Il s'y associait un tableau d'ADEM.

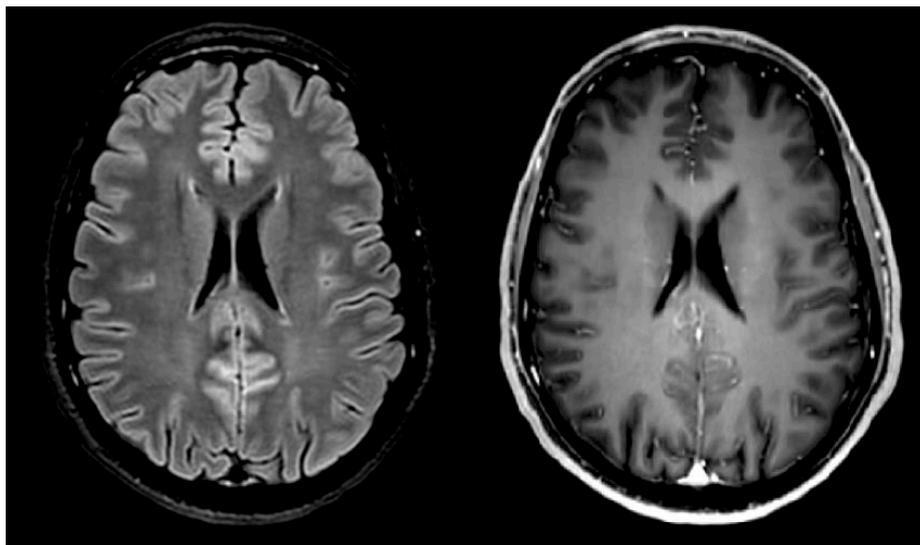


Fig. 20. Prise de contraste leptoméningée au cours d'une poussée de MOGAD. Prise de contraste leptoméningée calcarine bien visible sur la séquence FLAIR après injection de gadolinium. Ce patient de 30 ans était adressé aux urgences pour céphalées. Cette atteinte leptoméningée était précurseur d'une NORB droite apparue quelques jours plus tard. Persistance de cette prise de contraste sur l'IRM de contrôle à 1 mois, disparue ensuite à 6 mois de la névrite optique.

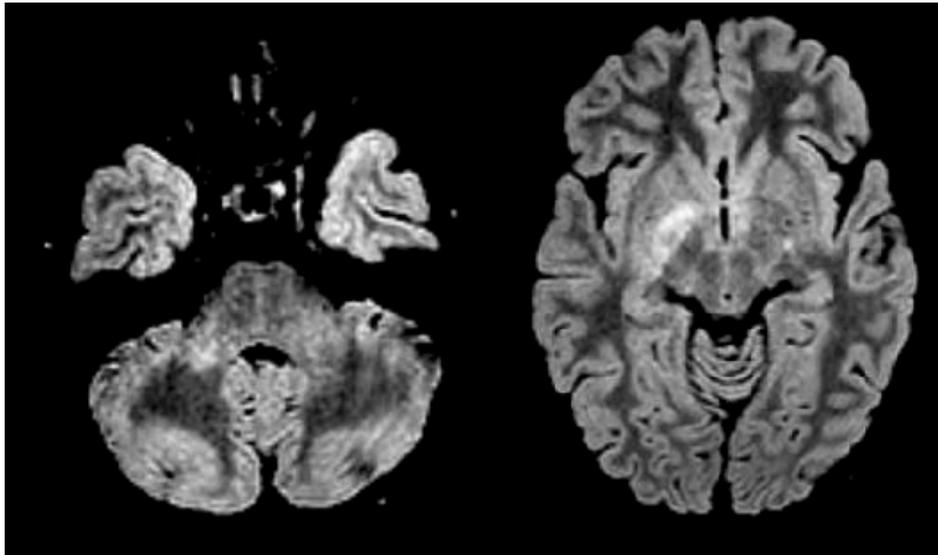


Fig. 21. Lésion capsulo-lenticulaire droite et des pédoncules cérébelleux moyens prédominant à droite, au cours d'une poussée de MOGAD. Patiente de 8 ans présentant une ataxie fébrile contemporaine d'une NORB. Régression complète au contrôle.

Nerfs optiques : 22 patients présentaient des lésions des nerfs optiques (92 %), tous ont présenté une lésion symptomatique. 6 patients présentaient une atteinte bilatérale des nerfs optiques (27 %).

- Atteinte extensive : 22 / 22 (100 %)
- Orbitaire antérieure : 21 / 22 (95 %)
- Orbitaire postérieure : 22 / 22 (100 %)
- Canalaire : 15 / 22 (68 %)
- Pré-chiasmatique : 4 / 22 (18 %)
- Chiasmatique : 2 / 22 (9 %)
- Tractus optique : 1 / 22 (5 %)
- Prise de contraste : 18 / 22 (82 %)
- Périnévrite : 11 / 22 (50 %)

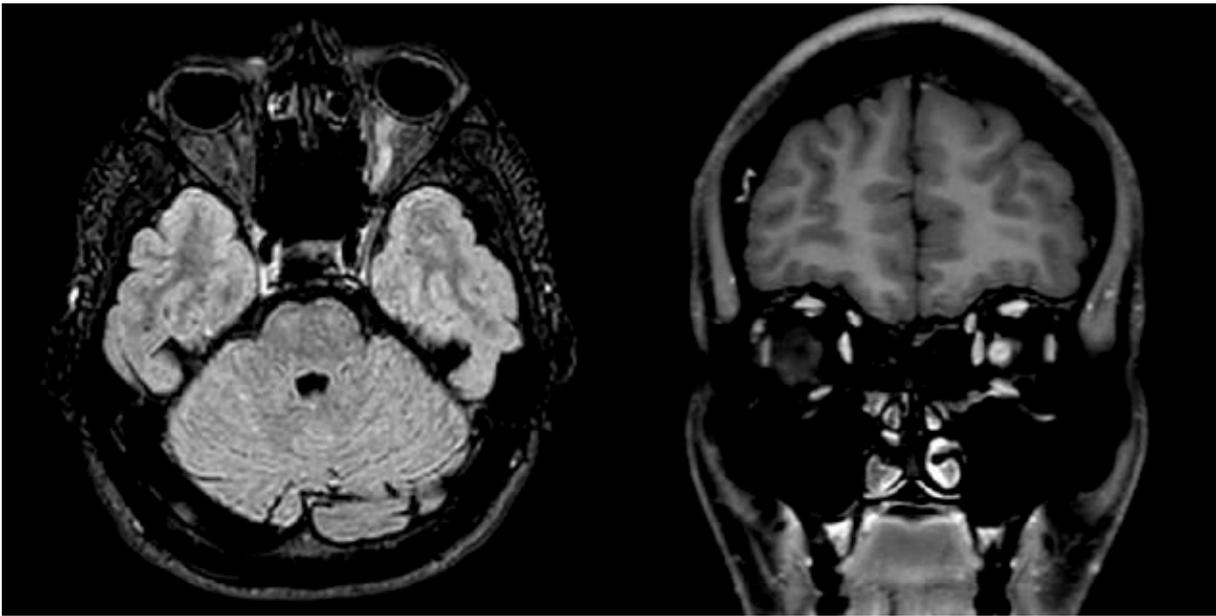


Fig. 22. NORB avec périnévrite gauche au cours d'une poussée de MOGAD chez un patient de 19 ans. Hypersignal FLAIR du nerf optique gauche et hypersignal marqué de sa gaine, avec prise de contraste du nerf et périneurale sur la séquence T1 après injection de gadolinium.

Moelle épinière : 11 patients présentaient une atteinte du cordon médullaire (42 %) dont 10 symptomatiques (91 %).

- Cervicale : 7 / 10 (70 %)
- Dorsale : 10 / 10 (100 %)
- Lombaire : 1 / 10 (10 %)
- Transverse : 7 / 10 (70 %)
- BSL : 0
- Hyposignal T1 : 7 / 10 (70 %)
- Prise de contraste : 8 / 10 (80 %)

Fig. 23. Tableau des NORB symptomatiques au cours des NMOSD vs MOGAD

	NMOSD	MOGAD
Bilatérale	17 %	27 %
Extensive	92 %	100 %
Orbitaire antérieure	75 %	95 %
Orbitaire postérieure	100 %	100 %
Canalaire	75 %	68 %
Pré-chiasmatique	50 %	18 %
Chiasmatique	33 %	9 %
Tractus optique	0	5 %
Prise de contraste du nerf	67 %	82 %
Périnévrite	8 %	50 %

Fig. 24. Tableau des myélites symptomatiques au cours des NMOSD vs MOGAD

	NMOSD	MOGAD
Cervicale	63 %	70 %
Dorsale	69 %	100 %
Lombaire	19 %	10 %
Transverse	69 %	70 %
BSL	44 %	0
Hyposignal T1	81 %	70 %
Prise de contraste	75 %	80 %

3.2 Lésions asymptomatiques

3.2.1 Per-poussée

Encéphale :

Deux patients présentaient des lésions encéphaliques asymptomatiques per-poussée (apparition en comparaison aux IRM précédentes chez un patient).

- 1 prise de contraste leptoméningée focale frontale interne droite, sans céphalées ni manifestation épileptique associées, partiellement régressive sur les contrôles, chez un patient de 54 ans
- 1 atteinte multifocale à type d'hypersignaux FLAIR protubérantielle médiane antérieure, de la substance blanche sus-tentorielle, rolandique gauche et thalamique gauche, au cours d'une poussée de myélite aiguë chez une patiente de 12 ans

Les 8 autres patients présentant des anomalies de signal encéphaliques correspondaient à des patients présentant des hypersignaux T2 punctiformes aspécifiques.

Nerfs optiques :

1 seule patiente présentait un hypersignal T2 / FLAIR asymptomatique unilatéral du nerf optique gauche. Cette atteinte était présente dans un contexte de poussée d'ADEM sans plainte clinique visuelle, avec cependant présence d'un œdème papillaire au fond d'œil et d'anomalies au bilan neuro-ophtalmologique en faveur d'une atteinte infraclinique. La patiente avait déjà présenté une poussée de NORB droite symptomatique.

Les anomalies de signal infracliniques du nerf optique gauche disparaîtront sur les contrôles IRM.

Moelle épinière :

1 patiente présentait deux lésions médullaires silencieuses focales cervicale et thoracique avec prise de contraste, au cours d'une poussée de NORB bilatérale.

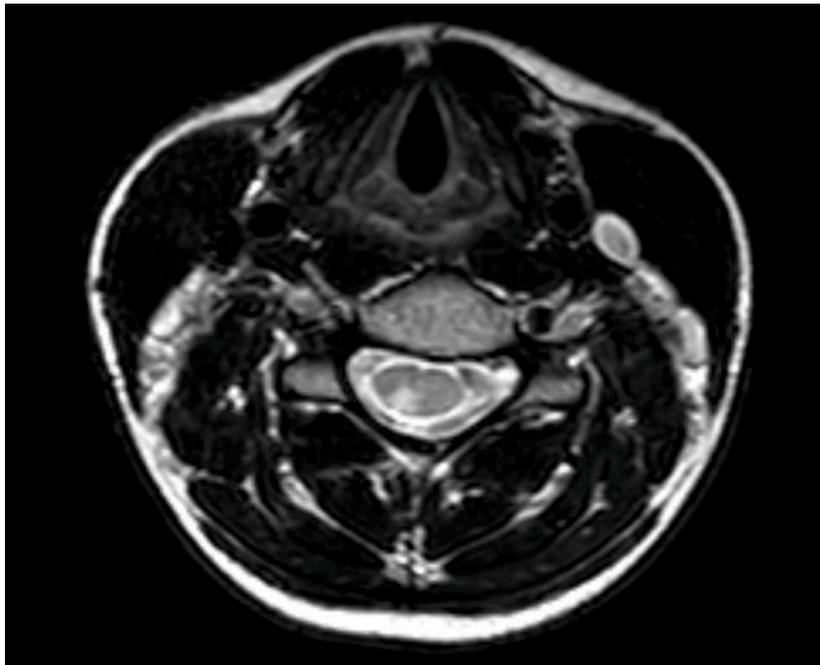


Fig. 25. Rare lésion médullaire silencieuse au cours d'une poussée de MOGAD. Lésion silencieuse en hypersignal T2 cordonale postérieure paramédiane droite contemporaine d'une poussée de NORB bilatérale chez une patiente de 16 ans atteinte de MOGAD. Il s'y associait une prise de contraste gadolinée.

3.2.2 Hors poussée

Les lésions IRM identifiées hors poussée correspondaient dans l'immense majorité des cas aux séquelles de poussées précédentes.

24 patients ont bénéficié d'une IRM hors poussée : 22 explorant l'encéphale, 21 explorant les nerfs optiques, 20 explorant le cordon médullaire.

Encéphale : 15 patients avec anomalies de signal encéphaliques (68 %).

- Périventriculaire latéral : 6 / 15 (40 %)
- T2 aspécifique : 12 / 15 (80 %)
- Péri-V3 : 1 / 15 (7 %)
- Area postrema : 0
- ADEM : 0
- Faisceau cortico-spinal : 0
- Noyaux gris centraux : 1 / 15 (7 %)
- Prise de contraste péri-épendymaire : 0
- Prise de contraste leptoméningée : 1 / 15 (7 %)

Nerfs optiques : 17 patients avec anomalie de signal des nerfs optiques (81 %).

- Atteinte extensive : 17 / 17 (100 %)
- Orbitaire antérieure : 16 / 17 (94 %)
- Orbitaire postérieure : 17 / 17 (100%)
- Canalaire : 10 / 17 (59 %)
- Pré-chiasmatique : 2 / 17 (12 %)
- Chiasmatique : 1 / 17 (6 %)
- Tractus optique : 0
- Prise de contraste : 2 / 17 (12 %)
- Périnévrite : 1 / 17 (6%)

Moelle épinière : 8 patients avec anomalies de signal médullaire (40 %).

- Cervicale : 6 / 8 (75 %)
- Dorsale : 8 / 8 (100 %)
- Lombaire : 0
- Transverse : 5 / 8 (63 %)
- BSL : 0
- Hyposignal T1 : 5 / 8 (63 %)
- Prise de contraste : 0

Les deux prises de contrastes hors poussée des nerfs optiques disparaissaient toutes sur les contrôles plus tardifs, de même que la périnévrine.

L'apparition de lésions silencieuses en dehors de poussées était rare (1 cas), il s'agissait d'hypersignaux FLAIR des noyaux gris centraux (putamen et tête du noyau caudé) associés à l'apparition d'une lésion médullaire asymptomatique avec prise de contraste, chez la même patiente, disparus ensuite sur les contrôles. Il s'agissait d'une patiente de 16 ans suivie pour un épisode de NORB bilatérale.

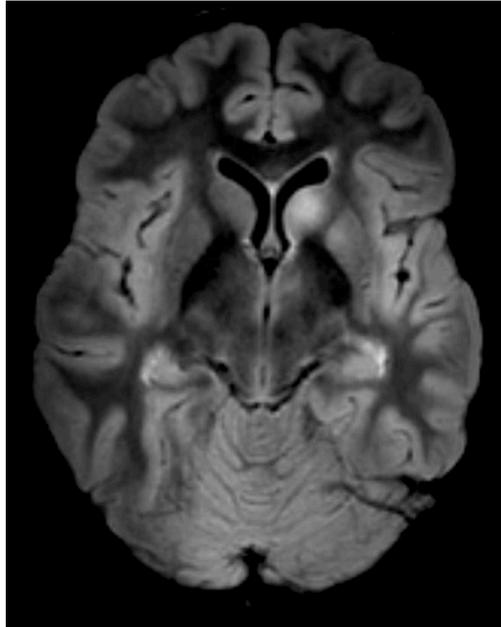


Fig. 26. Lésions silencieuses hors poussée de MOGAD du putamen et de la tête du noyau caudé gauches. Patiente de 16 ans suivie pour NORB bilatérale, ayant présenté également une lésion asymptomatique médullaire per-poussée et hors poussée.

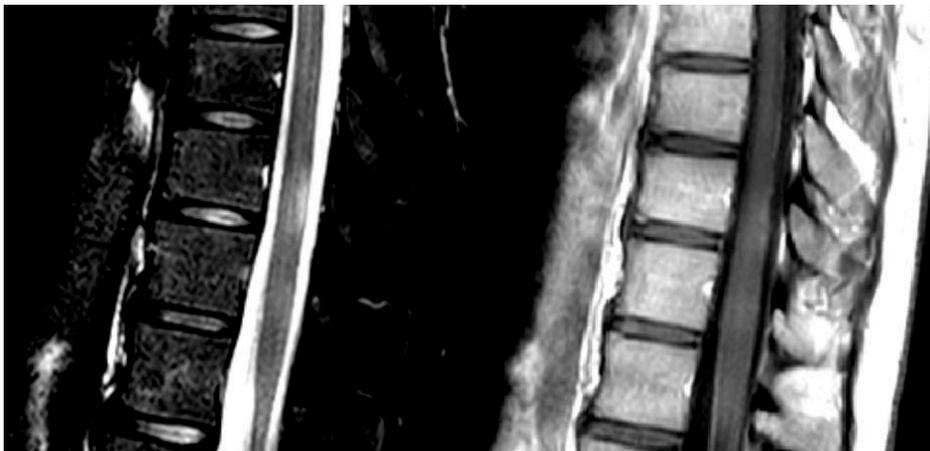


Fig. 27. Rare cas de lésion médullaire silencieuse apparue hors poussée au cours d'une MOGAD chez une patiente de 16 ans. Présence d'une fine prise de contraste après injection de gadolinium.

Discussion

Ce travail collaboratif Lillois nous a permis de collecter et d'analyser un grand nombre d'IRM de patients présentant une NMOSD ou une MOGAD. Les caractéristiques de nos cohortes sont conformes à ce que nous pouvions attendre. En effet, du point de vue démographique et clinique nos cohortes NMOSD et MOGAD semblent similaires à celles observées dans la littérature, avec une nette prédominance féminine dans la NMOSD et l'absence de franche prédominance de sexe dans la MOGAD. Les patients étaient plus jeunes dans la MOGAD que dans la NMOSD (moyenne d'âge de 28 ans contre 43 ans), avec notamment une population pédiatrique dans la MOGAD non retrouvée dans la NMOSD lors de notre étude. Des cas pédiatriques de NMOSD ont déjà été décrits dans la littérature au Danemark et au Taïwan, survenant en majorité après l'âge de 10 ans (50,51).

Notre cohorte comporte un peu plus de patients NMOSD que MOGAD, vraisemblablement en rapport avec la description récente de la MOGAD. Celle-ci serait plus fréquente que la NMOSD. On note également que la durée de la maladie et la durée de suivi des patients MOGAD est plus courte que dans la cohorte NMOSD. Ceci est une nouvelle fois en accord avec la description plus récente de l'entité MOGAD.

A la phase aiguë, les lésions caractéristiques symptomatiques de la NMOSD et de la MOGAD étaient retrouvées : myélite extensive, névrite optique étendue, area postrema, ADEM.

Les atteintes symptomatiques encéphaliques correspondaient aux lésions de l'area postrema et aux ADEM dans la NMOSD, aux ADEM et aux leptoméningites inflammatoires (parfois associées) dans la MOGAD. Les anomalies de signal encéphaliques semblaient plus fréquemment symptomatiques dans la MOGAD que dans la NMOSD (29 % contre 24 %).

Ces lésions encéphaliques disparaissaient sur les IRM de suivi dans la totalité des MOGAD. A noter une récurrence d'ADEM dans 1 cas de MOGAD, de localisation différente à la seconde poussée.

Au sein des myélites, aucune BSL n'a été retrouvée chez les patients MOGAD. Les BSL semblent donc plus en faveur d'une NMOSD, bien qu'ils aient déjà été décrits dans certains cas de MOGAD (26). L'atteinte médullaire au cours des poussées semblait plus fréquente dans la NMOSD (73 % contre 42 %).

Les névrites optiques étaient extensives dans les deux pathologies. Elles semblaient toutefois plus fréquentes (92 % contre 55 %) et plus fréquemment bilatérales (27 % contre 17 %) dans les MOGAD. Elles atteignaient plus souvent le chiasma (33 % contre 9 %) et la région pré-chiasmatique (50 % contre 18 %) dans les NMOSD.

Nous rapportons un seul cas de périnévrine dans la population NMOSD contre 10 dans la population MOGAD (8 % contre 50 %). Conformément à la littérature, l'aspect de périnévrine semble être une caractéristique de la MOGAD.

A notre connaissance, nous décrivons un premier cas de périnévrine au cours d'une poussée visuelle de NMOSD. Notre patiente présentait toutefois un hypersignal T2 du nerf optique mais sans rehaussement du nerf en lui-même.

Il s'agissait d'une patiente avec Ac anti-AQP4 sans Ac anti-MOG âgée de 31 ans au moment de la poussée. Elle avait déjà présenté des épisodes de NORB homolatérale auparavant. Elle présentait des associations de pathologies dysimmunitaires à type de lupus érythémateux disséminé et de syndrome de Gougerot-Sjögren. Aucun cas de périnévrite n'a été décrit dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren mais deux cas ont déjà été objectivés au cours d'un lupus érythémateux disséminé (52), sans information concernant l'association à une NMOSD dans ces deux cas. Un cas de périnévrite bilatérale associée à la NMOSD a déjà été décrit mais le statut sérologique anti-MOG n'était pas connu. (25)

L'immense majorité des lésions asymptomatiques que nous avons identifiées au sein de nos cohortes NMOSD et MOGAD, l'ont été pendant la poussée.

Les lésions asymptomatiques encéphaliques per-poussée correspondaient majoritairement à des anomalies de signal péri-épendymaires et des noyaux gris centraux dans la NMOSD. On ne mettait en évidence aucune lésion asymptomatique per-poussée à l'étage médullaire ou des nerfs optiques dans la NMOSD. Au cours d'une poussée de MOGAD, on pouvait observer des lésions asymptomatiques à l'étage encéphalique, médullaire ou des nerfs optiques. On notera que des prises de contraste persistantes à distance de la poussée ont pu être observées dans la NMOSD et la MOGAD et n'ont pas été considérées comme asymptomatiques.

Il convient de noter que les anomalies de signal péri-épendymaires contemporaines d'une poussée de myélite ou de NORB représentent plus d'une lésion asymptomatique per-poussée sur deux et doivent orienter les cliniciens vers un diagnostic de NMOSD.

Ces anomalies pourraient être prises en compte afin d'évoquer précocement un diagnostic de NMOSD lorsqu'il s'agit de la première poussée et que le dosage des Ac anti-AQP4 n'est pas encore disponible.

Ces anomalies ne sont toutefois pas pathognomoniques. En effet, nous avons exclu de notre cohorte un patient suspect de NMOSD en raison d'anomalies de signal péri-épendymaires, dans un contexte de neuropathie optique aiguë, le diagnostic final retenu étant celui de neuropathie optique héréditaire de Leber prouvée génétiquement.

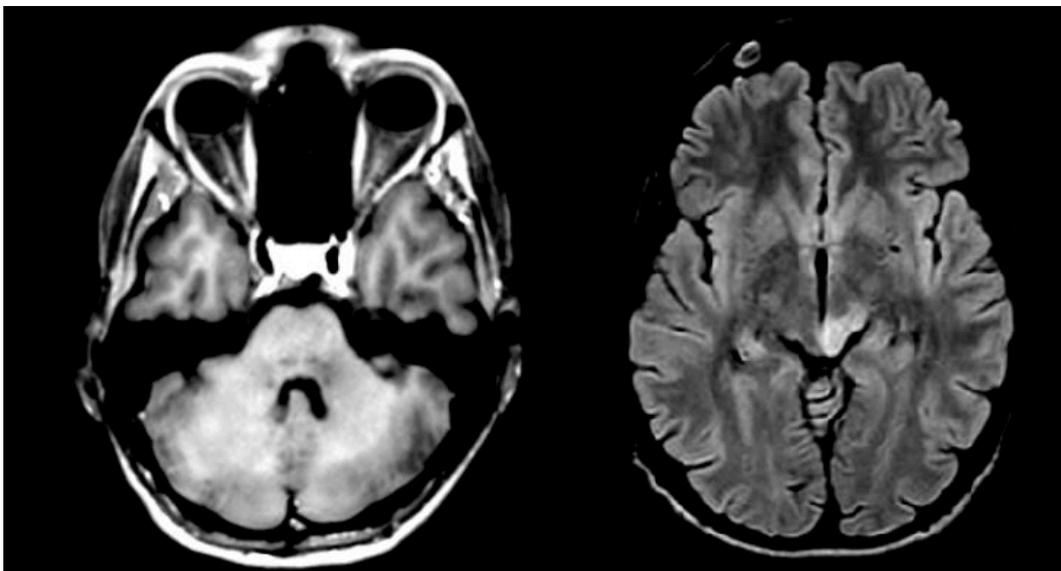


Fig. 28. Prise de contraste bilatérale extensive des nerfs optiques et hypersignal FLAIR du colliculus supérieur gauche en région péri-V3 au cours d'une neuropathie optique héréditaire de Leber. Cette atteinte bilatérale extensive des nerfs optiques et péri-épendymaire a orienté initialement vers une NMOSD chez ce patient de 26 ans.

Dans notre analyse des IRM réalisées « hors poussée », les lésions retrouvées correspondaient essentiellement aux séquelles des épisodes démyélinisants aigus précédents.

Dans la NMOSD, nous mettons en évidence quelques cas d'apparition d'hypersignaux T2 aspécifiques. Ces lésions peuvent ainsi se confondre à tout type de leucopathie notamment vasculaire, mais certaines disparaissaient au contrôle. Notre population de patients présentant une NMOSD est plus âgée que celle présentant une MOGAD et peut être plus sujette à développer des hypersignaux T2 de leucopathie vasculaire.

Dans la MOGAD, nous avons identifié le cas d'une jeune patiente qui présentait sur ses contrôles IRM des lésions silencieuses plus suggestives.

Celles-ci correspondaient à des hypersignaux FLAIR des noyaux gris centraux et à une lésion médullaire asymptomatique, qui disparaîtront aux contrôles suivants.

La disparition complète des lésions asymptomatiques « per-poussée » semble plus constamment observée dans la MOGAD que la NMOSD. La taille des effectifs ne nous permet pas pour autant de conclure que l'évolution radiologique des lésions asymptomatiques est différente entre les deux entités.

Compte tenu des effectifs de notre population et de la faible fréquence de survenue de lésions asymptomatiques hors poussée, il ne nous est pas possible d'évaluer la valeur prédictive de l'activité radiologique silencieuse en termes de survenue de nouvelle poussée. Une augmentation de taille de nos cohortes et de la durée de suivi, ainsi qu'un suivi prospectif apparaît nécessaire.

Si on compare nos données à celles publiées dans la littérature, nous ne mettons pas en évidence de nouvelle topographie lésionnelle aiguë caractéristique d'une NMOSD ou d'une MOGAD (2,22,31,45). Nous confirmons l'existence de lésions silencieuses dans les deux pathologies avec une majorité de lésions silencieuses survenant pendant la poussée clinique (53,54) que nous avons considérée de durée pouvant aller jusqu'à trois mois.

Dans notre travail, les lésions silencieuses hors poussée semblent plutôt non spécifiques dans la NMOSD mais plus rares tout en restant plus suggestives dans la MOGAD. La rareté des lésions silencieuses hors poussée au cours de la NMOSD et de la MOGAD en fait un critère essentiel différenciant de la SEP.

Même si les lésions silencieuses hors poussée restent moins fréquentes et plus limitées en volume dans la NMOSD et la MOGAD que dans la SEP, elles pourraient tout de même participer au processus neurodégénératif. Des travaux portant sur le modèle des voies visuelles et notamment la mesure d'épaisseur rétinienne en tomographie par cohérence optique, font discuter l'existence d'une perte neuro-axonale indépendamment des poussées. (39,55–57)

Les limites de cette étude sont représentées par le nombre limité de patients dans chaque cohorte et surtout le caractère rétrospectif de celle-ci. En effet, le caractère rétrospectif de notre étude explique l'intégralité de nos données IRM manquantes. Par ailleurs, il n'y avait pas de protocole diagnostique homogénéisé et de suivi pour tous nos patients. Certaines IRM avaient un protocole de séquences plus limité. Tous les patients n'ont pas bénéficié à chaque fois d'une exploration encéphalique, médullaire et des nerfs optiques.

La durée de suivi était hétérogène selon les centres avec un suivi plus long au CHU de Lille en comparaison aux CH de Saint-Philibert et Saint-Vincent. La MOGAD étant une entité de description plus récente, la durée de suivi a d'ailleurs été plus courte que dans la NMOSD.

Conclusion

L'apparition de lésions silencieuses au cours d'une NMOSD ou d'une MOGAD notamment encéphaliques était relativement fréquente au cours d'une poussée, mais restait rare à distance des poussées.

Les NMOSD et MOGAD sont des pathologies évoluant par poussées inflammatoires, cependant dans certains cas l'apparition en dehors des poussées d'anomalies de signal notamment encéphaliques ou médullaires suggère un potentiel évolutif plus chronique.

L'existence de lésions asymptomatiques per-poussée doit être connue. En effet, leur présence peut permettre d'orienter précocement le diagnostic. Ainsi, un épisode aigu démyélinisant associé à des anomalies de signal à prédominance péri-épendymaire doit orienter vers une NMOSD et entraîner une prise en charge adaptée rapide afin de minimiser le risque de séquelles, tandis qu'une association à une prise de contraste leptoméningée peut orienter vers une MOGAD.

L'apparition de lésions hors poussée est rare et ne doit pas faire remettre en question le diagnostic.

La mise en place avec nos confrères pédiatres et neurologues d'une cohorte prospective avec un suivi homogène et prolongé devrait nous permettre de préciser le caractère prédictif et pronostique de ces lésions silencieuses de NMOSD et de MOGAD.

Bibliographie

1. De Seze J. Histoire de la neuromyéélite optique de Devic. *Prat Neurol - FMC*. févr 2011;2(1):41-4.
2. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1 sept 1999;53(5):1107-1107.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 23 mai 2006;66(10):1485-9.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 14 juill 2015;85(2):177-89.
5. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci*. mars 2011;108(9):3701-6.
6. Takai Y, Misu T, Suzuki H, Takahashi T, Okada H, Tanaka S, et al. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 4 sept 2021;144(8):2401-15.
7. Papp V, Magyari M, Aktas O, Berger T, Broadley SA, Cabre P, et al. Worldwide incidence and prevalence of NMO: A systematic review. *Neurology*. 11 déc 2020;10.1212/WNL.0000000000011153.
8. Borisow N, Kleiter I, Gahlen A, Fischer K, Wernecke KD, Pache F, et al. Influence of female sex and fertile age on neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J*. juill 2017;23(8):1092-103.
9. Voskuhl RR, Gold SM. Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol*. 27 mars 2012;8(5):255-63.
10. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 26 juin 2020;11:501.
11. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, Azimi AR, et al. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord*. janv 2019;27:350-63.
12. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: Clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 11 mars 2003;60(5):848-53.
13. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;
14. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*. déc 2004;364(9451):2106-12.
15. Bennis A, El Moutawakil B, Rafai MA, Slassi I, El Otmani H. Caractéristiques du syndrome de l'area postrema au cours du spectre des neuromyérites optiques dans une cohorte marocaine. *Rev Neurol (Paris)*. avr 2019;175:S90.
16. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica. *Arch Neurol*. 1 mars 2006;63(3):390.

17. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis Optica Brain Lesions Localized at Sites of High Aquaporin 4 Expression. *Arch Neurol*. 1 juill 2006;63(7):964-8.
18. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum. *JAMA Neurol*. janv 2015;72(1):81-7.
19. Hu H, You X, Ye J. Short transverse myelitis in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 1 avr 2018;21:78-83.
20. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. mars 2006;59(3):566-9.
21. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 3 juin 2008;70(23):2197-200.
22. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med Lond Engl*. mars 2019;19(2):169-76.
23. Rabasté S, Cobo-Calvo A, Nistiriuc-Muntean V, Vukusic S, Marignier R, Cotton F, et al. Diagnostic value of bright spotty lesions on MRI after a first episode of acute myelopathy. *J Neuroradiol*. 1 févr 2021;48(1):28-36.
24. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* [Internet]. déc 2019 [cité 6 août 2023];76(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6704746/>
25. Kamaluddin NA, Tai E, Wan Hitam WH, Ibrahim M, Samsudin AHZ. Optic Perineuritis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Cureus*. 11(6):e4834.
26. Solomon JM, Paul F, Chien C, Oh J, Rotstein DL. A window into the future? MRI for evaluation of neuromyelitis optica spectrum disorder throughout the disease course. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211014389.
27. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 28 févr 2012;78(9):665-71.
28. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses: Therapy of NMO Attacks. *Ann Neurol*. févr 2016;79(2):206-16.
29. Akaishi T, Takeshita T, Himori N, Takahashi T, Misu T, Ogawa R, et al. Rapid Administration of High-Dose Intravenous Methylprednisolone Improves Visual Outcomes After Optic Neuritis in Patients With AQP4-IgG-Positive NMOSD. *Front Neurol*. 2 sept 2020;11:932.
30. Chan KH, Lee CY. Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci*. 11 août 2021;22(16):8638.
31. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 1 mars 2023;22(3):268-82.

32. Lebar R, Lubetzki C, Vincent C, Lombraill P, Boutry JM. The M2 autoantigen of central nervous system myelin, a glycoprotein present in oligodendrocyte membrane. *Clin Exp Immunol*. nov 1986;66(2):423-34.
33. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, et al. Antimyelin Antibodies as a Predictor of Clinically Definite Multiple Sclerosis after a First Demyelinating Event. *N Engl J Med*. 10 juill 2003;349(2):139-45.
34. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL, Chitnis T, Bettelli E, Xu C, et al. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med*. févr 2007;13(2):211-7.
35. Höftberger R, Guo Y, Flanagan EP, Lopez-Chiriboga AS, Endmayr V, Hochmeister S, et al. The pathology of central nervous system inflammatory demyelinating disease accompanying myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody. *Acta Neuropathol (Berl)*. mai 2020;139(5):875-92.
36. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*. 1 nov 2016;13:281.
37. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 1 déc 2017;140(12):3128-38.
38. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 17 juin 2022;13:885218.
39. Havla J, Kümpfel T, Schinner R, Spadaro M, Schuh E, Meinl E, et al. Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration. *J Neurol*. janv 2017;264(1):139-51.
40. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, et al. Research paper: Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2018;89(2):127.
41. Sonnevile R, Wolff M. Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves. *Réanimation*. oct 2007;16(6):452-62.
42. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, Morris PP, Sechi E, Zalewski NL, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol*. mars 2019;76(3):301-9.
43. Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, Lederer S, Majed M, Fryer J, et al. A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. *Neurology*. 12 mars 2019;92(11):e1250-5.
44. Sechi E, Krecke KN, Messina SA, Buciuc M, Pittock SJ, Chen JJ, et al. Comparison of MRI Lesion Evolution in Different Central Nervous System Demyelinating Disorders. *Neurology*. 14 sept 2021;97(11):e1097-109.
45. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology*. 22 mai 2018;90(21):e1858-69.

46. Gombolay GY, Gadde JA. Aseptic meningitis and leptomeningeal enhancement associated with anti-MOG antibodies: A review. *J Neuroimmunol.* sept 2021;358:577653.
47. Jain K, Cherian A, K P D, P R, Thomas B, J N. "FLAMES: A novel burning entity in MOG IgG associated disease". *Mult Scler Relat Disord.* avr 2021;49:102759.
48. Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, Jitprapaikulsan J, Dubey D, Lopez Chiriboga A (Sebastian) S, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology.* 14 juill 2020;95(2):e111-20.
49. Chen JJ, Huda S, Hachohen Y, Levy M, Lotan I, Wilf-Yarkoni A, et al. Association of Maintenance Intravenous Immunoglobulin With Prevention of Relapse in Adult Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol.* mai 2022;79(5):518-25.
50. Boesen MS, Jensen PEH, Born AP, Magyari M, Nilsson AC, Hoei-Hansen C, et al. Incidence of pediatric neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in Denmark 2008–2018: A nationwide, population-based cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* août 2019;33:162-7.
51. Lin WS, Wang HP, Chen HM, Lin JW, Lee WT. Epidemiology of pediatric multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and optic neuritis in Taiwan. *J Neurol.* avr 2020;267(4):925-32.
52. Li H, Zhou H, Sun J, Wang H, Wang Y, Wang Z, et al. Optic Perineuritis and Its Association With Autoimmune Diseases. *Front Neurol.* 29 janv 2021;11:627077.
53. Lee MY, Yong KP, Hyun JW, Kim SH, Lee SH, Kim HJ. Incidence of interattack asymptomatic brain lesions in NMO spectrum disorder. *Neurology.* 8 déc 2020;95(23):e3124-8.
54. Camera V, Holm-Mercer L, Ali AAH, Messina S, Horvat T, Kuker W, et al. Frequency of New Silent MRI Lesions in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease and Aquaporin-4 Antibody Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Netw Open.* 1 déc 2021;4(12):e2137833.
55. Outteryck O, Majed B, Defoort-Dhellemmes S, Vermersch P, Zéphir H. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler J.* déc 2015;21(14):1781-93.
56. Oertel FC, Sotirchos ES, Zimmermann HG, Motamedi S, Specovius S, Asseyer ES, et al. Longitudinal Retinal Changes in MOGAD. *Ann Neurol.* sept 2022;92(3):476-85.
57. Oertel FC, Specovius S, Zimmermann HG, Chien C, Motamedi S, Bereuter C, et al. Retinal Optical Coherence Tomography in Neuromyelitis Optica. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation.* nov 2021;8(6):e1068.

Date de soutenance : 24/10/2023**Titre de la thèse : Analyse IRM des lésions symptomatiques et asymptomatiques dans une cohorte de patients présentant une NMOSD ou une MOGAD.****Thèse - Médecine - Lille 2023****Cadre de classement : Radiologie et imagerie médicale DES : Radiologie et imagerie médicale****Mots-clés : « Maladie inflammatoire » / « NMOSD » / « MOGAD » / « NORB » / « myélite » / « extensive » / « BSL » / « aquaporine » / « auto-immune » / « poussée » / « ADEM »**

Résumé : Contexte. Les NMOSD et les MOGAD sont des pathologies auto-immunes inflammatoires du système nerveux central évoluant par poussées. Elles se caractérisent par la mise en évidence respective d'anticorps anti-AQP4 et anti-MOG et par une atteinte IRM plus extensive que dans la sclérose en plaques. Une prise en charge adaptée rapide et intensive est essentielle afin de limiter le risque de séquelles au décours des poussées.

Objectifs. Caractériser les lésions symptomatiques et asymptomatiques au cours et au décours des poussées de MOGAD et de NMOSD.

Matériels et Méthodes. Etude rétrospective reprenant 402 IRM de patients NMOSD et MOGAD du CHU de Lille et des hôpitaux du GHICL et analyse des lésions encéphaliques, médullaires et des nerfs optiques.

Résultats. Les atteintes symptomatiques encéphaliques correspondaient aux lésions de l'area postrema et aux ADEM dans la NMOSD, aux ADEM et aux leptoméningites inflammatoires dans la MOGAD. Les BSL étaient retrouvées uniquement dans les myélites à NMOSD. Les atteintes des nerfs optiques étaient plus fréquentes et plus fréquemment bilatérales dans les MOGAD. Un cas de périnévrite a été identifié au cours d'une poussée de NMOSD. Les atteintes asymptomatiques per-poussée encéphaliques correspondaient à des anomalies de signal péri-épendymaires et des noyaux gris centraux dans la NMOSD, à des prises de contrastes leptoméningées et à des anomalies de signal des noyaux gris centraux dans la MOGAD. Les atteintes asymptomatiques médullaires et des nerfs optiques étaient exceptionnelles. L'apparition de lésions silencieuses hors poussée était rare.

Conclusion. Notre travail confirme les données récentes de la littérature. Les lésions silencieuses sont plus fréquemment observées pendant une poussée et pourraient aider à orienter le diagnostic. A la différence de la SEP, les lésions silencieuses hors poussée sont rares. Elles pourraient être en partie responsables de la neurodégénérescence chronique parfois rapportée au cours de ces pathologies.

Composition du Jury : Président : Pr Jean-Pierre PRUVO**Assesseurs : Pr Hélène ZEPHIR / Dr Arnaud KWIATKOWSKI / Dr Bruno LEMARCHANT****Directeur de thèse : Dr Olivier OUTTERYCK**