

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 329

LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE DE DEVIC
À PROPOS DE 2 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Jihane ZERKAOUI
Née le 13 Décembre 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Neuromyérite optique de Devic – NMO-IgG – IRM.

JURY

Mr. E. BOUMDIN

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

RAPPORTEUR

Mr. E. ABDELLAH

Professeur d'Ophtalmologie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAQUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUNINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUCI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique

Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie

Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIKHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 Pr. BOURJOUANE Mohamed
 Pr. BARKYOU Malika
 Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
 Pr. DAKKA Taoufiq
 Pr. DRAOUI Mustapha
 Pr. EL GUESSABI Lahcen

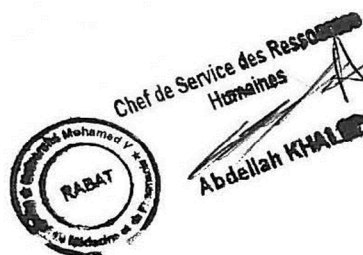
Physiologie
 Biochimie – chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Génétique Humaine
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie
 Biochimie – chimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie

Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Zootchnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragée

✍ Je dédie cette thèse à ... ✨



A mon cher père
ZERKAOUI LAHCEN

Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre éducation.

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne le prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une longue vie.

A ma très chère mère
BENJEDDI MINA

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes sœurs et mon frère adorés

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans vos études mais aussi dans tout le reste.

À tous mes proches et mes amis.

*À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce travail.*



Remerciements

A notre maître et Président de thèse
MR BOUMDIN EL HASSAN
Professeur de Radiologie

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites
en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités
humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre
admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère
reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Mr BOURAZZA AHMED

Professeur de Neurologie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'une de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance

A notre maître et juge de thèse
Mr. ABDELLAH EL HASSAN
Professeur d'Ophthalmologie

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury
de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos
qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle
reconnaissance.*

A notre maître et juge de thèse
Mr BELMEKKI ABDELKADER
Professeur d'Hématologie

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté
de faire partie de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons
bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles
méritent toute admiration et tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre
reconnaissance et admiration.*



Liste des illustrations

Liste des tableaux

- Tableau I** : Critères diagnostiques de la NMO
- Tableau II** : Critères diagnostiques 2014 des maladies appartenant au spectre de la NMO
- Tableau III** : La prévalence de la NMO dans le monde
- Tableau IV** : Principales séries de la littérature de neuromyérites optiques
- Tableau V** : Manifestations cliniques des neuromyérites optiques
- Tableau VI** : Classification des lésions médullaires d'après Bonnan et Coll., 2006
- Tableau VII** : Tests développés pour la détection des anticorps anti-AQP4. Modifiés d'après Jarius et Wildemann
- Tableau VIII** : Prévalence de l'Ac anti-AQP4 dans plusieurs cohortes issues de la littérature
- Tableau IX** : les principales différences entre NMO et la SEP selon Weinshenker 2003
- Tableau X** : Les caractéristiques des formes monophasiques et à rechutes de NMO
- Tableau XI** : Score EDSS

Liste des figures

Figure 1 : Lésions périvasculaires dans la NMO

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

Figure 3 : La cible du NMO-IgG est l'AQP4

Figure 4 : Organisation de l'AQP4 à la surface des astrocytes

Figure 5 : Cascade pathologique conduisant à la nécrose astrocytaire dans la NMO

Figure 6 : Différents mécanismes possibles d'atteinte du SNC dans la NMO

Figure 7 : Effets pathogéniques des anticorps anti-AQP4

Figure 8 : Critères de Barkhof de dissémination des lésions dans l'espace en IRM

Figure 9 : La tomographie en cohérence optique à distance de la poussée d'une neuromyéélite optique ou maladie de Devic confirmée par la présence d'anticorps anti-neuromyéélite optique, révèle l'importante perte axonale.

Figure 10 : Tracé d'un potentiel évoqué visuel

Figure 11 : Évolution du taux annualisé de poussées lors de la grossesse et du post-partum dans la NMO (en rouge) et dans la SEP(en bleu)

Abréviation

Ac	: anticorps
Ac anti-MOG	: anticorps anti- myelin oligodendrocyte glycoprotein
ADC	: coefficient apparent de diffusion
ADCC	: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ANCA	: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
AQP4	: aquaporine-4
BHE	: barrière hémato-encéphalique
BK	: Bacille de Koch
BOC	: bandes oligoclonales
CBA	: cell based assay
CDC	: Complement-dependent cytotoxicity
C9néo	: complément C9néo
CRP	: protéine C-réactive
DPAR	: Déficit pupillaire afférent relatif
EAAT2	: transporteur 2 des acides aminés excitateurs
EDSS	: expanded disability status scale
ECTRIMS	: European committee for treatment and research in multiple sclerosis
ELISA	: enzyme-linked immunosorbent assay
EP	: échanges plasmatiques

FA	: fraction d'anisotropie
FACS	: fluorescence-activated cell sorting
FIPA	: fluoro-immunoprecipitation
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
GFAP	: glial fibrillary acidic protein
HVB	: virus de l'hépatite B
HVC	: virus de l'hépatite C
IFI	: immunofluorescence indirecte
Ig	: immunoglobuline
IgG	: immunoglobuline d'isotype G
IgM	: immunoglobuline d'isotype M
IL	: interleukine
IPP	: inhibiteur de la pompe à protons
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IV	: intraveineux
KO	: knock-out
LB	: lymphocyte B
LEAD	: lupus érythémateux aigu disséminé
LFB/PAS	: Luxol Fast Blue and Periodic Acid Schiff
LME	: lésions médullaires extensives
LCR	: liquide céphalorachidien

LT	: lymphocyte T
MAC	: complexe d'attaque membranaire
ME	: moelle épinière
MLTE	: myélite longitudinale transverse extensive
MMF	: Mycophérolatemofétil
MOG	: myelin oligodendrocyte glycoprotein
MRC	: medical research council
NK	: natural killer
NMO	: neuromyéélite optique
NMO-IgG	: immunoglobuline d'isotype G spécifique de la NMO
NMOSD	: neuromyelitis optica spectrum disorder
NO	: névrite optique
NOMADMUS	: cohorte française de neuro-optico-myélite aiguë de Devic et des syndromes neurologiques apparentés
NORB	: névrite optique rétrobulbaire
NPA	: Asparagine-Proline-Alanine
OAP	: orthogonal arrays of particles
OCT	: tomographie de cohérence optique
PEV	: potentiels évoqués visuels
PNE	: polynucléaires éosinophiles
PNN	: polynucléaires neutrophiles

RIPA	: radio-immunoprecipitation
RTX	: Rituximab
SEP	: sclérose en plaques
SGAN	: substance grise d'apparence normale
SGS	: syndrome de Gougerot-Sjögren
SIADH	: sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique
SNC	: système nerveux central
TAP	: taux annualisé de poussée
TG	: triglycérides
Th	: T helper
TPHA	: Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
TRH	: thyrotropin-releasing hormone
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VS	: vitesse de sédimentation
WB	: Western blot



Sommaire

Introduction	1
But du travail	4
Historique	6
I. Les critères diagnostiques :	8
II. Matériels et méthodes :.....	14
1. Observation 1 :.....	14
2. Observation 2 :.....	24
Discussion	30
I. Aspects épidémiologiques :.....	31
1. Fréquence :.....	31
2. Age et sexe :.....	32
II. Aspects anatomopathologiques :.....	34
1. Macroscopie :.....	35
2. Microscopie :.....	36
3. Immunohistochimie :.....	37
4. Spécificités des lésions :.....	37
III. Aspects physiopathologiques :.....	39
1. Spécificités physiopathologiques et immunologiques :	39
2. L'Aquaporine 4 :.....	40
2.1. La structure de l'aquaporine 4 :	40
2.2. Les fonctions de l'AQP4 :	43
2.3. AQP4 et NMO :	45
3. Les Anticorps anti-AQP4 :	46
3.1. Découverte des anticorps anti-AQP4 :	46
3.2. Rôles de l'anticorps anti-AQP4 :	50
3.3. Intérêt et limites des anticorps anti-AQP4 :.....	58
IV. Les aspects cliniques :	60
1. Syndrome oculaire :.....	62
2. Syndrome médullaire :.....	65
3. L'atteinte encéphalique.....	67
4. Les troubles neuroendocriniens :	69
V. Aspects paracliniques :.....	70
1. Imagerie par résonance magnétique :.....	70

1.1.	IRM médullaire :	70
1.2.	IRM cérébrale :	73
2.	Examens à visée ophtalmologique :	76
2.1.	Angiographie rétinienne fluorescéinique :	76
2.2.	Tomographie de cohérence optique papillaire (OCT) :	76
2.3.	Test de couleur :	77
2.4.	Champ visuel :	77
2.5.	Potentiels évoqués visuels (PEV) :	78
3.	Données Biologiques :	80
3.1.	Le liquide céphalorachidien :	80
3.2.	Bilan immunologique :	81
3.3.	Bilan Biologique :	87
VI.	Pathologies associées :	87
VII.	Formes Cliniques :	91
1.	Le syndrome paranéoplasique :	91
2.	NMO chez l'enfant :	92
3.	NMO et grossesse :	93
VIII.	Neuromyéélite optique et sclérose en plaque :	95
IX.	Les aspects thérapeutiques :	96
1.	Traitement de poussée :	96
1.1.	Les corticoïdes :	96
1.2.	Les échanges plasmatiques :	97
1.3.	Les immunoglobulines polyvalentes (Ig) :	97
2.	Traitement de fond :	98
X.	Les aspects évolutifs :	103
	Conclusion :	108
	Résumés :	110
	Références :	114



Introduction

La neuromyélie optique de Devic

La neuromyélie optique de Devic également appelée maladie de Devic est une affection auto-immune rare.

Il s'agit d'une pathologie inflammatoire du système nerveux central (SNC) affectant principalement les nerfs optiques (NO) et la moelle épinière (ME) et se traduisant sur le plan clinique par la survenue aiguë de névrites optiques et d'épisodes de myélie extensive transverse de façon concomitante ou isolée et dont l'évolution peut être monophasique ou à rechutes [1, 2, 3, 4].

Classiquement décrite comme ne touchant pas le SNC au-delà du nerf optique et de la moelle épinière, la NMO atteint cependant fréquemment d'autres régions cérébrales [2, 5].

Elle fut décrite pour la première fois par Eugène Devic et son élève Fernand Gault au XIXe siècle à Lyon [6, 7].

La fréquence de la NMO est beaucoup plus élevée chez les femmes (80%), elle présente un pic d'incidence médiane durant les trentaines et quarantaines de vie [1, 8, 9].

Compte-tenu de leur présentation phénotypique similaire, des points communs liés à leur mécanisme inflammatoire et de leur bonne réponse à la corticothérapie, la maladie de Devic a longtemps été considérée comme une forme particulière de la sclérose en plaque (SEP) et fut traitée comme telle, c'est grâce à la découverte récente d'auto-anticorps (IgG) spécifiques de la NMO, appelés également anticorps anti-NMO et dirigés contre l'Aquaporine 4 (AQP4) qu'elle fut définie comme maladie auto-immune autonome [2, 8, 10, 11].

La neuromyélie optique de devic

L'identification de cet auto-anticorps fut initialement proposée pour différencier la NMO de la SEP, mais plusieurs avancées majeures ont permis de mettre en évidence sa grande valeur diagnostique, pronostique et thérapeutique. [7, 8].

L'anticorps anti-AQP4 a également permis d'élargir le spectre la maladie [3].

Certains patients avec des névrites optiques sans myélites ou au contraire avec des myélites sans névrites optiques, présentent en effet cet anticorps. Compte-tenu de la grande spécificité de cet anticorps, il a été proposé de parler de maladies du spectre NMO (NMOSD).

Ainsi, il est actuellement admis que les cas d'inflammation du système nerveux central présentant des signes atypiques pour une SEP et évocateurs de NMO (notamment myélite extensive ou récidivante, névrite optique récidivante, bilatérale, sévère, associées avec une atteinte du tronc cérébral et/ou des anticorps anti-AQP4) mais qui ne remplissent pas tous les critères de NMO [6], définissent le spectre NMO.

Il faut signaler que plusieurs critères diagnostiques ont été proposés par différents auteurs, dont les plus récents sont les critères diagnostiques révisés de la neuromyélie optique de Devic [12].



But du travail

La neuromyélie optique de Devic

Notre étude concerne deux cas de neuromyélie optique de Devic diagnostiqués sur une période allant de 2010 jusqu'à 2014.

Ce petit nombre de cas ne permet pas de réaliser une étude à grande échelle à la recherche de facteurs de risque, de facteurs pronostiques ou la réalisation d'études de corrélation.

Ce travail s'est donc contenté d'une étude rétrospective descriptive qui représente une étude préliminaire à la réalisation d'autres travaux une fois que le nombre de cas réunis serait suffisant.

Nous avons eu recours à une consultation des archives du Service de Neurologie de HMIMV à la recherche de cas de neuromyélie optique de Devic avec consultation des dossiers cliniques des patients comportant: l'observation clinique, les examens paracliniques réalisés (les bilans biologiques, les explorations radiologiques, le bilan immunologique), l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi ultérieur.

Les données recueillies ont été étudiées de manière à décrire les différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la NMO de Devic.



Historique

Au cours du XIXe siècle, plusieurs articles publiés avaient déjà rapporté des cas de myélite aiguë accompagnée de névrite optique.

Thomas Albutt fut le premier à décrire brièvement, en 1870, le cas d'un patient atteint de myélite aiguë suivie trois mois plus tard, d'une névrite optique sévère [6, 13, 14].

En 1879, Erb publia le cas d'un patient de 52 ans atteint de névrites optiques récurrentes et une myélite transverse subaiguë, l'évolution fut marquée par d'importantes séquelles visuelles, contrastant avec une bien meilleure récupération des symptômes médullaires [6, 15].

En 1880, Seguin décida de regrouper le cas d'Erb, Noyes [16] et une observation personnelle de névrite optique et de myélite transverse, mais fini par considérer que cette association était probablement fortuite.

En 1882, le premier cas anatomopathologique fut décrit par Dreschfield en mettant en évidence une inflammation optico-spinale marquée, contrastant avec la normalité de l'encéphale, chez un patient associant névrite optique et myélite [17].

En 1894, le terme de neuromyélie optique fut proposé pour la première fois par Fernand Gault et son maître Eugène Devic, ce dernier documenta cliniquement et anatomopathologiquement un nouveau cas [18] et confia à son élève Fernand Gault de regrouper 16 autres cas publiés de patients ayant une névrite optique uni ou bilatérale et une myélite transverse aiguë [13, 19], c'est dans la thèse de Gault qu'apparaît pour la première fois le terme de neuromyélie optique.

Par la suite et pendant plus d'un siècle, la NMO aussi désignée comme la maladie de Devic, considérée comme un variant rarissime de la SEP, a fait l'objet de peu de publications scientifiques.

Depuis une vingtaine d'années, les études anatomopathologiques, l'apport de l'IRM, les données du liquide céphalo-rachidien (LCR), et plus récemment la mise en évidence d'un biomarqueur sérique spécifique de la NMO ont permis de mieux cerner cette maladie et de délimiter ses frontières avec la SEP.

I. Les critères diagnostiques :

En 1993, Mandler, puis en 1996, O'Riordan, décrivent de petites séries de cas, respectivement 8 et 12 patients, notamment leurs caractéristiques radiologiques et les données du LCR :

- La maladie peut être monophasique ou rémittente ;
- L'IRM médullaire retrouve des lésions œdémateuses extensives s'étendant sur plusieurs segments vertébraux, parfois cavitaires ;
- L'IRM cérébrale est normale ou retrouve des lésions atypiques pour une SEP ;
- Les bandes oligoclonales (BOC) sont rares [20, 21].

Ces données nouvelles suggèrent que la NMO soit une entité nosologique à part entière, se distinguant de la SEP.

En 1999, l'équipe de la Mayo Clinic propose une première version de critères diagnostiques à partir d'une série de 71 cas [22].

Les critères obligatoires associent :

- Une topographie optique et médullaire exclusive des poussées ;

La neuromyélie optique de Devic

- L'absence d'atteinte encéphalique clinique.

Les critères secondaires majeurs sont des critères radiologiques et biologiques prenant en compte :

- L'existence de lésions médullaires extensives longitudinales, étendues à au moins trois segments vertébraux (LME) ;
- L'absence initiale de lésions cérébrales (ou présence de lésions aspécifiques ne remplissant pas les critères de Paty pour la SEP [23] ;
- L'existence d'une pléiocytose supérieure à 50 éléments/mm³ ou la présence de plus de 5 polynucléaires neutrophiles à l'analyse du LCR.

Enfin les critères secondaires mineurs prennent en compte :

- La gravité clinique des poussées ;
- La survenue d'une NO bilatérale ;
- D'une NO cécitante ou d'un déficit moteur sévère touchant un ou plusieurs membres, séquellaire d'une poussée de myélite.

La même équipe modifie ces critères en 2006, justifiant cette révision par la découverte récente de l'IgG-NMO comme biomarqueur spécifique, et par la possibilité d'une atteinte encéphalique clinique ou radiologique dans des sites évocateurs (diencephale, partie basse du tronc cérébral, corps calleux) [12].

Les critères de 1999 excluent en effet certaines neuromyélie optiques d'évolution typique mais présentant des anomalies extra-optico-spinales cliniques ou radiologiques, alors que certaines SEP ayant présenté une NO et une myélite partielle, avec une IRM cérébrale négative peuvent être incluses dans le spectre NMO, au moins à la phase initiale.

La neuromyélie optique de Devic

Dans la version révisée, les critères obligatoires se limitent à :

- La myélite aiguë et ;
- La névrite optique.

Les critères secondaires (au moins deux sur trois) incluent :

- Une atteinte médullaire radiologique supérieure ou égale à trois segments vertébraux ;
- Une IRM cérébrale non compatible avec une SEP ;
- Et une séropositivité pour le marqueur IgG-NMO.

Ces modifications élargissent le champ de la NMO, et permettent d'augmenter la sensibilité de 85 à 99% et la spécificité de 48 à 90%.

Les critères de 2006 sont ceux utilisés largement aujourd'hui, dans les pays ayant accès à l'IRM et au dosage biologique de l'IgG-NMO.

Cependant, la séropositivité pour l'IgG-NMO chez certains patients ne remplissant pas les critères de NMO définie, et la preuve d'une atteinte cérébrale symptomatique chez certains patients affectés par la NMO a conduit à introduire la notion de spectre NMO, s'étendant des formes restreintes monofocales de la maladie, médullaire ou optique, aux formes de NMO avec présentation encéphalique, il inclut également les NMO associées aux maladies de système et les formes de SEP japonaise optico-médullaire [24, 25, 26, 27, 28].

Il existe toutefois toujours une légère confusion sur le terme de NMOSD (NMO spectrum disorder), mal traduit en français par « syndrome à haut risque de NMO ».

Toutefois, une étude portant sur une cohorte de patients séropositifs pour l'IgG-NMO a retrouvé 28% de patients présentant une forme limitée de la maladie, et 19% ne remplissaient pas les critères de NMO définie après 10 ans d'évolution [29].

De nouveaux critères diagnostiques viennent d'être proposés lors du récent congrès de l'American Academy of Neurology. Ils ont été élaborés par un panel d'experts internationaux, répartis en différents groupes de travail, se basant sur une revue très complète de la littérature. Ces experts ont également élaboré des recommandations pour les formes pédiatriques de NMO, les formes dites « monophasiques », les « SEP asiatiques optico-spinales » et les tests de détection des anti-AQP4. Ces critères nécessiteront par ailleurs une validation dans la pratique clinique avant d'être formellement acceptés [30].

NMO (Wingerchuk et al, 1999)	
<p>Tous les critères absolus et ≥ 1 critère majeur ou ≥ 2 critères mineurs</p>	<p><u>Critères absolus</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Névrite optique 2. Myélite aiguë 3. Absence de symptômes extra-optico-spinaux <p><u>Critères majeurs</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IRM cérébrale initiale normale ou ne remplissant pas les critères de Paty 2. IRM médullaire retrouvant des anomalies de signal s'étendant sur ≥ 3 segments vertébraux 3. LCR ≥ 50 GB/mm³ ou ≥ 5 PNE/mm³ <p><u>Critères mineurs</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Névrite optique bilatérale 2. Séquelle visuelle sévère sur au moins un œil (acuité visuelle ≤ 20/200) 3. Déficit moteur sévère séquellaire sur au moins un membre (MRC ≤ 2)
NMO (Wingerchuk et al, 2006)	
<p>Tous les critères absolus et ≥ 2 critères complémentaires</p>	<p><u>Critères absolus</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Névrite optique 2. Myélite aiguë <p><u>Critères complémentaires</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lésion médullaire étendue sur ≥ 3 segments vertébraux 2. IRM cérébrale ne remplissant pas les critères de SEP 3. IgG-NMO positif

Tableau I : Critères diagnostiques de la NMO [21, 22]

NMO avec anticorps anti-AQP4	NMO séronégatifs ou sérologie anti-AQP4 inconnue
1. au moins une manifestation clinique* de 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
<p>*Manifestations cliniques de NMO :</p> <ul style="list-style-type: none"> • névrite optique • myélite aiguë • syndrome de l'area postrema • atteinte du tronc cérébral • narcolepsie symptomatique ou syndrome d'encéphalopathie aiguë avec lésion(s) IRM • syndrome encéphalique symptomatique avec lésion(s) IRM 	
<p>Critères diagnostiques 2014 des maladies appartenant au spectre de la neuromyélie optique (NMO), Wingerchuck et al., 2015 <i>Ces critères sont appliqués en l'absence d'autre explication pour le syndrome clinique.</i></p>	

Tableau II : Critères diagnostiques 2014 des maladies appartenant au spectre de la NMO [30]

II. Matériels et méthodes :

1. Observation 1 :

Il s'agissait d'une patiente de 50 ans, droitrière, traitée pour ostéoporose, ayant comme antécédent un traumatisme oculaire remontant à 10 ans, ayant occasionné un ptosis séquellaire de l'œil gauche, elle fut admise pour une impotence fonctionnelle des membres inférieurs.

Trois ans avant son admission, la patiente avait présenté une baisse de l'acuité visuelle avec monoparésie du membre inférieur droit, s'améliorant spontanément dans un délai d'un mois.

Treize mois plus tard, deux événements neurologiques étaient survenus, à type de paresthésies et de brûlures des membres inférieurs ayant évolué favorablement.

Une semaine avant son hospitalisation, la patiente avait présenté de façon rapidement progressive, une lourdeur du membre inférieur droit suivie le lendemain d'une atteinte du membre inférieur gauche, occasionnant une importante impotence fonctionnelle rendant la station debout et la marche impossibles, accompagnée de troubles sensitifs à type de brûlures et de fourmillements ainsi qu'une rétention aigue des urines.

Par ailleurs, la patiente ne rapportait pas d'autres signes neurologiques associés (vertiges, d'hypertension intracrânienne, de troubles de conscience, de convulsions, troubles de déglutition...) ni extra-neurologiques (sécheresse oculo-buccale, arthralgies, éruption cutanée...).

Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

La neuromyélite optique de devic

L'examen clinique à l'admission trouvait une paraplégie flasco-spasmodique, un syndrome tétrapyrâmical latéralisé à gauche avec des réflexes ostéotendineux vifs au niveau des quatre membres et un Babinski à gauche, l'examen de la sensibilité mettait en évidence une hypoesthésie superficielle avec un niveau sensitif D6 et des troubles de la sensibilité profonde aux membres inférieurs.

Le diagnostic topographique était en faveur d'une atteinte médullaire transverse avec un niveau D6 ou lésion cervico-dorsale étendue.

Devant ce tableau clinique une IRM médullaire avait été effectuée, ayant objectivé la présence d'une lésion en hypersignal étendu de D1 à D5 sans prise de contraste.



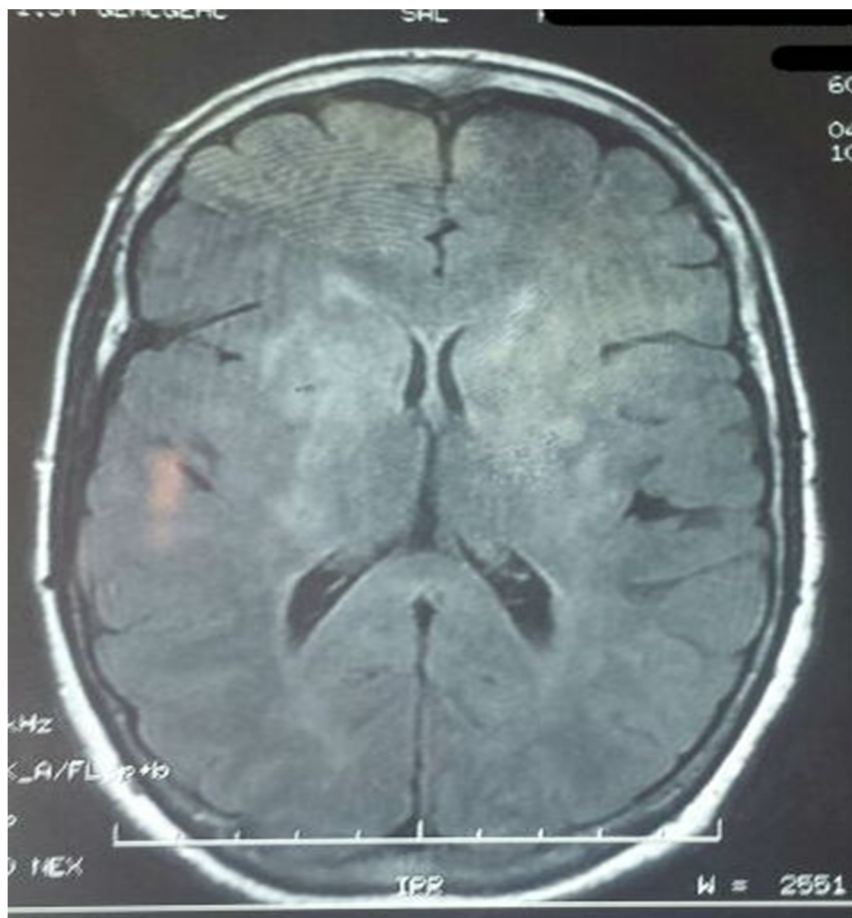
IRM médullaire, coupe sagittale, séquence T2 montrant un hypersignal de siège intramédullaire étendue de D2 à D5 avec un aspect élargi de la moelle.



IRM médullaire, coupe axiale, séquence T2, montrant un hypersignal médullaire.

La neuromyélie optique de devic

Un complément cérébral avait été réalisé devant la notion d'épisodes visuels antérieurs et avait retrouvé des lésions prédominant sur la substance blanche paraventriculaire, sous-corticale et au niveau du chiasma et de la bandelette optique droite, il existait également des lésions en hypersignal T2 et FLAIR, touchant les noyaux gris centraux et le cervelet.



IRM cérébrale, coupe axiale, séquence FLAIR montrant une atteinte de la substance blanche, des noyaux gris centraux et du cervelet.

La neuromyélite optique de Devic

Les potentiels évoqués étaient altérés des deux côtés mais le reste de l'examen ophtalmologique était normal.

Les sérologies Syphilis, HVB, HVC, Borréliose, Toxoplasmose étaient négatives.

La biopsie des glandes salivaires était normale et le dosage des marqueurs tumoraux et de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine fut négatif.

La recherche des Bacilles de Koch (BK) dans les crachats était négative.

Le bilan immunologique fut négatif : Anticorps anti-nucléaires, Ac anti-DNA, Ac antiphospholipides, Ac anti-SSA, Ac anti-SSB, Ac anti-RNP, Ac anti-Sm, Ac anti-Scl tous négatifs.

Le dosage des anticorps anti-NMO et anti-AQP4 fut en revanche positif.

L'étude du liquide céphalo-rachidien avait objectivé une légère hypercellularité à 9 élément/mm³ et une hyperprotéinorachie à 0,47 g/l, sans synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

Le dosage des facteurs du complément était normal.

A la lumière de ces données, le diagnostic de neuromyéélite optique a été retenu avec comme particularité l'atteinte cérébrale.

Sur le plan thérapeutique, la patiente avait reçu initialement un bolus de Méthylprednisolone 500 mg/j pendant 5 jours puis relais par voie orale par Prednisone à raison de 1 mg/kg/j.

L'évolution fut marquée par l'absence d'amélioration sur le plan neurologique.

La neuromyélite optique de devic

L'indication d'immunoglobulines en intraveineux fut décidée mais devant une infection urinaire à Escherichia Coli fut différée et la patiente avait été mise sous Quinolones.

La patiente avait finalement reçu des Ig en IV à 25 g/j pendant 5 jours avec une bonne évolution.

Elle avait ensuite présenté des douleurs cordinales postérieures et fut mise sous Gabapentine 300 mg, trois comprimés par jour avec une amélioration notable.

Un an plus tard, la patiente avait rapporté des lombosciatalgies bilatérales avec des troubles génito-pelviens à type d'impériosité mictionnelle et des douleurs lombo-pelviennes.

L'IRM lombo-sacrée avait montré un canal lombaire étroit et un tassement ostéophytique étagé sans signe de compression médullaire.

L'IRM cérébrale avait montré une régression quasi-complète des lésions décrites sur l'IRM initiale.



IRM cérébrale, coupe axiale, séquence FLAIR, montrant une régression quasi-complète des hypersignaux de la substance blanche sus et sous tentorielle décrites sur l'examen précédent.

Elle fut donc traitée par Prednisone 20 mg/j plus traitement adjuvant, Oméprazole 20 mg/j, Prégabaline 150 mg, 3 comprimés par jour et Tramadol 50 mg en cas de douleurs. L'évolution était nettement favorable.

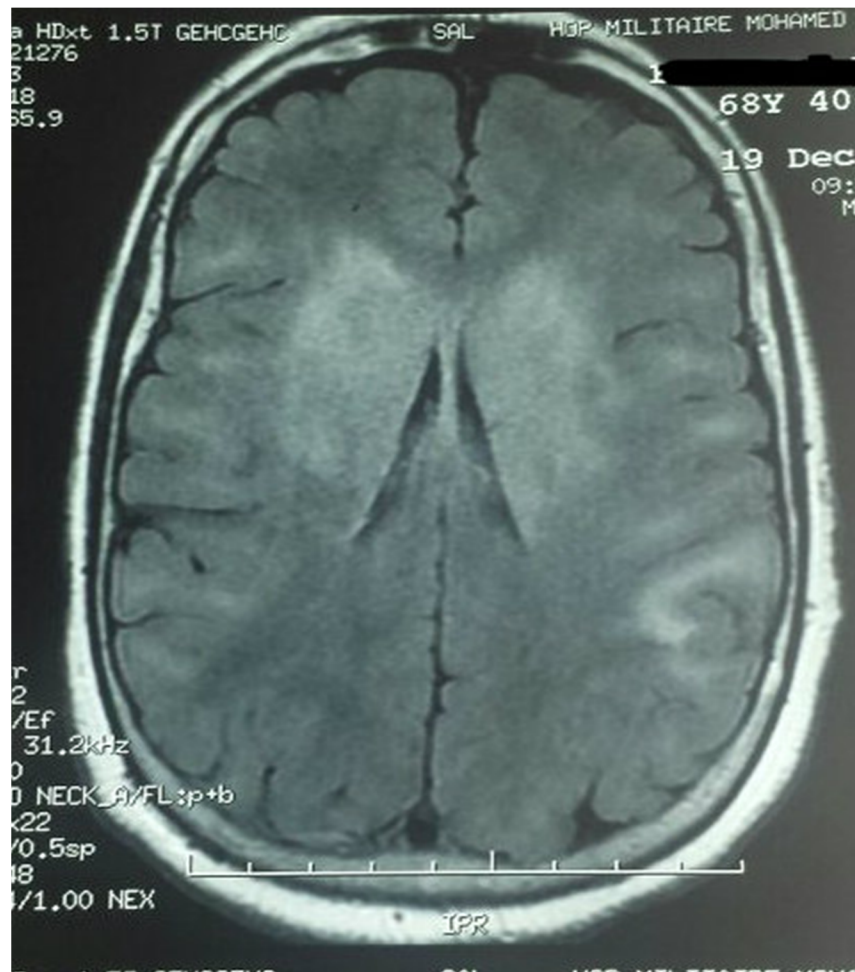
La patiente fut hospitalisée de nouveau un an plus tard, pour une poussée neurologique faite de troubles de l'équilibre avec tremblements des quatre membres, des épisodes de suspension de la vigilance avec accentuation des

La neuromyélite optique de devic

paresthésies aux membres inférieurs et au tronc, sans troubles visuels ni de déglutition ni d'atteinte respiratoire. Cette symptomatologie est apparue suite à la dégression rapide de la corticothérapie.

L'examen clinique à l'admission trouvait une paraparésie cotée à 4/5 spastique avec un syndrome tétrapyramidal et hypoesthésie avec un niveau sensitif D6 et un syndrome cérébelleux statokinétique. Le reste de l'examen somatique était sans anomalie.

L'IRM encéphalique montrait la réapparition de l'atteinte de la substance blanche périventriculaire des noyaux gris centraux et du tronc cérébral.



IRM cérébrale, coupe axiale, en séquence FLAIR montrant la réapparition des hypersignaux de la substance blanche périventriculaire et des noyaux gris centraux.

L'électro-encéphalogramme trouvait des bouffées d'ondes lentes bi-hémisphériques.

La patiente avait reçu un bolus de Méthylprednisolone 500 mg/j pendant 6 jours puis relais per os à raison de 40 mg/j avec une nette amélioration clinique avec disparition des troubles de l'équilibre, du tremblement et des troubles de la vigilance.

Le traitement de fond était à base de bolus de Cyclophosphamides 800 mg tous les deux mois.

2. Observation 2 :

Il s'agissait d'une patiente de 54 ans, droitière, ayant comme antécédents une hypertension artérielle depuis 1999 traitée par diurétiques et un asthme avec des crises rares, elle fut admise pour faiblesse des quatre membres.

Le début de la symptomatologie remontait à six jours avant son admission par la survenue de paresthésies aux membres inférieurs s'étendant aux membres supérieurs surtout en distal, suivie 48h plus tard par la survenue d'une faiblesse musculaire aux membres inférieurs puis aux membres supérieurs, rendant la marche laborieuse puis impossible sans aide, avec absence de troubles respiratoires, de troubles de déglutition, de troubles visuels, de céphalées, de crises convulsives, de perte de connaissance, de troubles du langage et de troubles sphinctériens.

Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

La neuromyélite optique de devic

Par ailleurs, la patiente ne rapportait pas de signe extra-neurologique associé à type de sécheresse buccale ou oculaire ou de signe digestif, cutané ou articulaire. Toutefois, elle avait rapporté la notion de hoquets et de vomissements incoercibles remontant à une année avec bilan négatif et d'évolution favorable.

L'examen clinique à l'admission trouvait un syndrome tétrapyramidal, associant une marche et station debout impossibles sans double aide, une tétraparésie proximo-distale cotée à 3/5, une hypotonie aux quatre membres, des réflexes ostéotendineux vifs diffus aux quatre membres et un signe de Babinski à gauche, associé à un niveau sensitif D4 et une hypoesthésie vibratoire aux quatre membres sans signe extra-neurologique ni contexte infectieux associés.

Devant cette clinique, une IRM médullaire avait été effectuée et avait montré un hypersignal médullaire cervical haut à extrémité inférieure en regard de C3 et remontant jusqu'à la jonction médullo-bulbaire touchant plus la région central.

Le complément encéphalique ne montrait pas de lésion.



IRM médullaire, coupe sagittale, séquence T2 montrant un hypersignal médullaire cervical haut à extrémité inférieure en regard de C3 et remontant jusqu'à la jonction médullo-bulbaire touchant la région centrale.

La neuromyélie optique de devic

Les potentiels évoqués visuels avaient montré une névrite optique bilatérale démyélinisante plus marquée à gauche malgré la normalité de l'examen ophtalmologique.

Sur le plan biologique, l'étude du liquide céphalo-rachidien avait objectivé une légère hypercellularité à 6 globules blancs/mm³, l'analyse chimique était normale, sans présentation oligoclonale.

La vitesse de sédimentation était à 25 mm et la protéine C réactive était normale mais l'électrophorèse des protéines sériques avait objectivé un syndrome inflammatoire modéré.

Le bilan immunologique fut négatif : Ac anti-nucléaires, Ac anti-DNA natifs, Ac anti-RNP, ANCA, Ac anti-Sm tous négatifs.

La biopsie des glandes salivaires était sans anomalie ainsi que le bilan thyroïdien, les sérologies TPHA, VDRL et le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Le bilan lipidique était perturbé avec des TG à 3,76 mg/dl et Cholestérol total à 3,53 mg/dl.

Le dosage des Auto-anticorps anti-AQP4 fut positif.

Grâce aux données cliniques et paracliniques recueillies, le diagnostic de neuromyélie optique de Devic a été retenu.

Sur le plan thérapeutique, la patiente avait reçu un bolus de Méthylprednisolone 240 mg à J1 puis 500 mg/j pendant 3 jours puis 1 g/j pendant 2 jours en plus du traitement adjuvant (Carbonate de Calcium : 1 sachet/j, Chlorure de Potassium : 1 gélule deux fois par jour et IPP 20 mg : 1

cp/j) et Enoxaparine sodique 0,4 ml/j en sous-cutané et la rééducation fonctionnelle.

Dans un premier temps, on avait constaté une aggravation de la tétraplégie dont le scoring passait à 1/5 en plus d'une diplopie horizontale sans paralysie oculomotrice évidente ni gêne respiratoire. Puis la patiente commençait à récupérer faisant récuser l'utilisation d'une plasmaphérèse.

Ainsi, l'évolution fut marquée par une amélioration du déficit moteur avec marche autonome.

La patiente avait reçu un bolus de Cyclophosphamides 800 mg et était sortie sous Prednisone 50 mg/j en plus du traitement adjuvant avec un rendez-vous de contrôle dans un mois et un bolus de Cyclophosphamides tous les 2 mois.

Deux semaines plus tard, elle fut admise pour une symptomatologie évoluant depuis trois jours faite d'épisodes paroxystiques à type de crises toniques douloureuses intéressant les quatre membres qui duraient une trentaine de secondes sans perte de connaissance ni mouvements cloniques ni aggravation du déficit moteur. Elle présentait une dizaine de crises par jour.

L'examen neurologique notait un status moteur identique à celui de la sortie. S'agissait-il de crises partielles motrices pouvant être le reflet d'une atteinte corticale dans le cadre de son aquarinoopathie ou bien c'était des crises spinales ou en dernier lieu des crises fonctionnelles vu le terrain anxio-dépressif et le contexte socio-familial. L'électro-encéphalogramme était normal.

La neuromyélite optique de devic

La patiente avait donc reçu un bolus de Méthylprednisolone 240 mg/j pendant 3 jours plus le traitement adjuvant, puis fut mise sous Carbamazépine 300 mg/j et Diazépam 5 mg/8h.

Ainsi, l'évolution fut marquée par une disparition des crises toniques. Elle est sortie sous Prednisone 40 mg/j en plus du traitement adjuvant, Carbamazépine 600 mg/j avec un contrôle dans 15 jours.

Deux mois plus tard la patiente fut hospitalisée pour un bolus de Cyclophosphamides 800 mg, on ne retrouvait pas de poussée évolutive avec disparition des crises toniques mais on rapportait une sensation d'étau dorsal postérieur ainsi que la notion de diplopie horizontale du regard latéral droit.

L'examen neurologique trouvait un syndrome tétrapyrimal sans déficit moteur, le bilan pré-bolus effectué était sans anomalie. L'IRM de contrôle montrait une lésion séquellaire bulbomédullaire.

La patiente avait cependant reçu un bolus de Cyclophosphamides 800 mg qu'elle avait bien supporté. Une diminution de la corticothérapie a été faite à 40 mg/j pendant 1 mois puis 30 mg/j pendant 1 mois.

Elle a ensuite été hospitalisée plusieurs fois pour bolus de Cyclophosphamides avec dégression de la corticothérapie jusqu'à 5 mg/j et de la Carbamazépine à 300 mg/j.



Discussion

I. Aspects épidémiologiques :

1. Fréquence :

La NMO est une maladie rare, d'individualisation récente, pour laquelle les données épidémiologiques, notamment les données d'incidence et de prévalence restent fragmentaires.

La NMO semble être plus fréquente dans les populations asiatiques et africaines, classiquement épargnées par la SEP [31, 32, 33].

Il a par exemple été montré que lors d'un premier épisode inflammatoire à type de NO, les patients afro-américains avaient plus de risque d'évoluer vers une NMO que les patients caucasiens [34]. Sa proportion au sein des maladies inflammatoires démyélinisantes est estimée à 15% chez les afro-brésiliens [35], 27% chez les afro-caribéens [36], 15 à 40% chez les japonais [31], 36% chez les chinois de Hong Kong [37], 48% à Singapour [38], 39% en Thaïlande [39], 22% en Inde [40], elle est largement inférieure à 10% dans les populations caucasiennes.

Les données chiffrées précises proviennent essentiellement du Japon et des Antilles françaises. Au Japon, la prévalence est estimée à 2.75/100 000 [41].

En France, une étude observationnelle rétrospective a été menée et a recensé 325 cas de NMO, faisant estimer la prévalence nationale de la NMO à 0.5/100 000 [41].

La seule étude de prévalence et d'incidence réalisée à ce jour en population générale caucasienne a été réalisée au Danemark, et a retrouvé une incidence du spectre NMO de 0.4/100 000 avec une prévalence de 4.4/100 000 habitants [41, 42].

Au Maroc il n'existe pas d'étude de prévalence et d'incidence concernant cette maladie.

2. Age et sexe :

La NMO touche en priorité les femmes jeunes dans leur quatrième décennie. Cette prédominance féminine est très nette, avec un sexe-ratio variant de 3 à 10 selon les populations [33, 43, 44].

Au Maroc, une étude rétrospective sur une durée de 5 ans (2000 à 2005) a été effectuée chez 9 cas de NMO répondant aux critères de Wingerchuk et al (1999). Ses résultats concordaient avec les données de la littérature : 2/3 des patients étaient des femmes avec une moyenne d'âge de 39 ans [1]

Nos deux patientes sont incluses dans cette tranche.

La neuromyélite optique de devic

Number	Country	Number of people with NMO	Prevalence of NMO (per 100,000)	Incidence of NMO (per 100,000)	Mean age of onset
1	Albania	25	1.3		
2	Australia	18	0.08		33
3	Austria	71	1		45.7
4	Bahrain	10	2	2	25
5	Belgium	25	0.23		
6	Costa Rica	18	0.4		
7	Cuba	58	0.52	0.05	
8	Cyprus	10	1.1	0.2	33.1
9	Denmark	200	4.4	0.4	35.6
10	Estonia	105	7		
11	France	325	0.5	0.2	31
12	Germany	1050	1.3		39
13	Ghana	30	0.12		30
14	Hungary	140	1.41		
15	Islamic Republic of Iran	1000	1.29		32
16	Iraq	16	0.05	0.0015	32.5
17	Ireland	50	1		35
18	Japan	3500	2.75		37
19	Kenya	20	0.05		
20	Kuwait	15	0.45		29
21	Libya	5	0.08		
22	Malta	1	0.23		60
23	Mexico	1000	1	0.12	30
24	Netherlands	500	5		35
25	Nicaragua	10	0.2	0.04	
26	Norway	80	2	0.2	35
27	Paraguay	122	5	0.8	30
28	Republic of Korea	420	0.85		34
29	Saudi Arabia	20	0.07		30
30	Serbia	45	0.47		41.3
31	Singapore	144	2.66		44
32	South Africa	400	5	1	35
33	Taiwan	400	1.72		
34	Thailand	286	0.43		37
35	Tunisia	10	0.09		
36	United Arab Emirates	15	0.16		35
37	United Kingdom	400	0.7	0.2	40.6
38	Uruguay	20	1		30

Tableau III : La prévalence de la NMO dans le monde [41]

II. Aspects anatomopathologiques :

Dès les premières observations du XIX^{ème} siècle, l'originalité de la NMO fût constatée par plusieurs auteurs.

En 1894, Dreschfeld a décrit plusieurs points inhabituels à l'autopsie d'un cas de NMO [2, 17] :

- L'irrégularité en taille et en distribution des plaques inflammatoires au niveau médullaire, certaines occupent la moitié de la substance blanche de la moelle et d'autres ne peuvent être visualisées qu'au microscope.

- La distension des gaines périvasculaires, accompagnée de leucocytes et de cellules granulaires au niveau de tous les vaisseaux de la moelle.

Peu de séries se sont par la suite intéressées à l'analyse histologique des patients atteints de NMO jusqu'à la fin du XX^e siècle, la plupart des articles publiés ne concernaient que un à 2 cas [2, 45, 46].

A partir des années 1990, des séries plus larges ont permis de mieux analyser les aspects anatomopathologiques de la maladie, ainsi sur les premières constatations, les lésions décrites n'intéressaient que la moelle épinière et le nerf optique, le cerveau semblant indemne de toute atteinte [20].

Ces données anatomopathologiques anciennes ont été récemment actualisées, permettant ainsi de mieux cerner les éléments spécifiques de la NMO.

1. Macroscopie :

- *A l'étage médullaire :*

Les lésions sont constantes et prédominent à la charnière cervico-dorsale ou en dorsal haut [47].

En phase aiguë, la moelle est œdémateuse, voire liquéfiée après quelques jours dans les cas les plus sévères [47, 48].

A la coupe, les lésions apparaissent brunes, sombres, molles ou liquides [48].

Les territoires démyélinisés sont assez bien délimités, marquant généralement une modeste épargne d'une couronne de substance blanche périphérique, seul le cas de Leonardi prédomine nettement en périphérie [49].

Certains cas tardifs se voient compliqués par une cavitation pseudosyringomyélique constituée de petites cavités plus ou moins confluentes [20].

- *A l'étage optique :*

La démyélinisation prédomine au centre du nerf optique et épargne parfois une couronne périphérique [48, 49], une cavitation centrale est possible [20, 50].

Les lésions s'étendent le long du nerf optique jusqu'au chiasma [47, 49] ou le franchissement parfois.

- *A l'étage cérébral :*

Les premières descriptions anatomopathologiques ne montraient pas d'atteinte cérébrale [2, 20], car seule la coloration LFB/PAS était utilisée pour rechercher une éventuelle démyélinisation cérébrale.

Lors d'une récente étude autour d'un cas présentant une atteinte médullaire extensive, des névrites récidivantes et une atteinte cérébrale clinique sous forme d'hémi-parésie gauche et dont l'IRM montrait une atteinte en hypersignal T2 des ganglions de la base, du tronc cérébral du centre semi-ovale droit et du corps calleux, l'examen anatomopathologique après autopsie a mis en évidence des lésions caractéristiques de la NMO au niveau de la moelle épinière, des nerfs optiques ainsi que dans le cerveau [2, 51].

L'examen anatomopathologique sur biopsie cérébrale des régions occipitales d'un second cas de NMO a également retrouvé les mêmes lésions décrites chez le premier patient [2, 52].

2. Microscopie :

L'atteinte inflammatoire se fait sous forme d'infiltrats périvasculaires macrophagiques/microgliaux extensifs associés à des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dans les lésions précoces et dont la présence abondante serait distinctive [2, 20, 47, 53, 54, 55].

Les vaisseaux restent perméables sans thrombose ni vascularite [2, 47].

Une hyalinisation ainsi qu'un excès de la densité capillaire ont été rapportés par de nombreuses études [53].

La nécrose, élément essentiel du diagnostic selon de nombreux auteurs [20, 47, 50], peut s'observer sans cavitation macroscopique [50], celle-ci serait présente dans un tiers des cas environ [50].

Il existe néanmoins, une destruction des neurones dans les lésions de la substance grise [20, 48].

Des lésions de nécrose sont observées en association avec une démyélinisation étendue sur plusieurs segments, cette nécrose évolue souvent vers la cavitation dans les territoires les plus atteints [47, 48, 49].

La remyélinisation serait rarement observée dans la moelle épinière mais elle semble plus fréquente dans les nerfs optiques [47, 53].

Les lésions axonales sont variables.

Il est également démontré une perte majeure des oligodendrocytes dans toutes les lésions avec la présence de nombreux lymphocytes B et de rares lymphocytes T CD8+ [2, 47, 53].

3. Immunohistochimie :

Au niveau de toutes les lésions précoces de NMO sont retrouvés des dépôts d'immunoglobulines, essentiellement des IgM, associés à des dépôts de C9néo, disposés en périvasculaire selon deux configurations :

- En rosette dans un infiltrat leucocytaire concentrique centré par un capillaire à paroi normale. (Figure 1)

- Un anneau fin, apposé au versant abluminal du capillaire dans l'espace périvasculaire.

Des dépôts périvasculaires de compléments C1q, C3, C4, C6, C7, C8 et C9 sont aussi retrouvés mais répartis de façon plus diffuse. (2, 47, 53)

4. Spécificités des lésions :

En comparaison avec les atteintes inflammatoires de la SEP ou des encéphalomyélites aiguës disséminées, il est observé que les lésions de NMO sont caractérisées par la présence accrue de lymphocytes B, des dépôts d'IgM et

La neuromyelite optique de Devic

de C9néo dans toutes les lésions contre la moitié des cas dans la SEP avec une disposition différente.

Les infiltrats de polynucléaires neutrophiles et éosinophile sont retrouvés dans la moitié des lésions de NMO contre 1/3 des cas de SEP (de type Marburg).

La hyalinisation des vaisseaux est constante et distinctive de la NMO.

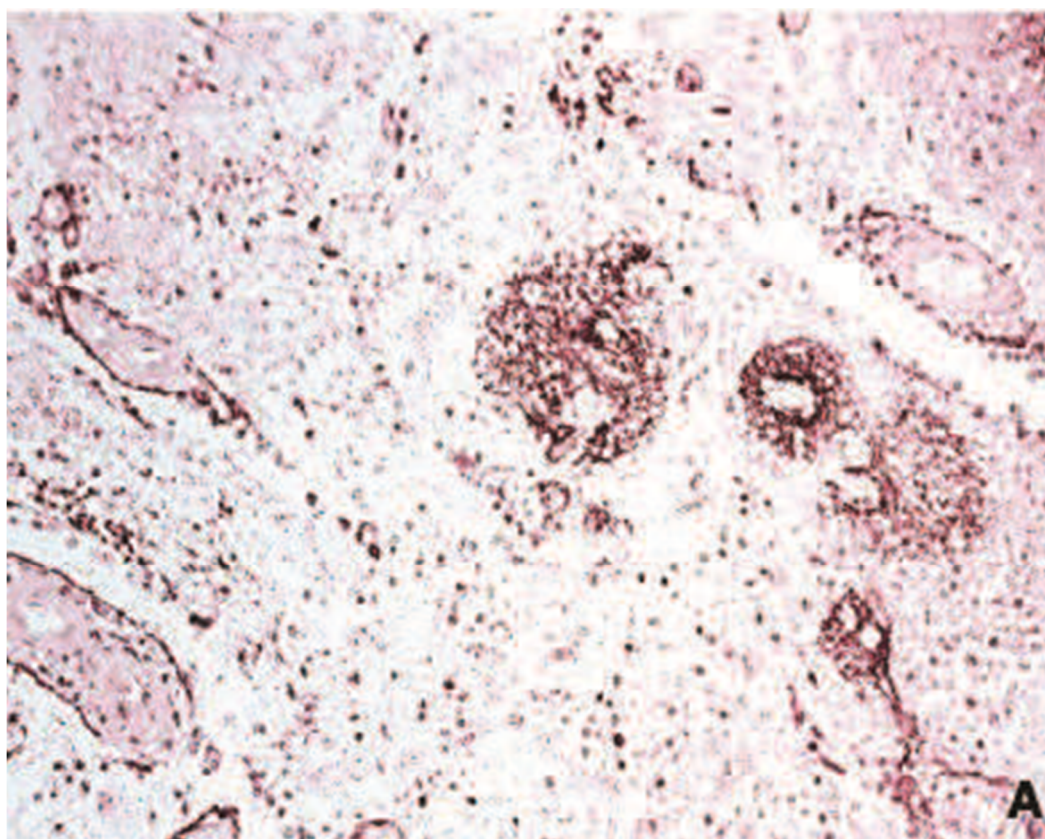


Figure 1 : Lésions périvasculaires dans la NMO [3, 53]

Dépôts de compléments C9neo en rosette et anneaux autour de vaisseaux épaissis (Immunohistochimie pour C9neo, x200)

III. Aspects physiopathologiques :

1. Spécificités physiopathologiques et immunologiques :

L'ensemble des données anatomopathologiques citées ci-dessus fait du lymphocyte B l'élément principal de la réaction immunitaire de cette pathologie. Dans cette optique, il faut noter que plusieurs études ont rapporté l'association d'un phénotype NMO avec d'autres maladies dysimmunitaires comprenant le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la myasthénie, les dysthyroïdies et les contextes paranéoplasiques [54, 55, 56, 57].

Les arguments biologiques pour une prédominance de l'immunité humorale pourraient être la présence d'anticorps dirigés notamment contre la MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) et la MBP (myelin basic protein) qui avaient été relevés chez certains patients NMO, mais cela était aussi le cas de certains patients SEP [3, 58].

L'analyse du LCR retrouvait moins d'IgG1 dans la NMO que la SEP ce qui serait associé à une réponse plus humorale.

Le principal argument de l'activation lymphocytaire B dans la NMO est en fait la découverte d'un anticorps spécifique appelé anticorps anti-AQP4 qui joue un rôle pathogénique dans la maladie. Cet anticorps, d'isotype IgG1, a été identifié au sein d'une cohorte de 45 patients NMO et 22 patients SEP, avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 91% [11], faisant de sa détection un élément important du diagnostic, il a pour cible, le principal canal hydrique du SNC, l'AQP4 qui se situe principalement au niveau des podocytes astrocytaires jalonnant la barrière hémato-encéphalique [59].

2. L'Aquaporine 4 :

2.1. La structure de l'aquaporine 4 :

L'AQP4 fait partie de la famille des aquaporines qui sont des protéines transmembranaires assurant exclusivement le transport bidirectionnel de l'eau entre les milieux, intracellulaire et extracellulaire. Elle constitue avec l'AQP1 les principaux canaux hydriques du cerveau et de la moelle épinière.

Chaque jour, l'entrée de l'eau dans le SNC (environ 0,5 à 1 l/j) se fait essentiellement à travers les canaux d'AQP1 des plexus choroïdes vers les ventricules cérébraux et le canal de l'épendyme de la ME, ainsi que dans le parenchyme du SNC.

Un autre apport d'eau se fait via le métabolisme de glucose à l'intérieur du parenchyme du système nerveux central [1].

Afin de maintenir un équilibre hydrique, l'AQP4 permet la sortie d'une quantité équivalente d'eau du système nerveux central par diffusion vers les capillaires et les espaces sous-arachnoïdiens [1, 2, 60].

Malgré sa répartition ubiquitaire (trachée, estomac, reins, muscle, poumons), l'AQP4 se distingue des autres aquaporines par son tropisme particulier pour le système nerveux central (cervelet, gyrus dentelé hippocampique, noyaux supra-aortiques et paraventriculaires) et la rétine.

L'AQP4 est une protéine transmembranaire existant sous deux isoformes : l'isoforme M1, composée de 323 acides aminés et l'isoforme M23 qui comprend 301 acides aminés du fait de l'amputation de la partie N-terminale de la protéine et sa séquence commence au 23^{ème} acide aminé de M1, ces deux isoformes s'insèrent dans la membrane plasmique au niveau des pieds astrocytaires

périvasculaires ainsi que dans les cellules sous-arachnoïdiennes et sous-épendymaires [8, 61, 62].

La composition de l'AQP4 est faite par deux séquences comportant chacune trois hélices α transmembranaires reliées entre elles par des boucles dont deux contiennent un motif NPA (Asparagine-Proline-Alanine), ces dernières sont directement impliquées dans la structure tridimensionnelle du pore et en particulier de la construction qui permet une filtration sélective de l'eau [2, 63].

Les deux isoformes M1 et M23 s'assemblent par des liaisons non covalentes et forment des hétérotétramères, si les M23 prédominent à la surface de la cellule, des ensembles de plusieurs dizaines voire centaines de tétramères accolés se forment : ce sont les square arrays ou orthogonal arrays of particles (OAP), qui correspondent à un réseau en maille à la surface des cellules. La présence de l'isoforme M1 tend à inhiber la formation des OAP par l'intervention de la partie N-terminale intracellulaire qui gêne l'emballage [3, 8, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72].

C'est donc au sein de ce réseau que l'AQP4 acquière sa structure tridimensionnelle définitive et expose ainsi plusieurs épitopes.

L'AQP4 est concentrée au niveau de la membrane plasmique des podocytes astrocytaires, aux interfaces SNC-sang et SNC-LCR au niveau des espaces sous-arachnoïdiens, sous-épendymaires et péri-capillaires [2, 3, 8, 66, 73, 74, 75]. **Figure 2C**

Elle est également présente mais en nombre moins important dans la membrane des cellules épendymaires et absente dans les neurones, les oligodendrocytes et les cellules épithéliales choroïdiennes [8, 76]

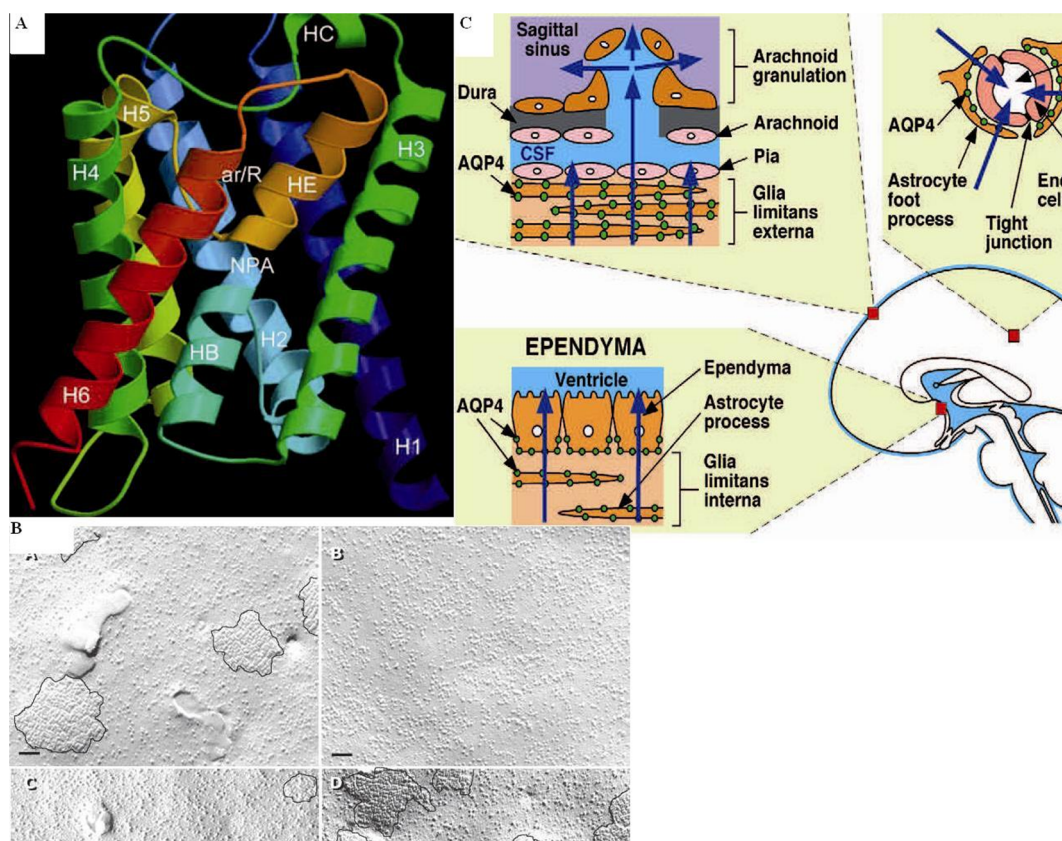


Figure 2 : Structure et localisation de l'aquaporine-4 (AQP4) [63, 77, 78].

A. L'AQP4 est composée de 4 monomères composés chacun de 6 hélices transmembranaires (H1-H6), 2 hélices impliquées dans la formation du pore noté ar/R (HB pour la boucle B et HE pour la boucle E), une hélice comprise dans la boucle C. La courte hélice 310 est impliquée dans la jonction des différents monomères. NPA correspond à la séquence Asn-Pro-Ala, hautement conservée parmi les aquaporines et impliquée dans les interactions électrostatiques permettant la conduction des protons dans le pore (63).

B. L'étude en microscopie électronique a montré par cryofracture, sur des coupes de cellules transfectées avec de l'AQP4, des square arrays avec l'AQP4-M23 (image de gauche, les square arrays sont délimités en noir) et l'absence de ces dernières avec l'AQP4-M1 (image de droite) (77).

C. La répartition de l'AQP4 (en vert) est retrouvée aux différentes interfaces liquidiennes dans l'encéphale. L'AQP4 participe en leur sein à la diffusion de l'eau (flèches bleues) (78).

2.2. Les fonctions de l'AQP4 :

La principale fonction de l'AQP4 est d'assurer le transport bidirectionnel et rapide de l'eau de façon sélective à travers la membrane plasmique grâce aux gradients osmotiques. Ainsi, elle ne laisse passer que les molécules H₂O à l'exclusion de toute autre molécule ou ion [2, 3, 66, 79, 80, 81, 82].

L'AQP4 aurait aussi un rôle dans les mécanismes de protection du système nerveux central [2, 83].

L'AQP4 est impliquée dans plusieurs fonctions physiologiques :

- *L'homéostasie hydrique :*

L'AQP4 assure principalement le passage de l'eau à travers la membrane astrocytaire grâce à un gradient de pression osmotique, elle joue donc un rôle clé dans l'équilibre hydrique cérébral [2, 8, 84].

L'étude des modifications d'expression de l'AQP4 lors des œdèmes vasogéniques et cytotoxiques a montré que l'œdème vasogénique entraîne une baisse de la synthèse de l'AQP4 tandis que l'œdème cytotoxique a tendance à augmenter son expression membranaire [13, 85].

Lors des situations d'inflammation, telles que l'abcès cérébral, les souris invalidées pour l'AQP4 (AQP4^{-/-}) présentent un œdème vasogénique important et une évolution clinique bien plus grave, ce qui pourrait être lié à une altération de l'évacuation de l'eau vers les vaisseaux [3, 86]. Contrairement aux situations d'ischémie, où ces souris (AQP4^{-/-}) développent moins d'œdème cytotoxique et une évolution clinique bien meilleure que les souris sauvages (AQP4^{+/+}) [66, 86, 87].

- La cicatrisation gliale :

L'AQP4 intervient dans la modulation de la cicatrisation gliale. Il a été montré qu'en réponse à un stimulus chimiotactique, la migration d'astrocytes AQP4^{-/-} murins en culture est ralentie comparée aux astrocytes AQP4^{+/+}, alors que leur adhésion et leur prolifération sont préservées.

Ce résultat a été confirmé in vivo, dans la mesure où la progression de la cicatrice gliale est également ralentie chez les souris AQP4^{-/-} comparée aux souris sauvages [66, 87, 89]

- La transduction du signal neuronal :

L'activité neuronale est caractérisée par une dépolarisation des neurones et des cellules gliales adjacentes. Elle se manifeste par une augmentation du glutamate et du potassium extracellulaires qui peuvent synchroniser l'activité neuronale et activer le métabolisme des cellules gliales. Des modèles animaux ont montré qu'une délétion en AQP4 abaissait le seuil épiléptogène et majorait l'intensité ainsi que la durée des crises [89, 90].

Ces phénomènes pourraient être en rapport avec une diminution de la clairance du potassium mais également du glutamate.

En effet, l'analyse des cultures d'astrocytes de souris Knock-out (KO) pour l'AQP4 a identifié une diminution de l'expression membranaire du transporteur au glutamate GLT-1, équivalent du transporteur d'acide aminé exciteur Na⁺-dépendant de type 2 (EAAT2) humain, à l'origine d'une augmentation du taux de glutamate extracellulaire [13, 89, 90, 91]

Sous l'effet des anticorps anti-NMO le complexe AQP4-EAAT2 est internalisé par les cellules et le captage du Glutamate Na⁺-dépendant est fortement diminué.

Dans les lésions de NMO la perte d'AQP4 s'accompagne aussi également d'une nette diminution de l'EAAT2 [2, 92].

Ainsi la régulation négative de l'EAAT2 par les anticorps anti-NMO représente un élément intéressant dans le potentiel lésionnel de ces anticorps sur les cellules présentes à proximité des astrocytes.

En effet, neurones et oligodendrocytes sont particulièrement sensibles à la toxicité du Glutamate [2, 93].

Ce mécanisme excitotoxique pourrait être par ailleurs renforcé par la présence des cellules microgliales et macrophagiques, elles-mêmes pourvoyeuses de Glutamate [2, 94].

2.3. AQP4 et NMO :

En plus de la présence d'anticorps anti-AQP4 chez les patients NMO, d'autres arguments plaident en faveur de la relation auto-anticorps/AQP4/NMO.

Concernant l'expression de l'AQP4 dans le SNC, il est à noter que bien qu'elle soit ubiquitaire, les niveaux d'expression ne sont pas les mêmes partout. Ainsi, la protéine AQP4 est beaucoup plus fortement exprimée au niveau de la rétine, des nerfs optiques et du tractus optique [95, 96]. Ceci est également vrai au niveau médullaire [97, 98].

Or, il se trouve que le système nerveux visuel et la ME sont les deux principales zones atteintes dans la NMO. Par ailleurs, les premières lésions détectables à l'examen histologique du SNC des patients NMO se localisent en

périvasculaire au niveau des podocytes astrocytaires, qui est la localisation préférentielle de l'AQP4 [2, 53].

Par ailleurs, trois équipes ont montré une perte importante d'AQP4 au niveau des lésions médullaires dans la NMO [99, 100].

A contrario, au niveau des lésions de la SEP, ils ont observé une surexpression de l'AQP4 [99, 100].

Une seule autre pathologie démyélinisante du système nerveux central présente aussi une diminution de l'AQP4 dans les lésions, il s'agit de la sclérose concentrique de Baló, une pathologie rare se caractérisant au niveau lésionnel par une alternance d'anneaux de démyélinisation et de couches de myéline préservées [101]. Cependant, on ne retrouve pas de dépôts d'Ig ou de complément autour des vaisseaux comme dans la NMO, mais uniquement des lymphocytes T [101].

3. Les Anticorps anti-AQP4 :

3.1. Découverte des anticorps anti-AQP4 :

Plusieurs travaux avaient suggéré la présence d'une réaction immunitaire spécifique au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

En 2004, la recherche d'anticorps dirigés contre le système nerveux central permit de détecter une réactivité particulière chez les patients NMO [11].

La technique initiale de Lennon et collaborateurs en IFI consistait à déposer des sérums de patients NMO et SEP sur des coupes de système nerveux central de souris et le marquage est révélé par un anticorps secondaire couplé à une molécule fluorescente.

La neuromyélite optique de devic

Des dépôts d'immunoglobulines avaient été observés selon un pattern caractéristique quand les sérums étaient issus de patients NMO.

Il s'agissait de dépôts le long de la pie-mère, de la substance blanche sous-épendymaire et surtout des vaisseaux de la moelle épinière, du cervelet et du mésencéphale.

Ces dépôts se co-localisent avec les pieds astrocytaires ainsi que la laminine de la matrice extracellulaire au contact de ces astrocytes.

Cette réactivité a été notée aussi chez 45% des syndromes à haut risque (myélites extensives ou névrites optiques bilatérales).

L'anticorps responsable de ce pattern a été baptisé NMO-IgG [11].

Des travaux ont rapidement été menés pour détecter la cible visée par le NMO-IgG et il a été identifié en 2005 comme étant l'AQP4 [102].

En effet, le NMO-IgG se fixait aussi in vitro sur des échantillons de la partie médullaire des reins et des membranes basolatérales des cellules pariétales de l'estomac ce qui suggérait une réactivité contre l'AQP4 présente à la fois dans ces deux structures et les pieds astrocytaires.

De plus, les sérums de patients NMO se fixaient autour des vaisseaux d'une coupe de cerveau de souris sauvages mais pas d'une souris dont le gène de l'AQP4 avait été supprimé (figure 3).

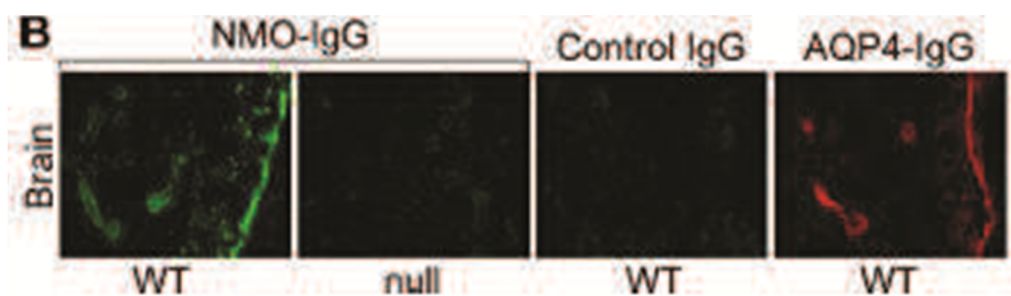


Figure 3 : La cible du NMO-IgG est l'AQP4 [102]

Il existe une réactivité périvasculaire du sérum de patients NMO envers le cervelet de souris wild type (image de gauche). Cette réactivité disparaît contre une souris KO pour le gène AQP4 (2ème image en partant de la gauche). Elle est aussi absente si le sérum ne vient pas d'un patient atteint de NMO (3ème image). Cette réactivité est identique à celle produite par l'application d'un anticorps artificiel contre l'AQP4 (4ème image)

Une seconde technique consiste à transférer des cellules HEK-293 (rein humain) avec un plasmide GFP-AQP4 (Green fluorescent protein-AQP4), ce test cellulaire appelé CBA (cell based assay) montre la fixation des NMO-IgG sur la membrane de ces cellules et pas sur des cellules témoins non transfectées [13, 103].

Les résultats sont d'autant meilleurs que les cellules sont transfectées avec l'isoforme M23, capable de former les « squares arrays » à leur surface, alors que l'isoforme M1 n'en est pas capable [13, 104].

Cette donnée suggère que le NMO-IgG reconnaît principalement un antigène conformationnel formé par la structure tridimensionnelle de l'AQP4 en réseau [13, 105, 106].

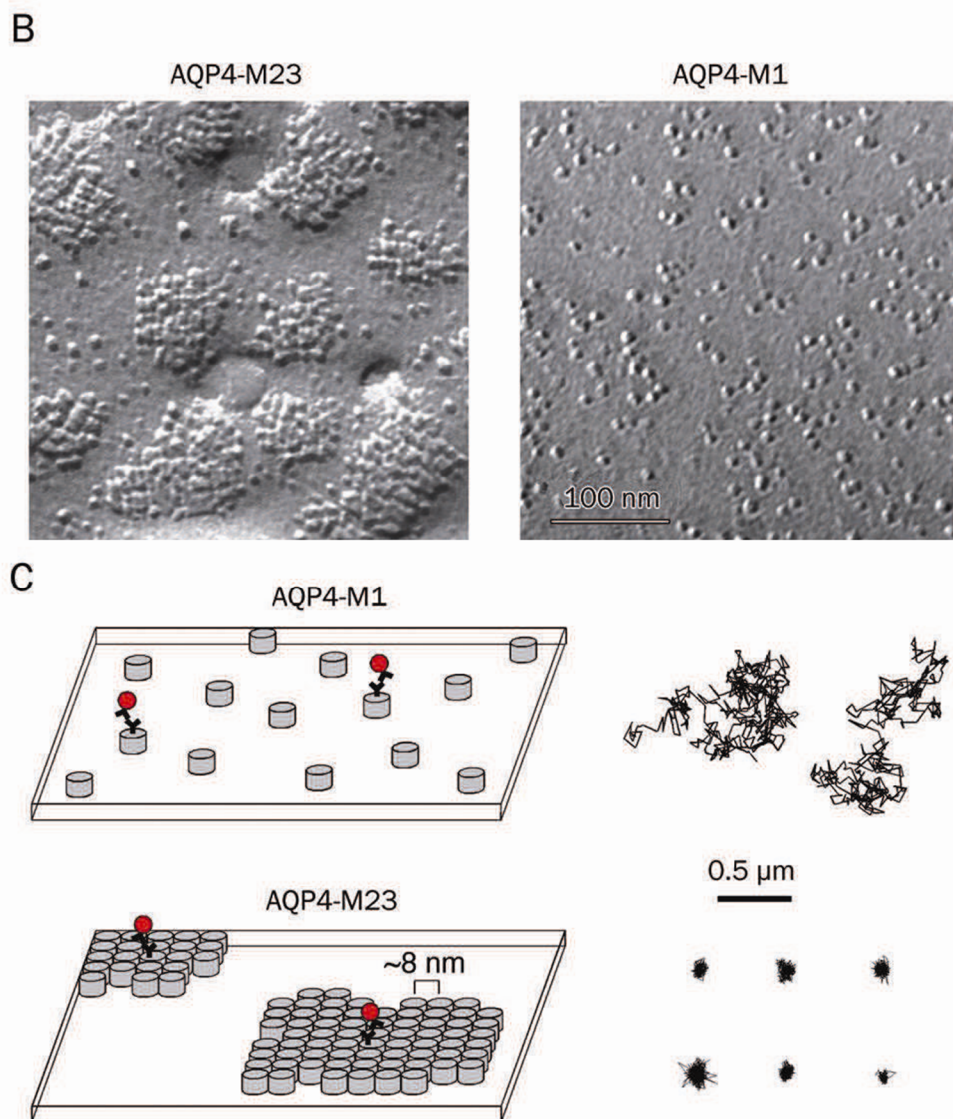


Figure 4 : Organisation de l'AQP4 à la surface des astrocytes [3, 107]

Les deux images B proviennent d'une microscopie électronique de la surface astrocytaire après fracture par le froid tandis que les deux images C constituent des schémas explicatifs de l'organisation de l'AQP4. Les tétramères d'AQP4 constitués de l'isoforme M1 restent isolés (B à droite et C en haut) tandis que ceux formés d'isoformes M23 s'organisent en structures supramoléculaires étendues et ordonnées les orthogonal arrays of particles (B à gauche et C en bas)

3.2. Rôles de l'anticorps anti-AQP4 :

Les anti-AQP4 ne sont pas juste le reflet d'une auto-immunité non spécifique mais sont directement impliqués dans la physiopathologie de la NMO.

En effet, de nombreuses équipes ont démontré un effet directement pathogène de l'anticorps NMO- IgG/anti-AQP4.

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés.

- Activation de la voie du complément (CDC) (figure 5):

De nombreuses observations supportent l'idée qu'un des mécanismes d'action de ces auto-anticorps passe par l'activation de la cascade du complément.

Les lésions de NMO sont caractérisées par des dépôts périvasculaires de complément dans les zones de forte expression d'AQP4 ainsi que de cellules pouvant servir d'effectrices aux anticorps [53].

Dans un modèle de cellules non nerveuses, les IgG anti-AQP4 peuvent activer la voie classique du complément et provoquer une atteinte de la membrane plasmique par dépôt du complexe d'attaque membranaire et aboutir à la lyse cellulaire. Ces résultats ont été validés sur des cultures primaires d'astrocytes et dans un modèle de barrière hémato-encéphalique [92].

In vivo, chez le rat adulte, l'injection intracérébrale d'IgG, purifiées à partir de sérum de plusieurs patients positifs pour l'anti-AQP4, provoque des lésions « NMO-like » uniquement en présence de complément humain [108, 109].

Ce mécanisme d'action est donc séduisant pour comprendre la physiopathologie de la NMO mais il existe plusieurs limites à cette hypothèse. Tous les sérums ne possèdent pas la même capacité d'activation du complément, l'activation de la cascade du complément dans le sérum de patients NMO en cours de poussée montre des résultats contradictoires et surtout l'astrocyte, cible de ces anticorps, exprime naturellement un grand nombre de protéines régulatrices du complément ce qui lui confère une protection contre celui-ci [110, 111].

-Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (figure 5) :

La fixation des anticorps sur leur cible va également être capable d'entraîner une activation et une dégranulation de cellule Natural-Killer (NK), de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Cette activation se fait par les récepteurs Fc présents à la surface de ces cellules immunes. Leur dégranulation va avoir un effet cytotoxique et pro-inflammatoire.

De façon intéressante, la déplétion expérimentale d'une de ces trois populations permet de réduire de façon significative l'effet délétère des anti-AQP4, que ce soit in vitro ou in vivo [30].

-Modulation de l'expression membranaire de l'AQP4 (figure 6) :

Certaines lésions de NMO sont caractérisées par la perte d'expression de l'AQP4 alors que les astrocytes sont toujours présents. Il a été démontré in vitro sur des cellules non neurales et sur des cultures primaires d'astrocytes de rat que le contact avec du sérum de patients positifs pour NMO-IgG induit la perte d'expression membranaire de l'AQP4 [92]. Ce même phénomène

d'internalisation a été mis en évidence sur des astrocytes fœtaux humains : il est associé à une dépolarisation de l'astrocyte, une perte de ses prolongements et de ses interactions avec les cellules endothéliales. Cet effet «osmotique» pourrait être très précoce et réversible, sans destruction tissulaire initiale. Il pourrait expliquer la description de quelques cas de myélites associées à des images IRM parfois très impressionnantes répondant de façon complète et très rapide au traitement par échanges plasmatiques. Cette perte d'expression membranaire après contact avec le sérum de patients positifs pour NMO-IgG s'associe à la perte d'expression membranaire d'EAAT2/GLT-1, le transporteur du glutamate [92]. Une dysrégulation du transport du glutamate astrocytaire induite par l'anti-AQP4 pourrait donc être à l'origine d'un possible phénomène d'excitotoxicité vis-à-vis du microenvironnement cellulaire, oligodendrocytes et neurones [112].

-Vers une approche «syncrétique» (figure 7) :

Tous les mécanismes d'action décrits ci-dessus ne sont probablement pas indépendants mais peuvent s'associer ou se potentialiser dans l'action délétère des anticorps anti-AQP4. L'activation du complément peut favoriser la libération de molécules chimio-attractives pour un grand nombre de cellules immunes, en particulier les cellules NK, les granulocytes éosinophiles et neutrophiles qui en retour mettront en jeu un phénomène d'ADCC aboutissant à la nécrose astrocytaire. La dysrégulation de l'expression membranaire d'AQP4 peut conduire à une modification de l'interaction astrocytes-cellules endothéliales, aboutissant à l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette plus grande perméabilité peut elle-même favoriser l'afflux d'autres cellules immunes et d'autres auto-anticorps, induisant un auto-entretien et une diffusion de la réaction inflammatoire.

Enfin, l'altération du métabolisme du glutamate peut entraîner des phénomènes de cytotoxicité vis-à-vis des cellules gliales et des neurones, et également rendre les oligodendrocytes plus sensibles à la toxicité du complément. Il est probable que ces mécanismes se succèdent dans le temps.

Enfin, ces différents mécanismes pourraient être influencés par l'isoforme de l'AQP4. En effet, la forme M23 capable de former des structures denses appelées orthogonally array particles, favoriserait une activation efficace du complément alors que la forme M1 serait plus susceptible d'être internalisée [113].

-Lymphocytes T anti-AQP4 (figure 7):

Les lymphocytes T (LT) jouent un rôle central dans un grand nombre de pathologies inflammatoires démyélinisantes (SEP, encéphalomyélite aiguë disséminée) et leur modèle expérimental, l'encéphalomyélite aiguë expérimentale (EAE). La production, par les plasmocytes, d'anticorps affins de type IgG, retrouvés au cours de la NMO, dépend indubitablement des interactions LB/LT spécifiques de l'AQP4. La question est de savoir si ces anticorps anti-AQP4 sont seuls responsables de la pathologie ou si une action spécifique et complémentaire de LT auto-réactifs anti-AQP4 intervient.

De nombreux travaux récents plaident en faveur d'un rôle actif de LT spécifiques dans la maladie :

➤ Des LT spécifiques anti-AQP4 peuvent être induits chez la souris et le rat. Ils ont des propriétés encéphalitogènes et peuvent coopérer avec les anticorps anti-AQP4 pour exercer un effet délétère sur l'astrocyte. Toutefois, dans cette démonstration, les LT auto-réactifs anti-AQP4 induits ne pouvaient

pas seuls provoquer de pathologie et leur capacité encéphalitogène était très modeste. Les lésions inflammatoires tissulaires restaient très modérées, sans démyélinisation ni perte astrocytaire et surtout n'étaient pas associées à des symptômes cliniques ;

➤ Plus récemment, des LT spécifiques anti-AQP4 viennent d'être identifiés chez l'homme, sans différence quantitative entre le sujet sain et les patients NMO mais avec des différences qualitatives, restimulés avec ces peptides, ils vont proliférer et produire majoritairement de l'IL-17 [114].

Certaines études ont retrouvé un lien statistique entre la concentration des anticorps anti-AQP4 et la survenue et/ou la gravité des poussées [2, 92, 115, 116].

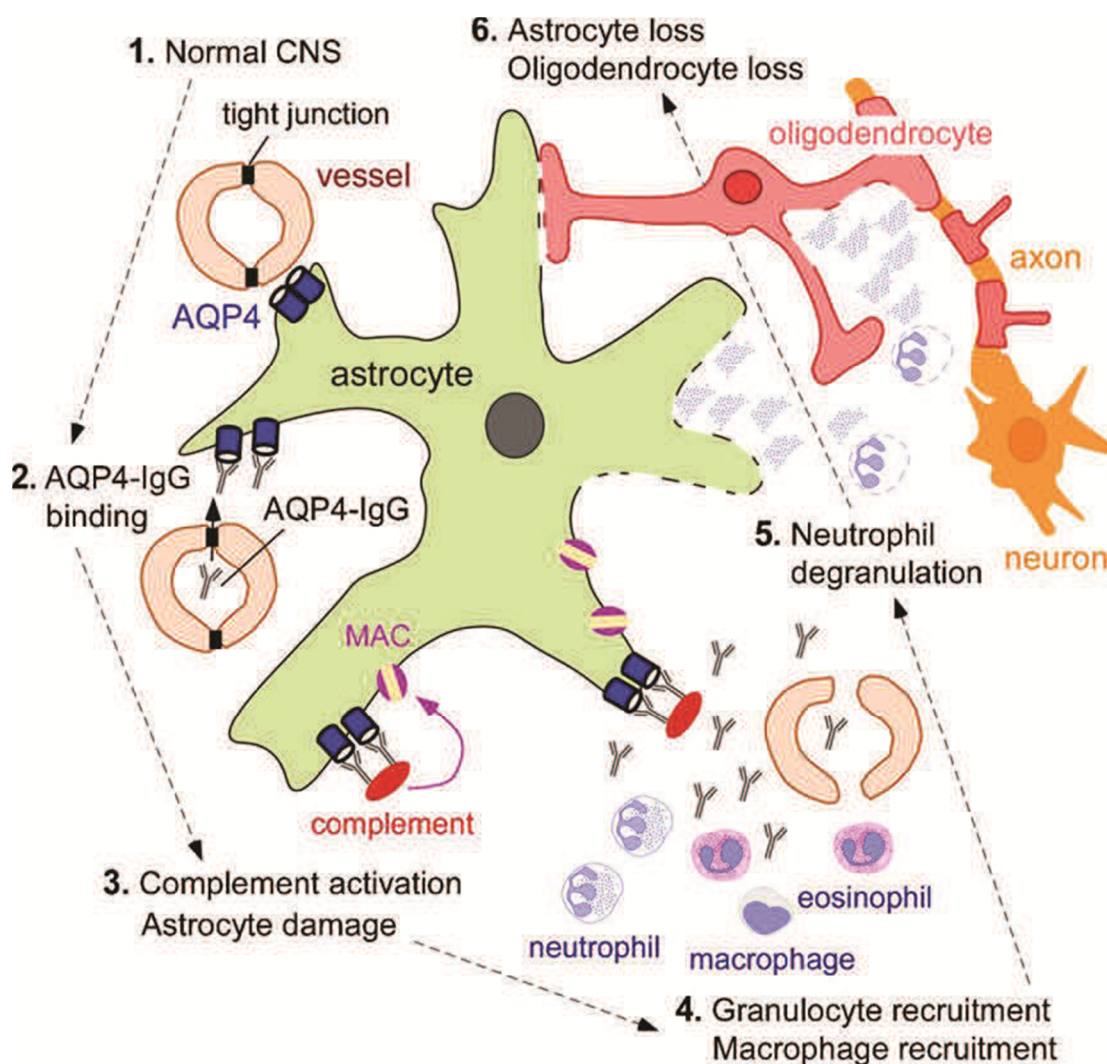


Figure 5 : Cascade pathologique conduisant à la nécrose astrocytaire dans la NMO [3]

Dans la NMO, les anticorps anti-AQP4 (produits du fait d'évènements encore inconnus) circulants franchissent par un mécanisme à éclaircir la barrière hémato-encéphalique (2). Cela conduit au recrutement du complément et à la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) produisant des dommages astrocytaires (3). L'activation du complément et les cytokines sécrétées par les astrocytes agressés recrutent des cellules inflammatoires (polynucléaires éosinophiles et neutrophiles et macrophages) qui aggravent l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique et augmentent donc l'entrée des anticorps anti-AQP4 et les dégâts astrocytaires(4). La dégranulation des cellules inflammatoires (5) et la dysfonction astrocytaire engendre ensuite des lésions oligodendrocytaires et neuronales(6).

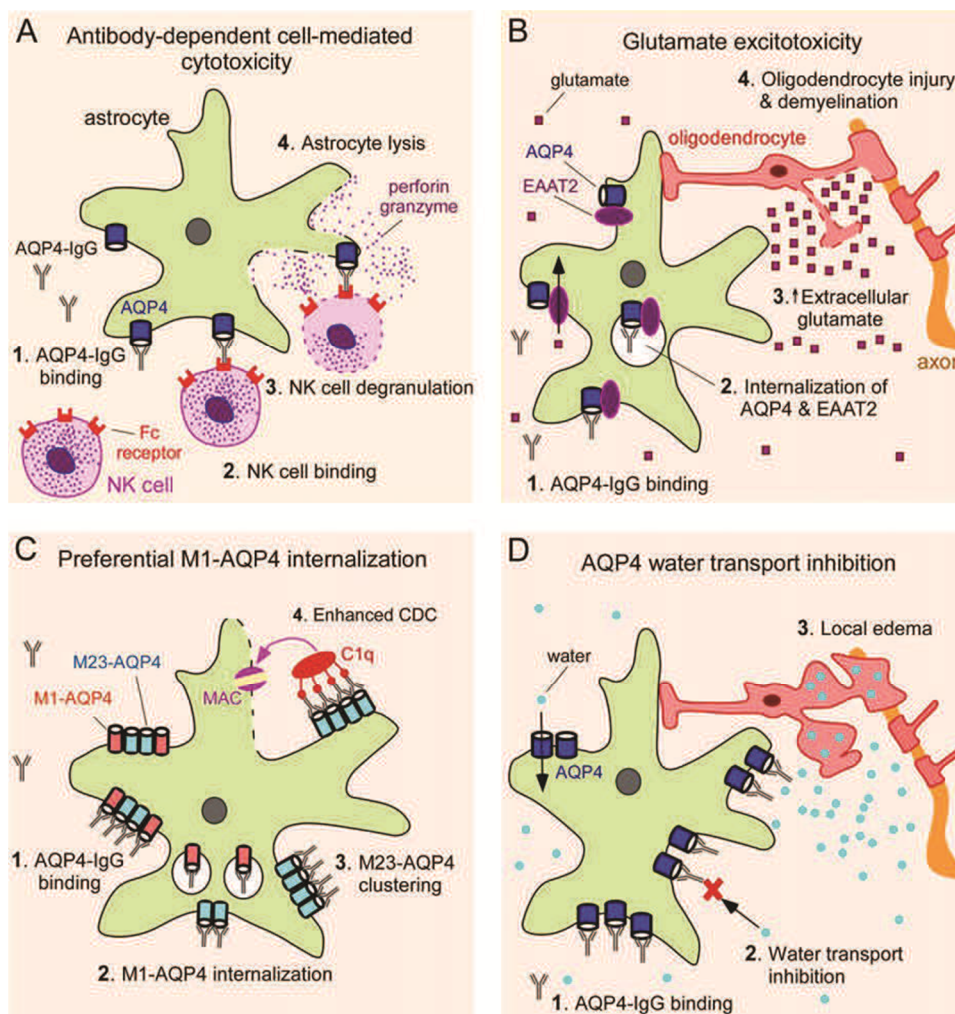


Figure 6 : Différents mécanismes possibles d'atteinte du SNC dans la NMO [3]

A : Nécrose des astrocytes par la cytotoxicité cellulaire déclenchée par les anticorps (cellules natural killer (NK)) ou par la cytotoxicité médiée par le complément.

B : L'internalisation de l'EAAT associée à celle de l'AQP4 provoque une accumulation de glutamate et une excitotoxicité.

C : Les anticorps anti-AQP4 provoquent une internalisation de l'AQP4 M1 (qui va altérer le transfert de l'eau) et un clustering de M23 qui favorisent l'activation de la cytotoxicité liée au complément.

D : Les anticorps se fixent sur l'AQP4 et empêchent le transfert de l'eau notamment sa sortie du SNC et donc favorisent un œdème.

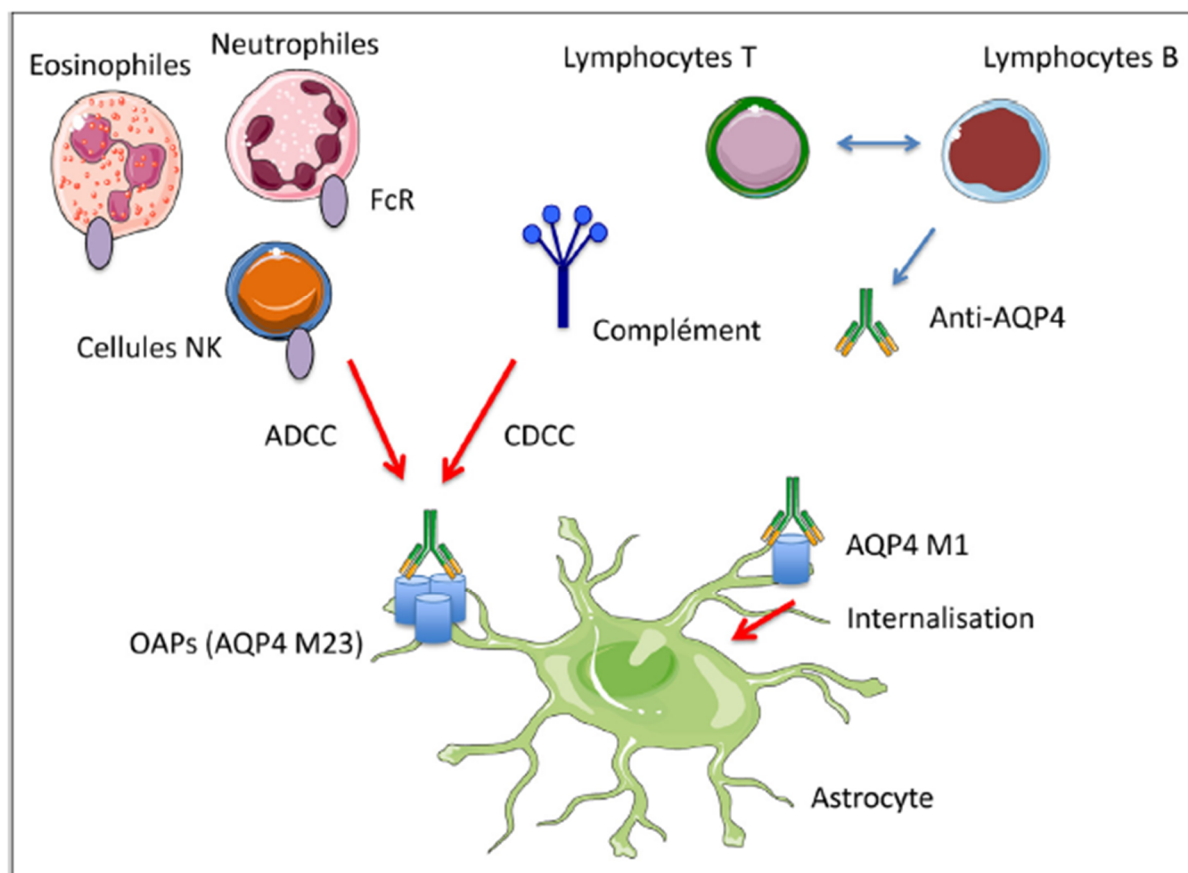


Figure 7 : Effets pathogéniques des anticorps anti-AQP4 [30]

Les anti-AQP4 sont produit par des plasmablastes circulants (lymphocytes B). La production d'IgG requiert une commutation isotypique pour laquelle l'interaction avec les lymphocytes T est nécessaire. Les anti-AQP4 vont être capables de se fixer sur les deux isoformes de l'AQP4: (i) la forme M1 va entraîner préférentiellement l'internalisation de l'AQP4 ; (ii) la forme M23 formant des orthogonally array particles (OAPs). Elle va permettre une activation efficace du complément (CDC) ou la dégranulation des éosinophiles, neutrophiles ou cellules NK (ADCC) suite à la fixation de la partie Fc des anti-AQP4 sur leurs récepteurs.

3.3. Intérêt et limites des anticorps anti-AQP4 :

L'ensemble des publications s'accorde sur la bonne spécificité des anticorps anti-AQP4 (>90%) [11, 117].

La positivité des anticorps anti-NMO est donc un argument fort pour le diagnostic de NMO ou du moins une maladie du spectre NMO. Comme cela a déjà été mentionné plus haut, la découverte des anticorps est particulièrement utile lors de la première poussée ou dans les formes frontières de la NMO. Il existe alors de fortes chances que le patient évolue vers une NMO définie ou au moins ait de nouveau des poussées sévères, ce qui justifie un traitement immunosuppresseur agressif et contre-indique les immunomodulateurs type Interféron- β .

Les patients séronégatifs auraient plus de chance de ne jamais avoir d'autre poussée ou de s'engager dans une maladie de type SEP [26, 118, 119].

La découverte de la positivité des anticorps anti-AQP4 a moins d'intérêt pour le diagnostic positif si la maladie est déjà évoluée car les critères de NMO sont souvent déjà remplis [44]. Elle permet quand même d'avoir un critère supplémentaire objectif pour asseoir définitivement le diagnostic.

En ce qui concerne le pronostic des formes déjà chroniques, celui des formes séropositives serait un peu plus défavorable. C'est cependant moins clair qu'après une première poussée [120, 121].

Certaines études suggèrent que les patients avec des anticorps anti-AQP4 positifs auraient un pronostic plus péjoratif que ceux sans anticorps anti-AQP4 [121, 122] mais d'autres études ne retrouvaient pas de différence [123]. La négativité des anticorps anti-AQP4 apporte moins de renseignements valables que la positivité. En effet, la sensibilité de la recherche d'anticorps anti-AQP4

est médiocre et très variable entre les études de 33% à 95% [11, 117, 120, 124, 125].

Cette variabilité pourrait être due à l'existence de nombreux tests avec des sensibilités variables. Le test originel utilisant l'immunofluorescence indirecte pour détecter le NMO-IgG a été remplacé progressivement par d'autres tests recherchant des anticorps dirigés contre l'AQP4 en ELISA, par immunoprécipitation ou par la mesure de la réaction contre des cellules transfectées pour AQP4. Ce dernier test semble le plus performant avec une sensibilité de 77% d'après l'étude comparative la plus récente [124]. Il existe cependant même avec ce test une proportion significative de patients NMO sans anticorps anti-AQP4 détectables. La négativité de la recherche des anticorps anti-AQP4 n'élimine donc pas la possibilité d'une NMO authentique.

Il n'est toujours pas clair si la physiopathologie des cas séronégatifs pour les anticorps anti-AQP4 implique au même degré l'AQP4 et les astrocytes ce qui justifiera de plus amples recherches.

Récemment, la présence d'anticorps sériques dirigés contre la MOG a été signalée dans les formes séronégatives [126]. Ce travail retrouvait ces anticorps chez 4 patients parmi 27 sujets NMO négatifs pour les anticorps anti-AQP4 alors qu'aucun des 44 patients NMO séropositifs pour les anticorps anti-AQP4 ne présentaient d'anticorps anti-MOG.

La présence d'anticorps anti-MOG a été démontrée dans le LCR chez 2 patients parmi 2 sujets NMO séronégatifs étudiés tandis qu'ils étaient présents seulement chez 1 patient NMO séropositif parmi 43 étudiés.

IV. Les aspects cliniques :

La NMO est une maladie inflammatoire et démyélinisante sévère du SNC se caractérisant par une distribution lésionnelle majoritairement bifocale, optique et spinale.

La clinique de la NMO a été précisée à travers plusieurs séries de littérature
(Tableau IV)

Séries	Lieu	Nombre	Nombre de rémittents	Origine ethnique Afrique/ Europe / Asie	
1993	Mandler	États-Unis	8	-	1-5-0 (+2 amér.)
1996	O'Riordan	Angleterre	12	9	2-6-4
1999	S. DeLaCruz	Espagne	7	3	0-7-0
1999	Wingerchük	États-Unis	80	48	2-77-3 (+1 amér.)
2000	Minagar	États-Unis	8	8	3-4-1
2001	Mirsattari	Canada	5	-	(5 amér.)
2002	De Sèze	France	13	10	0-13-0
2002	Papais-Alv.	Brésil	24	21	14-10-0
2003	Fardet	France	9	7	1-7-0
2004	Ghezzi	Italie ‡	46	-	0-46-0
2004	Série antillaise	Antilles	33	33	33-0-0
2006	El Otmani	Maroc	9	6	0-9-0

amér. : amérindiens ; ‡ étude multicentrique.

Tableau IV : Principales séries de la littérature de neuromyéélites optiques [47]

La neuromyélie optique de Devic

Le premier symptôme survient en général pendant la troisième décennie avec des extrêmes entre 10 et 73 ans [21, 35, 127, 128], et il existe une très forte prédominance féminine, dépassant toujours 90% des sujets.

Aucune circonstance favorisante n'est étroitement associée même si des cas isolés débutent en post-partum [20, 129, 130, 131].

Des prodromes sont rapportés dans 30% à 50% des cas souvent faits de céphalées, d'apyrexie, de myalgies et de symptômes respiratoires et gastroduodénaux.

L'évolution de la NMO est rémittente dans plus de 90% des cas, avec une deuxième poussée survenant dans l'année dans 60% des cas, et dans les 3 ans dans 90% des cas [22, 132]. Le délai moyen retrouvé entre l'épisode de neuropathie optique et de myélite est de 166 jours (jusqu'à 730 jours) [133], toutefois, il a récemment été décrit un cas de NMO où névrite optique et myélite étaient espacées de 10 ans [133].

Classiquement, il n'y a pas d'évolution progressive [134].

Le tableau V met en exergue les caractéristiques sémiologiques de la NMO.

Symptômes d'appel et mode d'installation	Clinique à la phase d'état
<i>Optique</i>	
Névrite optique rétrobulbaire ; neuropapillite +++	Cécité mono-/binoculaire +++ Nystagmus œil aveugle
Très évocateurs : bilatérale surtout si synchrone, sévère, cécitante, mydriase	Atrophie optique
<i>Médullaire</i>	
Myélite transverse aiguë	Tétraparésie avec crises « toniques »
Très évocateurs : rachialgies, niveau suspendu extralemniscal, atteinte sympathique cervicodorsale : syndrome de Claude Bernard- Horner, horripillation, troubles sudoraux suspendus	Déficit de la musculature axiale Niveau suspendu extralemniscal cervicothoracique ou abdominal +++ Troubles génitosphinctériens précoces
<i>Autres symptômes</i>	
Galactorrhée évoluant par poussées	Aménorrhée secondaire définitive
Aménorrhée secondaire transitoire	Obésité par hyperphagie Troubles psychiatriques psychotiques

Tableau V : Manifestations cliniques de Neuromyélie optiques [47].

1. Syndrome oculaire :

L'atteinte oculaire est révélatrice chez 50 à 65% des sujets, bilatérale dans un tiers des cas [148, 147].

Il s'agit le plus souvent d'une névrite optique rétrobulbaire (NORB) caractérisée par une baisse de l'acuité visuelle généralement unilatérale, mais plus évocatrice de NMO étant bilatérale. Son importance est variable et peut aller jusqu'à l'absence de perception lumineuse.

Cette baisse d'acuité visuelle peut être accompagnée de phosphènes parfois majorés par les mouvements du globe. Les patients se plaignent aussi volontiers d'un trouble de la vision des couleurs souvent plus sévère que la baisse d'acuité visuelle et d'une baisse de la sensibilité aux contrastes [136].

L'existence d'une douleur péri- et/ou rétro-oculaire d'intensité variable, volontiers augmentée par la mobilisation du globe est très évocatrice de l'inflammation. Cette douleur peut précéder ou accompagner la baisse visuelle [137].

Le phénomène d'Uhthoff qui est une altération transitoire de la vision après un effort physique ou toute circonstance responsable d'une élévation de la chaleur corporelle, oriente vers une pathologie démyélinisante.

L'étude de la pupille peut retrouver une dilatation paradoxale de l'œil atteint lors de l'éclairement successif des pupilles « signe de Marcus Gunn » ou déficit pupillaire afférent relatif (DPAR). Ce signe, témoigne d'une altération de la conduction au niveau du nerf optique.

En l'absence d'atteinte du nerf optique, l'influx nerveux pupillomoteur afférent circulant le long d'un nerf optique est transmis aux deux pupilles, après avoir fait relais au niveau des noyaux préteaux, et entraîne une contraction pupillaire symétrique directe (ipsilatérale) et consensuelle (controlatérale) lors de l'éclairement d'un seul œil. L'altération de la conduction du stimulus lumineux le long d'un nerf optique est responsable d'une diminution bilatérale de la contraction pupillaire lors de l'éclairement de l'œil atteint. Le DPAR est dû à l'asymétrie de la réponse à l'éclairement entre les deux yeux. Il est recherché au mieux par un test d'éclairement alterné (Swinging Flashlight Test).

L'examen à la lampe à fente peut être normal ou retrouver une inflammation du segment antérieur, voire du vitré.

L'examen du fond d'œil retrouve soit une papille normale; il s'agit d'une NO inflammatoire rétrobulbaire dont l'atteinte est située en arrière de la lame criblée de la tête du nerf optique, ou un œdème papillaire d'importance variable : c'est une NO inflammatoire antérieure ou papillite [136, 138].

C'est surtout tardivement que les manifestations ophtalmoscopiques deviennent apparentes. On note alors une décoloration du secteur temporal de la papille (tiers moyen) souvent même une pâleur diffuse, avec rétrécissement plus ou moins marqué des vaisseaux de tout le secteur temporal. A la blancheur de la papille, correspondent généralement des signes fonctionnels assez marqués, tels une baisse de la vision et un scotome central [135].

Les particularités cliniques du syndrome oculaire en cas de NMO, sont essentiellement la profondeur de la baisse de l'acuité visuelle et la médiocrité de la récupération fonctionnelle puisque une cécité est atteinte après une moyenne de 1,6 événement par œil [129].

Des cas de diplopie témoignant d'anomalies oculomotrices [133, 139], de syndrome de Claude Bernard Horner et de nystagmus ont été rapportés par certains auteurs [10, 140].

Cependant, le premier épisode optique régresse totalement dans 60% des cas comme ce fut le cas pour notre patiente [129].

Des cas de névrites purement douloureuses peuvent aussi se manifester au niveau de l'œil aveugle.

Dans notre étude une seule patiente avait présenté une baisse brutale de l'acuité visuelle s'étant amendé spontanément dans un délai d'un mois.

2. Syndrome médullaire :

Une localisation médullaire est le premier événement dans 20% à 50% des cas de littérature [21, 22, 36, 130]. Son délai d'apparition est en moyenne de 2 ans [21].

Des prodromes douloureux sont fréquemment retrouvés à type de cervicalgies, dorsalgies ou céphalées mais n'ont pas fait l'objet d'étude spécifique.

Classiquement, l'installation de l'atteinte médullaire se fait sur un mode aigu atteignant l'acmé en quelques heures ou en quelques jours. Une installation étalée sur plusieurs semaines est parfois rapportée.

Le tableau clinique varie avec le niveau et l'extension des lésions mais la présentation typique est celle d'une myélite aiguë transverse symétrique, associant des signes sensitifs avec niveau sensitif fréquent, d'un déficit moteur souvent symétrique mais parfois unilatéral touchant les membres inférieurs ou les quatre membres et des troubles sphinctériens à type de rétention d'urine ou de fuites mictionnelles [140]. La topographie est volontiers cervico-dorsale, mais tous les niveaux peuvent être intéressés.

Le tableau peut être dramatique à type de tétraplégie flasque associée à une détresse respiratoire nécessitant une assistance ventilatoire par atteinte des centres respiratoires du tronc cérébral ou de la moelle cervicale [43, 44, 125, 128, 132, 140, 141].

Les poussées médullaires peuvent également adopter une topographie plus limitée comme des syndromes de Brown-Séquard, des monoparésies, voire des troubles sensitifs isolés [140].

À la phase d'état, la paralysie sur un mode plégique d'au moins un membre et son caractère flasque seraient fréquents.

Des phénomènes paroxystiques douloureux et moteurs sont souvent rapportés à distance des poussées [140].

L'atteinte cordonale postérieure avec signe de Lhermitte survient dans 35% des poussées médullaires et constitue avec les spasmes toniques paroxystiques un élément prédictif de rechutes comme ce fut le cas pour notre deuxième patiente [22, 142].

Un syndrome centromédullaire serait souvent observé [143, 144] sous la forme d'un syndrome extralemniscal suspendu, mieux individualisable à la phase d'état où il peut être le seul signe résiduel, de même que des signes sympathiques par atteinte de la substance grise médullaire [143].

Dans notre étude, la première patiente avait présenté une paraplégie flasco-spasmodique, associée à un syndrome tétrapyramidal latéralisé à gauche, une hypoesthésie superficielle avec niveau sensitif D6 et troubles de la sensibilité profonde ainsi qu'une rétention aigue d'urine, la deuxième patiente, avait présenté une installation aigue d'un syndrome médullaire isolé fait de tétraparésie précédée de paresthésies avec un syndrome tétrapyramidal et un niveau sensitif D4, réalisant ainsi deux tableaux de myélite transverse symétrique décrits dans la NMO.

3. L'atteinte encéphalique

Il est maintenant admis que la présentation optico-spinale classique de la NMO peut s'enrichir d'autres symptômes en rapport avec une atteinte du diencéphale ou du tronc cérébral.

Une étude japonaise récente a retrouvé une atteinte encéphalique symptomatique faite d'épisodes de vomissements et de hoquets incoercibles, chez 51% des patients, et dans 24% des cas, celle-ci précédait de plusieurs mois ou années les symptômes optico-spinaux [29].

La présence de vomissements ou de hoquets incoercibles comme signe inaugural de la maladie est rapportée dans 12 % des cas [145], expliquée par l'existence au sein du système nerveux central d'un centre de vomissement situé le long des noyaux du tractus solitaire s'étendant jusqu'à la moelle cervicale haute. Ce centre émet des efférences vers les noyaux du V, VII, IX, X et XII pour déclencher le vomissement et peut être activé soit directement, soit indirectement par quatre voies afférentes provenant :

- du tractus gastro-intestinal ;
- du cortex cérébral ;
- du système vestibulaire ;
- et de chémorécepteurs situés au sein de l'area postrema.

Cette dernière, située dans la partie inféro-postérieure du quatrième ventricule, a été particulièrement étudiée dans la neuromyéélite optique.

En effet, l'area postrema présente plusieurs particularités anatomiques (absence de barrière hémato-encéphalique, forte vascularisation, présence de

capillaires fenêtrés) qui faciliteraient l'accès des anticorps anti-AQP4 à cette région et expliqueraient les vomissements consécutifs à l'inflammation locale.

Par ailleurs, des études anatomopathologiques retrouvent à ce niveau des lésions moins nécrotiques et cytolytiques que celles touchant la moelle épinière et les nerfs optiques.

L'absence de lyse astrocytaire pourrait expliquer le caractère moins agressif des lésions de l'area postrema, la meilleure récupération clinique et la régression radiologique partielle [146].

Enfin, l'area postrema s'intègre dans un réseau associant les noyaux du tractus solitaire, dorsal moteur du vague et dorso-médian/paraventriculaire de l'hypothalamus, impliqué dans la régulation cardiovasculaire, le phénomène de satiété, l'homéostasie, et le cycle veille/sommeil [147]. On peut donc comprendre aisément la survenue d'hypothermie, d'hypotension, de bradycardie, de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH), de troubles de la vigilance, d'anorexie et d'hypersomnie lors des poussées de NMO [148, 149, 150, 151].

Il semble d'ailleurs que ces poussées, lorsqu'elles surviennent, soient la première manifestation de la maladie et entraînent un retard diagnostique par méconnaissance des spécialistes [148].

Des manifestations à type d'encéphalopathie, endocrinopathies, ptosis et diplopie ont été notées [152].

Fréquemment, les patients décrivent une fatigue et des douleurs, plus diffuses, ayant un impact significatif sur leur qualité de vie [153].

Des troubles psychiatriques seraient présents dans une faible proportion principalement des psychoses en phase terminale [143].

Dans notre étude, une patiente avait présenté lors d'une poussée un syndrome cérébelleux statokinétique fait de troubles de l'équilibre avec tremblements des quatre membres ainsi que des épisodes de suspension de la vigilance, témoignant de l'atteinte encéphalique.

4. Les troubles neuroendocriniens :

Les troubles neuroendocriniens, quoique peu décrits dans la NMO, seraient fréquents lorsqu'ils sont systématiquement dépistés, en particulier chez les sujets afro-caribéens [129, 130, 143, 154].

Il a été rapporté des cas d'hypothyroïdie centrale avec réponse explosive à la thyroïde releasing hormone (TRH), d'hyperprolactinémie-galactorrhée, d'aménorrhée secondaire, de syndrome polyuropolydipsique, d'obésité par hyperphagie, de somnolence et d'hypothermie fatale [35, 130, 143, 149, 150].

Une hyperprolactinémie serait présente dans 22% des formes optico-spinales des SEP asiatiques contre 6% dans les formes conventionnelle [155].

Un dosage systématique retrouvait une hyperprolactinémie dans 2% des cas en période de rémission contre 36% lors des poussées, corrélées aux rechutes optiques, au handicap et au sexe féminin [155].

Dans une série antillaise, l'hyperprolactinémie était présente 8/17 cas, dont 2 symptomatiques et l'étude de la réponse dynamique à la TRH était explosive dans 3 des 4 cas explorés [143].

Des troubles endocriniens étaient présents dans 14 des 21 sujets étudiés [129]. Ces troubles convergent vers une origine hypothalamique mise en évidence par l'étude dynamique, l'autopsie ou la neuroradiologie dans quelques cas [20, 143, 156].

Dans certains cas les troubles neuroendocriniens sont transitoires, isolés ou satellites d'une poussée et régressent après traitement [35, 154, 155].

V. Aspects paracliniques :

1. Imagerie par résonance magnétique :

Les critères diagnostiques actuels reposent en partie sur les arguments neuroradiologiques.

1.1. IRM médullaire :

A côté des lésions extensives sur plus de 3 segments médullaires entrant dans les critères diagnostiques de la NMO, divers types lésionnels ont été décrits.

Une classification phénotypique simple a été proposée [157].

La neuromyélie optique de Devic

Types	Sous-types
Lésions de grande taille	<p>A1 : lésion étendue sur au moins 3 segments vertébraux en séquence pondérée T2 sagittale et œdème médullaire</p> <p>A2 : lésion étendue sur au moins 3 segments vertébraux en séquence pondérée T2 sagittale sans œdème médullaire</p> <p>A3 : cavitation médullaire en séquence pondérée T1 sagittale</p> <p>A4 : atrophie médullaire diffuse en séquence pondérée T1 sagittale, définie visuellement</p>
Lésions de petite taille	<p>B : lésions multifocales en séquence pondérée T2 sagittale toutes < 3 segments vertébraux</p> <p>C : lésion unifocale en séquence pondérée T2 sagittale < 3 segments vertébraux</p>
Absence de lésion médullaire	D

Tableau VI : Classification des lésions médullaires d'après Bonnan et Coll., 2006 [157]

Les patients atteints de neuromyélie optique présentent des myélites longitudinales transverses extensives (MLTE), définies par des lésions longitudinales s'étendant sur au moins 3 segments médullaires à l'IRM (**Type A**), ces MLTE seraient présentes dans plus de 80% des cas de littérature au cours de l'évolution de NMO [22, 128].

Cependant, dans un groupe de poussées médullaires documentées par IRM, la fréquence de ces lésions étendues répondant aux critères diagnostiques est seulement de 44% [157].

Un œdème (**Sous-type A1**) en séquences pondérées T2 et une prise de contraste en séquences pondérées T1 après injection de gadolinium ont été observés dans la moitié des cas. Leur importance égare parfois vers une hypothèse tumorale [130, 143, 158]; l'absence d'une composante kystique serait déterminante.

Des lésions étendues à moins de 3 segments uni ou multifocales (**Type B et C**) en séquence pondérée T2 sont apparentes dans 8 à 12% des cas [128, 157].

L'IRM médullaire en poussée peut être normale, quelle que soit la séquence utilisée (**Type D**) dans environ 6 à 23% des cas [22, 127, 128, 157]. Elle est due soit à une réalisation trop précoce [31] soit à des lésions infraradiologiques.

Il s'agit préférentiellement de poussées localisées cliniquement à l'étage dorsal bas [157].

Il semble avoir une corrélation entre la sévérité de la myélite et l'imagerie médullaire [157].

L'évolution des lésions est défavorable, aboutissant par le cumul des poussées à une atrophie et/ou à une cavitation mises en évidence en séquences pondérées T1.

Une atrophie est possible lors du suivi dans 13 à 22% des cas [22, 128, 157], seulement quelques mois après un événement myélitique [159].

L'évolution vers une cavité pseudosyringomyélique a été largement décrite [48, 143, 160, 161] et résulterait du caractère nécrotique des lésions.

La cavité peut se collaber transitoirement lors de poussées œdémateuses colocalisées [21, 130, 157].

Une évolution favorable est observée au décours de certaines poussées, probablement favorisée par des traitements agressifs, avec régression puis normalisation des lésions [157].

Au stade d'état, on observe des lésions fragmentées de petite taille, principalement centromédullaires.

L'atrophie médullaire est apparente dans l'évolution terminale des para/tétraplégies.

Dans notre série les deux patientes avaient présenté un aspect de myélite longitudinale extensive typique à l'IRM médullaire.

1.2. IRM cérébrale :

La présence d'hypersignaux assez fréquents à l'IRM cérébrale en séquences conventionnelles T2 et FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), est admise, mais l'examen initial est normal dans 79 à 95% des cas de littérature [22, 128, 162]. Cependant, ces hypersignaux sont assez différents de ceux retrouvés dans la SEP.

Dans la NMO, il s'agit plutôt de petits hypersignaux de la substance blanche profonde et d'hypersignaux du tronc cérébral et du diencéphale notamment au contact du troisième et quatrième ventricule et de l'aqueduc de Sylvius.

Dans la SEP, ces hypersignaux sont situés au niveau périventriculaire et juxtacortical, sont de taille moyenne, ovalaires avec un axe perpendiculaire aux ventricules.

Dans la série de Pittock et al, moins de 10% des patients NMO présentaient des hypersignaux cérébraux qui remplissent les critères de Barkhof [163].

Critères de Barkhof de dissémination des lésions dans l'espace en IRM (1997)

La dissémination spatiale des lésions peut être retenue devant au moins 3 des 4 critères suivants :

- 1 lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou au moins 9 lésions hyperintenses en T2 ;
- au moins 1 lésion sous-tentorielle ;
- au moins 1 lésion juxta-corticale ;
- au moins 3 lésions périventriculaires.

Ces lésions ne doivent pas avoir un diamètre inférieur à 6 mm.

Figure 8 : les critères de Barkhof de dissémination des lésions dans l'espace en IRM

[163]

La normalité initiale de l'IRM encéphalique ne doit pas être considérée comme définitive et un continuum radiologique avec la SEP conventionnelle peut être observé.

A l'extrême, des sujets présentant ou ne présentant pas une volumineuse lésion encéphalique symptomatique sont décrits [35, 163].

Des lésions calleuses prédominantes dans le splenium ont été rapportées au cours des NMO, pouvant illustrer la possibilité rare de survenue de lésions extensives confluentes, œdémateuses et hétérogènes du corps calleux révélant une poussée de NMO [164].

L'analyse de la substance grise d'apparence normale (SGAN) en transfert de magnétisation et en diffusion, révèle des anomalies électives de la SGAN par rapport aux témoins qui pourraient indiquer un processus infraclinique étendu au cortex [165], ces techniques (diffusion, volumétrie, transfert de magnétisation, spectrométrie) ont également été essayées ces dernières années pour déterminer les répercussions de l'atteinte du cerveau dans la NMO avec des résultats encore contradictoires.

La charge lésionnelle cérébrale est corrélée à la durée d'évolution [157].

A la phase aigüe d'une névrite optique, l'IRM des nerfs optiques peut retrouver un hypersignal T2 et/ou une prise de Gadolinium du nerf optique, pouvant s'étendre jusqu'au chiasma optique ou à l'hypothalamus et souvent associé à une dilatation de la gaine du nerf.

Plus tardivement, une atrophie du ou des nerfs optiques est fréquente [166, 167].

-Imagerie du tenseur de diffusion :

Une série de Vingt-quatre patients présentant une NMO, ont bénéficié d'une IRM cérébrale et médullaire [168].

Les lésions en hypersignal T2 ont été identifiées et séparées en lésions non spécifiques et en lésions démyélinisantes inflammatoires. La fraction d'anisotropie (FA) et le coefficient de diffusion apparent (ADC) ont été mesurés au sein des lésions et au sein de la substance blanche d'aspect normal et ont ensuite été comparés.

Au niveau cérébral les valeurs moyennes d'ADC et de FA étaient significativement différentes entre les lésions compatibles avec une SEP et les lésions non spécifiques. De même les valeurs moyennes d'ADC et de FA étaient significativement différentes au sein des lésions médullaires et cérébrales comparativement à la substance blanche d'aspect normal.

Permettant ainsi de différencier les lésions cérébrales de la SEP de celles de la NMO.

Seule une de nos patientes avait présenté des lésions prédominant sur la substance blanche paraventriculaire, sous-corticale et au niveau du chiasma et de

la bandelette optique droite, ainsi que des lésions en hypersignal T2 et FLAIR touchant les noyaux gris centraux et le cervelet, rejoignant ainsi les données de la littérature.

2. Examens à visée ophtalmologique :

2.1. Angiographie rétinienne fluorescéinique :

Elle constitue un document objectif et permet de mettre en évidence un œdème papillaire, et les signes chorioretiniens notamment des périphlébites, voire un foyer chorioretinien.

2.2. Tomographie de cohérence optique papillaire (OCT) :

En cas de NMO, l'OCT montre une importante diminution de l'épaisseur de la couche des fibres optiques issues des cellules ganglionnaires, témoignant d'une atrophie plus sévère et diffuse que celle observée dans la SEP, essentiellement dans les quadrants supérieurs et inférieurs [169, 170].

Il existe une corrélation entre l'épaisseur de la couche des fibres optiques et le handicap neurologique global évalué par le score EDSS [171].

L'OCT permet d'apporter des arguments morphologiques dans le diagnostic différentiel entre une maladie de Devic et une SEP.

Dans une étude comparative, l'épaisseur moyenne est de 63,6 μm dans la maladie de Devic, alors qu'elle est de 88,3 μm dans la SEP (102 μm dans le groupe de patients atteints de SEP sur un oeil sans histoire de neuropathie optique) [172]. La perte moyenne de l'épaisseur de la couche des fibres optiques est de 15 μm chez un patient atteint de SEP alors qu'elle est de 39 μm dans le cas de la maladie de Devic [172].

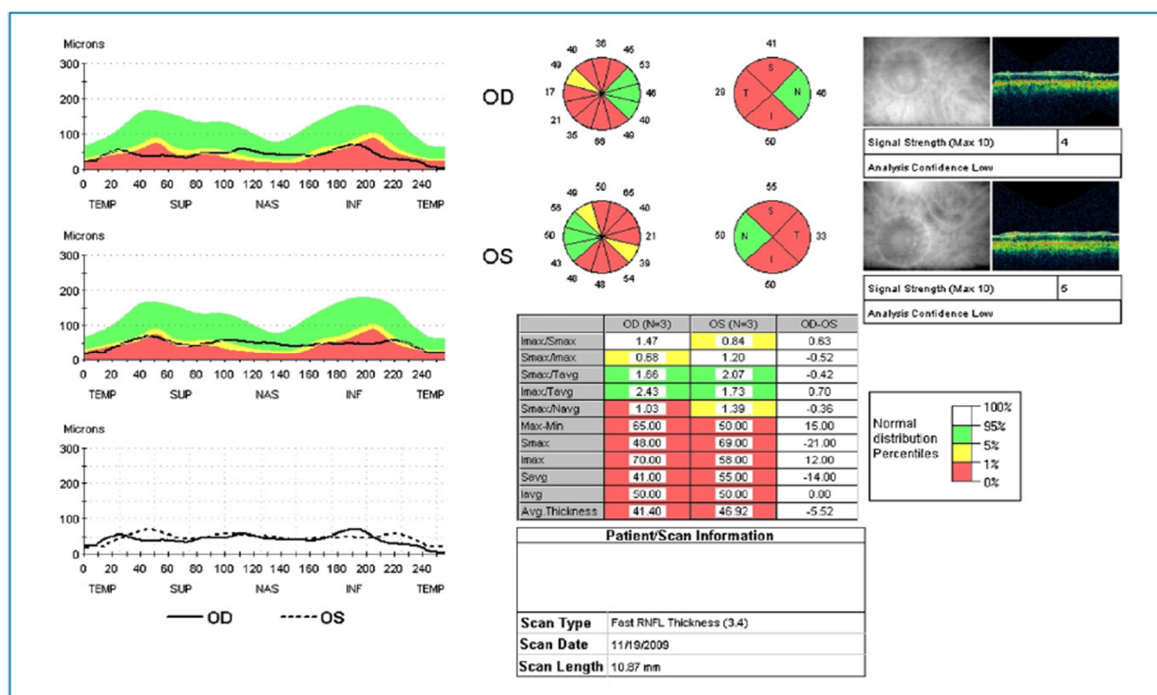


Figure 9 : Il s'agit d'une neuromyérite optique ou maladie de Devic confirmée par la présence d'anticorps anti-neuromyérite optique. La tomographie en cohérence optique à distance de la poussée révèle l'importante perte axonale.

2.3. Test de couleur :

Il existe typiquement une dyschromatopsie d'axe rouge-vert, retrouvée d'autant plus fréquemment que l'acuité visuelle est basse.

2.4. Champ visuel :

Il existe typiquement un scotome central ou cæocentral, bien que tous les types de champ visuels aient été décrits.

Le champ visuel permet aussi d'étudier l'oeil controlatéral asymptomatique. La bilatéralité de l'atteinte du champ visuel peut ainsi réaliser des tableaux orientant faussement vers une pathologie chiasmatique ou rétrochiasmatique.

L'augmentation de la température du patient pourra changer les résultats du champ visuel (signe d'Uhthoff) et donc on peut avoir une large variation d'un jour à l'autre ou au cours de la même journée [135].

2.5. Potentiels évoqués visuels (PEV) :

Ils ne sont pas utiles au diagnostic positif de névrites optiques inflammatoires dans la forme typique, mais ils constituent un document objectif témoignant de l'atteinte de la conduction nerveuse au niveau du nerf optique pathologique avec une augmentation de la latence de l'onde P100 et une diminution de son amplitude.

En effet, les PEV réalisés à distance des épisodes de névrites optiques révèlent volontiers un allongement du temps de latence de la P100, régressif en parallèle à l'amélioration clinique ; sans particularité vis-à-vis de la SEP.

Cet examen est très sensible en ce qui concerne l'atteinte du nerf optique mais n'est pas spécifique de l'étiologie inflammatoire [135].

Dans un des cas de myélite, une atteinte axonale asymptomatique aux PEV a précédé la névrite optique, suggérant une lésion axonale précoce infraclinique [21].

Dans un cas de névrite optique unilatérale, les PEV et la vision des couleurs étaient perturbés dans l'œil adelphe [173].

Dans les myélites isolées, la réalisation systématique de PEV révèle parfois une atteinte névritique infraclinique [174], suggérant une NMO sans suffire à l'attester [175].

Chez nos deux patientes, les potentiels évoqués visuels étaient altérés de façon bilatérale malgré l'absence de symptomatologie clinique.

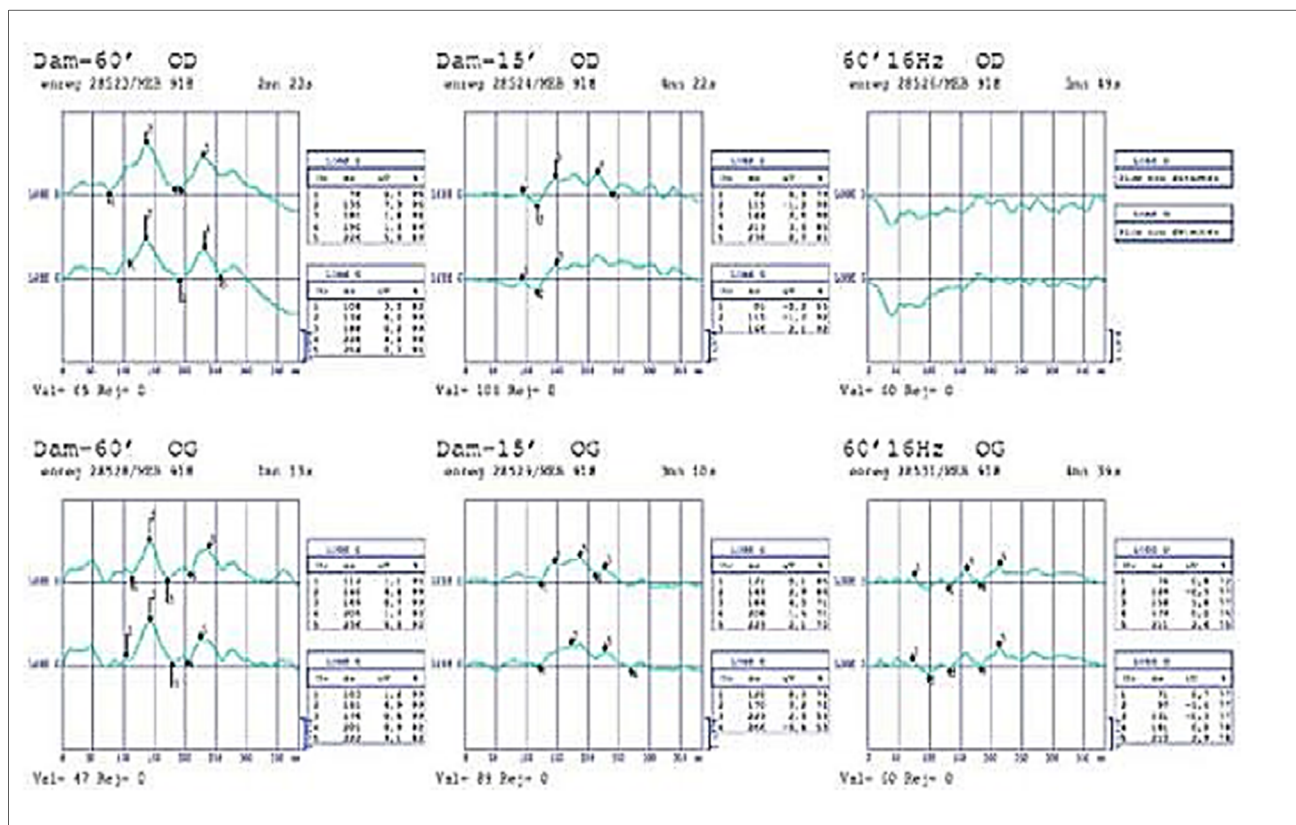


Figure 10 : Tracé d'un potentiel évoqué visuel [135]

3. Données Biologiques :

3.1. Le liquide céphalorachidien :

Le LCR est généralement anormal. Il existe une protéinorachie souvent élevée, excédant exceptionnellement 1 g/l.

La pléiocytose est présente dans 70% des cas [22, 129], avec plus de 50 éléments/mm³ dans un tiers des cas [21, 22].

La formule est lymphocytaire, mais la présence concomitante de polynucléaires neutrophiles serait un argument diagnostique adjuvant présent dans moins de la moitié des cas [22].

Selon certains auteurs, l'acmé des anomalies serait atteinte dans un délai d'une semaine [130, 131, 176, 177, 178]. Cela pourrait rendre compte de la disparité des résultats en l'absence de prise en compte du délai de réalisation du geste.

Une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines est constatée par certains auteurs mais récusée par d'autres [49, 177, 179].

Des bandes oligoclonales (BOC), peu nombreuses [49], sont présentes dans moins de 30% des cas [22] ; elles sont présentes d'emblée ou secondairement [20, 131].

Néanmoins, l'évolution longitudinale des BOC dans le temps n'a pas été étudiée sur des cohortes de NMO.

Leur absence secondaire est documentée et serait évocatrice [130, 134, 178, 180].

Dans la série de Bergamaschi, trois parmi les huit patients ont des BOC lors du premier prélèvement et toutes disparaissent en moins de 17 mois [180].

Ce caractère oppose les BOC de la NMO à l'expansion clonale intrathécale observée dans la SEP conventionnelle. La présence de BOC dans une NMO nécessite donc de rechercher leur disparition à distance.

Une hyperéosinophilie peut également être retrouvée de façon spécifique dans le LCR des patients NMO [181], ainsi que des taux de GFAP importants lors des poussées de NMO, soulignant ainsi la présence de lésions astrocytaires [182, 183].

Enfin, l'IgG-NMO a également été identifié dans le LCR de patients NMO, mais cette recherche ne s'effectue pas en routine [184].

Dans notre étude les deux patientes ont présenté une légère hypercellulorachie et hyperprotéinorachie sans synthèse intrathécale d'immunoglobulines ni de présentation oligoclonale.

3.2. Bilan immunologique :

➤ Auto-anticorps anti-AQP4 :

Deux principaux tests décrits précédemment sont utilisés dans la détection des anticorps anti-AQP4 : L'IFI et le CBA.

Une étude récente a montré une gradation dans la sensibilité et la spécificité de ces différents tests.

En effet, la sensibilité et la spécificité du cell-based assay (CBA) avec l'AQP4-M23 sont supérieures au CBA avec la forme AQP4-M1 [185, 186], qui

elles-mêmes sont meilleures que celles du test en IFI sur cervelet de souris [117].

D'autres tests ont été mis au point par radio-immunoprécipitation (RIPA), fluoro-immunoprécipitation (FIPA), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), western blot (WB) ou cytométrie de flux par FACS (fluorescence-activated cell sorting).

La description de ces tests est résumée dans le tableau VII.

Tests	Substrat	Sensibilité	Spécificité	Avantage	Inconvénient
1. Tissulaires et cellulaires					
• IFI	Coupes de cerveau de souris, rat, singe	38-87 %	90-100 %	Répandu, permet détection d'autres Ac	Semi-quantitatif, opérateur dépendant, peu sensible
• CBA	Cellules HEK transfectées avec AQP4	42-91 %	94-100 %	Reproductible, meilleure sensibilité surtout avec AQP4-M23	Semi-quantitatif, opérateur dépendant
• FACS	Cellules HEK transfectées avec AQP4	88 %	ND	Quantitatif, indépendant de l'observateur	Peu répandu, technique sophistiquée, pas d'analyse qualitative
2. Lysats cellulaires ou protéines purifiées					
• RIPA	AQP4 marquée avec ³⁵ S-méthionine	57 %	98 %	Quantitatif, indépendant de l'observateur	Peu répandu, technique sophistiquée, pas d'analyse qualitative
• FIPA	AQP4 marquée avec une protéine fluorescente	78 %	100 %	Quantitatif, indépendant de l'observateur	Peu répandu, technique sophistiquée, pas d'analyse qualitative
• WB	AQP4-M1	81 %	97 %	Reproductible, facile à utiliser	Non quantitatif, opérateur dépendant
• ELISA	AQP4 de rat purifiée	67 %	87 %	Quantitatif, indépendant de l'observateur, facile à utiliser	Discordance avec l'IFI, en développement
<i>IFI : immunofluorescence indirecte ; CBA : cell-based assay ; RIPA : radio-immunoprécipitation ; FIPA : fluoro-immunoprécipitation ; ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ; WB : western blot ; FACS : fluorescence-activated cell sorting.</i>					

Tableau VII : Tests développés pour la détection des anticorps anti-AQP4. Modifié d'après Jarius et Wildemann [187].

La neuromyélie optique de Devic

Leur comparaison confirme les imperfections du test en IFI, pouvant signaler des faux positifs dans 10 % des cas et des faux négatifs dans 10 à 50 % [117].

Par conséquent, dès que cela est possible, la détection des anticorps anti-AQP4 devra être réalisée par CBA, ce qui implique d'adresser le sérum des patients à des centres de référence spécialisés dans la réalisation et la lecture du test.

Par ailleurs, selon les cohortes et l'origine des patients inclus, les taux de positivité pour les anticorps anti-AQP4 peuvent varier du simple au double [188].

Cet aspect important, illustré dans le tableau VIII, est une raison possible à la grande variabilité dans la sensibilité des tests mentionnée plus haut.

Population atteinte de NMO	Présence de l'anticorps anti-AQP4, %
Caucasienne	54-73
Japonaise	27-63
Antillaise	32
Afro-américaine	5

Tableau VIII : Prévalence de l'Ac anti-AQP4 dans plusieurs cohortes issues de la littérature [189]

L'intérêt des anticorps anti-AQP4 dans le diagnostic de la NMO est maintenant parfaitement établi, notamment grâce à leur excellente spécificité permettant quasiment d'affirmer le diagnostic lorsqu'ils sont présents. Par ailleurs, les résultats contradictoires des dernières études sur la corrélation entre la concentration sérique des anticorps anti-AQP4 et l'évolution clinique de la maladie ne permettent pas pour l'instant d'affirmer l'intérêt des anti-AQP4 comme biomarqueur dans le suivi thérapeutique des patients [190].

Compte tenu du rôle de l'anticorps anti-AQP4 mentionné plus haut, il est légitime de se demander si cet anticorps est à l'origine d'un handicap plus important, mais le faible nombre de patients séropositifs inclus dans les études, empêche la réalisation de l'analyse de son rôle prédictif dans l'apparition du handicap. En revanche, plusieurs études descriptives existent et se contredisent sur ce point.

- Dans une étude incluant 22 patients NMO (dont 20 séropositifs) et 13 patients ayant une possible NMO débutante (dont 11 séropositifs), des taux élevés d'anticorps anti-AQP4 sériques, coïncidaient avec une cécité complète ou une myélite étendue [116].

Une autre étude japonaise, comparant 14 patients NMO séropositifs pour l'anticorps anti-AQP4 et 10 patients séronégatifs, retrouve dans le premier groupe plus de femmes, un taux de rechute plus important et une réponse moins bonne aux interférons bêta-1b [190].

Une autre étude rétrospective incluant 6 patients NMO et 2 patients avec une myélite longitudinale transverse extensive (MLTE) séropositive, a retrouvé un taux d'anticorps anti-AQP4 sérique plus élevé pendant les attaques que pendant les rémissions [115].

Dans cette même étude, il est noté que le taux de ces anticorps montait progressivement avant une attaque et baissait avec leur traitement.

Cependant, dans ces études, on notera une grande variabilité interindividuelle dans les taux d'anticorps, des périodes de forte ascension sans poussées ainsi que des taux faibles et des poussées. Par ailleurs, la décroissance notée après traitement de la poussée pouvait être due à l'utilisation d'immunosuppresseurs ciblant le lymphocyte B comme le Rituximab, utilisé chez la moitié des patients dans l'étude de Jarius et collaborateurs par exemple.

- A contrario, plusieurs études n'ont pas mis en évidence de différences cliniques majeures entre les patients séropositifs et séronégatifs. Dans la population caucasienne, il n'est pas retrouvé de différence entre ces deux groupes de patients [44] : la fréquence annualisée des rechutes, la sémiologie des événements démyélinisants optiques ou médullaires et le handicap évalué par l'EDSS étaient identiques.

- Enfin, une étude récente suggère qu'il faut différencier le rôle pronostique des anticorps anti-AQP4 sériques et intrathécaux, ce dernier étant mieux corrélé à l'activité clinique de la NMO [191].

Nos deux patientes sont séropositives, confirmant ainsi le diagnostic de neuromyélie optique.

➤ **Auto-anticorps anti-MOG :**

Ils ont été récemment mis en évidence dans le sérum de patients NMO par deux équipes indépendantes [126]. À noter que la technique de détection utilisée repose sur le cell-based assay, beaucoup plus spécifique que les tests précédents basés sur l'ELISA. De façon intéressante, les anticorps anti-MOG sont retrouvés

uniquement dans le sérum des patients NMO et NMOSD séronégatifs pour les anti-AQP4 (respectivement 7/2 et 4/27 séronégatifs). On peut alors se poser la question d'un mécanisme physiopathologique différent chez ces patients et qui affecterait directement l'oligodendrocyte. Néanmoins, pour le moment, la pathogénicité de ces anticorps n'a pas été démontrée.

➤ **Auto-anticorps anti-aquaporine1 :**

Certains patients auraient des anticorps dirigés contre une autre aquaporine, exprimée elle aussi par l'astrocyte, l'aquaporine1 [30].

Ces anticorps seraient présents soit de façon isolée, soit associés aux anti-AQP4. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec beaucoup de précautions car issus d'une seule équipe, utilisant une méthode de détection peu spécifique et des critères d'inclusion discutables. Il faut donc attendre une confirmation par d'autres équipes avant de se prononcer sur l'intérêt potentiel de ce biomarqueur.

➤ **Glial fibrillary acid protein (GFAP) :**

Plusieurs équipes ont montré que le taux de la protéine GFAP,

Marqueur astrocytaire spécifique, est très fortement augmenté dans le LCR des patients NMO en cours de poussée, en comparaison à d'autres pathologies du SNC, inflammatoires ou non [174]. Cette libération de GFAP est probablement le reflet du processus de destruction astrocytaire qui a lieu au cours des poussées de NMO.

Un taux élevé de GFAP dans le LCR a également été associé à une moins bonne récupération clinique après un épisode de myélite.

➤ **Des auto-anticorps non spécifiques d'organes**, notamment d'anticorps anti-nucléaires sont retrouvés dans 30% à 40% des cas, reflétant le terrain dysimmunitaire des patients atteints de NMO.

Parallèlement, chez 3 à 70% des patients, la NMO coexiste avec d'autres maladies dysimmunitaires, notamment le LEAD, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la myasthénie ou les dysthyroïdies [22, 55, 57].

Il n'y a pas de données concernant les anticorps antiphospholipides.

3.3. Bilan Biologique :

Les paramètres inflammatoires biologiques généraux (VS, CRP) sont normaux, une VS élevée oriente vers un lupus érythémateux aigu disséminé [129].

Contrairement aux formes monophasiques, la présence de stigmates biologiques de dysimmunité est rapportée dans la moitié des formes rémittentes [21, 22].

VI. Pathologies associées :

La spécificité de la NMO est liée à la fréquence et la variété des infections qui lui sont associées [1].

Les infections virales et bactériennes précédant ou accompagnant la NMO sont un phénomène connu. Le syndrome pseudo-grippal qui précède l'apparition de la maladie neurologique a été rapporté dans environ 25-30% des cas [22, 192].

Le virus varicelle zona (VZV) et la tuberculose ont été les déclencheurs infectieux les plus courants. Cependant, d'autres agents bactériens et viraux comme la chlamydia, le cytomégalo virus, le VIH et l'Epstein Barr virus (EBV) ont été rapportés [140].

L'association de la NMO de Devic à une tuberculose extra-neurologique évolutive notamment pulmonaire est décrite à travers quelques cas de la littérature [193, 194, 195]. Cette association ne peut être retenue qu'après avoir éliminé une double localisation infectieuse pulmonaire et neurologique (la normalité de l'IRM encéphalique pour éliminer une origine compressive de l'atteinte visuelle notamment par un tuberculome du chiasma optique et la normalité du LCR pour écarter la nature infectieuse tuberculeuse de la myélite) [196].

La survenue d'une NMO dans un contexte de tuberculose pulmonaire a soulevé l'hypothèse d'une démyélinisation aiguë en rapport avec un dysfonctionnement immunitaire initié par le BK [193, 195].

Le pronostic de l'association d'un syndrome de Devic à une tuberculose pulmonaire est différemment apprécié dans la littérature. Les sept premiers cas publiés avant 1980 avaient une évolution constamment fatale par retentissement végétatif et respiratoire de la myélite. Depuis ; d'autres auteurs [193, 195] ont rapporté quelques cas d'évolution favorable. Ce mauvais pronostic visuel pourrait être en partie expliqué par le retard de l'instauration de la corticothérapie par rapport au début de l'atteinte optique.

Toutefois, le pronostic visuel au cours du syndrome de Devic est généralement mauvais. À long terme, 20 à 60 % des patients développent une cécité séquellaire.

La neuromyélite optique de devic

Dans 3 à 70% des cas, la NMO coexiste avec d'autres maladies dysimmunes, incluant l'hypothyroïdie, le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot Sjögren, l'anémie de Biermer, la maladie de Crohn, le syndrome des antiphospholipides, la présence des anticorps anti-neutrophiles cytoplasmiques (ANCA), la cholangite sclérosante primitive ou le purpura thrombopénique idiopathique [197].

Des études multicentriques ont été conduites pour évaluer la relation entre des maladies auto-immunes type syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) ou lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Devic [57, 198]. Elles ont démontré la spécificité des anticorps anti-NMO pour distinguer les neuropathies optiques et les myélites aiguës rentrant dans le cadre d'un syndrome de Devic de celles relevant de pathologies auto-immunes : en cas de SGS ou de lupus, la recherche d'anticorps anti-NMO était négative, ce qui est en faveur de la coexistence du syndrome de Devic avec ces pathologies au même titre qu'une thyroïdite auto-immune, un diabète de type I ou une myasthénie.

Des études immunopathologiques des lésions médullaires chez ces patients s'avèrent nécessaire pour mieux comprendre la relation entre ces pathologies [57].

Généralement, la présence d'une pathologie auto-immune associée au syndrome de Devic est un facteur prédictif de rechute. En particulier, le syndrome de Devic associé au SGS paraît être de mauvais pronostic, avec des poussées plus sévères et plus rapprochées dans les cas rapportés dans la littérature [199, 200].

La neuromyélite optique de devic

Au Maroc, La série d'El Otmani et al a aussi prouvé la fréquence des pathologies associées à la maladie de Devic notamment infectieuses dans 66 % des cas: 1 cas de tuberculose pulmonaire, un cas de varicelle, 2 cas de l'hépatite virale B (quoique le lien pathogénique entre les deux reste mal connu), un cas de thyroïdite d'Hashimoto, un cas où les anticorps antinucléaires et anti-DNA étaient positifs mais sans autre anomalie clinique ou paraclinique permettant de retenir une maladie lupique ou une autre maladie de système [1].

VII. Formes Cliniques :

1. Le syndrome paranéoplasique :

Bien que rare, la NMO peut représenter un syndrome paranéoplasique associé à différents cancers (sein, thymus, thyroïde...)

Il a été décrit plusieurs cas de cancers chez des patients NMO et NMO-IgG séropositifs, comprenant essentiellement le cancer du sein, les thymomes, les cancers thyroïdiens à cellules de Hürtle, les lymphomes diffus à grandes cellules B et les somatotropinomes [56].

Récemment un cas de tumeur carcinoïde de l'estomac associé à une NMO a été décrit [201].

Cette association suggère que les cellules tumorales expriment des antigènes onconeuronaux pouvant déclencher une réponse immunitaire anti-AQP4.

En effet, l'AQP4 est également exprimée en dehors du système nerveux central plus particulièrement au niveau des muscles squelettiques, des poumons et des cellules pariétales de l'estomac [56].

Plusieurs cytokines, plus particulièrement les Il-6 sont sécrétées directement par les tumeurs carcinoïdes [201].

L'Il-6 joue un rôle important dans le processus inflammatoire, en améliorant la production de diverses protéines de phase aiguë, tel que le sérum amyloïde, la CRP et le fibrinogène [202].

De même, la NMO est associée à une activation majeure de l'immunité à médiation humorale et le liquide céphalo-rachidien des patients montre des taux significatifs d'Il-5, Il-6 et de cellules sécrétant les IgM [181].

2. NMO chez l'enfant :

Jeffrey et Buncic [203] ont revu tous les cas pédiatriques de NMO rapportés dans la littérature anglaise depuis 1900. Seuls 18 cas obéissaient aux critères de la NMO de Devic. L'âge moyen de survenue était de 11,9 années. Il y avait une prédominance féminine avec 11 filles et 7 garçons. Les 2/3 (66 %) avaient initialement une névrite optique, 28 % une myélite transverse et 6 % une atteinte concomitante. La névrite optique était bilatérale dans 88 % des cas, avec une perte visuelle aiguë et sévère.

Scott [204] en 1952, au cours d'une étude de 6 patients a suggéré la possibilité d'une étiologie infectieuse. En effet, dans cette étude, la NMO était précédée par une infection virale chez 72 % des patients.

Comme chez l'adulte, la NMO peut s'associer à d'autres désordres auto-immuns du patient ou de sa famille. La polyarthrite rhumatoïde, la thyroïdite d'Hashimoto et le lupus érythémateux disséminé sont les plus observés avec la NMO [205].

Sur le plan neuropathologique chez l'enfant, des zones de démyélinisation intracrâniennes ont été mises en évidence à l'IRM et l'évolution clinique était en faveur d'une démyélinisation plutôt que d'une nécrose observée chez l'adulte [203].

Selbst et al. [206] ont suggéré une démyélinisation auto-immune initiée par une maladie virale. La pathogénie de la NMO chez l'enfant est un sujet d'étude controversé.

Dans la série de Jeffrey et Buncic [203], tous les cas ont été traités par corticoïdes à doses dégressives durant 3 à 6 semaines. Deux patients ont reçu en plus des bolus de méthylprédnisolone pendant 3 jours. Aucun signe de SEP n'a été observé chez ces patients après 4 ans de suivi.

Sur le plan du pronostic, Jeffrey et Buncic [203] ont noté dans leur série pédiatrique que la régression des signes neurologiques et ophtalmologiques était rapide et complète chez 17 des 18 patients. Après un suivi moyen de 3,9 ans (3 mois à 12 ans), une seule récurrence a été notée.

3. NMO et grossesse :

Deux études indépendantes, l'une française pour le groupe NOMADMUS et l'autre internationale, se sont récemment intéressées au devenir de la NMO lors de la grossesse et du post-partum [207].

Au cours de la NMO, il semblerait que la grossesse soit associée à une diminution faible de la fréquence des poussées pendant le premier trimestre mais à une augmentation importante par la suite avec un pic lors du premier trimestre du post-partum et un taux annualisé de poussées multiplié en moyenne par deux. Ce taux revient normal environ un an après l'accouchement (**figure 10**).

Aucune modification de l'activité de la maladie n'était associée à l'allaitement maternel ou à l'analgésie péridurale.

Ces résultats, bien que préliminaires sur un nombre réduit de grossesse, justifient un suivi rapproché et le maintien d'un traitement immuno-actif au cours de la grossesse.

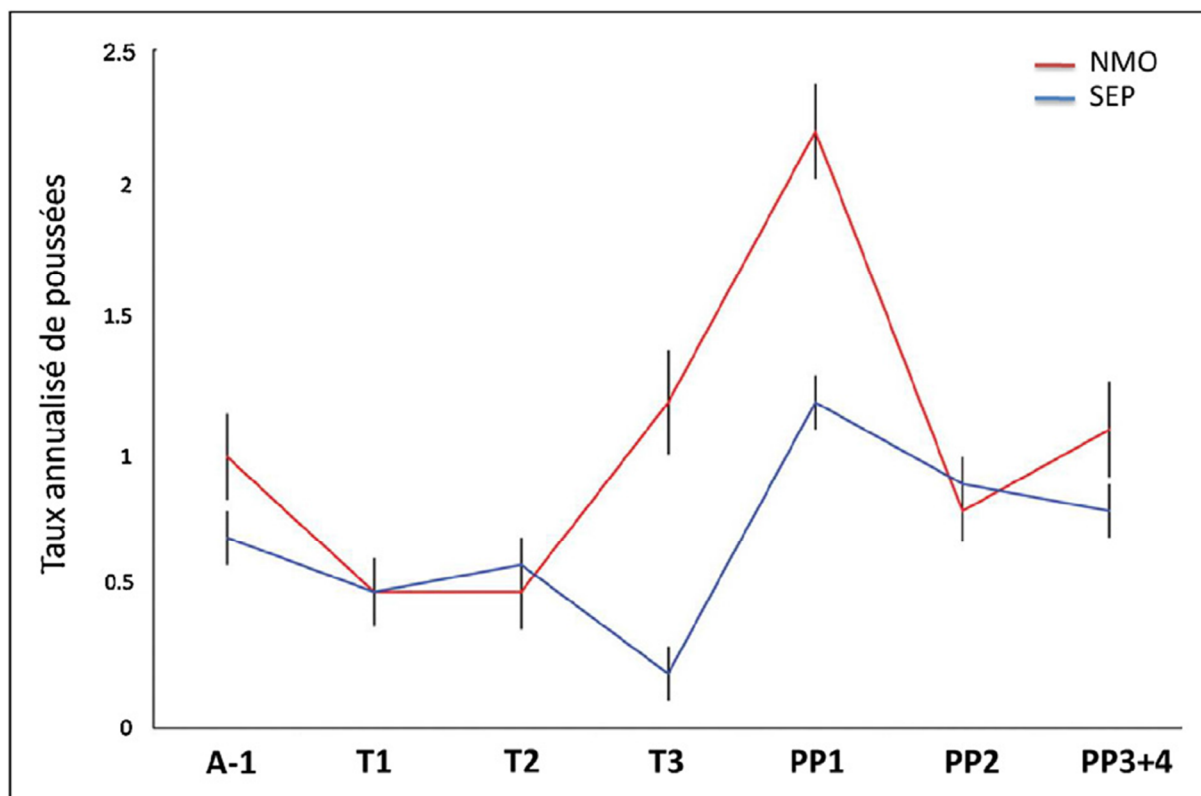


Figure 11 : Évolution du taux annualisé de poussées lors de la grossesse et du post-partum dans la NMO (en rouge) et dans la SEP(en bleu) [207].

A-1 : Année avant le début de la grossesse; T1/2/3 : 1er/2e/3e trimestre de grossesse; PP1/2/3+4 : 1er/2e/3e + 4e trimestre post-partum; NMO : Neuromyélie optique de Devic; SEP : Sclérose en plaque.

VIII. Neuromyéélite optique et sclérose en plaque :

La SEP représente le principal diagnostic différentiel de la NMO, la principale différence entre les deux pathologies réside dans la présence dans le sang de l'Ac anti-AQP4, anticorps spécifique dans la maladie de Devic, absent dans la SEP.

La présence de cet anticorps ainsi que les mécanismes biologiques probablement différents et non encore identifiés, impliquent une localisation particulière des lésions (moelle épinière et nerf optique) dans la NMO et surtout l'utilisation de traitements aussi ciblés que possible contre les anticorps, comme les immunosuppresseurs.

Le tableau VIII résume les principales différences entre les deux maladies.

	Neuromyéélite optique	Sclérose en plaques
Évolution	Monophasique ou récurrente	Récurrente
Distribution	Bifocale nerfs optiques et moelle	Multifocale en substance blanche
Sévérité des attaques	Habituellement sévère	Habituellement faible
Détresse respiratoire	30 % par myélite cervicale	Rarement ou jamais
IRM encéphalique	Normale ou aspécifique	Multiplés lésions périventriculaires
IRM médullaire	Lésions longitudinales, nécrose centrale, syrinx	Lésions petites, multiples et périphériques
Cellules dans LCR	Pléiocytose occasionnelle pendant les poussées ; PNN	Rarement > 25 cel./ml ; mononucléées
Bandes oligoclonales	Usuellement absentes	Usuellement présentes
Handicap résiduel	Lié aux poussées	Lié à la phase progressive tardive
Taux de femmes	80-90 %	60-70 %
Dysimmunité	Fréquente (30-50 %)	Rare
Anatomopathologie	Lymphocytes T, B et macrophages ; nécrose majeure ; infiltrat polynucléaire éosino- et neutrophile prédominant ; prolifération et hyalinisation vasculaires ; activation périvasculaire du complément	Lymphocytes T, B et macrophages ; nécrose variable ; infiltrat PNN rare ; activation du complément faible et < 50 % des cas

PNN : polynucléaires neutrophiles ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; LCR : liquide céphalorachidien.

Tableau IX : les principales différences entre NMO et la SEP selon Weinshenker 2003

IX. Les aspects thérapeutiques :

1. Traitement de poussée :

La Neuromyélie Optique de Devic est une urgence thérapeutique. Plus précoce et plus intense est la prise en charge initiale de la poussée, plus grandes sont les chances de récupération. Le traitement de la poussée repose sur les corticoïdes, les échanges plasmatiques et les immunoglobulines polyvalentes (Ig).

1.1. Les corticoïdes :

Il s'agit d'un bolus de corticothérapie à base de Méthylprédnisolone 1 g par jour pendant une durée variable de 5 à 10 jours en fonction de la sévérité de la poussée.

L'expérience a montré la nécessité parfois de poursuivre la corticothérapie par voie orale : 1 mg/kg/j avec une dégression très progressive sur 2 mois, notamment dans les formes récurrentes afin d'éviter de nouvelles poussées dans les semaines ou les mois qui suivent la phase aiguë [208].

Cependant, aucun essai thérapeutique contrôlé n'a étudié l'efficacité des corticoïdes en particulier dans la NMO de Devic [208].

Dans notre étude les deux patientes ont reçu une corticothérapie par voie intraveineuse à forte dose avec relais par voie orale. Les résultats n'étaient pas satisfaisants chez la première patiente tandis qu'ils les étaient chez la deuxième avec amélioration du déficit moteur et marche autonome.

1.2. Les échanges plasmatiques :

Le principal mécanisme d'action pour la plasmaphérèse : est la suppression d'auto-anticorps circulants, des complexes immuns, de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation [208].

Ces échanges plasmatiques (EP) semblent apporter un bénéfice aux patients atteints de NMO, en première intention devant des poussées sévères, mais surtout après l'échec précoce d'une corticothérapie à fortes doses quelque soit le statut sérologique IgG-NMO (209).

Cependant, l'utilisation des EP dans ce contexte nécessite encore d'être validée par des études réunissant plus de sujets [210]. Car la majorité des études qui ont été faites pour juger l'efficacité des EP, ont concerné des patients traités par EP pour des affections neurologiques démyélinisantes sévères incluant que quelques cas de NMO et dont l'amélioration était modérée chez la moitié des cas [209, 210].

Dans notre série, il n'y avait eu pas de recours aux échanges plasmatiques.

1.3. Les immunoglobulines polyvalentes (Ig) :

Compte tenu des mécanismes auto-immuns dans la pathogenèse de la NMO les Ig IV pourraient être un traitement candidat pour la NMO. Cependant, il n'a pas encore été évalué spécifiquement pour les rechutes de NMO et il est rarement utilisé pour les poussées résistantes aux corticostéroïdes [208].

Seule la première patiente avait reçu des Ig en IV après échec de la corticothérapie, avec une bonne évolution clinique (amélioration de la mobilité du membre inférieur gauche).

2. Traitement de fond :

Le choix et l'instauration rapide et adéquate d'un traitement de fond vise à stabiliser le handicap et à prévenir les rechutes neurologiques qui ont une moindre probabilité de récupération si elles touchent un territoire déjà affecté par la maladie.

Dès que le diagnostic de NMO ou d'un syndrome apparenté est retenu, un traitement approprié doit être introduit précocement et de manière prolongée.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur le protocole thérapeutique à proposer, cela vient essentiellement du fait de la rareté de la maladie, d'une expérience forcément limitée, et de petites séries des cas publiés [211, 212].

Le choix des traitements repose encore actuellement sur des études en ouvert, sur l'avis d'experts et enfin sur l'expérience du clinicien. Ceci devrait cependant être bouleversé dans les années à venir avec la mise en place d'essais cliniques de phase III, randomisés en double insu.

Cependant, en se basant sur les données physiopathologiques de cette maladie ainsi que sur les résultats des séries de la littérature, il semblerait que le traitement de référence repose sur une immunosuppression active et prolongée [208].

Plusieurs molécules ont été proposées:

- **Azathioprine :**

Plusieurs études rétrospectives ont récemment été publiées. La plus importante comprenait 99 patients dont 70 suivis plus d'un an.

La majorité avait une diminution du taux annualisé de poussées et une stabilisation du handicap. Cependant, presque 40% des patients de cette étude ont dû arrêter pour intolérance ou manque d'efficacité [208].

- **Rituximab (RTX) :**

Plusieurs travaux récents ont confirmé l'intérêt potentiel du RTX, en première ou seconde ligne. Certains patients sont toutefois réfractaires à ce traitement. Cet échec thérapeutique pourrait être en lien avec la découverte récente qu'une partie des précurseurs des plasmocytes (les plasmablastes), à l'origine de la production des anticorps anti-AQP4, n'expriment pas le marqueur CD20 à leur surface et par conséquent sont totalement insensibles à l'effet du RTX [213].

Un autre problème posé par ce traitement est celui de l'estimation du moment de la nouvelle perfusion.

Une autre population lymphocytaire semblerait plus intéressante, ciblant les lymphocytes B mémoire CD27+.

- **Mycophénolatemofétil (MMF) :**

Les données sont limitées. Un travail rétrospectif sous l'égide du groupe français NOMADMUS a été présenté à l'ECTRIMS en 2013. Il comprend 65 patients traités par MMF en première intention. La médiane du taux annualisé de poussées post-traitement était de 0 et 90% des patients avaient un handicap stable ou amélioré après 18 mois de suivi.

- **Autres immunosuppresseurs :**

Des travaux récents ont montré une certaine efficacité pour le Méthotrexate, la Mitoxantrone et l'Endoxan®. Ces travaux soulignent par ailleurs l'intérêt de la mise en route précoce du traitement immunosuppresseur [208, 212].

Chez nos deux patientes le traitement de fond était à base de bolus d'Endoxan.

- **Traitements utilisés dans la SEP :**

En revanche, il apparaît à présent que les traitements immunomodulateurs utilisés en première intention dans la SEP, à savoir les Interférons ou l'acétate de glatiramère (Copaxone), ou les traitements de seconde intention, Natalizumab ou Fingolimod semblent inefficaces voire délétères en matière de Devic [214, 215]

- **Futurs traitements :**

L'Eculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur 5(C5a) du complément. Dans une étude de phase II en ouvert, dans des formes particulièrement actives de la maladie, il a permis d'abolir toute rechute chez 18 patients pendant les 12 mois du traitement [216]. Un essai de phase III va débuter et sera proposé en « add-on » d'un traitement immunosuppresseur oral ou chez des patients naïfs, uniquement dans des formes très actives de la maladie (3 poussées dans les deux dernières années).

Le Tocilizumab est un anti-récepteur à l'IL-6. Plusieurs cas d'amélioration spectaculaire ont été rapportés chez des patients réfractaires à toutes les autres

thérapeutiques. Un essai de phase III va débiter et sera proposé en « add-on » d'un traitement immunosuppresseur oral.

Des anticorps monoclonaux dirigés contre des marqueurs de la lignée B ont été testés, ce sont les anti-CD19 et anti-CD20 humanisés ou humains.

L'Aquaporumab est un anticorps monoclonal humanisé, modifié par génie génétique pour ne pas activer le complément. Il agirait en empêchant le contact des Ac pathogènes à leur cible l'AQP4. Les résultats chez l'animal sont prometteurs [217].

Le Sivelestat est un inhibiteur des polynucléaires neutrophiles. Les résultats chez l'animal sont également prometteurs.

Une étude réalisée en Chine par l'équipe de Yan-Ging Feng et al sur l'efficacité du traitement antituberculeux en dehors d'une tuberculose évolutive chez des patients atteint de la maladie de Devic et qui résistent aux traitements corticoïdes a montré une amélioration clinique et radiologique significative par rapport aux cas témoins [217].

Dans notre étude le traitement de fond était à base de cyclophosphamide chez les deux patientes.

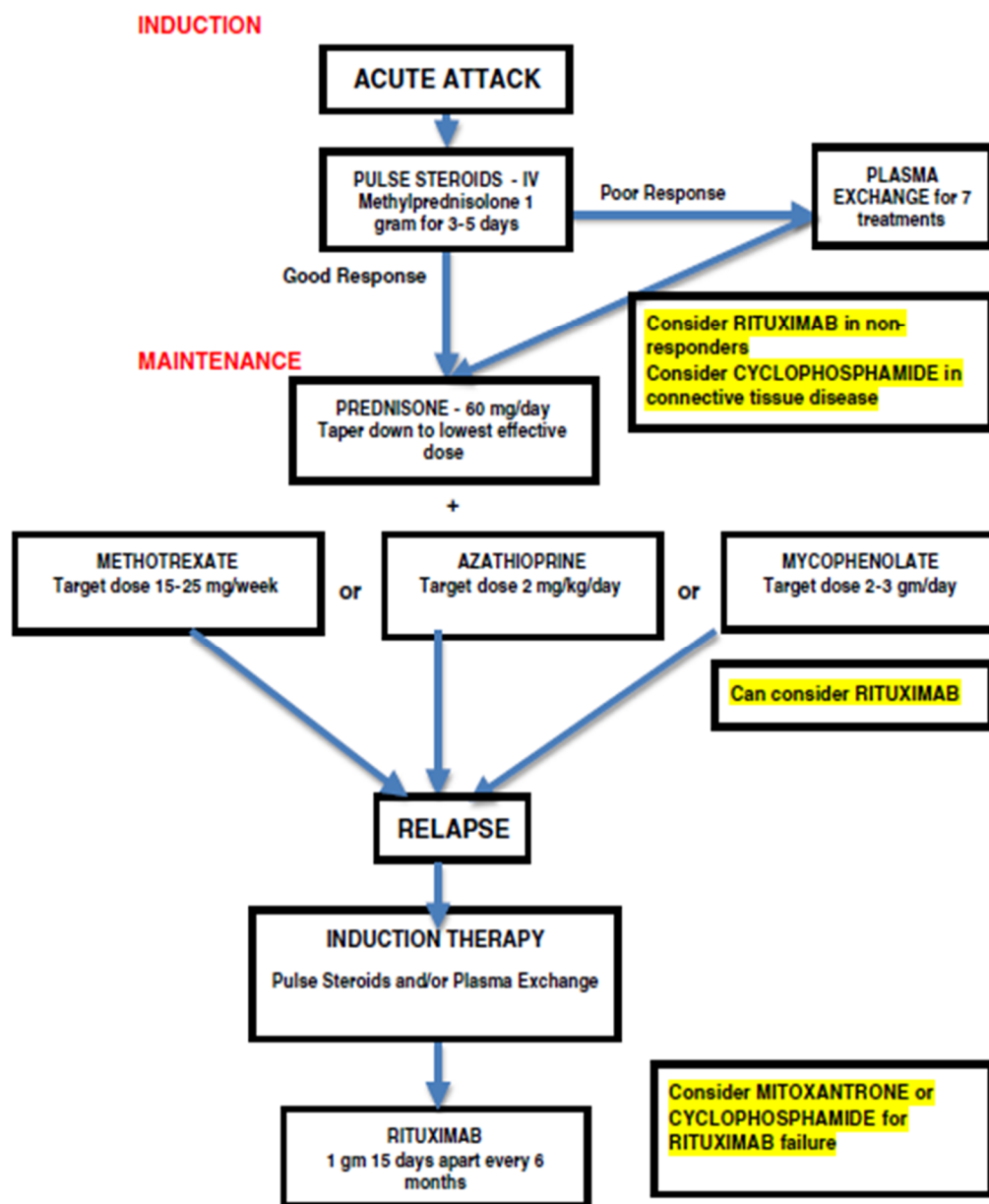


Figure 12: Algorithme de la prise en charge thérapeutique de la neuromyélie optique

(149)

X. Les aspects évolutifs :

1. Evolution :

On distingue 2 formes évolutives de NMO : La forme monophasique dont le tableau est souvent d'emblée sévère, et la forme à rechute qui évolue par des poussées et rémission [140].

Les formes monophasiques, bien que plus sévères initialement, ont un meilleur pronostic à long terme que les formes à rechutes [140].

Dans notre étude ainsi que dans plusieurs séries dont celle d'El Otmani et al, plusieurs auteurs [128, 132] avaient constaté que certains paramètres étaient plus fréquents chez les patients qui ont présenté des rechutes par rapport aux patients avec formes monophasiques :

- le sexe féminin
 - L'âge avancé lors du premier épisode.
 - Le délai séparant l'épisode visuel et médullaire supérieur à 3 mois.
- (Tableau X).

Cependant le risque de rechutes chez les patients ayant des formes monophasiques ne peut être écarté vu le recul insuffisant chez certains d'entre eux [1].

	Monophasique	A rechute
Fréquence %	< 20	> 80
Age de début (moyen)	29	39
Sexe ratio F/H	50	80-90
Histoire de la maladie autoimmune	rare	Approximativement 50%
Névrite optique ou myélite %	48	90
Névrite optique bilatérale %	17	8
Névrite optique +myélite %	31	0
Sévérité	plus grave	moins grave
Atteinte respiratoire	rare	Approximativement 1/3
Mortalité à 5 ans %	10	32
Récupération	+	+/-

Tableau X : Les caractéristiques des formes monophasiques et à rechutes de NMO [22]

2. Pronostic :

La NMO se traduit par des poussées de myélite et de névrites optiques sévères qui évoluent fréquemment et rapidement vers la nécrose en l'absence de traitement adapté. Il est donc logique que de lourdes séquelles, telles que la cécité et/ou le handicap moteur majeur, soient constatés chez la moitié des patients après 5 ans d'évolution en moyenne [7, 199].

C'est encore plus vrai dans les formes à rechutes où les poussées vont se succéder. Les formes monophasiques ont souvent des poussées plus sévères mais évitant l'accumulation du handicap due à des poussées répétées.

Ainsi, la survie des patients monophasiques à 5 ans a été estimée à 90% contre 68% seulement pour les patients à rechutes [22, 128].

Devant une première poussée, le sexe féminin, l'âge élevé et un événement médullaire de moindre sévérité, sont en faveur d'une évolution plutôt rémittente que monophasique comme ce fut le cas pour nos deux patientes [132].

Dans le cas des formes rémittentes, il a été démontré que les poussées se répètent à une fréquence de 0,65 à 1,3/an [44, 200].

A la différence de la SEP, le handicap est une conséquence directe des poussées et non d'une phase progressive, qui est exceptionnelle [132].

La récupération de la poussée peut prendre plusieurs mois et être d'une qualité remarquable même si le handicap initial a été dramatique, cela est particulièrement vrai pour les poussées médullaires mais beaucoup moins pour les poussées visuelles.

Le handicap est actuellement évalué par l'échelle EDSS, bien que celle-ci soit peu adaptée à la NMO, notamment en ce qui concerne les fonctions visuelles.

Dans la cohorte française 56% des patients avaient atteints un EDSS 6, correspondant à la nécessité de s'aider d'une canne pour marcher environ 100 mètres, avec un délai moyen de 10 ans [44] et de 7 ans dans une cohorte italienne [128].

Le délai moyen pour atteindre une baisse de l'acuité visuelle sévère ($\leq 1/10$) était de 11,3 ans [124].

Dans une série brésilienne 41% des patients souffraient d'une cécité bilatérale après 7 ans d'évolution [201].

Le taux de décès était très variable allant de 3% en France [44] à 41% au Brésil [218] mais aussi 22% aux Etats-Unis (132) et 13% en Italie [128], le plus

souvent par détresse respiratoire en rapport avec une extension bulbaire de l'atteinte médullaire cervicale ou d'une lésion cervicale haute [7].

Dans la série marocaine de El Otmani, l'évolution fut favorable aussi bien sur les symptômes visuels que médullaires chez trois patients. Chez les autres patients, il y a eu deux cas de cécité bilatérale définitive, un cas de paraplégie permanente et un décès par détresse respiratoire au cours d'une rechute de myélite cervicale [1].

Les facteurs de mauvais pronostic associés à une mortalité précoce sont, un délai de moins d'un an entre les deux premiers événements, une atteinte optique cécitante ou des troubles vésico-sphinctériens au cours de la première poussée, une mauvaise récupération après le premier épisode et une autre maladie auto-immune associée et la fréquence des poussées [132, 128, 43, 125].

La présence de nombreuses lésions à l'IRM cérébrale était associée à un moins bon pronostic visuel.

Les formes de début pédiatrique auraient par contre un meilleur pronostic avec un délai médian de 24 ans pour atteindre l'EDSS 6 [219].

Il pourrait exister également des formes bénignes ($EDSS \leq 3$) après au moins 10 ans de l'évolution de la maladie, mais à l'heure actuelle aucun marqueur pronostic spécifique n'a pu être identifié [219]

Par ailleurs, l'efficacité des traitements immunosuppresseurs sur le handicap apparaît supérieure au cours de la NMO comparée à la SEP [7].

Nos deux patientes présentent actuellement des $EDSS < 3$, s'intégrant ainsi dans les formes dites « bénignes » de la maladie.

La neuromyelite optique de devic

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.6	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.

Tableau XI : Score EDSS [220]



Conclusion

Ces dernières années ont été marquées par un intérêt croissant pour la NMO à travers le monde, comme le souligne l'explosion du nombre de publications scientifiques et la structuration de sa prise en charge.

Il est maintenant établi que la NMO est une pathologie auto-immune nécessitant une prise en charge spécifique.

Les avancées majeures dans le domaine de l'épidémiologie et de la physiopathologie ont permis d'améliorer la prise en charge des patients et de limiter l'évolution péjorative de la maladie. Une nouvelle ère va s'ouvrir avec la mise en place d'essais thérapeutiques internationaux, signe majeur de l'intérêt toujours grandissant porté à cette maladie, de moins en moins mystérieuse mais de plus en plus fascinante.

A la lumière des données de notre étude, il paraît indispensable de réaliser d'autres études surtout prospectives réunissant plus de sujets afin de mettre en œuvre des procédures et d'édicter des propositions de consensus adaptées à notre contexte pour optimiser la prise en charge diagnostique et thérapeutique.



Résumés :

Titre : La neuromyérite optique de Devic à propos de deux cas

Auteur : Zerkaoui Jihane

Mots-clés : Neuromyérite optique de Devic, NMO-IgG, IRM.

La neuromyérite optique de Devic (NMO) ou maladie de Devic est une affection inflammatoire démyélinisante rare du système nerveux central, touchant principalement la moelle épinière et les nerfs optiques. Cliniquement, proche de la sclérose en plaque, avec néanmoins, une évolution plus rapide et plus sévère. La Séropositivité pour les NMO-IgG et les lésions médullaires longitudinalement étendues sont très caractéristiques de NMO. Le pronostic de la maladie apparaît plus péjoratif, justifiant des options thérapeutiques très agressives.

Notre travail illustre deux observations de neuromyérite optique de Devic colligées dans le service de Neurologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat.

Les patientes étaient âgées respectivement de 50 et 54 ans. Le diagnostic de NMO était retenu sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques et immunologiques avec la positivité des NMO-IgG, la seule particularité était l'atteinte cérébrale chez la première patiente.

Quant à la conduite thérapeutique, le traitement des poussées était basé sur la corticothérapie à forte dose chez les deux patientes, mais devant l'échec de cette thérapeutique chez la première patiente, une indication d'Immunoglobulines en intraveineux fut décidée. Le traitement de fond était à base de corticothérapie et de bolus de Cyclophosphamide.

L'évolution était favorable avec amélioration de la symptomatologie clinique.

A la lumière de cette illustration nous discutons les aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la neuromyérite optique de Devic.

Abstract:

Title: Devic's Neurmyelitis optica about two cases

Author: Zerkaoui Jihane

Keys-words: Neuromyelitis optica, NMO-IgG, IRM.

Devic's Neuromyelitis Optica (NMO) or Devic's disease is a rare inflammatory demyelinating disease of the central nervous system that primarily affects the spinal cord and optic nerves. Clinically similar to multiple sclerosis, albeit with a more rapid and more severe. Seropositivity for NMO-IgG and longitudinally extensive spinal cord lesions are very characteristic of NMO. The prognosis is more pejorative, justifying very aggressive treatment options.

Our work shows two cases of Neuromyelitis Optica collected in the Neurology department of the Military Instruction Mohamed V-Rabat.

Patients were aged respectively 50 and 54 years. The Diagnosis of NMO was held on a range of appropriate arguments, clinical, radiological, biological and immunological with the seropositivity for NMO-IgG.

As for the therapeutic management, the treatment of the acute attacks was based on Corticosteroids for both patients, but in view of the treatment failure in the first case, Intravenous Ig were indicated.

The maintenance was based on corticosteroids and Cyclophosphamide.

The evolution has been favourable with the improvement of clinical signs.

In light of illustrations we discuss the clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary aspects of NMO.

المخلص

العنوان : الالتهاب المياليني للعصب البصري و النخاع الشوكي

الكاتب : زرقاوي جيهان

الكلمات الأساسية : متلازمة ديفيك، كربين مناعي ج- الالتهاب المياليني للعصب البصري، التصوير بالرنين المغناطيسي.

الالتهاب المياليني للعصب البصري و النخاع الشوكي والمعروف أيضا باسم داء ديفك أو متلازمة ديفك هو اختلال التهابي نادر في المناعة الذاتية يقوم فيه الجهاز المناعي للشخص بمهاجمة الأعصاب البصرية والنخاع الشوكي. في الأساس و يؤدي ذلك إلى التهاب العصب البصري والنخاع الشوكي. داء ديفك اختلال نادر يشبه داء التصلب اللويحي في أشياء عديدة لكنه يتميز بتطور أكثر سرعة و اشد حدة.

كربين مناعي ج- الالتهاب المياليني للعصب البصري موجبة المصل و اصابات النخاع الشوكي الطولية تعتبر من مميزات المرض. يتميز تطور المرض بشدته مما يتطلب مسارا مختلفا من المعالجة من أجل الحصول على نتائج مثالية.

يظهر عملنا حالتين من حالات متلازمة ديفيك جمعت في قسم طب الاعصاب في المستشفى العسكري محمد الخامس - الرباط.

كان المرضى بين 50 و 54 عاما على التوالي، وتم عقد تشخيص متلازمة ديفك على مجموعة من الحجج المناسبة السريرية، الاشعاعية، البيولوجية و المناعية مع اصابة الدماغ في الحالة الاولى.

اما بالنسبة للعلاج، فعلاج النوبات استند على الستيرويدات، لكن فشل هذا العلاج في الحالة الاولى تطلب استعمال الغلوبولين المناعي الوريدي.

كان التطور جيدا مع تحسن الاغراض السريرية.

حاولنا عبر هذه الدراسة مناقشة المظاهر السريرية، العلاجية والتطورية لهذا الداء.



Références

- [1]. H. El Otmani, M.A. Rafai, F. Moutaouakil, B. El Moutawakkil, F.Z. Boulaajaj, M. Moudden, I. Gam, I. Slassi . La neuromyélie optique au maroc : étude de neuf cas. *Revue Neurologique* 2005 ; 161 : 12, 1191-1196.
- [2]. Blanc Frédéric. NMO de Devic, troubles cognitifs et imagerie cérébrale par résonance magnétique. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg. 2010.
- [3]. Chanson Jean-Baptiste. Caractérisation de la réponse immune dans la neuromyélie optique de Devic. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg. 2013
- [4]. Lanctin-Garcia Caroline. Myélites aiguës transverses idiopathiques : étude rétrospective de 16 cas. Thèse de médecine. Université de Nantes. 2004
- [5]. Wullscheger Alexandre. Interleukine-6 et maladies neurologiques inflammatoires. Thèse de doctorat. Université de Genève 2014.
- [6]. Jarius S, and Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *Journal of Neuroinflammation* 2013, 10:8
- [7]. Romain Marignier, Christian Confavreux. Neuro-optico-myélie aiguë de Devic et les syndromes neurologiques apparentés. *Mise au point. Presse Med.* ; vol 39: 371–380
- [8]. Romain Marignier, Pascale Giraudon, Sandra Vukusic, Christian Confavreux and Jérôme Honnorat Anti-aquaporin-4 antibodies in Devic’s neuromyelitis optica : therapeutic implications. *Ther Adv Neurol Disord* 2010 3(5): 311-321

- [9]. Esther Melamed, Michael Levy, Patrick J. Waters, Douglas Kazutoshi Sato, Jeffrey L. Bennett, Gareth R. John, Douglas C. Hooper, Albert Saiz, Amit Bar-Or, Ho Jin Kim, Lakha Pandit, Maria Isabel Leite, DPhil Nasrin Asgari, Najib Kissani, Rogier Hintzen, Romain Marignier, Sven Jarius, John Marcelletti, Terry J. Smith, Michael R. Yeaman, May H. Han., Update on Biomarkers in NMO. 2015
- [10]. CREE BAC, GOODIN DS, HAUSER SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* 2002;22:105-122.
- [11]. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004b; 364: 2106-12.
- [12]. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006a; 66: 1485-9.
- [13]. Collongues Nicolas. Approche translationnelle de la NMO: du phenotype au handicap. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg. 2011.
- [14]. Allbutt TC: On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet* 1870, 95:76–78.
- [15]. Erb, W., 1879. Über Zusammenkommen Von Neuritis optica und Myelitis Subacute. *Arch Psychiatr Neverker* 1, 146-157.
- [16]. Noyes, H., 1880. Acute myelitis mit doppelseitiger Neuritis optica. *Arch F Augeneheilk* 7, 177-188.
- [17]. Dreschfeld, J., 1882. Pathological contributions on the course of the optic nerve fibers in the brain. *Brain* 4, 543-551.
- [18]. Devic, E., 1894. Myélite subaigüe compliquée de névrite optique. *Bull Med (Paris)* 8, 1033-1034.

- [19]. Gault, F., 1895. De la neuromyérite optique aigüe. Thèse n°891, Faculté de médecine et de Pharmacie de Lyon
- [20]. Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol*. 1993 Aug;34(2):162–8.
- [21]. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 22;66(10):1485–9.
- [22]. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1107–14.
- [23]. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1988 Feb;38(2):180–5.
- [24]. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805–15.
- [25]. 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*. 2006 Mar;59(3):566–9.
- [26]. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 2008 Jun 3;70(23):2197–200.

- [27]. De Seze J, Arndt C, Jeanjean L, Zephir H, Blanc F, Labauge P, et al. Relapsing inflammatory optic neuritis: is it neuromyelitis optica? *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2075–6.
- [28]. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Blanc F, Vukusic S, Outteryck O, et al. High-risk syndrome for neuromyelitis optica: a descriptive and comparative study. *Mult Scler J*. 2011 Jan 14;17(6):720–4.
- [29]. Kim S-H, Kim W, Li XF, Jung I-J, Kim HJ. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology*. 2012 Apr 10;78(15):1179–85.
- [30]. Bernard-Valnet R, Marignier R. Évolution du spectre de la neuromyéélite optique de Devic. *Presse Med* 2014
- [31]. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):117-27.
- [32]. Cree BAC, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(11):2039–45.
- [33]. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, et al. [Descriptive epidemiology of neuromyelitis optica in the Caribbean basin]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Sep;165(8-9):676–83.
- [34]. Phillips PH, Newman NJ, Lynn MJ. Optic neuritis in African Americans. *Arch Neurol*. 1998 Feb;55(2):186–92.
- [35]. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AMV, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Oct;73(4):429–35.

- [36]. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology*. 2001 Feb 27;56(4):507–14.
- [37]. Lau KK, Wong LKS, Li LSW, Chan YW, Li HL, Wong V. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi Hong Kong Acad Med*. 2002 Apr;8(2):77–80.
- [38]. Das A, Puvanendran K. A retrospective review of patients with clinically definite multiple sclerosis. *Ann Acad Med Singapore*. 1998 Mar;27(2):204–9.
- [39]. Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology*. 2011 Aug 30;77(9):827–34.
- [40]. Gangopadhyay G, Das SK, Sarda P, Saha SP, Gangopadhyay PK, Roy TN, et al. Clinical profile of multiple sclerosis in Bengal. *Neurol India*. 1999 Mar;47(1):18–21.
- [41]. Masoud Etemadifar, Zahra Nasr, Behrang Khalili, Maryam Taherioun and Reza Vosoughi. *Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis*. 2015.
- [42]. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011 May 3;76(18):1589–95.
- [43]. Bichuetti D, Oliveira E, Souza N, Rivero R, Gabbai A. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler*. 2009 Mar 19;15(5):613–9.

- [44]. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Blanc F, Ritleng C, et al. Neuromyelitis optica in France A multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 2010;74(9):736–42.
- [45]. Ortiz de Zarate JC, Tamaroff L, Sica RE, Rodriguez JA. Neuromyelitis optica versus subacute necrotic myelitis. II. Anatomical study of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:641-5.
- [46]. Totsuka S. Clinico-pathological studies on the two cases of neuromyelitis optica (Devic's disease) with a chronic clinical course, with especial reference on its relationship to multiple sclerosis. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1962;64:1149-65.
- [47]. P.Cabre, M.Bonnan, S.Olindo, B.brochet, D.Smadja. Neuromyérites optiques. EMC, Neurologie, 17-066-A-57, 2007;.
- [48]. McAlpine D. Familial neuromyelitis optica : its occurrence in identical twins. *Brain* 1938 ; 430-48.
- [49]. Leonardi A, Arata L., Farinelli M, Cocito L., Schenone A., Tabaton M., et al. Cerebrospinal fluid and neuropathological study in Devic's syndrome. Evidence of intrathecal immune activations. *J Neurol Sci* 1987; 82: 281-90.
- [50]. Baudoin D, Gambarelli D, Gayraud D, Bensa P, Nicoli F, Sudan N, et al. Devic's neuromyelitis optica : a clinicopathological review of literature in connection with a case showing fatal dysautonomia. *Clin Neuopathol* 1998; 17: 175-83.
- [51]. Hengstman GJ, Wesseling P, Frenken CW, Jongen PJ. Neuromyelitis optica with clinical and histopathological involvement of the brain. *Mult Scler* 2007;13:679-82.

- [52]. Lee DH, Metz I, Berthele A, et al. Supraspinal demyelinating lesions in neuromyelitis optica display a typical astrocyte pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010.
- [53]. Lucchinetti CF, Mandler RN, Mc Gavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450-61.
- [54]. McKeon, A., Lennon, V.A., Lotze, T., Tenenbaum, S., Ness, J.M., Rensel, M., Kuntz, N.L., Fryer, J.P., Homburger, H., Hunter, J., Weinshenker, B.G., Krecke, K., Lucchinetti, C.F., Pittock, S.J., 2008. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 71, 93-100.
- [55]. McKeon, A., Lennon, V.A., Jacob, A., Matiello, M., Lucchinetti, C.F., Kale, N., Chan, K.H., Weinshenker, B.G., Apiwattanakul, M., Wingerchuk, D.M., Pittock, S.J., 2009. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 39, 87- 90.
- [56]. Pittock, S.J., Lennon, V.A., 2008. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* 65, 629-632.
- [57]. Pittock, S.J., Lennon, V.A., de Seze, J., Vermersch, P., Homburger, H.A., Wingerchuk, D.M., Lucchinetti, C.F., Zephir, H., Moder, K., Weinshenker, B.G., 2008. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 65, 78-83.
- [58]. Haase CG, Schmidt S. Detection of brain-specific autoantibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein, S100beta and myelin basic protein in patients with Devic's neuromyelitis optica. *Neurosci Lett* 2001; 307: 131-3.

- [59]. Lennon, V.A., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Verkman, A.S., Hinson, S.R., 2005. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202, 473-477.
- [60]. Rash JE, Davidson KG, Yasumura T, Furman CS. Freeze-fracture and immunogold analysis of aquaporin-4 (AQP4) square arrays, with models of AQP4 lattice assembly. *Neuroscience* 2004;129:915-34.
- [61]. Neely JD, Christensen BM, Nielsen S, Agre P. Heterotetrameric composition of aquaporin-4 water channels. *Biochemistry* 1999;38:11156-63.
- [62]. Lu, M., Lee, M.D., Smith, B.L., Jung, J.S., Agre, P., Verdijk, M.A. et al. (1996) The human AQP4 gene: definition of the locus encoding two water channel polypeptides in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 10908_10912.
- [63]. Hiroaki Y, Tani K, Kamegawa A, et al. Implications of the aquaporin-4 structure on array formation and cell adhesion. *J Mol Biol* 2006;355:628-39.
- [64]. Rash JE, Davidson KG, Yasumura T, Furman CS. Freeze-fracture and immunogold analysis of aquaporin-4 (AQP4) square arrays, with models of AQP4 lattice assembly. *Neuroscience* 2004; 129: 915-34.
- [65]. Yang, B., Brown, D. and Verkman, A.S. (1996) The mercurial insensitive water channel (AQP-4) forms orthogonal arrays in stably transfected Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 27: 4577_4580.
- [66]. Erlend A. Nagelhus and Ole P. Ottersen. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev.* 2013. 93: 1543–1562,
- [67]. Crane JM, Bennett JL, Verkman AS. Live cell analysis of aquaporin-4 m1/m23 interactions and regulated orthogonal array assembly in glial cells. *J Biol Chem* 284: 35850–35860, 2009.

- [68]. Furman CS, Gorelick-Feldman DA, Davidson KG, Yasumura T, Neely JD, Agre P, Rash JE. Aquaporin-4 square array assembly: opposing actions of M1 and M23 isoforms. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 13609–13614, 2003.
- [69]. Wolburg H. Orthogonal arrays of intramembranous particles: a review with special reference to astrocytes. *J Hirnforsch* 36: 239–258, 1995.
- [70]. Strand L, Moe SE, Solbu TT, Vaadal M, Holen T. Roles of aquaporin-4 isoforms and amino acids in square array assembly. *Biochemistry* 48: 5785–5793, 2009.
- [71]. Suzuki H, Nishikawa K, Hiroaki Y, Fujiyoshi Y. Formation of aquaporin-4 arrays is inhibited by palmitoylation of N-terminal cysteine residues. *Biochim Biophys Acta* 1778: 1181–1189, 2008.
- [72]. Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Fallier-Becker P, Noell S, Mack AF. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles. *Int Rev Cell Mol Biol* 287: 1–41, 2011.
- [73]. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 1997;17:171-80.
- [74]. Amiry-Moghaddam, M., Otsuka, T., Hurn, P.D., Traystman, R.J., Haug, F.M., Froehner, S.C. et al. (2003) An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood: brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 2106_2111.

- [75]. Frigeri A, Gropper MA, Umenishi F, Kawashima M, Brown D, Verkman AS. Localization of MIWC and GLIP water channel homologs in neuromuscular, epithelial and glandular tissues. *J Cell Sci* 108: 2993–3002, 1995.
- [76]. Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, Agre P. Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:13052-6.
- [77]. Silberstein, C., Bouley, R., Huang, Y., Fang, P., Pastor-Soler, N., Brown, D., Van Hoek, A.N., 2004. Membrane organization and function of M1 and M23 isoforms of aquaporin-4 in epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 287, F501-511.
- [78]. Verkman, A.S., 2005. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci* 118, 3225-3232.
- [79]. Chrispeels MJ, Agre P. Aquaporins: water channel proteins of plant and animal cells. *Trends Biochem Sci* 1994;19:421-5.
- [80]. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A, Nielsen S. Aquaporin water channels: from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 542: 3–16, 2002.
- [81]. Ho JD, Yeh R, Sandstrom A, Chorny I, Harries WE, Robbins RA, Miercke LJ, Stroud RM. Crystal structure of human aquaporin 4 at 1.8 Å and its mechanism of conductance. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 7437–7442, 2009.
- [82]. Tani K, Mitsuma T, Hiroaki Y, Kamegawa A, Nishikawa K, Tanimura Y, Fujiyoshi Y. Mechanism of aquaporin-4's fast and highly selective water conduction and proton exclusion. *J Mol Biol* 389: 694–706, 2009.

- [83]. Saadoun S, Papadopoulos MC, Watanabe H, Yan D, Manley GT, Verkman AS. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation. *J Cell Sci* 2005;118: 5691-8.
- [84]. Papadopoulos, M.C., Manley, G.T., Krishna, S. and Verkman, A.S. (2004) Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* 18: 1291_1293.
- [85]. Ke, C., Poon, W.S., Ng, H.K., Pang, J.C., Chan, Y., 2001. Heterogeneous responses of aquaporin-4 in oedema formation in a replicated severe traumatic brain injury model in rats. *Neurosci Lett* 301, 21 24.
- [86]. Verkman AS, Binder DK, Bloch O, Auguste K, Papadopoulos MC. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim Biophys Acta* 2006;1758:1085-93.
- [87]. Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, Chan P, Verkman AS. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 6: 159–163, 2000
- [88]. Saadoun S, Papadopoulos MC, Watanabe H, Yan D, Manley GT, Verkman AS. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation. *J Cell Sci* 118: 5691–5698, 2005.
- [89]. Binder, D.K., Oshio, K., Ma, T., Verkman, A.S., Manley, G.T., 2004. Increased seizure threshold in mice lacking aquaporin-4 water channels. *Neuroreport* 15, 259-262.
- [90]. Manley, G.T., Binder, D.K., Papadopoulos, M.C., Verkman, A.S., 2004. New insights into water transport and edema in the central nervous system from phenotype analysis of aquaporin-4 null mice. *Neuroscience* 129, 983-991.

- [91]. Zeng XN, Sun XL, Gao L, Fan Y, Ding JH, Hu G. Aquaporin-4 deficiency down-regulates glutamate uptake and GLT-1 expression in astrocytes. *Mol Cell Neurosci* 2007;34:34-9.
- [92]. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med* 2008;205:2473-81.
- [93]. McDonald JW, Althomsons SP, Hyrc KL, Choi DW, Goldberg MP. Oligodendrocytes from forebrain are highly vulnerable to AMPA/kainate receptor-mediated excitotoxicity. *Nat Med* 1998;4:291-7. 90.
- [94]. Hinson SR, McKeon A, Lennon VA. Neurological autoimmunity targeting aquaporin-4. *Neuroscience* 2010;168:1009-18.
- [95]. Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP. Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 1997;17:171-80.
- [96]. Nagelhus EA, Veruki ML, Torp R, et al. Aquaporin-4 water channel protein in the rat retina and optic nerve: polarized expression in Muller cells and fibrous astrocytes. *J Neurosci* 1998;18:2506- 19.
- [97]. Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S. Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:11981-6.
- [98]. Vitellaro-Zuccarello L, Mazzetti S, Bosisio P, Monti C, De Biasi S. Distribution of Aquaporin 4 in rodent spinal cord: relationship with astrocyte markers and chondroitin sulfate proteoglycans. *Glia* 2005;51:148-59.

- [99]. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1194-205.
- [100]. Sinclair C, Kirk J, Herron B, Fitzgerald U, McQuaid S. Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal- appearing white matter. *Acta Neuropathol* 2007;113:187-94.
- [101]. Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, Tabira T, Ordinario AT, Kira JI. Aquaporin-4 astrocytopathy in Balo's disease. *Acta Neuropathol* 2010.
- [102]. 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* 2005b; 202: 473-7.
- [103]. Marignier, R., De Seze, J., Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Zephir, H., Vermersch, P., Cabre, P., Cavillon, G., Honnorat, J., Confavreux, C., 2008. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler* 14, 440-445.
- [104]. Nicchia, G.P., Mastrototaro, M., Rossi, A., Pisani, F., Tortorella, C., Ruggieri, M., Lia, A., Trojano, M., Frigeri, A., Svelto, M., 2009. Aquaporin-4 orthogonal arrays of particles are the target for neuromyelitis optica autoantibodies. *Glia* 57, 1363-1373.
- [105]. Pisani, F., Mastrototaro, M., Rossi, A., Nicchia, G.P., Tortorella, C., Ruggieri, M., Trojano, M., Frigeri, A., Svelto, M., 2011. Identification of two major conformational AQP4 epitopes for neuromyelitis optica autoantibodies binding. *J Biol Chem* 286, 9216-9224.

- [106]. Tani, T., Sakimura, K., Tsujita, M., Nakada, T., Tanaka, M., Nishizawa, M., Tanaka, K., 2009. Identification of binding sites for anti-aquaporin 4 antibodies in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* 211, 110-113.
- [107]. Verkman AS, Ratelade J, Rossi A, Zhang H, Tradtrantip L. Aquaporin-4: orthogonal array assembly, CNS functions, and role in neuromyelitis optica. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 702-10.
- [108]. Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* 2010; 133: 349-61.
- [109]. Zhang H, Bennett JL, Verkman AS. Ex vivo spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. *Ann Neurol* 2011; 70: 943-54.
- [110]. Wosik, K., Ruffini, F., Almazan, G., Olivier, A., Nalbantoglu, J., Antel, J.P., 2004. Resistance of human adult oligodendrocytes to AMPA/kainate receptor- mediated glutamate injury. *Brain* 127, 2636-2648.
- [111]. Rus, H., Cudrici, C., Niculescu, F., Shin, M.L., 2006. Complement activation in autoimmune demyelination: dual role in neuroinflammation and neuroprotection. *J Neuroimmunol* 180, 9-16.
- [112]. Marignier, R., Nicolle, A., Watrin, C., Touret, M., Cavagna, S., Varrin-Doyer, M., Cavillon, G., Rogemond, V., Confavreux, C., Honnorat, J., Giraudon, P., 2010. Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain* 133, 2578-2591.

- [113]. Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, Lucchinetti CF, Fryer JP, Wolburg H, et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 1245-50.
- [114]. Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, Nelson PA, Stroud R M, Cree B A, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th 17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann Neurol* 2012; 72: 53-64.
- [115]. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; 131: 3072-80.
- [116]. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130: 1235-43.
- [117]. Waters, P., Vincent, A., 2008. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J* 15, 99-105.
- [118]. Kim SM, Waters P, Woodhall M, Kim JY, Kim JE, Yang JW, et al. Utility of aquaporin-4 antibody assay in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2013b.
- [119]. Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Fujihara K. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70: 59-66.
- [120]. Cabrera-Gomez JA, Bonnan M, Gonzalez-Quevedo A, Saiz-Hinarejos A, Marignier R, Olindo S, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler* 2009; 15: 828-33.

- [121]. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9: 14.
- [122]. Lai C, Tian G, Takahashi T, Liu W, Yang L, Zhang X. Neuromyelitis optica antibodies in patients with severe optic neuritis in China. *J Neuroophthalmol* 2011; 31: 16-9.
- [123]. Alvarenga MP, Alvarenga RM, Santos AM, Thuler LC. Anti-AQP(4) antibody in idiopathic acute transverse myelitis with recurrent clinical course: frequency of positivity and influence in prognosis. *J Spinal Cord Med* 2012; 35: 251-5.
- [124]. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 2012; 78: 665-71; discussion 669.
- [125]. Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F, et al. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1162-4.
- [126]. Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012; 79: 1273-7
- [127]. De Sèze J, Stojkovic T, Ferriby D, Cauvrit JY, Montagne C, Mounier-Vehier F, et al. Devic's neuromyelitis optica : clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 2002; 197: 57-61.
- [128]. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol.* 2004 Jan;251(1):47–52.

- [129]. Bonnan M. La neuromyélie optique rémittente aux Antilles françaises à propos de 33 cas. (Thèse médecine). Université de Caen, 2004.
- [130]. Fardet L, Genereau T, Mikaeloff Y, Fontaine B, Seilhean D, Cabane J. Devic's neuromyelitis optica : study of nine cases. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 193-200.
- [131]. Aguilera AJ, Carloux TJ, Smith KJ, Simon TL. Lymphoplasmapheresis in Devic's syndrome. *Transfusion* 1985; 25: 54-6.
- [132]. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):848-53.
- [133]. V. Déral-Stéphane , C. Roux-Lelièvre, R. Vignal, E. Stéphane, A. Faivre, P. Alla. *J Fr. Ophtalmol.*, 2008; 31, 7, 705-709.
- [134]. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007 Feb 20;68(8):603-5.
- [135]. Ramdani T. Les neuropathies optiques. thèse de doctorat en médecine. Fes: Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté De Médecine Et De Pharmacie Fes, 2013, 270p
- [136]. Optic neuritis study group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1991 ; 109 : 1673-1678
- [137]. Beck RW, Trobe JD, for the optic neuritis study group. What we have learned from the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 1504-1508
- [138]. Rizzo JF, Lessell S. Optic neuritis and ischemic optic neuropathy : overlapping clinical profiles. *Arch Ophthalmol* 1991 ; 109 : 1668-1672

- [139]. M. Bentahar* A. El Midaoui Z. Souirti F. Belahsen : Syndrome auto-immun multiple associé à une neuromyérite optique de Devic séropositive. *revue neurologique* 171, 2015 : 796–803.
- [140]. CHTAOU Naima ;SOUIRTI Zouhair ; BELFKIH Rachid ; CHARAI Nadia ; TRAIBI Imane ; MESSOUAK Oufae ; BELAHSEN Mohamed Faouzi .Neuromyérite optique de devic : Mise au point. *African Journal of Neurological Sciences*.2012. Vol. 31, No 2, 18- 24
- [141]. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJA, Corona T. Characteristics of Devic’s disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008 Feb 19;255(5):710–5.
- [142]. Al-Araji AH, Oger J (2005). Reappraisal of Lhermitte’s sign in multiple sclerosis. *Mult Scler* 11: 398–402.
- [143]. Vernant JC, Cabre P, Smadja D, Merle H, Caubarrère I, Mikol J, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):58–64.
- [144]. Vernant JC, Cabre P, Smadja D, Merle H, Caubarrère I, Mikol J, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology*. 1997 Jan;48(1):58–64.
- [145]. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, et al. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2010;68(5):757–61.
- [146]. Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gomez JA, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology* 2011;76(14):1229–37.

- [147]. Price CJ, Hoyda TD, Ferguson AV. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist* 2008;14(2):182–94.
- [148]. Wang KC, Lee CL, Chen SY, Lin KH, Tsai CP. Prominent brainstem symptoms/signs in patients with neuromyelitis optica in a Taiwanese population. *J Clin Neurosci* 2011;18(9):1197–200.
- [149]. Teresa M. Crout, Laura P. Parks, Vikas Majithia. Neuromyelitis Optica (Devic’s Syndrome): an Appraisal. *Curr Rheumatol Rep*; 2016;18:54.
- [150]. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010;17: 1019–32. A significant systemic review article that reviewed all the available evidence on the NMO diagnosis, classification, and management as well as developed best clinical practice recommendations.
- [151]. Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol*. 2012;69:1355–59.
- [152]. Nozaki H, Shimohata T, Kanbayashi T, Sagawa Y, Katada S, Satoh M, et al. A patient with anti-aquaporin 4 antibody who presented with recurrent hypersomnia, reduced orexin (hypocretin) level, and symmetrical hypothalamic lesions. *Sleep Med* 2009;10:253–5.
- [153]. Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):652–8.

- [154].149- Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D, Lowden D, Waedell L, Fullerton LM, et al. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 2005; 11: 617-21.
- [155].150- Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Osoegawa M, Kawano Y, Ohyagi Y, et al. Hyperprolactinemia inoptico-spinal MS. *Intern Med* 2000 ; 39 : 296-9.
- [156].151- Kira J, Harada M, Yamaguchi Y, Shida N, Goto I. Hyperprolactinemia in MS. *J Neurl Sci*; 1991; 102: 61-6
- [157].Bonnan M, Olindo S, Signate A, Khaddam S, Caparros-Lefebvre D, Smadja D, et al. La neuromyéélite optique rémittente: données neuroradiologiques. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(5):595–602.
- [158].Echevarria G, Troccoli G, D' Annuncio E, Gutierrez O. Neuromilitis optica de Devic : forma de presentacion como temor espinal inflamatorio. *Rev Neurol* 2001 ; 33 :41-4
- [159].Tashiro K, Ito K, Maruo Y, Homma S, Yamada T, Fujiki N, et al. MR imaging of spinal cord in Devic disease. *J comput assist tomogr* 1987; 11: 516-7
- [160].Fazekas F, Offenbacher H, Schmidt R, Strasser-Fuchs S. MRI of neuromyelitis optica: evidence for a distinct entity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1140-2.
- [161].Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Miyazawa I, Okita N, Takase S ey al. Pure optico-spinal form of MS in Japan. *Brain* 2002; 125: 2460-8.
- [162].Leys D, Petit H, Block AM, Dock B, Basin B, Hache JC. Neuromyéélite optique de Devic.: Quatre cas. *Rev Neurol* 1987 ; 143 : 722-8.

- [163]. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2006; 63: 390-6.
- [164]. E. Zangar, D. Morar, L. Bottin, C. Giannesini, B. Stankoff. Lésions extensives du corps calleux au cours d'une neuromyélie optique. Revue Neurol 2014 : A99-A100
- [165]. Rocca MA, Agosta F, Mezzapeesa DM, Martinelli V, Salvi F, Ghezzi A et al. Magnetization transfer and diffusin tensor MRI show gray matter damage in Neuromyelitis optica. Neurology 2004; 62: 476-8.
- [166]. Levin MH, Bennett JL, Verkman AS. Optic neuritis in neuromyelitis optica. Prog Retin Eye Res. 2013 Sep;36:159–71.
- [167]. Li Y, Xie P, Lv F, Mu J, Li Q, Yang Q, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in neuromyelitis optica. Acta Neurol Scand. 2008 Oct;118(4):218–25.
- [168]. J. Jeantroux , Jeremy Jeantroux, L. Xiao Zhu, S. Kremer, M. Fleury, F. Blanc, J. De Sèze, J.L. Dietemann. IRM En Tenseur De Diffusion Des Radiations Optiques Chez Les Patients Atteints De Neuro-Myelite Optique. Journal de Radiologie. 2008
- [169]. Green AJ, Cree BA. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80 :1002-5.
- [170]. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuro- myelitis optica compared with multiple sclerosis. Neurology 2009;72:1077-82.

- [171]. De Seze J, Blanc F, Jeanjean L, Zéphir H, Labauge P, Bouyon M, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. Arch Neurol 2008;65 : 920-3.
- [172]. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. Neurology 2009 ;73:302-8.
- [173]. Rameli GP, Deonna T, Roulet E, Zwingli M. Myélite transverse et neuromyérite optique chez l'enfant. A propos de 3 observations. Schweiz Rundsch Med Prax 1992 ; 81 : 661-3
- [174]. Kim KK. Idiopathic recurrent transverse myelitis. Arch Neurol 2003; 60: 1290-4.
- [175]. Transverse myelitis constortium working group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 2002; 59: 499-505.
- [176]. Minagar A, Sheremata W. treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisons. Int J MS care 2000; 2-6.
- [177]. Bergamaschi R. Importance of cerebrospinal fluid examination in differential diagnosis of Devic's neuromyelitis optica by MS. Neurol Scie 2003; 24: 95-6.
- [178]. Piccolo G, Francitto DM, Camena C, Bergamaschi R, Banfi P, Sandrini G et al. Devic's neuromyelitis optica: long term follow up and serial CSF finding in two cases. J Neurol 1990; 237: 262-4.
- [179]. Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, Narikawa K, Misu T, Itoyama Y. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica. Neurology 2004; 62: 144-6

- [180]. Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D, Candeloro E, Tavazzi E, Piccolo G et al. Oligoclonal band ins Devic's neuromyelitis optica and MS: differences in repeated cerebrospinal fluids examination. *Mult Scler* 2004; 10: 2-4.
- [181]. Correale, J., Fiol, M., 2004. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology* 63, 2363-2370.
- [182]. Misu, T, Takano, R., Fujihara, K., Takahashi, T., Sato, S., Itoyama, Y., 2009. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 575-577.
- [183]. Petzold, A., Marignier, R., Verbeek, M.M., Confavreux, C., 2010. Glial but not axonal protein biomarkers as a new supportive diagnostic criteria for Devic neuromyelitis optica? Preliminary results on 188 patients with different neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 467-469.
- [184]. Bennett, J.L., Lam, C., Kalluri, S.R., Saikali, P., Bautista, K., Dupree, C., Glogowska, M., Case, D., Antel, J.P., Owens, G.P., Gildden, D., Nessler, S., Stadelmann, C., Hemmer, B., 2009. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 66, 617-629.
- [185]. Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F et al. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS One*. 2010 ; 5 (5) : e10455
- [186]. Crane JM, Lam C, Rossi A et al. Binding affinity and specificity of neuromyelitis optica autoantibodies to aquaporin-4 M1/M23 isoforms and orthogonal arrays. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 16516-24

- [187]. Jarius, S., Wildemann, B., 2010. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 6, 383-392.
- [188]. Kira J. Autoimmunity in neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Astrocytopathy as a common denominator in demyelinating disorders. *J Neurol Sci* 2011 ; 311 : 69-77.
- [189]. Thierry Vincent. Intérêt des anticorps anti-aquaporine-4 dans le diagnostic et le suivi de la neuromyélie optique. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUILLET/AOUT 2012 - N°444 BIS*.
- [190]. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007 ; 130 (Pt 5) : 1206-23.
- [191]. Dujmovic I, Mader S, Schanda K et al. Temporal dynamics of cerebrospinal fluid anti-aquaporin-4 antibodies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol* 2011 ; 234 : 124-30
- [192]. BIZZOCO E, LOLLI F, REPICE AM, HAKIKI B, FALCINI M, BARILARO A, et al. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 2009;256: 1891-8.
- [193]. Barbizet J, Degos JD, Meyrignac C : Neuromyélie optique associée à une tuberculose pulmonaire aiguë. *Rev Neurol* 1980 ; 136 : 303-9. 6
- [194]. O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, Mc Donald WI, Miller DH : Clinical, CSF and MRI finding in Devic’s Neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 382-7.

- [195]. Silber MH, Wilcox PA, Bowen RM, Unger A : Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) and pulmonary tuberculosis. *Neurology* 1990 ; 40 : 934-8.
- [196]. H. El Otmani, M.A. Rafai, F. Moutaouakil, B. El Moutawakkil, I. Gam, A. El Meziane, I. Slassi Neuromyéélite optique de devic associée à une tuberculose pulmonaire. *Rev des maladies respiratoires* 2005 ; 143-146
- [197]. PAPEIX C .Maladie de Devic. *Presse Med.* 2006; 35: 1701-1704.
- [198]. Weinshenker B, De Sèze J, Vermersch P, Pittock S. The relationship between Neuromyelitis optica and systemic autoimmune disease. *Neurology* 2006;66:A380.
- [199]. Arabshahi B, Pollock AN, Pollock, Sherry DD, Albert DA, Kreiger PA, et al. Devic disease in a child with primary Sjögren syndrome. *J Child Neurol* 2006;21:285–6.
- [200]. Gökçay F, Celebisoy N, Gökçay A, Kabasakal Y, Oder G. Primary Sjogren's syndrome presenting as neuromyelitis optica. *Pediatric Neurol* 2007;36:58–60.
- [201]. Talal Al Harbi, Adnan Al Sarawi, Mohamed Binfalah, Said Dermime. Paraneoplastic NMOSD with a stomach carcinoid tumor. *Hematol Oncol Stem Cell.* 2014
- [202]. Gregory Kaltsas, Ioannis I Androulakis, Wouter W de Herder and Ashley B Grossman. Paraneoplastic syndromes secondary to neuroendocrine tumours. 2010; 17(3): R173-93.

- [203]. Jeffery AR, Buncic JR. Pediatric Devic's neuromyelitis optica. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:223–9.
- [204]. Scott GI. Neuromyelitis optica. *Am J Ophthalmol* 1952;35:755–64.
- [205]. Mandler RN. Neuromyelitis optica — Devic's syndrome, update. *Autoimmun Rev* 2006;5:537–43.
- [206]. Selbst RG, Selhorst JB, Harbison JW, et al. Parainfectious optic neuritis. Report and review following varicella. *Arch Neurol* 1983;40:347–50.
- [207]. Bourre B, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Brassat D, Castelnovo G, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* 2012;78: 875–9.
- [208]. Woojun Kim, Su-Hyun Kim, Ho Jin Kim New Insights into Neuromyelitis Optica. *J Clin Neurol* 2011;7:115-127.
- [209]. M. Bonnan , H. Brasme , M.M. Diaby , M. Vlaicu , V. Le Guern , M. Zuber . Poussées sévères de neuromyéélite optique : efficacité spectaculaire des échanges plasmatiques. *revue neurologique* 165 (2009) 479–481.
- [210]. Ewa Langwińska-Wośko, Kamil Szulborski, Karina Broniek-Kowalik. Visual evoked potentials in early diagnosis of demyelinating diseases – a case report of Devic's disease. *Med Sci Monit*, 2012; 18(10): CS82-84.
- [211]. 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.

- [212]. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006;63:957-63.
- [213]. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 auto-antibody production from plasma blasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3701-6.
- [214]. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, Pierrot-Deseilligny C, Tourbah A, Stankoff B et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13:256-9.
- [215]. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007; 252:57-61.
- [216]. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; 12:554-62.
- [217]. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan P-W, Lam C, Papadopoulos MC, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2012;71: 314-22.
- [218]. Papais-Alvarenga RM, Carellos SC, Alvarenga MP, Holander C, Bichara RP, Thuler LC. Clinical course of optic neuritis in patients with relapsing neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 12-6.

- [219]. Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Fontaine B, Blanc F, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology* 2011b; 75: 1084-8.
- [220]. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرية في جاعلا صحة مريضى هدى في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إالى.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
 - ◀ وأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرى فى.
- والله على ما أقول شهيد .

الالتهاب المياليني للعصب البصري والنخاع الشوكي

بصدد حالتين

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: جيهان زرقاوي

المزودة في: 13 دجنبر 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة ديفيك – كربين مناعي ج-الالتهاب المياليني للعصب البصري –
التصوير بالرنين المغناطيسي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: الحسن بومدين

مشرف

أستاذ في الطب الإشعاعي

السيد: أحمد بورزة

أستاذ في طب الأعصاب

أعضاء

السيد: الحسن عبد الله

أستاذ في طب العيون

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في أمراض الدم