

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>Ac:</b>	Anticorps
<b>Ac anti-AQP4:</b>	Anticorps anti-Aquaporine 4
<b>Ac anti-MOG:</b>	Anticorps « anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein »
<b>AMM:</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AQP4:</b>	Canaux hydriques Aquaporine 4
<b>AV:</b>	Acuité Visuelle
<b>BAV:</b>	Baisse de l'Acuité Visuelle
<b>BHE:</b>	Barrière Hémato Encéphalique
<b>C/D:</b>	Cup/Disc
<b>CBA:</b>	Cell-Based Assays
<b>CV:</b>	Champ Visuel
<b>DPAR :</b>	Déficit Pupillaire Afférent Relatif
<b>EDSS:</b>	Expanded Disability Status Scale
<b>EP :</b>	Echanges Plasmatiques
<b>EPP:</b>	Electrophorèse des Protéines
<b>FDA:</b>	Food Drug Administration
<b>FO:</b>	Fond D'œil
<b>GCL +:</b>	Couche des Cellules Ganglionnaires + plexiforme interne
<b>GCL ++:</b>	GCL+ avec couche RNFL maculaire
<b>IFI:</b>	Immuno Fluorescence Indirecte
<b>IRM:</b>	Imagerie par Résonnance Magnétique
<b>IV:</b>	Intra Veineux
<b>L:</b>	Litre
<b>LCS:</b>	Liquide Cérébro Spinal
<b>MAI:</b>	Maladie Auto-Immune
<b>MALTE:</b>	Myélite Aigue Longitudinale Transverse Extensive
<b>ME:</b>	Moelle Épinière

<b>mm:</b>	Millimètre
<b>MOGAD:</b>	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody associated Disease
<b>NMO:</b>	Neuro Myélite Optique
<b>NMO-SD:</b>	Neuro Myélitis Optica Spectrum Disordum
<b>NMOSD-NOSIS:</b>	Neuro Myelitis Optica Spectrum Disordum with Non Optico Spinal manifestations as Intial Symptoms
<b>NO:</b>	Nerf Optique
<b>NORB:</b>	Névrile Optique Rétro Bulbaire
<b>OCT:</b>	Tomographie par Cohérence Optique
<b>OD:</b>	Œil Droit
<b>OG:</b>	Œil Gauche
<b>PEC:</b>	Prise En Charge
<b>PEV:</b>	Potentiels Évoqués Visuels
<b>RA:</b>	Réfraction Automatisée
<b>RNFL:</b>	Retinal Nerve Fibers Layers
<b>RPM:</b>	Réflexe Photo Moteur
<b>RTX:</b>	Rituximab
<b>SA:</b>	Segment Antérieur
<b>SAP:</b>	Syndrome de l'Area Postrema
<b>Sars-Cov2:</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
<b>SEP:</b>	Sclérose En Plaque
<b>SGS:</b>	Syndrome de Gougerot-Sjögren
<b>SI:</b>	Système Immunitaire
<b>SNC:</b>	Système Nerveux Central
<b>SP:</b>	Segment Postérieur
<b>TO:</b>	Tonus Oculaire
<b>VS:</b>	Vitesse de Sédimentation

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Physiopathologie de la NMO .....	3
Figure 2: Résultats au test des Ac anti-NMO par technique IFI.....	15
Figure 3: IRM médullaire .....	17
Figure 4: IRM médullaire .....	18
Figure 5: OCT papillaire ODG .....	20
Figure 6: OCT maculaire OG .....	22
Figure 7: PEV damier .....	23

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I: Critères diagnostiques 2015 de la NMO .....	7
Tableau II: Principales différences entre SEP, NMOSD et MOGAD .....	10

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : RAPPELS</b>	
1. Épidémiologie .....	2
2. Physiopathologie .....	2
3. Diagnostic positif .....	4
4. Diagnostic différentiel.....	9
5. Diagnostic étiologique .....	11
6. Traitement .....	11
<b>DEUXIEME PARTIE :</b>	
1. OBSERVATION .....	13
1.1. Interrogatoire .....	13
1.2. Examen ophtalmologique .....	14
1.3. Examens des autres appareils .....	14
1.4. Examens paracliniques .....	14
1.5. Traitement .....	24
1.6. Évolution et pronostic .....	24
2. DISCUSSION .....	25
2.1. Épidémiologie .....	25
2.2. Aspects cliniques.....	27
2.3. Aspects paracliniques.....	29
2.4. Aspects étiologiques .....	31
2.5. Aspects thérapeutiques .....	32
2.6. Évolution et pronostic .....	33
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>36</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>38</b>

## INTRODUCTION

La neuromyélite optique (NMO) de Devic est une pathologie rare, auto-immune, neuro inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central (SNC) [1].

Elle affecte principalement la moelle épinière (ME) et les nerfs optiques (NO), et se manifeste cliniquement par des poussées concomitantes ou successives de névrite optique aigue uni- ou bilatérale et de myélite aigue transverse [1,2].

Elle représente environ 1% des maladies démyélinisantes du SNC [3]. La prévalence de la NMO de Devic varie de 0,5 à 10 pour 100 000 personnes et la maladie affecte plus fréquemment la femme, variant de 7 à 9 femmes pour 1 homme, selon les aires géographiques [4–6]. La première poussée survient habituellement vers l'âge de 43 ans et le nombre moyen de poussées est de 3 [5].

Les critères diagnostiques établis en 1999 avaient été actualisés en 2006, permettant ainsi la description de nouvelles formes cliniques et anatomiques [5,7]. Les récentes découvertes de 2015 ont permis d'établir des critères révisés, cette pathologie entre désormais dans un cadre précis : les « neuromyelitis opticus spectrum disordum » (NMO-SD) [5,7,8].

La NMO de Devic évolue souvent par des poussées de névrite optique bilatérale [7]. Le syndrome de l'area postrema (SAP) est la 3<sup>ème</sup> présentation la plus fréquente bien que largement méconnue [9], il est inaugural dans 10% des cas lors d'une poussée [10]. Du fait de leurs caractéristiques cliniques et paracliniques proches, la NMO a longtemps été considérée comme une forme optico-pyramidal et sévère de SEP [5]. Elle se distingue par les rechutes et une moins bonne récupération fonctionnelle [2,11].

Actuellement, le traitement repose sur la corticothérapie, la plasmaphérèse et l'immunothérapie. De nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant des Ac monoclonaux sont proposées [12].

Dans ce travail, nous voulons rappeler à travers un cas les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de cette affection neuro- ophtalmologique.

# **PREMIERE PARTIE**

## **RAPPELS**

**Rappel gratuit.com**

## **1. Épidémiologie [4–6]**

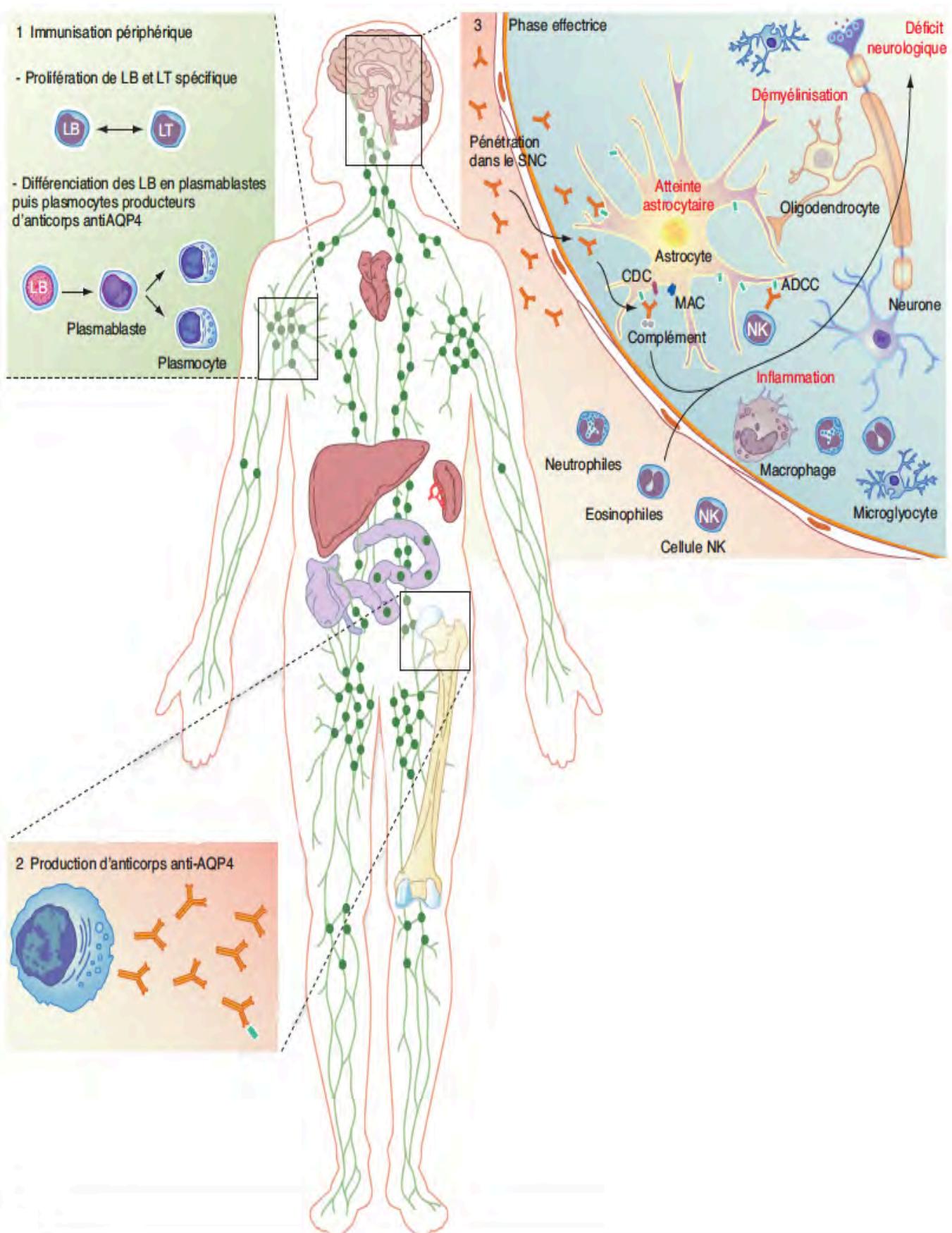
La prévalence de la NMO varie de 0,5 à 10/100.000 personnes. Les mélanodermes et les xanthodermes sont plus atteints que les caucasiens. La maladie débute habituellement vers l'âge de 43 ans et le nombre moyen de poussée au cours d'une vie est de 3. Elle touche plus les femmes, variant de 3 à 9 femmes pour 1 homme.

## **2. Physiopathologie [1,13–15]**

L'auto-immunité pathologique est la reconnaissance par le système immunitaire d'éléments du soi, au niveau cellulaire ou tissulaire, comme étant étrangers et la mise en place d'une réaction dite auto-immune visant à détruire cette menace. Les réactions auto-immunes déclenchent une production de lymphocytes auto-réactifs qui sécrètent des auto-anticorps et impliquent des réponses humorales et cellulaires complexes. Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité cellulaire tandis que les lymphocytes B sont responsables de l'immunité humorale.

La physiopathogénie de la NMO est liée à un processus auto-immun humoral aboutissant à une démyélinisation et une perte axonale.

L'élément caractéristique est la perte d'expression astrocytaire de l'AQP4. Cette perte précéde la démyélinisation et la perte axonale. L'atteinte astrocytaire souligne le rôle majeur des Ac anti-AQP4. Ces derniers sont produits en périphérie par les plasmocytes et leurs précurseurs, les plasmablastes, dérivant du lymphocyte B. Leur production est sous la dépendance de l'interleukine 6 (IL-6), facteur de survie du plasmablaste. Pour une raison encore inconnue, ces Ac vont traverser la BHE et atteindre leur cible sur l'astrocyte. La cascade lésionnelle (figure 1) va alors se mettre en place associant le recrutement et l'activation de cellules immunes et une modulation de l'expression de l'AQP4, canal à eau membranaire situé sur les pieds astrocytaires. L'élément déclenchant la production d'Ac et leur passage à travers la BHE pour atteindre l'astrocyte reste à ce jour non déterminé. La NMO est considérée comme une astrocytopathie auto-immune par la présence d'anticorps anti-AQP4 dans le SNC entraînant une dysfonction voire une mort astrocytaire.



**Figure 1:** Physiopathologie de la NMO [1]

LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T; AQP4: aquaporine 4 ; SNC : système nerveux central ; CDC : complement-dependent cytotoxicity ; ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity ; MAC : complexe d'attaque membranaire.

### **3. Diagnostic positif**

#### **3.1. Interrogatoire [9]**

Il précisera le terrain. Il s'agit le plus souvent d'une jeune femme âgée de 40 ans.

Il recherchera les signes fonctionnels d'une névrite optique, à savoir :

- une BAV uni- ou bilatérale, de survenue brutale;
- une douleur périorbitaire d'intensité variable, majorée par la mobilisation du globe oculaire ;
- des phosphènes parfois majorés par les mouvements du globe oculaire ;
- un trouble de la vision des couleurs avec baisse de la sensibilité aux contrastes ;
- un phénomène d'Uhthoff avec baisse transitoire de la vision après tout événement responsable d'élévation de la chaleur corporelle (effort, sport) ;
- et une diplopie.

Enfin, dans les antécédents personnels on constate des épisodes antérieurs de névrite optique isolée ou associée à des signes de myélite aigue. S'il s'agit de la 1<sup>ère</sup> poussée, on ne retrouve généralement pas d'antécédents particuliers.

Dans les antécédents familiaux, il existe rarement des cas similaires.

#### **3.2. Examen ophtalmologique [9,16]**

L'acuité visuelle (AV) peut être effondrée, pouvant aller jusqu'à perception lumineuse.

L'atteinte d'emblée bilatérale ou séquentielle des 2 yeux est très évocatrice. L'examen au biomicroscope peut montrer :

- une inflammation du segment antérieur (SA) et/ou du vitré ;
- un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR) du côté atteint, ou signe de Marcus Gunn. Ce signe témoigne d'une altération de la conduction nerveuse au niveau du NO ;
- et une papille optique normale suspectant une neuropathie optique rétro bulbaire (NORB), ou plus rarement des signes de papillite avec œdème papillaire et hémorragies péri papillaires.

### **3.3. Signes associés**

#### **3.3.1. La myélite aiguë [9]**

Il s'agit d'une myélite aiguë longitudinale transverse étendue (MALTE), d'installation rapide avec un maximum de signes entre 4h et 3 semaines responsable d'atteintes sensitivomotrice et vésico-sphinctérienne, et d'un niveau sensitif.

L'atteinte motrice concerne les membres inférieurs ou les quatre membres allant jusqu'à la tétraplégie. Elle peut être associée à des spasmes musculaires douloureux.

L'atteinte sensitive concerne les segments de corps situés sous la lésion, elle est volontier multimodale, avec des troubles de la coordination. Une douleur neurogène est fréquente, intense, invalidante et rebelle aux traitements habituels. On retrouve également un symptôme caractéristique en lien avec l'atteinte médullaire: le « prurit sine materia ». Ce prurit neurogénique intense suit la topographie d'un dermatome, plus fréquent au niveau cervical. Il s'installe rapidement, évolue par paroxysmes (quelques secondes à quelques minutes), volontier isolé et précédant d'autres symptômes plus graves. Une atteinte neuro-périnéale est responsable d'une rétention d'urines, d'un arrêt du transit ou d'une dysfonction sexuelle.

#### **3.3.2. Syndrome de l'area postrema (SAP) [1,9]**

C'est la troisième présentation la plus fréquente après la névrite optique et la myélite aiguë. Le SAP se manifeste par des nausées durant plus de 6 heures, des vomissements épisodiques incoercibles durant plus de 48h, ou un hoquet en continu durant plus de 48h. Ces symptômes ne répondent pas aux traitements habituels. Ils sont liés à une atteinte de l'area postrema, riche en AQP4. Ce syndrome peut être isolé et parfois inaugural, faisant errer le diagnostic.

#### **3.3.3. Autres [1,9]**

Des études récentes ont identifié des déficits cognitifs à type de troubles attentionnels, de difficultés mnésiques ou d'une altération de la vitesse de traitement des informations. Une atteinte diencéphalique est exceptionnelle mais évocatrice.

Les présentations cliniques incluent des troubles du sommeil, du comportement alimentaire (hyperphagie) ou de la thermorégulation, mais également une hyponatrémie en rapport avec un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. En dehors du SAP, on peut observer d'autres atteintes aiguës du tronc cérébral selon la localisation de l'atteinte : troubles oculomoteurs avec diplopie, paralysie faciale, atteinte vestibulaire, névralgie du trijumeau et atteintes de nerfs crâniens.

### **3.4. Examens paracliniques**

#### **3.4.1. Examen immunologique [1,8,9]**

La recherche des Ac anti-AQP4 fait partie des critères diagnostiques 2015 (tableau I). Leur simple présence associée à un des 6 critères cliniques suffit au diagnostic. Il doit être recherché en priorité dans le sérum et non dans le LCS.

Deux principaux tests sont utilisés dans leur détection: l'immunofluorescence indirecte (IFI) et le cell-based assays (CBA). La technique de référence est le CBA avec une sensibilité et une spécificité de détection de 70 et 100 % respectivement.

#### **3.4.2. Imagerie par résonnance magnétique (IRM) [8,9,20–22]**

L'IRM entre dans les nouveaux critères diagnostiques de 2015 (tableau I).

Au niveau du NO on note un hyper signal T2 ou des lésions se rehaussant après injection de gadolinium. Certaines caractéristiques peuvent orienter le diagnostic, il s'agit de lésions bilatérales et postérieures (portion intra-canalaire), sur au moins 50% de sa longueur et s'étendant jusqu'au chiasma optique.

L'IRM médullaire montre une MALTE présente dans plus de 80% des cas au cours de l'évolution de la NMO. Elle apparaît en séquence T2 avec parfois une portion de la lésion apparaissant aussi intense que le LCS donnant l'aspect de lésion punctiforme brillante « bright spotty lesion » caractéristique.

A l'IRM cérébrale, de petites lésions avec hypersignaux péri-ventriculaires sont spécifiques de la NMO mais inconstants. De récentes études montrent qu'il y aurait une atteinte de la quasi-totalité des voies optiques après une poussée.

**Tableau I:** Critères diagnostiques 2015 de la NMO [8]

Ac anti-AQP4 positifs	Ac anti-AQP4 négatifs
Au moins 1 signe clinique caractéristique*	Au moins 2 signes cliniques caractéristiques dont : au moins 1 épisode de NORB, MALTE, SAP; dissémination lésions dans l'espace (2 signes dans territoires différents)
	Caractéristiques à l'IRM remplies**
Test positif pour les Ac anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection	Test négatif pour les Ac anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection
Exclusion des diagnostics différentiels	Exclusion des diagnostics différentiels

**\*Signes cliniques caractéristiques**

NORB, myélite aigue, SAP, syndrome aigu du tronc cérébral, narcolepsie symptomatique ou syndrome diencéphalique clinique ou syndrome encéphalique symptomatique avec lésions cérébrales typiques à l'IRM

**\*\*Signes IRM (requis en l'absence de test positif aux Ac anti-AQP4)**

- Névrite optique : anomalies non spécifiques de la substance blanche ou hypersignal T2 du NO ou lésion se rehaussant après injection de gadolinium sur plus de la moitié de la longueur du NO ou atteignant le chiasma optique ;
- Myélite aigue : lésion médullaire s'étendant sur plus de trois segments vertébraux contigus ou atrophie spinale focale sur plus de trois segments vertébraux contigus avec histoire compatible avec une myélite aigue ;
- SAP : lésion bulbaire postérieure, lésion de l'area postrema ;
- Syndrome du tronc cérébral aigu : lésions péri-épendymaires du tronc cérébral.

### **3.4.3. Tomographie par cohérence optique (OCT) [16–18]**

L’OCT montre une importante diminution de l’épaisseur de la couche des fibres optiques témoignant d’une atrophie, essentiellement dans les quadrants supérieur et inférieur. Il existe une corrélation entre l’épaisseur de la couche des fibres optiques et le handicap neurologique global.

### **3.4.4. Test des couleurs [16,19]**

L’évaluation de la vision des couleurs par le test d’Ishihara ou le test de Farnsworth-Munsell Hue met en évidence une dyschromatopsie d’axe rouge-vert.

### **3.4.5. Champ visuel (CV) [16,19]**

Il existe typiquement un déficit pérимétrique central ou cœcocentral. L’élévation de la température du patient (signe d’Uhthoff) peut entraîner une variation des résultats du CV d’un jour à l’autre ou au cours d’une même journée.

### **3.4.6. Potentiels évoqués visuels (PEV) [16,19]**

Ils objectivent l’atteinte de la conduction nerveuse au niveau du NO avec une augmentation de la latence de l’onde P100 et une diminution de son amplitude.

### **3.4.7. Examen biologique [9]**

L’analyse du LCS fait partie du bilan initial.

On observe :

- une hyperprotéinorachie ;
- une pléiocytose sévère souvent supérieure à 50 éléments/mm<sup>3</sup> ;
- et une formule lymphocytaire, parfois panachée avec des polynucléaires neutrophiles voire des éosinophiles.

## **4. Diagnostic différentiel [4,5,9,21]**

Devant la névrite optique associée à une myélite aigue, les principaux diagnostics différentiels (tableau II) à évoquer sont :

- la SEP ;
- et les « Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody associated Diseases » (MOGAD) ou oligodentrocytopathies.

### **4.1. La SEP**

Contrairement à la NMO de Devic, les Ac anti-AQP4 sont toujours absents dans la SEP. En cas d'absence d'Ac anti-AQP4 ou de test immunologique non disponible, les manifestations cliniques mais aussi paracliniques orientent le diagnostic grâce aux critères révisés de 2015 (tableau I). A l'IRM, seule l'existence d'une lésion « Dawson Fingers » d'avantage évocateur de SEP est discriminant.

### **4.2. Les oligodentrocytopathies**

L'individualisation des anti-MOG en une nouvelle entité clinique distincte, les « oligodentrocytopathies » ou MOGAD a récemment été suggéré. Dans le spectre des NMO-SD, ils représentent environ 20% des NMO-AQP4(-) et sont classés dans le sous-groupe des NMO-MOG(+).

Cette affection touche plus les caucasiens et survient à un âge plus jeune que celui retrouvé dans la NMO-AQP4(+). Contrairement à la NMO de Devic, les Ac anti-AQP4 sont absents et la positivité des Ac anti-MOG pose le diagnostic de NMO-MOG(+).

**Tableau II:** Principales différences entre SEP, NMOSD et MOGAD [9]

	<b>SEP</b>	<b>NMOSD</b>	<b>MOGAD</b>
<b>Physiopathologie</b>	Dysfonctionnement immunitaire complexe, absence d'auto-Ac	Astrocytopathie Médiation humorale, avec souvent Ac-AQP4(+)	Oligodentrocytopathie Mécanisme mal élucidé
<b>Épidémiologie</b>	Fréquent : 1/1000 Sex-ratio 3/1 Age moyen 30 ans	Rare : 1 à 4/100.000 Prédominance féminine Age moyen 40 ans	Sex-ratio 1/1 Fréquent chez enfant
<b>Clinique</b>	Variabilité symptômes cliniques Névrite optique unilatérale  Myélite partielle  Poussées itératives  Bonne récupération au début	Tropisme optico-médullaire Névrite bilatérale sévère, postérieure  Myélite transverse, SAP Prurit sine materia Poussées itératives graves avec handicap potentiel précoce lié à la poussée	Tropisme optico-médullaire Atteinte tronc cérébral  Encéphalopathie avec atteinte corticale Poussées itératives très sévères cortico-sensible avec bonne récupération
<b>Évolution</b>	Possible évolution progressive	Pas d'évolution en dehors des poussées	Pas d'évolution en dehors des poussées
<b>Association aux MAI</b>	Possible	Fréquente	Possible
<b>IRM médullaire</b>	Lésions focales, multiples	Lésion MALTE sur plus de 3 segments vertébraux « Bright Spotty Lesion »	Lésions focales, multiples
<b>IRM nerf optique</b>		Lésion étendue, postérieure	Lésion focale, antérieure
<b>IRM cérébrale</b>	Lésions caractéristiques, « Dawson Fingers »	Lésions rares, périépendymaires	Lésions fréquentes, périventriculaires
<b>LCR/Bandes oligoclonales</b>		20% Disparition fréquente	85-90% oligoclonales Bandes cicatricielles
<b>Ac anti-AQP4</b>	Absence	Présence dans 70-80%	Absence
<b>Ac anti-MOG</b>	Absence	Absence	Présence

## **5. Diagnostic étiologique [1,9,23]**

Il n'y a pas d'étiologie exacte connue à ce jour mais des facteurs de risques sont incriminés à savoir:

- des germes infectieux tels que le virus varicelle zona, le bacille de Koch, le cytomégalovirus, le virus de l'immunodéficience humaine et l'Epstein Barr Virus ;
- des maladies auto-immunes (MAI) telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), le lupus érythémateux systémique, les dysthyroïdies auto-immunes ou la myasthénie auto-immune ;
- et certains cancers, mais le lien de causalité reste incertain pour ces derniers.

## **6. Traitement**

### **6.1. Buts [1,9]**

La prise en charge (PEC) est multidisciplinaire (ophtalmologue, neurologue...) afin d'améliorer la qualité de vie, d'éviter les complications ou séquelles sinon les traiter.

La PEC d'une poussée est une urgence thérapeutique du fait du risque de séquelles invalidantes et de la mise en jeu possible du pronostic vital.

La PEC au long cours vise à stabiliser le handicap et réduire le risque de poussées pouvant entraîner des séquelles fonctionnelles graves. Les traitements de fond étant des immunosuppresseurs, il est crucial d'être attentif aux risques infectieux.

### **6.2. Moyens [1,9]**

Les moyens sont essentiellement médicaux, rééducatifs et psycho-sociaux avec :

- la corticothérapie (Méthylprednisolone), les échanges plasmatiques (EP), les immunosuppresseurs (Azathioprine, Mycophénolate mofétil, Méthotrexate, Mitoxantrone, Cyclophosphamide), les Ac monoclonaux (Rituximab ou RTX, Eculizumab, Tocilizumab, Satalizumab) ;
- la rééducation fonctionnelle (kinésithérapie, ergothérapie, psychomotricité, orthophonie, orthoptie) ;
- et la psychothérapie de soutien.

### **6.3. Indications**

La NMO évolue par poussées, le traitement est préventif en dehors de celles-ci.

#### **6.3.1. Traitement de la poussée [9]**

La survenue d'une poussée nécessite une PEC en urgence en milieu hospitalier. En aucun cas la confirmation de la positivité des Ac anti-AQP4 est nécessaire pour initier cette PEC.

La corticothérapie est indiquée à forte dose (1 g/j chez l'adulte, 30 mg/kg/j chez l'enfant) et se fait par bolus intraveineux (IV) de methylprednisolone. Le nombre de bolus de corticoïdes recommandé est de 5 à 10.

L'association à des EP doit être initiée dès que possible à raison de 5 EP (2 à 3 EP/semaine). Les bolus de methylprednisolone peuvent être intercalés entre les EP.

Un relais par voie orale de la corticothérapie à raison de 1mg/kg peut être proposée avec une dégression progressive sur 2 mois.

#### **6.3.2. Traitement de fond [1,9,12,24]**

Il n'y a pas de consensus sur le protocole thérapeutique et le traitement de la NMO est hors-AMM. Seul l'Eculizumab a reçu son agrément par la FDA en 2020.

Le traitement de fond repose sur une immunosuppression active et prolongée afin de prévenir les rechutes. Aujourd'hui le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ayant démontré une efficacité est le RTX. Le traitement est administré par voie IV tous les 6 mois avec une dose de charge initialement de 1g répété 15 jours après, puis de 1g tous les 6 mois.

L'Azathioprine à 2mg/kg/j, est une option thérapeutique chez la femme enceinte.

Le Mitoxantrone est utile dans les formes graves chez les afro-caribéens à raison de 3 cures à 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 mois suivies de cures trimestrielles.

L'Inebilizumab a également montré son efficacité dans la NMO.

Le Tocilizumab et le satralizumab sont des anti-récepteurs à l'IL-6, administrés par voie sous-cutanée toutes les 2 puis 4 semaines. Ils sont indiqués dans les NMO réfractaires aux immunosuppresseurs classiques et au RTX.

## **DEUXIEME PARTIE**

## **1. OBSERVATION**

### **1.1. Interrogatoire**

#### **1.1.1. État-civil**

Il s'agissait de D.N, âgé de 27 ans, célibataire sans enfant, étudiant, autochtone demeurant dans la région de Kaolack, ville située à 192 km au Sud-Est de Dakar capitale du Sénégal.

#### **1.1.2. Motifs de consultation**

Il a été référé par le service de neurologie du Centre Hospitalier de FANN pour une BAV brutale unilatérale dans le cadre d'une suspicion de maladie de Devic.

#### **1.1.3. Histoire de la maladie**

Le début de la symptomatologie remonterait à mai 2018, marqué par des nausées et des vomissements incoercibles ne cédant pas aux traitements habituels, évoquant un syndrome de l'area postrema.

Quatre mois plus tard, le patient est admis en neurologie pour un syndrome médullaire avec tétraparésie et un niveau sensitif D10, associé à une baisse de l'acuité visuelle à l'œil gauche, sévère et d'apparition brutale. Par ailleurs il n'y avait pas de troubles vésico-sphinctériens, pas d'incontinences urinaire ni fécale.

En novembre 2018, devant la persistance des troubles visuels, le patient nous a été référé pour une meilleure prise en charge ophtalmologique.

#### **1.1.4. Antécédents**

- Neuro-ophtalmologiques : il avait été hospitalisé en septembre 2018 pour une neuromyélite inflammatoire avec syndrome de l'area postrema. Aucun épisode similaire antérieur n'était connu.
- Médicaux : il était suivi pour une œsophagite peptique, sous traitement à base d'inhibiteurs de pompe à protons depuis janvier 2018. Par ailleurs, aucun terrain d'auto-immunité ni de maladie systémique n'était retrouvé.
- Chirurgicaux : nous n'avions trouvé aucun antécédent chirurgical.
- Familiaux : nous n'avions pas trouvé d'antécédents de NMO de Devic dans la fratrie, ni de cas de SEP chez les descendants directs.

## **1.2. Examen ophtalmologique**

- Acuité visuelle

L'AV de loin sans correction mesurée à 5 mètres sur l'échelle de Monoyer, était chiffrée à 10/10<sup>ème</sup> à l'œil droit et 2/10<sup>ème</sup> à l'œil gauche, non améliorable.

- Réfraction automatique (RA)

La RA montrait un léger astigmatisme myopique aux deux yeux :

OD : -0,25 (-0,25 à 10)

OG : -0,50 (-0,75 à 175)

- Examen des annexes

L'ensemble des annexes aux deux yeux était sain.

- Examen du segment antérieur (SA)

L'examen montrait un DPAR à l'œil gauche (OG) avec absence de réflexe photomoteur (RPM) consensuel à l'œil droit (OD) à l'éclairement de l'OG; et un tonus oculaire (TO) à 12 mmHg aux deux yeux.

- Examen du segment postérieur (SP)

L'examen du SP était sans particularité, notamment les papilles étaient d'aspect normal.

## **1.3. Examen des autres appareils**

L'examen neurologique et celui des autres appareils étaient sans particularités.

- Au total, devant cette névrite optique unilatérale précédée de myélite aigue associée à un SAP, notre principale hypothèse diagnostique retenue était la NMO de Devic, ce qui nous avait poussé à demander un bilan complémentaire.

## **1.4. Examens paracliniques**

### **1.4.1. Immunologie**

Une immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules transfectées à la recherche d'Ac anti-AQP4 était effectuée à partir d'un prélèvement sanguin acheminé dans un laboratoire en France (figure 2).

Le résultat était positif aux Ac anti-AQP4

Cerba

Biologistes co-responsables : Sylvie Cado, Nesline Day

Biologistes médicaux

H Boldouni	A Ganon	Y Pepin
B Caron-Servan	S Ham-Boukobza	J-D Poveda
J-M Costa	P Kleininger	S Trambert
I Cuvelier	I Lacroix	D Trost (Biologue génétique)
S Delasque	L Lohmann	M Valduga
F Fioch	S Mehlal Sedkaoui	L Verdunne
S Santan	S Schmit	

Médecins anatomo-cytopathologiques

C Bergeron (Responsable)	V Grévin
M Bonnère	A Haddad
S Chanel	L Miranda
Y Elouaret	
A Goulet	

3 /w 990-101 /s 990-101

[REDACTED]

Né(e) le 15.05.1991 Sexe : M

Dossier n° : 18T0814859



SENEGAL

Transmis par	CENTRE NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE
Vos références	EXP668808 / 15580
[REDACTED]	

• ANTICORPS ANTI-NMO (anti-aquaporine-4) (IFI sur cellules transfectées)

Réactif : Anti-Aquaporine-4 Euroimmun

Prélèvement : 12.09.2018 Sérum ou Plasma 12h 02

Positif

Les anticorps anti-aquaporine-4 (AQP4) sont très spécifiques de la neuromyélite optique (NMO ou maladie de Devic).

Résultat à confronter au contexte clinique.

[REDACTED] (01 34 40 20 20)

Compte rendu complet

Figure 2: Résultats du test aux Ac anti-NMO par technique IFI

#### **1.4.2. Ponction lombaire et analyse du LCS**

L'analyse cytologique du LCS montrait :

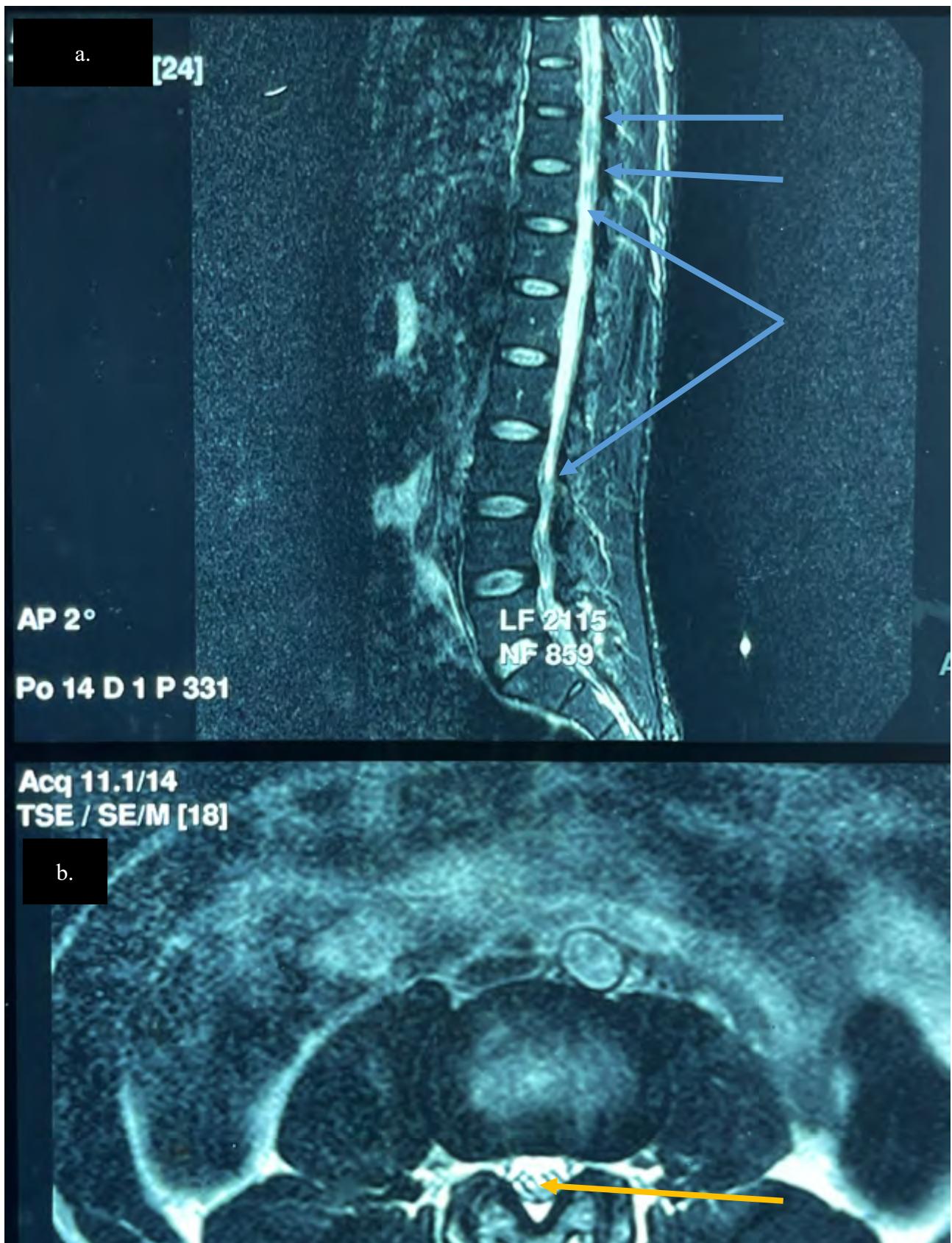
- 18 leucocytes par mm<sup>3</sup>, avec 100% de lymphocytes ;
- et des hématies.

Cette pléiocytose lymphocytaire était le reflet indirect de l'infiltration des méninges par des cellules inflammatoires.

#### **1.4.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)**

L'IRM mettait en évidence :

- de multiples plages d'hypersignal en séquence T2/TSE, étendues dans le cordon médullaire cervico-dorsal sur plus de 3 segments vertébraux (C3-D8), non rehaussés par le gadolinium (figure 3) ;
- et d'un hypersignal en séquence T2/TSE dans la région bulbaire postérieure, zone de l'area postrema (figure 4).



**Figure 3:** IRM médullaire

- Coupe sagittale T2 : hypersignal T2 (flèche bleue),
- Coupe axiale T2 : hypersignal T2 centro-médullaire objectivant une lésion caractéristique : « bright spotty lesion » (flèche jaune).

Acq 3.1/20  
TSE / SE/M [12]



**Figure 4:** IRM médullaire

Coupe sagittale en séquence T2/TSE passant par le tronc cérébral.

Hypersignal bulbaire postérieur au niveau de l'area postrema (flèche bleue),  
plage d'hypersignal cervicale (flèche orange).

#### **1.4.4. La tomographie par cohérence optique (OCT)**

L’OCT était réalisée dans notre service à l’aide d’un OCT spectral domain Topcon 3D-OCT 2000, Ver 8.00. (figures 5 et 6)

##### **1.4.4.1. Analyse des « retinal nerve fibers layers » (RNFL)**

L’image couleur montrait une bonne segmentation des bords papillaires par l’OCT.

On notait une asymétrie des RNFL avec une symétrie estimée à seulement 66%.

A l’analyse quantitative du RNFL, l’OD était normal.

On notait à l’OG une réduction de l’épaisseur totale ainsi que des épaisseurs supérieure et inférieure:

- épaisseur RNFL totale : 101 µm à OD et à 88 µm à OG;
- épaisseur RNFL en supérieur : 133 µm à OD et 103 µm à OG ;
- et épaisseur RNFL en inférieur : 124 µm à OD et 121 µm à OG.

A l’analyse du RNFL par quadrant, on notait une atteinte en temporal supérieur et en temporal inférieur à OG.

A l’analyse des horaires, on notait une atteinte modérée du RNFL à 2h, 4h et 5h ainsi qu’une atteinte sévère des fibres à 13h.

Concernant l’excavation papillaire, les rapports Cup/Disc (C/D) étaient de 0,34 à OD et 0,46 à OG.

## 3D Disc Report OU w/ Topography

3D OCT-2000(Ver 8.00)

Print Date: 19/11/2018

ID : 18-4321-5

Ethnicity : African

Technician :

Name:

Gender : Male

Fixation : OD(R) Disc / OS(L) Disc

DOB : 17/05/1991 Age : 27 Scan : 3D(6.0 x 6.0mm - 512 x 128)

**OD(R)**Image Quality : **71** Analysis mode : Fine  
Capture Date : 19/11/2018Analysis mode : Fine Image Quality : **53**  
Capture Date : 19/11/2018

Significance Map

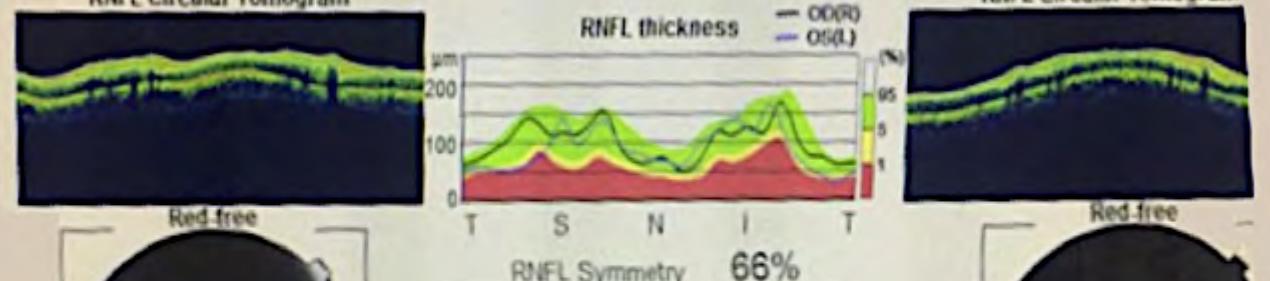
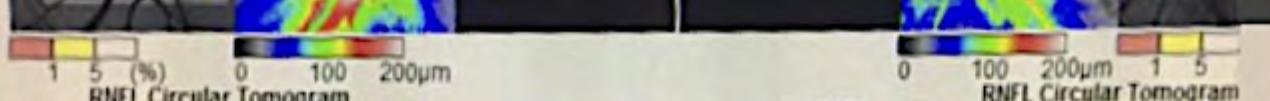
Thickness Map RNFL

Color photo

Color photo

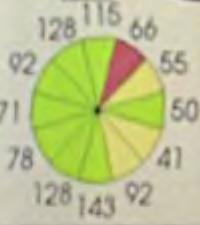
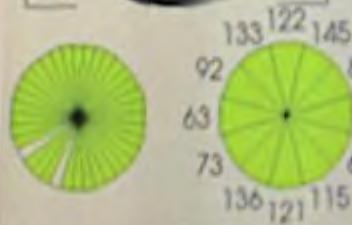
Thickness Map RNFL

Signific



## Average thickness RNFL(μm)

101	Total Thickness	88
133	Superior	103
124	Inferior	121



## Disc Topography

3.65	Disc Area (mm²)	3.86
1.25	Cup Area (mm²)	1.75
2.39	Rim Area (mm²)	2.10
0.34	C/D Area Ratio	0.46
0.59	Linear CDR	0.67
0.74	Vertical CDR	0.74
0.21	Cup Volume (mm³)	0.39
0.56	Rim Volume (mm³)	0.29

Figure 5: OCT papillaire ODG

#### **1.4.4.2. Analyse du complexe ganglionnaire**

La qualité de l'image était bonne à ODG avec un signal à 73.

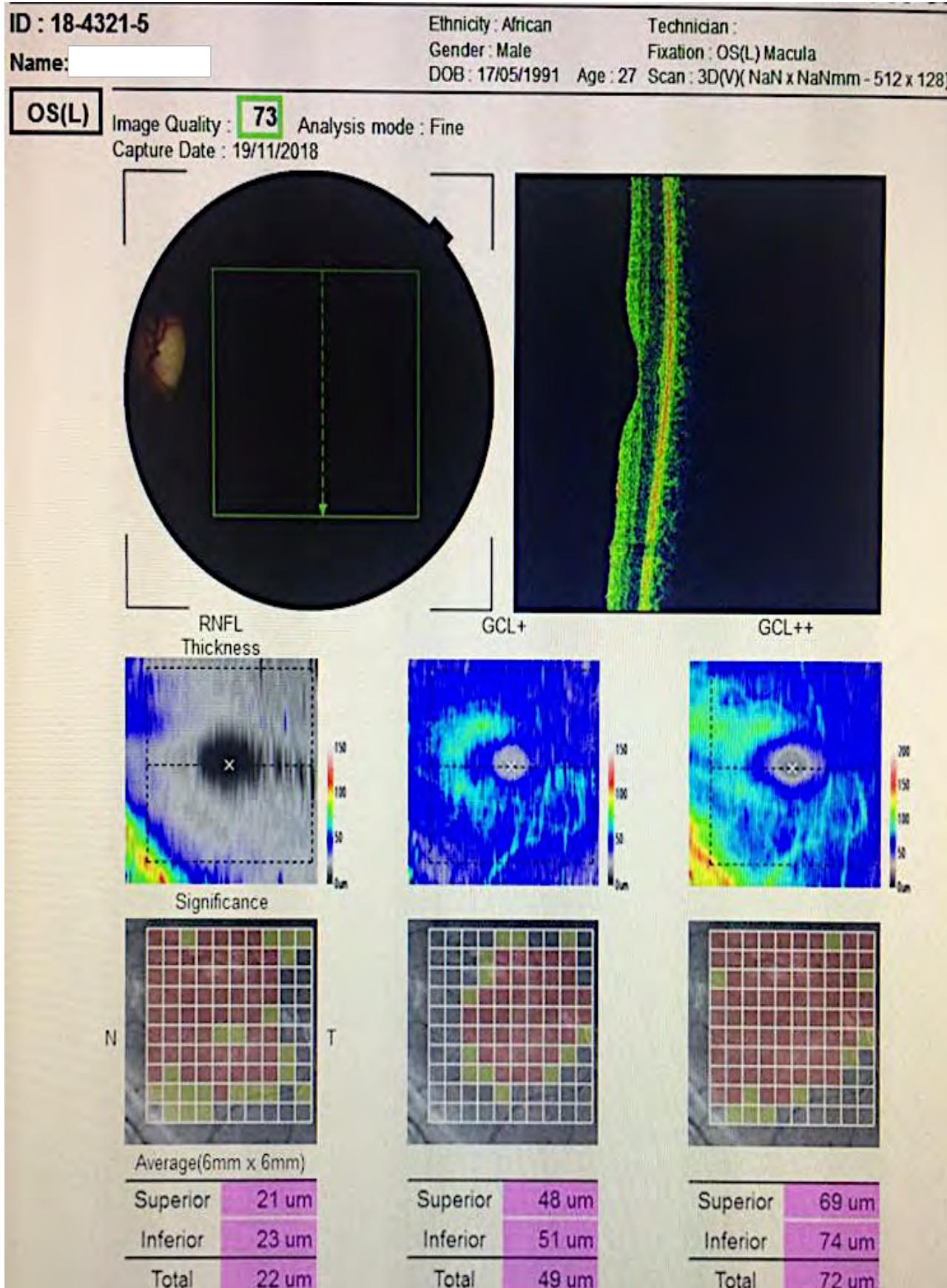
Sur la coupe en mode B-scan, la segmentation des couches rétiniennes était bonne aux deux yeux.

L'interprétation du résultat était faite sur une coupe en mode « fine » de 6 mm x 6 mm.

A l'œil droit, les épaisseurs GCL+ et GCL++ étaient normales.

A l'œil gauche, il y avait une atteinte quantitative globale des cellules ganglionnaires (GCL+) et du complexe ganglionnaire (GCL++) avec un bourrelet ganglionnaire dit « froid » (figure 6):

- épaisseur totale GCL+ : 49 µm ;
- et épaisseur totale GCL++ : 72 µm.



**Figure 6:** OCT maculaire OG

Analyse GCL+ et GCL++. Aspect de « bourrelet ganglionnaire froid ».

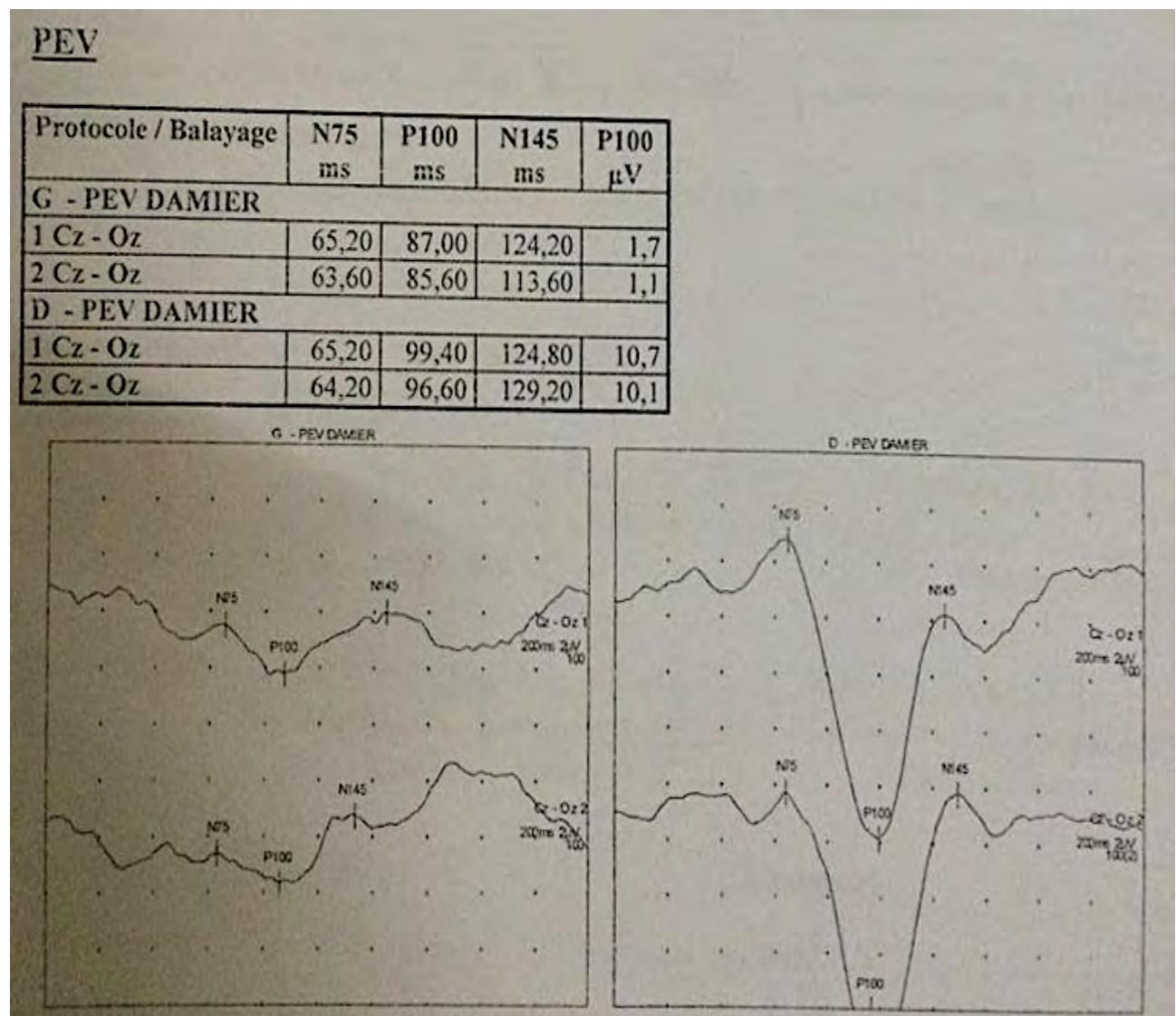
#### 1.4.5. Les potentiels évoqués visuels (PEV)

Les PEV, par mire en mode damiers alternants noirs et blancs, étaient normaux à OD.

Nous observions une atteinte à OG, avec une onde P100 non structurée.

On notait une augmentation de la latence de l'onde P100 chiffrée à 87,00 ms et une diminution de son amplitude à 1,7 µV(figure 7), signant une atteinte myélinique et axonique du NO.

Ce retard de culmination de l'onde P100 permettait d'affirmer l'existence d'une neuropathie optique rétrobulbaire (atteinte de la voie visuelle entre les cellules ganglionnaires et le cortex).



**Figure 7:** PEV damier

OD : normal. OG: P100 non structurée, traduisant une atteinte myélinique et axonique du NO.

#### **1.4.6. Biologie**

L'hémogramme, la glycémie à jeun, l'ionogramme sanguin et la fonction rénale étaient normaux.

La vitesse de sédimentation (VS) était élevée à 33 mm à la première heure et 64 mm à la deuxième heure.

#### **1.5. Traitement**

Le patient avait reçu en urgence des bolus de méthylprednisolone (1 g/j) pendant 5 jours puis un relais par corticothérapie per os à base de prednisone (60 mg/j).

#### **1.6. Évolution et pronostic**

Sur le plan neurologique, une régression des déficits moteurs et sensitifs était obtenue un mois après la mise en route de la corticothérapie. A ce jour, nous n'avons pas objectivé de rechute.

Sur le plan ophtalmologique le pronostic est réservé, nous avons noté après 6 mois de traitement une BAV sévère persistante à l'OG, chiffrée à 2/10<sup>ème</sup> non améliorabile.

# **DISCUSSION**

## **2. DISCUSSION**

### **2.1. Épidémiologie**

La NMO est une affection dont l'épidémiologie reste mal connue même si sa prédominance féminine et sa rareté semblent être ses deux caractéristiques épidémiologiques principales [25].

#### **2.1.1. Prévalence**

La prévalence de la NMO varie de 0,5 à 10 pour 100 000 personnes [6].

Les prévalences en Europe sont très faibles. Elle est estimée entre 0,72 à 1,96/100 000 habitants en Angleterre et à 0,89/100 000 en Espagne.

Aux États-Unis elle est de 3,9/100 000 habitants.

En Asie, Houzen et al. retrouvaient une prévalence élevée au Japon, estimée à 4,1/100 000 [4,26]. En Corée du Sud, Lee et al. retrouvaient également une forte prévalence à 3,56/100 000 habitants [4].

Dans les pays en zone tropicale la prévalence est plus élevée, estimée à 10/100 000 en Martinique [4].

En Afrique subsaharienne, les données épidémiologiques sont très rares, seules les données indirectes sont disponibles. Au Nigeria, 95 cas de NMO auraient été diagnostiqués en 12 ans à Ibadan, dans un bassin de recrutement d'environ un million d'habitants [4].

C'est le premier cas de NMO de Devic décrit dans notre service.

#### **2.1.2. Age**

L'âge de début de la NMO est très variable et peut s'étaler de 4 à 85 ans. Elle touche préférentiellement l'adulte jeune. Ainsi dans une étude française [5], elle débutait vers l'âge de 43 ans. Cabre et al. avaient noté un âge de début de 35 ans [26]. Aux Antilles françaises, sur une cohorte de 151 patients, l'âge moyen de début était de 30,9 ans [25].

Chez notre patient la maladie s'est manifestée à l'âge de 27 ans, concordant mieux avec l'âge retrouvé dans les Antilles françaises. Ceci pourrait s'expliquer par la grande proportion de populations afro-caribéennes dans cette zone tropicale.

Dans une étude observationnelle à long terme, d'après Li et al. l'âge médian de début était de 28 ans chez des patients AQP4(+) avec des signes inauguraux non opticospatial ou NMOSD-NOSIS (neuromyelitis optica with non opticospatial manifestations as initial symptoms) [6].

Notre patient présentait une NMOSD-NOSIS et l'âge de notre patient concordait avec celui retrouvé dans l'étude observationnelle de Li et al.

### **2.1.3. Sexe**

La NMO affecte plus fréquemment la femme que l'homme, variant de 7 à 9 femmes pour 1 homme selon les aires géographiques [4,5], mais notre cas était un sujet de sexe masculin.

### **2.1.4. Race**

La prévalence chez les leucodermes est de l'ordre de 1/100 000, alors qu'elle est plus importante chez les xanthodermes (surtout en Asie de l'Est) et les mélanodermes avec respectivement 3,5/100 000 et 10/100 000 [27].

On peut en déduire que la NMO prédomine dans les populations noires et asiatiques. Notre patient était un autochtone.

Pourtant, dans nos contrées subsahariennes la NMO est sous diagnostiquée.

Ceci était probablement dû aux difficultés diagnostiques, en raison de leur similitude clinique mais aussi à l'insuffisance de plateau technique en dehors des capitales et aux coûts élevés des examens d'imagerie et d'immunologie.

### **2.1.5. Agrégation familiale**

Une agrégation familiale est rarement rapportée, il peut s'agir de NMO dans la fratrie ou de SEP chez les descendants directs [1].

Pour notre patient, il n'y avait pas de notion de cas similaire dans la fratrie ni de SEP chez ses descendants directs.

## **2.2. Aspects cliniques**

### **2.2.1. La névrite optique**

L’atteinte oculaire est révélatrice dans 50 à 65% des cas, marquée par une névrite optique unilatérale dans deux tiers des cas. Elle se manifeste par une NORB ou plus rarement par une papillite [19,28].

Zhao et al. avaient noté que seulement 20% des NMO-AQP4(+) avaient une papillite lors d’une poussée [22].

Notre patient n’avait pas de signes de papillite mais il présentait un DPAR à l’OG. Ce tableau clinique était en faveur d’une NORB unilatérale.

Dans la NMO de Devic la BAV est sévère et profonde, l’AV peut être réduite à une perception lumineuse [9].

Notre patient a eu une BAV unilatérale, sévère et brutale à l’OG, avec un FO normal en faveur d’une NORB.

### **2.2.2. La myélite aigue**

L’atteinte médullaire dans la NMO peut être révélatrice et inaugurale dans 20% à 50% des cas [19,28].

La topographie est volontiers cervico-dorsale et la présentation typique est une MALTE [9].

À la phase d’état, la paralysie d’au moins un membre et son caractère flasque seraient fréquents. Des phénomènes paroxystiques douloureux et moteurs étaient souvent rapportés à distance des poussées [19].

Quatre mois après le SAP, notre patient présentait une atteinte médullaire à type de MALTE (C3-D8), notamment une tétraparésie et un niveau sensitif D10.

Trois ans après la poussée aucun phénomène paroxystique douloureux n’était constaté.

### **2.2.3. Le SAP**

Le SAP est la 3ème présentation la plus fréquente, bien que largement méconnue [9]. Selon Li et al, sur une cohorte de 471 cas de NMO, seulement 9,13% des patients NMO AQP4(+) ont eu un signe inaugural non optico-spinal entrant dans le cadre des NMOSD-NOSIS. Parmi les NMOSD-NOSIS, 88,37% ont développé des signes cliniques spécifiques de neuromyélite au cours de l'évolution [6].

Au Brésil, une analyse clinique d'une large cohorte internationale avait montré que le SAP était inaugural dans 10% des cas et qu'il survenait dans 15% des cas au décours des manifestations de la NMO [10].

Une large étude menée sur 100 patients, publiée en 2018, estimait qu'environ 30% des patients présenteront une atteinte de l'area postrema, aussi bien de façon inaugurale qu'au cours de leur maladie [9].

Chez notre patient NMOSD-NOSIS AQP4(+), le SAP était présent et inaugural et 4 mois plus tard se sont manifestés des signes spécifiques de NMO.

Le NMOSD-NOSIS est rarement inaugural, en l'occurrence le SAP [10]. C'est pourquoi devant des troubles digestifs incoercibles il faut évoquer une NMO et proposer des explorations en urgence sans attendre les signes optico-spinaux.

### **2.2.4. Autres signes**

D'autres signes peuvent être observés, notamment liés à des atteintes du tronc cérébral tels que des troubles oculomoteurs avec diplopie, une paralysie faciale, une atteinte vestibulaire, une névralgie du trijumeau ou des atteintes de nerfs crâniens [1,9].

Les atteintes du diencéphale sont exceptionnelles mais évocatrices. Il peut s'agir de troubles du sommeil, du comportement alimentaire ou de la thermorégulation [1,9].

De manière plus marginale sont décrits des tableaux de SIADH, de baisse de l'audition, de myéloradiculite, d'encéphalomyélite aiguë disséminée, de leucoencéphalopathie postérieure, de dysfonction cognitive ou d'hydrocéphalie [1,9].

Notre patient ne présentait aucun de ces signes cliniques.

## **2.3. Aspects paracliniques**

### **2.3.1. Anticorps anti-AQP4**

Les Ac anti-AQP4 sont hautement spécifiques de la NMO de Devic (85-99%) [5]. Ils sont retrouvés dans 70% des cas [9,29,30].

Les Ac anti-MOG sont positifs chez 10 à 20% des NMO-AQP4(-) [5,22].

Faute de disponibilité, la réalisation de cet examen immunologique capital avait nécessité un acheminement du prélèvement vers la France. Notre patient était positif aux Ac anti-AQP4 (méthode IFI), confortant ainsi le diagnostic de NMO-AQP4(+).

### **2.3.2. IRM**

L'IRM médullaire avait mis en évidence de multiples plages d'hypersignal T2 étendues dans le cordon médullaire cervico-dorsal (C3-D8), non rehaussées par le gadolinium traduisant une MALTE. D'après la littérature, ces MALTE sont présentes dans plus de 80% des cas au cours de l'évolution de la NMO [1,9].

En coupe axiale, l'IRM mettait également en évidence un hyperignal centro-médullaire aussi intense que le LCS. Il s'agit d'une lésion caractéristique retrouvée dans la NMO nommée « bright spotty lesion » [9].

Une lésion bulbaire est associée dans 80 % des cas à la lésion médullaire comme ce fut le cas de notre patient.

Notre patient présentait un hypersignal T2 dans la région bulbaire postérieure, siège de l'area postrema, expliquant ainsi les manifestations cliniques du SAP.

L'IRM orbitaire n'avait pas été réalisée cependant quelques récentes études précisent que chez les NMO AQP4(+) le nerf optique peut être le siège de lésions spécifiques. Celles-ci sont volontiers bilatérales et postérieures (portion intra-canalaire) s'étendant jusqu'au chiasma optique contrairement aux lésions retrouvées chez les NMO-MOG(+) qui sont autant étendues mais affectent principalement la portion antérieure du NO. Ces lésions se manifestent par un hyper signal T2 et un rehaussement après injection de gadolinium [22].

L'IRM cérébrale n'avait pas été réalisée mais la littérature indique la présence d'hypersignaux assez différents de ceux retrouvés dans la SEP. En effet, de petites lésions avec hyper signaux péri-ventriculaires sont très spécifiques de la NMO alors que les lésions « Dawson Fingers » sont d'avantages évocatrices de SEP [20].

Bien plus encore, il y aurait une atteinte de la quasi-totalité des voies optiques induit par une dégénérescence trans-synaptique antérograde après un épisode de poussée [21].

En effet, l'IRM aurait pu nous montrer une baisse des volumes des corps genouillées latéraux ainsi qu'une détérioration micro-structurelle des radiations optiques, ces atteintes sont non évolutives et surviennent uniquement après une poussée [21].

### 2.3.3. OCT

De Seze avait soutenu une corrélation entre la perte du RNFL et la perte axonale dans le SNC. Il avait trouvé une épaisseur moyenne du RNFL de 77 µm dans la NMO de Devic [18].

Garcia notait une épaisseur moyenne du RNFL de 63,6 µm [17].

Par contre Osswald observait une épaisseur moyenne du RNFL de 89,9 µm [5].

Notre patient avait une épaisseur moyenne de 88 µm, s'approchant des résultats de Osswald.

D'après Garcia [17] et Bennett [31], une importante diminution de l'épaisseur moyenne de la couche des fibres optiques est localisée essentiellement dans les quadrants supérieur et inférieur.

Ces résultats étaient en corrélation avec ceux de notre patient. En effet, à l'analyse quantitative du RNFL on notait une perte de l'épaisseur en supéro temporal et en inféro temporal avec des déficits plus important précisément à 1h, 2h, 4h et 5h.

Enfin, au niveau maculaire Bennett avait évalué les couches GCL+ et GCL++ et avait conclu à une atrophie significative chez les patients NMO-AQP4(+) [31].

Ces résultats concordaient avec les nôtres qui montraient chez notre patient un « bourrelet froid » à OG avec une atteinte significative du GCL+ et du GCL++.

Cette perte d'épaisseur peut être expliquée par la destruction des cellules de Müller dans la fovéa qui s'étendent sur la quasi-totalité des couches de la rétine. En effet, les AQP4 sont surexprimés spécifiquement au niveau de ces cellules gliales contribuant ainsi au système glymphatique du SNC.

## **2.4. Aspects étiologiques**

Il n'y a pas d'étiologie exacte connue à ce jour mais des facteurs de risques sont incriminés tels les infections ou un terrain d'auto immunité.

### **2.4.1. Facteurs infectieux**

Quelques séries ont rapporté des cas d'infections associées à la NMO telles que l'infection au virus varicelle zona, le bacille de Koch, le cytomégavirus, le virus de l'immunodéficience humaine et l'Epstein Barr Virus [23].

Très récemment, Ghosh et al. ont rapporté un cas de NMO AQP4(+) associé à une infection au SARS-COV2, virus responsable de la maladie à Covid-19 [23].

Dans notre cas, l'interrogatoire et les examens n'ont retrouvé aucune infection inaugurale ou en cours d'évolution.

### **2.4.2. Maladies auto immunes**

Il semble exister une association renforcée entre les NMO-AQP4(+) et d'autres pathologies systémiques dans 10% à 25% des cas selon les séries, notamment le SGS [1,9]. En effet, la prévalence du SGS dans la population générale varie entre 0,1 et 0,4% en France alors que chez les NMO-AQP4(+) il peut être retrouvé dans 2% à 30% des cas [5]. Une étude française sur 32 cas avait révélé que plus d'un tiers des patients AQP4(+) présentaient d'autres auto-anticorps [5].

C'est pourquoi il s'avérerait indispensable de rechercher d'autres maladies auto-immunes et systémiques lors du bilan de NMO-AQP4(+).

Notre patient n'avait aucun antécédent de maladies auto-immunes et il n'y avait pas de signes cliniques d'appel. Cependant un bilan immunologique à la recherche de marqueurs de maladies auto-immunes non spécifiques d'organe aurait permis d'éarter de telles affections.

### **2.4.3. Pathologies néoplasiques**

Quelques cas de NMO associés à des cancers (seins, thymus, thyroïde...) sont décrits mais le lien de causalité reste incertain à l'heure actuelle [1].

Cette association suggère que les cellules tumorales expriment des antigènes onco-neuronaux pouvant déclencher une réponse immunitaire anti-AQP4 [19].

Les IL-6, cytokines pro-inflammatoires jouant un rôle important dans la production des Ac anti-AQP4, sont sécrétées directement par les tumeurs carcinoïdes [19].

Chez notre patient il n'y avait pas d'association avec un syndrome para néoplasique ni de tumeur maligne diagnostiquée.

## **2.5. Aspects thérapeutiques**

### **2.5.1. Traitement de la poussée**

La PEC s'effectue dans un milieu hospitalier spécialisé et en urgence [9].

La corticothérapie en bolus est associée le plus tôt possible ou si intensification des poussées à la plasmaphérèse, ce qui élimine temporairement les Ac qui s'attaquent à la myéline. En effet, le principal mécanisme d'action de la plasmaphérèse est la suppression d'auto-anticorps circulants, des complexes immuns, de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation [9].

Les données de la littérature suggèrent que la réalisation précoce d'EP (5 EP, à raison de 2 à 3 EP/semaine) améliore le pronostic fonctionnel de la poussée comparé à l'administration d'une corticothérapie seule. Un retard de quelques jours à l'initiation des EP était associé à une augmentation du risque de séquelles irréversibles [9].

Notre patient n'a pas fait d'EP faute de disponibilité, cependant il a reçu une perfusion de méthylprednisolone à forte dose (1 g/j pendant 5 jours) suivie d'un relais per os de prednisone (60 mg/j) avec une bonne évolution clinique.

Une étude en Chine menée par l'équipe de Yan-Qing Feng notait une efficacité de la chimiothérapie antituberculeuse chez des patients AQP4(+) corticorésistants [32].

Cet arsenal thérapeutique d'antituberculeux est largement disponible et gratuit dans notre pays grâce au programme de lutte contre la tuberculose. Cependant notre patient a bien répondu à la corticothérapie.

Néanmoins, cette alternative à ne pas méconnaître pourrait avoir un intérêt potentiel chez notre patient en cas de rechute.

### **2.5.2. Traitement préventif**

Le traitement de fond de la NMO est crucial afin d'éviter toute récidive.

Les immunosuppresseurs ont démontré leur efficacité et plusieurs Ac monoclonaux sont administrés hors-AMM [9].

Un counceling a été fait chez notre patient. Malheureusement, dû à la rareté et au coût élevé des nouvelles molécules, le patient n'a pas pu bénéficier de ces traitements. La corticothérapie est poursuivie avec une dégression lente.

## **2.6. Évolution et pronostic**

On distingue 2 formes évolutives de NMO : la forme monophasique est souvent d'emblée sévère et la forme à rechute évolue par des poussées et rémission [3].

Les formes monophasiques bien que plus sévères initialement, ont un meilleur pronostic à long terme que les formes à rechutes [3].

Lors d'une étude rétrospective ayant intéressé 71 patients, Wingerchuck a trouvé une évolution monophasique dans 32,4% des cas contre 67,6% de forme à rechute [11].

Trois ans après la 1<sup>ère</sup> poussée nous n'avons pas observé de rechute chez notre patient, il semblait évoluer vers une forme monophasique.

Sur le plan vital, selon Wingerchuk et al, la survie à 5 ans des patients monophasiques est estimée à 90% contre 68% seulement pour les patients à rechutes [11].

Le pronostic vital de notre patient était favorable à 3 ans d'évolution de la maladie.

Le taux de décès atteint 20 à 25% après un suivi moyen de dix ans [25].

Cependant ce taux était très variable selon les pays, ainsi on retrouve 3 % de décès en France , 41% au Brésil [19], et 22% aux États-Unis [11]. Le plus souvent, il s'agissait d'un arrêt cardiaque après une détresse respiratoire en rapport avec une extension bulbaire de l'atteinte médullaire cervicale ou d'une lésion cervicale haute [11].

Notre patient avait une atteinte médullaire cervicale avec atteinte bulbaire postérieure mais son pronostic vital n'était pas engagé lors de la poussée.

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 oculaire cécitante d'emblée ;
- des troubles vésico-sphinctériens au cours de la 1<sup>ère</sup> poussée ;
- une mauvaise récupération après le premier épisode ;
- une autre MAI associée ;
- et une fréquence élevée des poussées [19].

La présence de nombreuses lésions à l'IRM cérébrale était associée à un moins bon pronostic visuel [19].

Notre patient ne présentait pas de facteurs de mauvais pronostic.

Sur le plan neurologique, un handicap moteur majeur est constaté chez la moitié des patients après 5 ans d'évolution en moyenne [19].

Le handicap est actuellement évalué par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtzke [19]. Un score de 6 à l'échelle EDDS correspond à la nécessité de s'aider d'une canne pour marcher environ 100 mètres. Dans une cohorte française, 56% des patients avaient atteints un score EDDS 6 après un délai moyen de 10 ans. Ce score a été obtenu après un délai de 7 ans dans une autre cohorte italienne [19].

La récupération de la poussée peut prendre plusieurs mois et être d'une qualité remarquable malgré un handicap initial dramatique, cela est particulièrement vrai pour les poussées médullaires mais beaucoup moins pour les poussées visuelles [19].

Chez notre patient, il n'y avait pas d'indication de prescription d'une canne pour la marche. La récupération neurologique (fonctions motrice et sensitive) était complète 1 mois après traitement.

Cependant on a eu un recul de 3 ans après la 1<sup>ère</sup> poussée. Comparé aux données française et italienne il était encore tôt pour juger du handicap.

Sur le plan ophtalmologique, l'évolution se fait vers la cécité unilatérale dans 60% des cas. Le pronostic visuel peut être très sévère avec 50 % de risque d'avoir une acuité visuelle  $\leq 1/10^{\text{ème}}$  à long terme [9]. Le délai moyen pour atteindre cette BAV sévère était de 11,3 ans [19].

Dans une série brésilienne 41% des patients souffraient d'une cécité bilatérale après 7 ans d'évolution [19].

L'atteinte ophtalmique était sévère d'emblée à l'OG et 3 ans après sa 1<sup>ère</sup> poussée notre patient n'a pas eu de rechute. Il n'a pas évolué vers une cécité mais il présentait une malvoyance unilatérale persistante chiffrée à 2/10<sup>ème</sup>.

# **CONCLUSION**

La NMO de Devic est une pathologie rare, auto immune, neuro inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central [1].

Elle affecte principalement la moelle épinière et les nerfs optiques, et se manifeste cliniquement par des poussées concomitantes ou successives de névrite optique aigue uni- ou bilatérale et de myélite aigue transverse [1,2].

Le but de notre travail était de rappeler à travers un cas, les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de cette affection neuro-ophthalmologique souvent méconnue ou confondue à tort avec la SEP.

Ainsi nous avons observé sur une période de 3 ans une neuromyélite optique de Devic lors de sa 1<sup>ère</sup> poussée. C'était notre premier cas dans le service.

Il s'agissait d'un adulte jeune, âgé de 27 ans, de sexe masculin, aux antécédents de SAP 6 mois auparavant. Il nous a été référé du service de neurologie de l'hôpital FANN de Dakar pour une BAV brutale unilatérale à l'OG.

A l'OD, l'examen ophtalmologique était normal.

A l'OG, l'AV était à 2/10<sup>ème</sup> non améliorable, l'examen montrait un signe de Marcus Gunn et une papille normale en faveur d'une NORB.

L'analyse du LCR objectivait une pléiocytose lymphocytaire traduisant une atteinte inflammatoire des méninges.

L'IRM médullaire montrait des plages d'hypersignal en séquence T2 sur plus de 3 segments vertébraux (C3-D8), une lésion centro-médullaire à type de « bright spotty lesion » en coupe axiale T2, le tout en faveur d'une MALTE. L'IRM objectivait également un hypersignal T2 bulbaire postérieur en faveur d'une lésion dans la région de l'area postrema, traduisant le SAP inaugural.

L'OCT papillo-maculaire était normale à l'OD. A l'OG, l'OCT papillaire montrait une atteinte du RNFL prédominante en supérieur et en inférieur. L'analyse du complexe ganglionnaire objectivait un « bourrelet froid ».

Le PEV mode damier concluait à une mononeuropathie tronculaire optique gauche avec atteinte myélinique et axonique.

La recherche des Ac anti-AQP4 par IFI était positive, confortant ainsi le diagnostic de NMO de Devic. Cet examen immunologique d'une importance capitale avait nécessité un acheminement du prélèvement vers la France, ce qui avait retardé l'établissement d'un diagnostic de certitude.

En effet, le diagnostic de certitude a été posé sur l'ensemble des critères de 2015 (tableau I) notamment la présence d'au moins un critère majeur, la NORB, associé à la positivité des Ac anti-AQP4.

Le traitement de la poussée était à base de bolus de méthylprednisolone (1 g/j) suivi d'un relais par voie orale de prednisone à raison de 60 mg/j, en dégression lente.

La poussée d'une NMO est une urgence thérapeutique qui ne doit souffrir daucun délai afin d'améliorer les pronostics fonctionnel et vital. Ce tableau atypique de NMOSD-NOSIS a masqué la maladie de Devic. En effet, le patient nous est référé 6 mois après le début de sa 1<sup>ère</sup> poussée, ce qui a retardé la PEC ophtalmologique et entraîné de lourds séquelles à type de malvoyance.

Chez notre patient, le suivi doit être régulier afin de guetter précocement toute rechute. Les éléments de surveillance sont cliniques (AV, FO...) et paracliniques (biologie, CV, OCT...). L'OCT est un outil majeur pour évaluer et suivre l'évolution des dommages rétiniens. Ses intérêts sont morphologique, évolutif et pronostique.

Trois ans après sa 1<sup>ère</sup> poussée, notre patient est entré dans une phase séquellaire sur le plan visuel à l'OG. Il semble évoluer vers une forme monophasique. Cette forme est plus sévère lors de la poussée initiale que les formes à rechute mais le pronostic à long terme est meilleur.

Enfin, nous garderons en mémoire les principales différences entre NMO et SEP, et surtout les différentes formes de manifestations cliniques afin de prendre en charge rapidement et d'éviter les complications irréversibles parfois fatales. Pour ce faire, une prise en charge multidisciplinaire précoce grâce à une collaboration étroite avec les neurologues est primordiale.

# **REFERENCES**

# **BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Nicolas P, Marignier R.** Neuromyélite optique aigue (maladie de Devic). Encycl. Méd. Chir., Paris, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson SAS, Neurologie, 17-066-A-57, 2016;14p.
2. **Pichard T, Arsène S, Pisella P-J et al.** Neuromyélite optique à anticorps anti-MOG : à propos d'un cas. J Fr Ophtalmol., 2017;40(8):e303–5.
3. **Lalive PH, Chofflon M, Luc P.** Neuromyélite optique/syndrome de Devic: avancées et perspectives. Rev Med Suisse., 2007;7(106):950–5.
4. **Hor JY, Asgari N, Nakashima I et al.** Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. Frontiers in Neurology, 2020;11:501.
5. **Osswald D, De Seze J, Collongues N et al.** Comparaison clinico-épidémiologique des pathologies du spectre des neuromyélites optiques. J Fr Ophtalmol., 2020;43(7):598–603.
6. **Li R, Lu D, Li H et al.** Neuromyelitis optica spectrum disorders with non opticospinal manifestations as initial symptoms: a long-term observational study. BMC Neurology, 2021;21(1):35.
7. **Marignier R, Broussolle E.** La neuro-optico-myélite, d'Eugène Devic à nos jours. Rev. Neurol., 2020;176:S131.
8. **Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL al.** International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 2015;85(2):177–89.
9. **Deiva K, Marignier R, Papeix C et al.** Les maladies du spectre de la neuromyélite optique. Protocole national de diagnostic et de soins, 2021;58p.
10. **Lana-Peixoto MA, Talim N.** Neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-MOG syndromes. Biomedicines, 2019;7(2):42.
11. **Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al.** The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology, 1999;53(5):1107–14.
12. **Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L et al.** Pharmacotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorders: current management and future options. Drugs, 2019;79(2):125–42.

13. **Lleo A, Invernizzi P, Gao B et al.** Definition of human autoimmunity-autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmun Rev.*, 2010;9(5):A259-66.
14. **Kira JI.** Autoimmunity in neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Astrocytopathy as a common denominator in demyelinating disorders. *J Neurol Sci.*, 2011;311(1–2):69–77.
15. **Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BFG et al.** The pathology of an autoimmune astrocytopathy: Lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol.*, 2014;24(1):83–97.
16. **Steffen H TD.** Névrite du nerf optique: diagnostic, traitement et implications cliniques. *Rev Med Suisse.*, 2015;1(499):2388–94.
17. **Garcia T, Tourbah A, Setrouk É et al.** Tomographie par cohérence optique (OCT) en neuro-ophtalmologie. *J Fr Ophtalmol.*, 2012;35(6):454–66.
18. **De Seze J, Blanc F, Jeanjean L et al.** Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.*, 2008;65(7):920–3.
19. **Neqrourz M.** Prise en charge de la NMO de Devic dans le service de Neurologie A de Rabat. Mémoire pour l'obtention du diplôme national de spécialité médicale. Rabat, Université Mohamed V, 2021 ;91p.
20. **Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA et al.** MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: An international update. *Neurology*, 2015;84(11):1165–73.
21. **Papadopoulou A, Oertel FC, Chien C et al.** Lateral geniculate nucleus volume changes after optic neuritis in neuromyelitis optica: a longitudinal study. *Neuroimage Clin.*, 2021;30:1-9.
22. **Zhao Y, Tan S, Chan TCY et al.** Clinical features of demyelinating optic neuritis with seropositive myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in chinese patients. *Br J Ophthalmol.*, 2018;102(10):1372–7.
23. **Ghosh R, De K, Roy D et al.** A case of area postrema variant of neuromyelitis optica spectrum disorder following SARS-CoV-2 infection. *J. Neuroimmunol.*, 2021;350:1-4.

24. **Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K et al.** Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.*, 2019;381(7):614–25.
25. **Collongues N, Marignier R, Zéphir H et al.** Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology*, 2010;74(9):736–42.
26. **Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A et al.** Épidémiologie descriptive de la neuromyélite optique dans le bassin caraïbéen. *Rev. Neurol.*, 2009;165(8–9):676–83.
27. **De Seze J.** History of Devic's neuromyelitis optica. *Prat. Neurol. - FMC.*, 2011;2(1):41–4.
28. **Dadah SML.** La neuromyélite optique de Devic au Sénégal: à propos de 5 cas. Mémoire pour obtenir le grade du diplôme d'étude spécialisée en neurologie, 2014;43p.
29. **Lennon PVA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al.** A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 2004;364(9451):2106–12.
30. **Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al.** IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.*, 2005;202(4):473–7.
31. **Bennett JL, De Seze J, Lana-Peixoto M et al.** Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult. Scler.*, 2015;21(6):678–88.
32. **Feng YQ, Guo N, Huang F et al.** Anti-tuberculosis treatment for Devic's neuromyelitis optica. *J. Clin. Neurosci.*, 2010;17(11):1372–7.

## LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE DE DEVIC : A PROPOS D'UN CAS

### RÉSUMÉ

**Introduction :** La NMO de Devic est une pathologie rare, auto-immune, inflammatoire et démyélinisante du SNC. Elle affecte principalement la ME et les NO, et se manifeste cliniquement par des poussées de névrite optique et de myélite transverse.

Nous rapportons le premier cas de NMO dans notre service, diagnostiqué lors de sa 1<sup>ère</sup> poussée.

**Observation :** D.N, âgé de 27 ans, aux antécédents de SAP il y a 6 mois, référé du service de neurologie du Centre Hospitalier de FANN, se présente pour une BAV brutale unilatérale.

L'examen ophtalmologique était normal à OD, avec une AV chiffrée à 10/10<sup>ème</sup>. À OG, l'AV était à 2/10<sup>ème</sup> non améliorable et l'examen du SA notait un DPAR. Le TO était à 12 mmHg et le FO était normal aux deux yeux. L'IRM objectivait des plages d'hypersignal T2 (C3-D8) en faveur d'une MALTE, ainsi qu'un hypersignal T2 bulbaire postérieur en faveur d'une lésion de l'area postrema. L'OCT objectivait à OG une atteinte des fibres nerveuses (prédominante en supéro- et inféro-temporal) et du complexe ganglionnaire. Le PEV confirmait une mononeuropathie tronculaire optique gauche de type axonal. Les Ac anti-AQP4(+) confortaient le diagnostic de NMO selon les critères de 2015. L'évolution était favorable sous corticothérapie, le suivi sur 3 ans n'objectivait pas de rechutes.

**Commentaires et conclusion :** Dans cette observation il s'agissait d'une NMO en poussée précédée d'un SAP. La poussée est une urgence thérapeutique et PEC multidisciplinaire ne doit souffrir d'aucun délais afin d'éviter les lourdes séquelles fonctionnelles et d'améliorer le pronostic. La SAP est la 3<sup>ème</sup> présentation clinique la plus fréquente et sa méconnaissance peut retarder la PEC. La prévention des rechutes est capitale afin d'éviter toute complication, en améliorant l'accès à l'immunothérapie dans nos pays.

**Mots-clés :** Neuromyélite optique, Devic, SAP, Anticorps, AQP4.