

Faculté de médecine de Nantes

THESE

Pour le titre de

Docteur en médecine

Spécialité : Ophtalmologie

Par

M. Driss Mazhar

Diagnostic étiologique des névrites optiques

Revue de la littérature et présentation d'une étude de cohorte

Soutenue en visioconférence le lundi 6 septembre 2021, devant un jury composé de :

| | | |
|------------------|-------------|--------------------|
| Pr Michel | WEBER | Président du jury |
| Dr Pierre | LEBRANCHU | Directeur de thèse |
| Dr Sandrine | WIERTLEWSKI | |
| Dr Guylène | LE MEUR | |
| Dr Laurence | BERAL | |
| Dr Jean-Baptiste | DUCLOYER | |

Remerciements

A Justine Couturier, ma co-interne de neurologie, co-auteurice de la deuxième partie, et amie, pour son aide précieuse à toutes les étapes de ce travail, et pour sa bonne humeur à toute épreuve,

Au Dr Lebranchu, mon directeur de thèse, pour la qualité et la pertinence de son encadrement, pour son investissement dans ce travail et dans ma formation, et pour sa bienveillance et son soutien, jusque dans les moments difficiles,

Au Dr Wiertelwski, pour son expertise en neurologie, pour sa disponibilité remarquable, et pour ses conseils avisés depuis le début de ce travail,

Au Pr Weber, président du jury, pour son discernement, sa justesse, et son implication dans notre formation médicale et chirurgicale,

Au Dr Ducloyer, pour m'avoir autorisé à poursuivre son travail, pour le partage de ses connaissances et de sa maîtrise du sujet, et pour sa réactivité à chaque sollicitation,

Au Dr Le Meur, notre chef de service à Nantes, et responsable pédagogique, pour nous épauler si solidement à travers la réforme du 3^e cycle,

Au Dr Beral, notre chef de service à Pointe-à-Pitre, pour avoir rendu ce stage possible, pour l'accueil chaleureux, et pour la richesse de son enseignement,

Aux Dr Couret, Dr Masse, et Dr Lebreton, pour leur encadrement et leurs conseils lors de mes précédents stages, et pour leur grande patience au bloc opératoire,

Au Dr Vabres, notre chef de pôle à Nantes, et au Dr Orignac, pour leur aide et leur expertise précieuse chaque fois que nécessaire, et pour leur implication dans la vie de notre service,

A Guillaume, Audrey, et Charlène, pour la solidarité qui unit notre promotion, c'est un plaisir et un honneur d'avancer à vos côtés, ne changez jamais,

A Marie, Florian, et Manon, de rendre la vie à l'hôpital et en dehors beaucoup plus amusante, merci pour le ski, et tous les autres moments de détente reposants que nous partageons,

A Adam, Quentin, Victor, Maxime, Dimitri, et tous les autres internes des promotions du dessus, qui ont su nous accueillir à notre arrivée,

Et aussi à Arnaud, Nicolas, Joas, Martin, Yannick, Inès, Clara, Pierre Antoine, Marine, et tous les autres plus jeunes à qui nous avons essayé de faire le même accueil,

Merci à Bertrand, JB, Aurélien, Camille, pour ces soirées, ces vacances, ces jeux de société, ces moments de rigolade, pour toutes ces déclarations d'amour, et pour les pistes,

A Marie pour si bien jouer son rôle de colocataire, et mettre un point d'honneur à être mon amie, et pas que notre amie,

A Fanny pour son écoute bienveillante et son coaching de vie salvateur,

A Julie pour ses potins et ses mimiques à mourir de rire,

A la meilleure coloc de métropole, Stanley, Baptou, Juju, Zoé (j'ai pas dit Zezette), Cécile, Orane, Arthur, Raph, et Bobin par adoption,

A Guillaume, Marie, Morgane, Lily, Cécilia, tous les autres de Saint-Nazaire, et tous les autres Nantais que j'ai eu la chance de rencontrer pendant mon internat,

Au cou-pains du Kremlin Bicêtre, Claire, Rouyette, Paupaule, Pauline, Michaux, Fufu, Jess, Marie, Mathias, Arthur, Lucie, Maxime, Jérôme, Louise, Phan, et aussi Anh-Minh, et tous les autres, merci pour ces 6 années de fac qui laisseront des souvenirs incroyables,

A Alex, mon compagnon de toutes les aventures, et il y en a eu beaucoup, toujours au rendez-vous, peu importe les conséquences, et à Audrey, toujours au rendez-vous aussi, dans une bonne-ambiance toujours plus incroyable d'une fois sur l'autre,

A Julie, Curtis, Etienne, et Justine, mes copains du Lycée, et Clémence, qui fait presque parti de la famille, et à Gigi-poussin, qui fait AUSSI parti de la famille,

Merci aussi à tous ceux que j'ai rencontrés pendant cet inter-CHU, Maxence et Maëlle, Charlotte et Thomas, Valentin et Pauline, les co-internes du service, les chefs aussi, dont Florian pour son aide au bloc opératoire,

Et à la meilleure coloc d'outre-mer,

A Meili pour nous avoir fait confiance dès le début, pour mettre autant d'énergie dans l'organisation de nos activités, de nos anniversaires, pour son sens de l'humour, et ses talents de pâtissière,

A Maxence pour si bien s'occuper de la maison et si souvent être l'homme de la situation, pour sa curiosité dans tous les domaines de la vie, et son intérêt pour les autres, pour sa générosité, et pour partager sans limite ses connaissances des sports de glisse, son temps, et même son équipement,

A Barbara pour son enthousiasme quotidien réconfortant, sons sens des priorités, et des non-priorités de la vie, son gout pour l'aventure et pour les voyages, son répertoire musical, et pour sa tolérance de mon stress au volant,

A Salomé pour son assurance, son énergie débordante, sa motivation dans tout ce qu'elle entreprend, et sa disponibilité au moindre problème, y compris en cas de panne de voiture à l'autre bout de la Guadeloupe,

A Kenza pour sa gentillesse, son empathie, pour tous ses conseils sur la vie en Guadeloupe, pour sa patience à chaque fois que je trouve une raison de me plaindre, et pour son soutien engagé, en toute circonstance,

Et bien sûr à Alex, pour tous les trucs et astuces dans le service d'ophtalmo, son aide précieuse et ses conseils au travail, sa débrouillardise, et aussi tout ce qui ne concerne pas l'hôpital, ses ti-punchs, ses cours de cuisine diététique, mais généreuse, pour son brin de folie en soirée, sa créativité déconcertante, et surtout, pour son monocle,

Merci à tous de m'avoir supporté pendant la rédaction de cette thèse, vous êtes parfaits, j'ai beaucoup de chance de vous avoir rencontrés, et notre colocation restera de loin mon souvenir le plus ému de ce voyage.

Merci aussi à ma famille,

A Valentin pour sa maturité, pour tous les souvenirs d'enfance, les chamailleries d'abord, puis les moments de complicité, et pour être devenu sans aucun doute, l'un de mes modèles de vie,

A Rémi pour sa diplomatie, sa pédagogie, ses nombreux talents, et son don pour réussir tout ce qu'il entreprend,

A Papa pour sa générosité, son sens de l'humour, son savoir-profiter-de-la-vie, pour son soutien dans tous mes projets, quels qu'ils soient, depuis toujours, et pour m'avoir transmis cet esprit de spontanéité qui lui est cher,

Et à Maman, pour avoir été là, à chaque fois que j'en avais besoin, et même quand je croyais que je n'en avais pas besoin, alors qu'en fait j'en avais besoin, pour son don à résoudre mes problèmes avant même que je ne les ai identifiés, pour toutes ces attentions, toutes ces preuves d'amour, qui m'ont fait grandir dans l'environnement le plus serein du monde,

Et aussi à mes grands-parents, à qui je pense souvent même si on se voit peu, et à qui je pense encore plus depuis le début de cette pandémie,

Et à mes tantes, cousins, et toute la famille Mazhar,

Et enfin, merci à toi, Cécile, pour ton soutien, ta patience, ta confiance, pour la pertinence de ton jugement, ton analyse, ton regard sur la vie, que tu partages avec justesse, et avec une ouverture d'esprit qui me touche tous les jours, pour ton humilité, ton sens de l'amitié, de l'amour, ta bienveillance, et ta détermination à respecter tes principes. Merci aussi pour les relectures, la première, la deuxième, et la troisième que tu ne sais pas encore que je vais te demander. Merci pour tous les efforts que tu fais, merci pour ce voyage, pour les autres, pour tous ces moments incroyables, ceux que nous avons vécu, et ceux qui restent à venir, merci pour tout.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| Avant-propos | 8 |
| 1) Etiologies des névrites optiques | 8 |
| 2) Caractéristiques cliniques et paracliniques des névrites optiques | 11 |
| | |
| Introduction | 13 |
| Partie 1, revue de la littérature : Incidence des névrites optiques de chaque étiologie dans la population générale..... | 15 |
| 1) Prérequis épidémiologiques..... | 15 |
| 2) Matériel et méthodes | 16 |
| 3) Résultats | 17 |
| 4) Résumé..... | 28 |
| 5) Discussion | 29 |
| | |
| Partie 2, étude de cohorte : Diagnostic étiologique des névrites optiques à 1 an | 32 |
| 1) Matériel et méthodes | 32 |
| 2) Résultats | 34 |
| 3) Discussion | 40 |
| | |
| Références | 47 |
| | |
| Annexes | 59 |
| Annexe 1 : Abréviations..... | 59 |
| Annexe 2 : Extrait des critères McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP | 60 |
| Annexe 3 : Extrait des critères de Wingerchuk 2015 pour le diagnostic des NMOSD..... | 62 |
| Annexe 4 : Tableau récapitulatif de la revue de la littérature sur l'incidence des NOI de chaque étiologie..... | 63 |

Avant-propos

Les neuropathies optiques peuvent être de natures diverses : glaucomateuse, vasculaire, inflammatoire, infiltrative, compressive, toxique, carencielle, traumatique, ou génétique. Nous nous intéresserons dans cette thèse aux neuropathies optiques inflammatoires (NOI), aussi appelées névrites optiques. Les NOI recouvrent un large spectre de pathologies au pronostic ophtalmologique très différent. Certains patients présentent un épisode de baisse d'acuité visuelle unique et spontanément résolutif. D'autres présentent des tableaux d'atrophie optique bilatérale, progressive et sévère pouvant mener à la cécité. Les NOI peuvent également s'intégrer dans une maladie inflammatoire du système nerveux central, dont le diagnostic, le traitement et l'évolution peuvent altérer la qualité ou l'espérance de vie (1). Nous proposons un rappel sur les différentes étiologies des NOI, puis sur les caractéristiques cliniques et paracliniques des NOI. Ce préambule contient des définitions qui sont indispensables à la suite de la thèse.

1) Etiologies des névrites optiques

1.1) La sclérose en plaque

La plus fréquente des étiologies dans les pays non asiatiques est la sclérose en place (SEP) (1). Il s'agit d'une maladie inflammatoire du système nerveux central (MISNC). Elle est à l'origine de plaques de démyélinisation au sein de la substance blanche par mécanisme auto-immun à médiation principalement cellulaire. Ces plaques de démyélinisation altèrent la conduction nerveuse. Les symptômes dépendent de la localisation de la plaque. La NOI n'est que l'une des nombreuses manifestations possibles de la maladie. L'évolution est chronique, le plus souvent par poussées répétées, de récupération spontanée ou favorisée par un traitement anti-inflammatoire (forme rémittente rémanente). Chaque poussée peut laisser des séquelles qui s'accumulent au cours du temps. Une part lentement progressive de la maladie peut apparaître secondairement (forme secondairement progressive), ou être prédominante d'emblée (forme primaire progressive).

Les critères diagnostiques sont aujourd'hui très bien codifiés. Ils reposent sur les critères de McDonald révisés en 2017. Ils ont été élargis par rapport aux anciens critères McDonald de 2010 pour permettre un diagnostic plus précoce (2). Ils nécessitent la mise en évidence d'une dissémination à la fois temporelle (au moins 2 poussées séparées dans le temps) et spatiale (au moins 2 territoires neurologiques différents). Le critère de dissémination spatiale peut être obtenu par la présence d'au moins 2 épisodes cliniques impliquant des territoires différents. Il peut également être obtenu par des critères radiologiques sur l'IRM cérébrale et médullaire. Pour cela, il faut mettre en évidence au moins 2 lésions typiques dans des territoires différents.

Les lésions typiques sont des hypersignaux T2 à l'IRM, qui répondent à certains critères, résumés dans l'Annexe 2. Le critère de dissémination temporelle peut être obtenu par l'existence d'au moins 2 épisodes cliniques séparés dans le temps. Il peut également être obtenu par des critères radiologiques sur l'IRM cérébrale et médullaire. Pour cela, il faut que de nouvelles lésions typiques apparaissent au cours du suivi. Ou bien, il faut la présence simultanée de lésions prenant et ne prenant pas le contraste. Depuis les critères 2017, la présence de bandes oligoclonales (BOC) dans le liquide céphalo rachidien (LCR) permet également de valider le critère de dissémination temporelle. Ces critères sont résumés dans l'Annexe 2.

Un épisode clinique isolé, ne présentant pas l'ensemble des critères de dissémination spatiale et temporelle, constitue un CIS (« Clinically Isolated Syndrome »). Un CIS à un risque d'évoluer vers une SEP (3). Certains CIS ne présentent ni le critère de dissémination spatiale, ni le critère de dissémination temporelle. D'autres présentent le critère de dissémination spatiale sans le critère de dissémination temporelle, ou l'inverse. Ces derniers sont regroupés dans la notion de « possible SEP » dans la littérature anglophone (2). En pratique, une possible SEP correspond donc à un CIS qui présente au moins une lésion typique à l'IRM, et/ou des bandes oligoclonales à la ponction lombaire (PL), sans remplir les critères de SEP.

1.2) Le spectre des neuromyérites optiques

Les neuromyérites optiques représentent la seconde étiologie des NOI en terme de fréquence (1). Historiquement, la « neuromyérite de Devic » était définie par des critères cliniques et anatomopathologiques (4). Le tableau classique associait une NOI uni- ou bilatérale à une myélite aiguë. Au XXe siècle, elle était considérée comme une forme clinique de la SEP (5). La découverte récente des anticorps anti-AQP4 et des anticorps anti-MOG a permis de mieux caractériser le spectre des neuromyérites optiques.

Les anticorps anti-Aquaporine 4 (ou anti-AQP4, également appelés anti-NMO) ciblent des molécules membranaires astrocytaires, impliquées dans la régulation osmotique du système nerveux central (SNC). Il se sont avérés reliés aux neuromyérites optiques avec une sensibilité de 60-80% et une spécificité de plus de 99% en fonction de la technique utilisée (6-8). Leur découverte en 2004 a permis de définir les neuromyérites optiques comme une MISNC distincte de la SEP (9,10). Ils sont à l'origine de la notion de « maladie du spectre NMO », ou NMOSD (« Neuromyelitis optica spectrum disorder »). Un consensus international de 2015 définit les NMOSD-AQP+ des NMOSD-AQP- en fonction de la présence ou non des anticorps anti-AQP4 (11). Le diagnostic de NMOSD-AQP4+ nécessite une séropositivité aux anticorps anti-AQP4, associée à un événement typique. Cet événement peut être par exemple une NOI, une myélite aiguë, une encéphalite du tronc cérébral, un syndrome de l'area postrema, ou encore une lésion typique à l'IRM, et symptomatique. En cas de négativité des anticorps, les critères diagnostiques cliniques et radiologiques sont plus restrictifs. Le diagnostic de NMOSD-AQP4- nécessite notamment la présence d'une dissémination temporelle. L'Annexe 3 résume l'ensemble des critères diagnostiques de 2015.

Les anticorps anti-MOG ciblent une glycoprotéine exclusivement exprimée à la surface des oligodendrocytes. Ils sont connus depuis 2003 (12), mais n'ont été rattachés au spectre des neuromyérites optiques que depuis 2018 (13–16). La présentation clinique classique chez les adultes associe des épisodes récidivants de NOI, de myélites transverses, et d'encéphalites du tronc cérébral. Le diagnostic de « maladie associée aux anticorps anti-MOG », ou MOGAD (« MOG-Ig associated disorder »), ou MOGEM (« MOG-Ig encephalomyelitis ») peut être posé en cas d'évènement clinique typique associé à une séropositivité des anticorps anti-MOG, et des lésions compatibles à l'IRM (17).

La découverte récente des anticorps anti-MOG pose un problème de double définition. En effet, on sait que 30 – 40% des patients répondant aux critères de NMOSD AQP4- présentent des anticorps anti-MOG. Ils répondent donc également à la définition des MOGAD (18–20). Les classifications actuelles tendent à évoluer vers une classification basée sur des critères sérologiques, ou l'on distingue les patients NMOSD-AQP4+, les MOGAD, et les autres neuromyérites optiques (21). Cependant cette classification n'est pas universellement reconnue, et le terme de NMOSD-AQP4- reste utilisé dans la plupart des articles disponibles dans la littérature actuelle. Le terme de maladie de Devic n'est plus utilisé.

1.3) Les autres étiologies

Dans de rares cas, les NOI peuvent être secondaires à une autre maladie auto-immune (1). Elle peut être une granulomatose, une connectivite, ou une vascularite. On peut citer la sarcoïdose (22), le lupus érythémateux disséminé (23), la maladie de Goujerot Sjögren (24), la granulomatose avec polyangéite (GPA), ancienne maladie de Wegener (25), la maladie de Behçet (26,27), ou encore des maladies infectieuses (28) comme la maladie de Lyme (29), la maladie des griffes de chat (30), la syphilis (31,32), la tuberculose (33,34), et les virus du groupe herpes (35–40).

1.4) Névrites optiques idiopathiques : possible SEP, névrites optiques isolées, CRION

Un patient présentant un épisode de NOI doit bénéficier d'un bilan étiologique, à la recherche d'une SEP, d'une neuromyérite optique, ou d'une autre étiologie. Lorsqu'aucune étiologie n'a pu être diagnostiquée, la NOI est considérée comme idiopathique.

Le terme CIS désigne un épisode inflammatoire ne remplissant pas les critères de SEP, et susceptible d'évoluer vers une SEP. Sa définition exacte d'après les critères McDonald 2017 est indiquée dans l'Annexe 2. Dans le cadre de la classification des NOI, le terme CIS est ambigu. Il correspond à des NOI qui n'ont aucun lien avec la SEP. Nous n'utiliserons pas le terme de CIS dans cette thèse. Parmi les patients présentant un premier épisode de NOI à bilan

étiologique négatif, nous distinguerons les « possible SEP » (en Anglais) et les « NOI isolées ». Dans le cadre de cette thèse, une possible SEP est une NOI associée à au moins un autre marqueur d'inflammation du SNC. Ce marqueur peut être un hypersignal évocateur de SEP à l'IRM, et/ou des BOC à la ponction lombaire. Les critères de SEP ne doivent pas être remplis. Une NOI isolée est une NOI sans autre marqueur d'inflammation du SNC. C'est-à-dire une NOI ne présentant aucun hypersignal évocateur de SEP à l'IRM, et pas de BOC dans le LCR. Cette classification a été proposée dans une revue de la littérature récente (21).

Certains patients peuvent présenter des poussées répétées de NOI, sans remplir les critères diagnostique d'aucune étiologie. On parle alors de CRION (« Chronic Relapsing Idiopathic Optic Neuritis »). Les poussées peuvent être sévères ou non, uni- ou bilatérales. Une part progressive de la neuropathie peut être associée. Les définitions exactes varient dans la littérature (41–43).

Le terme de NOI idiopathique, souvent utilisé dans la littérature, regroupe en théorie les possible SEP, les NOI isolées, et les CRION.

2) Caractéristiques cliniques et paracliniques des névrites optiques

Les NOI s'intègrent dans un tableau de neuropathie optique aigüe. Une dysfonction visuelle est indispensable au diagnostic. Elle est classiquement associée à un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR). La papille peut être normale lors de la première poussée, ou il peut exister un œdème papillaire si l'inflammation est antérieure. Une pâleur papillaire témoigne d'une séquelle de poussée(s) passée(s), de même qu'une perte en fibres à l'OCT. Le diagnostic de NOI implique de retenir un mécanisme inflammatoire à la neuropathie optique. Il nécessite l'exclusion des autres mécanismes. Il s'appuie sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques. Les arguments cliniques sont une installation subaigüe, des douleurs à la mobilisation, et une récupération, partielle ou complète, spontanée ou après corticothérapie. L'IRM peut montrer un hypersignal T2 du nerf optique avec prise de contraste après injection de Gadolinium. Seule la prise de contraste est en faveur du mécanisme inflammatoire. La prise de contraste n'est présente qu'en phase aigüe. Un hypersignal sans prise de contraste n'est pas spécifique. Parfois le diagnostic de NOI ne peut être retenu qu'après observation de l'évolution et/ou de la réponse au traitement (1).

On différencie les NOI « typiques », et « atypiques ». Les NOI typiques correspondent au tableau classique des NOI de la SEP. Elles sont de mécanisme démyélinisant. Elles ont été très bien étudiées dans l'ONTT (« Optic Neuritis Treatment Trial »). Elles surviennent chez des jeunes femmes caucasiennes. Elles se présentent comme une baisse d'acuité visuelle unilatérale, modérée, avec des douleurs rétro orbitaires majorées à la mobilisation du globe. L'apparition est progressive sur quelques jours, suivie d'une phase de plateau. Il peut exister un œdème papillaire minime à modéré dans un tiers des cas (44). La récupération est spontanée, ou accélérée par une corticothérapie, sans corticodépendance (45). Le pronostic visuel à long terme est bon (46). Le bilan étiologique trouve le plus souvent une SEP, une possible SEP, ou

une NOI isolée (21). En cas de possible SEP ou de NOI isolée, le suivi est orienté vers le dépistage de nouvelles lésions qui permettraient de poser le diagnostic de SEP.

Les NOI peuvent être « atypiques » par une ou plusieurs de leurs caractéristiques : âge, sexe, origine ethnique, cinétique, sévérité, bilatéralité, œdème papillaire important, douleur absente ou atypique, corticorésistance ou corticodépendance, rechutes fréquentes. Les NOI atypiques peuvent être de mécanisme démyélinisant ou non démyélinisant. Elles doivent faire évoquer d'autres étiologies. Il faut rechercher en priorité un MOGAD, un NMOSD, ou une autre maladie auto-immune (21).

Introduction

Les NOI sont une pathologie fréquente en ophtalmologie. Elles représentent un spectre de pathologies au pronostic variable. Une partie de la morbi-mortalité est due à la perte de la fonction visuelle. L'autre partie est associée aux atteintes extra-ophtalmologiques en lien avec l'étiologie. Le traitement doit être précoce, et adapté à l'étiologie (47). Le bilan étiologique représente donc l'un des enjeux majeurs de la prise en charge des NOI. Il nécessite une collaboration entre ophtalmologues, neurologues, et neuroradiologues.

On sait que les principales étiologies sont la SEP et les possible SEP, les MOGAD, les NMOSD (AQP4+ et AQP4-), et les NOI isolées. Elles expliquent la quasi-totalité des NOI (21). Il est légitime de s'interroger sur la fréquence de chaque étiologie. La question peut se poser dans la population générale. Par exemple, à quelle fréquence un ophtalmologiste non spécialisé peut-il être confrontés à un épisode de NOI en lien avec une SEP ? Elle peut également se poser dans une population de NOI. Par exemple, quelle est la proportion des NOI qui est expliquée par une SEP ? Cette question est plus pertinente dans le cadre d'un centre spécialisé amené à prendre en charge un nombre élevé de NOI. D'un point de vue épidémiologique, ces questions correspondent à deux indicateurs de morbidités. Ces indicateurs sont l'incidence des NOI de chaque étiologie dans la population générale, et la prévalence de chaque étiologie dans la population des NOI.

Concernant l'incidence des NOI de chaque étiologie dans la population générale, il n'existe que très peu de données directes dans la littérature actuelle. Il n'existe pas à notre connaissance de revue de la littérature récente sur le sujet.

Concernant la prévalence de chaque étiologie dans la population des NOI, les données de la littérature sont nombreuses, mais d'interprétation difficile. L'ONTT trouvait une prévalence de la SEP de 50% des NOI à 15 ans (48). Cependant les critères d'inclusion de l'ONTT ne comprenaient pas les patients de plus de 46 ans, les NOI bilatérales ou récidivantes, ou les patients présentant des signes d'une maladie générale autre que la SEP. Les résultats ne sont donc pas applicables à l'ensemble des NOI. Notamment, ils ne sont pas applicables aux NOI atypiques. De plus, les inclusions datent de 1988 à 1991. Les anticorps anti-MOG et anti-AQP4 n'étaient pas connus, et les critères diagnostiques de SEP étaient différents (49). De nombreuses études plus récentes fournissent des données intéressantes. En population non asiatique, la prévalence de la SEP serait de 33 à 57% des NOI (21). La prévalence des MOGAD et des NMOSD-AQP4+ serait respectivement de 8% et 4% des NOI (50). Dans les populations asiatiques, la prévalence de la SEP serait de 3 à 16% des NOI (21). La prévalence des MOGAD et des NMOSD-ASP4+ serait respectivement de 20 et 27% des NOI (50). Cependant ces données sont basées essentiellement sur des études rétrospectives. Leur niveau de preuve est limité et les résultats varient en fonction de la méthodologie. Il n'existe que peu d'informations sur la prévalence des autres étiologies. Elles sont rares, et souvent décrites sur des cas isolés ou des petites séries (21).

Au vu de ces considérations, nous proposons une thèse en deux parties. Dans un premier temps, nous faisons un état des lieux des connaissances actuelles. Nous présentons une revue de la

littérature sur la morbidité des NOI de chaque étiologie. L'objectif principal est de déterminer l'incidence des NOI de chaque étiologie dans la population générale. L'objectif secondaire est de déterminer la prévalence de chaque étiologie dans la population des NOI. Des recherches ont été effectuées sur PubMed. La méthodologie systématique est présentée. Les résultats sont détaillés et discutés.

Dans un second temps, nous apportons des données prospectives à la littérature actuelle. Nous présentons une cohorte prospective et multicentrique de NOI dans les Pays de la Loire. L'objectif principal est de déterminer la prévalence de chaque étiologie à 1 an de l'épisode de NOI. L'objectif secondaire est de déterminer le risque de SEP à 1 an chez les patients initialement classés comme NOI isolée et possible SEP.

Partie 1, revue de la littérature : Incidence des névrites optiques de chaque étiologie dans la population générale

1) Prérequis épidémiologiques

1.1) Calcul d'incidence à partir d'études de population

Le calcul direct d'incidence nécessite des études de population : tous les nouveaux cas doivent être recensés dans une population bien définie, pendant une période donnée. On peut ensuite calculer le nombre de nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an.

- $incidence\ des\ NOI\ en\ population\ générale = \frac{nombre\ de\ nouveaux\ cas\ de\ NOI}{nombre\ d'individus\ de\ la\ population * durée\ d'observation}$

L'incidence des NOI de chaque étiologie est théoriquement accessible par les mêmes études de populations. Cependant ces études sont de réalisation difficile. Elles nécessitent un recensement rigoureux sur une large population. Pour certaines étiologies, elles ne permettent d'obtenir qu'un nombre limité de cas. Si le nombre de cas est trop faible, les résultats sont soumis aux fluctuations d'échantillonnage. Cette méthode est adaptée pour calculer l'incidence des NOI de SEP, de MOGAD, et de NMOSD-AQP4+. Elle n'est pas adaptée pour les étiologies rares.

1.2) Calcul d'incidence à partir d'études de cohortes

On peut également calculer l'incidence des NOI de chaque étiologie de manière indirecte. Cela nécessite de connaître la prévalence de chaque étiologie dans la population des NOI. Cette donnée est accessible par des études de cohortes de NOI. Il faut également connaître l'incidence des NOI dans la population générale. On peut ensuite calculer :

- $Incidence\ des\ NOI\ d'une\ étiologie\ dans\ la\ population\ générale = incidence\ des\ NOI\ dans\ la\ population\ générale * prévalence\ de\ l'étiologie\ dans\ la\ population\ des\ NOI$

Cette méthode est une méthode indirecte. Elle donne une alternative aux études de population, avec des limites que nous discuterons en fin de partie. Elle nécessite cependant que l'étiologie soit suffisamment représentée dans les études de cohortes. Si l'étiologie est trop rare, le faible effectif est source de fluctuations d'échantillonnage. Cette méthode peut être appliquée pour calculer l'incidence de NOI de SEP, de MOGAD, et de NMOSD-AQP4+ dans la population générale. Elle n'est pas adaptée pour les étiologies rares.

1.3) Concernant les étiologies rares

Les étiologies rares de NOI ne sont pas suffisamment représentées au sein des études de population et des études de cohortes. Aucune des deux méthodes présentées ci-dessus ne permet donc de calculer l'incidence des NOI des étiologies rares dans la population générale.

Dans cette revue de la littérature, nous proposons une autre approche. Pour chaque étiologie rare, nous étudierons deux paramètres. Premièrement, nous étudierons l'incidence de l'étiologie dans la population générale. Deuxièmement, nous étudierons la prévalence des NOI dans une population de patients atteints. Les limites de cette méthode seront discutées en fin de partie.

1.4) Concernant la prévalence

Dans cette revue, nous étudierons la prévalence « vie-entière ». Cela signifie que le diagnostic étiologique peut être posé à n'importe quel stade du suivi. En pratique, si l'on prend l'exemple de la SEP, la prévalence vie entière regroupe 3 types de NOI :

- Les NOI qui surviennent chez des patients connus pour une SEP ;
- Les NOI qui surviennent chez des patients apparemment sains, et pour lesquels le bilan initial permet de retenir le diagnostic de SEP ;
- Les NOI qui surviennent chez des patients apparemment sains, avec un bilan initial négatif, pour lesquels le diagnostic de SEP est posé au cours du suivi.

Dans cette revue, nous utiliserons le terme de « NOI de SEP » pour désigner l'ensemble de ces 3 groupes. Cette considération est importante lors de l'analyse des données de la littérature. Beaucoup de cohortes de NOI n'incluent pas l'ensemble des trois groupes. Par exemple, certaines cohortes n'incluent pas les NOI survenant des patients déjà suivis pour une SEP au moment de l'épisode. En théorie, elles ne permettent donc pas de calculer la prévalence des NOI de SEP dans la population des NOI.

2) Matériel et méthodes

Une bibliographie a été effectuée sur PubMed au 1^{er} mai 2021. L'objectif principal était d'évaluer l'incidence des NOI de chaque étiologie dans la population générale. Concernant les NOI de SEP, de MOGAD, et de NMOSD-AQP4+, l'incidence était calculée au moyen des méthodes présentées dans les paragraphes 1.1 et 1.2. Concernant les étiologies rares, les recherches étaient orientées selon la méthode décrite dans le paragraphe 1.3. L'objectif secondaire était de déterminer la prévalence de chaque étiologie dans la population des NOI.

Une méthodologie systématique a été adoptée. Plusieurs recherches ont été effectuées, en utilisant le plus souvent des mots clés tels que « optic neuritis », « incidence », ou « epidemiology », associés au nom d'une étiologie, et éventuellement « population based », ou

« cohort ». Pour chaque recherche, une date limite était fixée de façon à obtenir un nombre de résultats significatif. Plus la pathologie était rare, plus la date fixée était lointaine. La date limite de chaque recherche permettait d'obtenir une première série de résultats. Un premier tri était réalisé par lecture de l'ensemble des titres. Ce premier tri permettait d'obtenir une seconde série de résultats, jugés possiblement pertinents. Un deuxième tri était réalisé par lecture des abstracts, éventuellement complétée de la lecture de l'article intégral. Ce deuxième tri permettait d'obtenir une troisième série de résultats. Cette troisième série constituait les articles jugés pertinents pour notre revue de la littérature.

L'Annexe 4 résume l'ensemble des recherches effectuées. A titre d'exemple, pour définir l'incidence des névrites optiques dans la population générale (1^{ère} ligne du tableau), nous avons utilisé les mots clés « optic neuritis », « incidence », et « population based », sans limite d'ancienneté. Cette recherche donnait 101 résultats. Après lecture des 101 titres, nous avons sélectionné 18 articles possiblement pertinents. L'étude des 18 abstracts et/ou articles intégraux a permis de retenir 12 articles pertinents pour notre revue. Ces articles sont référencés dans la dernière colonne du tableau.

La même méthodologie a été appliquée pour 23 recherches différentes. Les articles écrits dans une autre langue que le Français ou l'Anglais ont été exclus. De même, les articles concernant exclusivement des populations pédiatriques ont été exclus.

Les valeurs d'incidence ont été arrondies avec un intervalle de 0.1 /100 000, et de 0.01 /100 000 pour les valeurs inférieures à 0.1 /100 000. Les valeurs de prévalence ont été arrondies avec un intervalle de 1%, ou de 0,1% pour les valeurs inférieures à 1%.

3) Résultats

3.1) Incidence des névrites optiques dans la population générale

Plusieurs études ont trouvé une incidence annuelle des NOI dans la population générale de différents pays caucasiens entre 1.5 et 5.4 pour 100 000 habitants. Ces études montrent un pic d'incidence chez l'adulte jeune, une prédominance féminine constante, de forts arguments pour un gradient nord-sud, et des variations en fonction des saisons (51–59).

Aux Etats Unis, deux études rétrospectives de la Mayo Clinic étudiaient l'incidence des NOI dans le Minnesota. Rodriguez et al. trouvaient une incidence annuelle de 5.1 /100 000 habitants entre 1985 à 1991 (51). Dans une étude de design similaire, Hassan et al. (52) trouvaient une incidence annuelle de 4.0 /100 000 habitants entre 2000 et 2018.

Les valeurs sont comparables en Europe. En Suède, Jin et al. trouvaient une incidence annuelle de 1.5 /100 000 habitants entre 1990 à 1995 (55). Mais l'étude n'incluait pas les patients connus pour une MISNC. De plus, elle avait exclu les patients pour lesquels le bilan initial retrouvait une SEP (soit 68 patients pour 150 NOI incluses). Cela a pour effet de sous-estimer l'incidence des NOI. Au Danemark, Soelberg et al. trouvaient une incidence annuelle de 2.6/100 000 habitants entre 2014 et 2016 (54). Cependant les critères d'inclusion ne comprenaient pas les

patients déjà connus pour une MISNC. Cela a également pour effet de sous-estimer l'incidence des NOI. En Finlande, Siuko et al. (57) trouvaient une incidence annuelle de 3.0 /100 000 habitants entre 2008 et 2012. En Espagne, Martinez trouvait une incidence annuelle de 5.4 /100 000 habitants entre 2008 et 2012. Enfin au Royaume Unis, Braithwaite et al. trouvaient une incidence annuelle de 3.7 /100 000 habitants entre 1997 et 2018 (53).

En mettant de côté les études dont les critères d'inclusion ne comprenaient pas l'ensemble des NOI, on peut retenir une incidence annuelle des NOI dans la population caucasienne de 3.0 à 5.4 /100 000 habitants.

En Corée, Lee et al. trouvaient une incidence annuelle de 1.0 /100 000 habitants entre 2010 et 2016 (60). A Taiwan, Woung et al. trouvaient une incidence annuelle de 33 /100 000 entre 2000 et 2004 (61). Cette valeur ne semble pas cohérente avec les autres données de la littérature. Les données étaient tirées de la base de données du « National Health Insurance program ». L'une des explications proposées par les auteurs serait le surdiagnostic de NOI dans cette base de données. Dans une autre étude Taiwanaise plus récente, Lin et al. trouvaient une incidence annuelle de 4.4 à 5.9 /100 000 habitants entre 2003 et 2014 (62).

L'incidence des NOI dans la population asiatique semble donc relativement comparable à l'incidence des NOI en population caucasienne. Cependant plus de données sont nécessaires pour confirmer ce résultat.

3.2) Incidence des névrites optiques de SEP dans la population générale

3.2.1) A partir des études de population

Quatre études de population permettent de calculer l'incidence des NOI de SEP dans la population générale.

Rodriguez et al. trouvaient une prévalence de SEP de 52% des NOI (81/156) avec un suivi médian de 10 ans (51). L'incidence annuelle des NOI dans la population générale était de 5.1 /100 000. On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 2.7 /100 000 habitants (0.52×5.1). Plus récemment et sur la même population, Hassan et al. trouvaient une prévalence de SEP de 57% des NOI (63/110) avec un suivi médian de 6.5 ans. Les auteurs calculent une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 2.3 /100 000 habitants (52). Cette étude utilisait les critères Mac Donald 2017, plus larges que les anciens critères. Cela explique en partie la prévalence de SEP plus élevée chez Hassan.

Soelberg et al. trouvaient une prévalence de SEP de 39% des NOI (20/51) avec un suivi de 1 an. L'incidence annuelle des NOI dans la population générale était de 2.6 /100 000 habitants (54). On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 1.0 /100 000 habitants (0.39×2.6). Cependant les critères d'inclusion ne comprenaient pas les patients déjà connus pour une SEP au moment de l'épisode de NOI. Cela a pour effet de sous-estimer l'incidence des NOI de SEP.

Martinez et al. trouvaient une prévalence de SEP de 59% des NOI (48/82) avec un suivi de 6 mois à 5 ans. L'incidence annuelle des NOI dans la population générale était de 5.4 /100 000 habitants (59). On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 3.2 /100 000 habitants (0.59×5.4). Cette étude présente l'intérêt de différencier les SEP connues avant l'épisode de NOI (16/48), les SEP diagnostiquées suite au bilan initial (8/48), et les SEP diagnostiquées au cours du suivi (24/48).

Siuko et al. trouvaient une prévalence de SEP de 66% des NOI (121/184) avec un suivi moyen de 7.7 ans. L'incidence annuelle des NOI dans la population générale était de 3.0 /100 000 habitants (57). On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 2.0 /100 000 habitants (0.66×3).

Au total, si l'on exclut les études qui n'incluaient pas l'ensemble des NOI, on peut retenir une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population caucasienne de 2.0 à 3.1 /100 000 habitants.

Dans la population asiatique, une seule étude de population Taiwanaise permet de calculer l'incidence des NOI de SEP dans la population générale. Lin et al. trouvaient une prévalence de SEP de 3% des NOI (321/11923). L'incidence annuelle des NOI dans la population générale était de 4.4 à 5.6 /100 000 habitants (62).

On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population asiatique de 0.1 à 0.2 /100 000 habitants (0.03×4.4 et 0.03×5.6).

3.2.2) A partir des cohortes de névrites optiques

Dans le paragraphe 3.1, nous avons retenu une incidence annuelle des NOI dans la population générale de 3.0 à 5.4 /100 000 habitants. Si l'on connaît la prévalence de la SEP dans la population des NOI, on peut en déduire l'incidence des NOI de SEP dans la population générale. La méthode est expliquée dans le paragraphe 1.2. Depuis 2017, nous avons identifié deux études permettant ce calcul.

Deschamps et al. trouvaient une prévalence de SEP de 62% des NOI (68/110) sur un suivi médian de 16 mois (63). On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 1.9 à 3.3 /100 000 habitants (0.62×3 et 0.62×5.4).

Ducloyer et al. (64) trouvaient une prévalence de SEP de 43% des NOI (28/65 patients) à l'issue du bilan initial. On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 1.3 à 2.3 /100 000 habitants (0.43×3 et 0.43×5.4). L'absence de suivi dans cette étude a pour effet de sous-estimer l'incidence des NOI de SEP.

Les autres études sélectionnées par notre recherche sont plus difficiles d'interprétation. Deux études incluaient des neuropathies optiques non inflammatoires (vasculaires, héréditaires, carencielles, traumatiques...). Elles trouvaient 16 à 24% de SEP parmi les patient inclus (65,66). Ces valeurs correspondent à la prévalence de la SEP dans la population des neuropathies

optiques. Elle est inférieure à la prévalence de la SEP dans la population des NOI. Les autres études trouvaient un risque de développer une SEP de 24 à 80% après une NOI. Mais les critères d'inclusion ne comprenaient pas les NOI suivies pour une SEP au moment de l'épisode. Ils ne permettent donc pas de calculer la prévalence de la SEP dans la population des NOI (67–71).

On peut calculer la prévalence de la SEP dans la population des NOI à partir des données de l'ONTT. La cohorte initiale avait inclus 448 patients. Parmi eux 13% (59/448) étaient initialement classés comme SEP « probable » ou « certaine » d'après les anciens critères diagnostiques (44). Parmi les 87% restant (389/448), le suivi à 15 ans montre un risque de 50% de développer une SEP (48). Cela permet de calculer une prévalence de SEP dans la population des NOI de 57% ($0.13 + 0.50 \times 0.87$). On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 1.7 à 3.1 /100 000 (0.57×3 et 0.57×5.4). Cependant les critères d'inclusion de l'ONTT ne comprenant pas les NOI atypiques. Il est possible que la prévalence de SEP soit plus élevée dans l'ONTT que dans la population globale des NOI.

Au total, cette méthode donne une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population caucasienne de 1.3 à 3.3 /100 000 habitants.

En Asie, la prévalence de SEP dans la population des NOI est moins importante. Au Japon, Ishikawa et al. trouvaient une prévalence de SEP de 3% des NOI lors du bilan initial (15/531) (72). En Thaïlande, Vanikieti et al. trouvaient une prévalence de SEP 2% des NOI (3/171) sans préciser la durée de suivi (73). En Corée, Kim et al. trouvaient une prévalence de SEP de 4% des NOI (4/91) avec un suivi moyen de 3,7 années (74). En Chine, Zhou et al. trouvaient une prévalence de SEP de 3% des NOI (4/128) avec un suivi de 5 ans, mais excluaient les patients pour lequel le diagnostic de SEP était posé suite au diagnostic initial (75). Certaines cohortes chinoises ne différenciaient pas les NOI de SEP et les NOI idiopathiques (76,77). Enfin à Hong Kong, Choy et al. trouvaient une prévalence de SEP de 3% des NOI (1/38) avec un suivi médian de 12 mois (78). On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population générale de 0.1 à 0.2 /100 000 au Japon, en Chine, et à Hong Kong (0.03×3 et 0.03×5.4), 0.1 en Thaïlande (0.02×3 et 0.02×5.4), et 0.1 à 0.2 /100 000 en Corée (0.04×3 et 0.04×5.4).

Au total cette méthode donne une incidence annuelle des NOI de SEP dans la population asiatique de 0.1 à 0.2 /100 000 habitants.

3.3) Prévalence de la SEP dans la population des névrites optiques

Les études de populations citées dans le paragraphe 3.2.1 trouvaient une prévalence de la SEP de 39 à 66% des NOI. Si l'on exclut l'étude de Soelberg qui n'incluait pas les patients connus pour une SEP au moment de l'épisode, on obtient une fourchette de 52 à 66%. Les deux études de cohortes pertinentes citées dans le paragraphe 3.2.2 trouvaient une prévalence de 43% et 62%. La valeur de 43% provient de l'étude de Ducloyer qui ne comprenait pas de suivi après l'épisode de NOI.

Au total, on peut retenir que la prévalence de SEP dans la population des NOI en pays caucasien est de 52 – 66%.

En Asie, toutes les études citées dans les paragraphes 3.2.1 et 3.2.2 concordent pour dire que la prévalence de SEP dans la population des NOI est de 2 à 4%.

3.4) Incidence des névrites optiques de MOGAD et de NMOSD-AQP4+ dans la population générale

3.4.1) A partir des études de population

Deux études de population permettent de calculer l'incidence des NOI de MOGAD et de NMOSD-AQP4+ dans la population générale.

Hassan et al. trouvaient une prévalence de MOGAD et des NMOSD-AQP4+ dans la population des NOI respectivement de 5% (6/110) et 3% (3/110). Les auteurs calculent une incidence annuelle des NOI de MOGAD et de NMOSD-AQP4+ dans la population générale respectivement de 0.2 et 0.1 /100 000 habitants par an (52).

Soelberg et al. trouvaient une prévalence de MOGAD de 4% des NOI (2/51) (54). L'incidence annuelle des NOI dans la population générale était de 2.6 /100 000 habitants. On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de MOGAD dans la population générale de 0.1 /100 000 habitants (0.04 x 2.6). Aucun patient n'était classé NMOSD-AQP4+ (0/51). Les patients déjà connus pour une MISNC au moment de l'épisode de NOI avaient été exclus. Ces valeurs sont donc sous-estimées.

Nous retiendrons une incidence annuelle des NOI de MOGAD et NMOSD-AQP4+ dans la population générale respectivement de 0.2 et 0.1 /100 000 habitants par an, d'après l'étude de Hassan.

Les études de population asiatiques ne permettent pas ce calcul.

3.4.2) A partir des cohortes de névrites optiques

Dans le paragraphe 3.1, nous avons retenu une incidence annuelle des NOI dans la population générale de 3.0 à 5.4 /100 000 habitants. Si l'on connaît la prévalence des MOGAD et des NMOSD-AQP4+ dans la population des NOI, on peut en déduire l'incidence des NOI de MOGAD et NMOSD-AQP4+ dans la population générale. La méthode est expliquée dans le paragraphe 1.2.

La méta analyse de Filippatou et al. (50) regroupait les résultats de 21 cohortes de NOI, soit 1876 patients au total. Chez les patients non asiatiques, la prévalence des MOGAD et des

NMOSD-AQP4+ dans la population des NOI était respectivement de 8% et 4% des NOI. Cependant, l'étude a été conçue pour déterminer la prévalence des MOGAD et des NMOSD-AQP4+ dans la population des NOI « isolées ». Dans cette étude, cela correspond aux NOI dont le diagnostic étiologique n'est pas connu au moment de l'épisode.

Avec cette limite, on peut en déduire une incidence annuelle des NOI de MOGAD et de NMOSD-AQP4+ dans la population caucasienne respectivement de 0.2 à 0.4 /100 000 habitants (0.08 x 3 et 0.08 x 5.4) et 0.1 à 0.2 /100 000 habitants (0.04 x 3 et 0.04 x 5.4).

Chez les patients asiatiques, la méta-analyse trouvait une prévalence des MOGAD et des NMOSD-AQP4+ dans la population des NOI respectivement de 20% et 27%.

On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de MOGAD et de NMOSD-AQP4+ dans la population asiatique respectivement de 0.6 à 1.1 /100 000 habitants (0.2 x 3 et 0.2 x 5.4) et 0.8 à 1.5 /100 000 habitants (0.27 x 3 et 0.27 x 5.4).

3.5) Névrites optiques des autres étiologies

3.5.1) Données issues des études de population et des cohortes de névrites optiques

La prévalence des autres étiologies dans la population des NOI est faible. Ces étiologies sont peu représentées dans les études de cohortes ou de population.

Hassan et al. trouvaient une prévalence de sarcoïdose et de NOI infectieuses dans la population des NOI de 2% chacune (2/110). L'incidence annuelle des NOI dans la population générale était de 3.9 /100 000 habitants (52). On peut en déduire une incidence annuelle des NOI infectieuses et sarcoïdiques dans la population générale de à 0,1 /100 000 habitant (0.02 x 3.9). Cependant le faible effectif est source de fluctuations d'échantillonnage.

Alves et al. (65) trouvaient 3% d'étiologies rares (4/156), dont 2 Behçet, 1 Brucellose, et 1 Syphilis. Mais l'étude incluait des neuropathies optiques inflammatoires et non inflammatoires.

Braithwaite et al. (53) étudiaient l'association des NOI avec les étiologies rares. Ils comparaient un groupe de NOI à un échantillon de patients sains. Ils présentaient le risque relatif de développer chaque maladie en cas de NOI. Mais le lien de causalité entre la maladie et la NOI n'était pas précisé. Les données ne permettent donc pas de calculer la prévalence de chaque étiologie dans la population des NOI.

Vanikieti et al. trouvaient 1% de lupus (2/171) et 1% de syndrome de Goujerot Sjögren (2/171). Au total ils trouvaient 10% (17/171) d'étiologies rares. Les autres étiologies rares étaient : polyarthrite rhumatoïde (1 cas), anticorps anti NMDAR (1 cas), anticorps anti Jo1 (3 cas), anticorps anti-centromères (1 cas), c-ANCA (2 cas), anticorps anti-nucléaires positifs isolés (5 cas). Mais la polyarthrite rhumatoïde et la plupart des anticorps testés ne sont pas des causes classiques de NOI. De plus, aucune information n'est donnée sur le tableau clinique des patients

séropositifs aux différents anticorps. Leur imputabilité dans l'épisode de NOI n'est donc pas certaine (73).

Au total, on peut retenir que la prévalence des causes rares dans la population des NOI est de moins de 5%. Dans le paragraphe 3.1, nous avons retenu une incidence annuelle des NOI dans la population générale de 3.0 à 5.4 /100 000 habitants. On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de cause rare dans la population générale de moins de 0.3 /100 000 habitants (0.05 x 5.4).

Concernant le cas particulier de la maladie de Lyme, Sibony et al. trouvaient une prévalence de maladie de Lyme dans la population des NOI de 0.2% dans une zone endémique (1/440) (79). On peut en déduire une incidence annuelle des NOI de maladie de Lyme dans la population générale en zone endémique de 0.01 /100 000 (0.002 x 3 et 0.002 x5.4).

3.5.2) Autres données sur les étiologies rares

Sarcoïdose :

L'incidence annuelle de la sarcoïdose est variable selon les régions du monde. Elle est de 1/100 000 habitants dans les pays asiatiques. Elle est de 10 /100 000 habitants dans les pays scandinaves et aux Etats Unis. En Europe elle est comprise entre 1 et 10 /100 000 habitants. Il existe une prédominance pour la populations afro-caribéenne (80).

La prévalence de l'atteinte oculaire est de 10-50% (81) ou 18-36% des sarcoïdoses systémiques (82). Les atteintes les plus fréquentes sont les uvéites et les pathologies de surface. La prévalence de la neuro-sarcoïdose est de 5-10% des sarcoïdoses systémiques (81), ou peut-être un peu plus (5-26% (83), 5-16% (22), ou 5-15% (84)). Les NOI concerneraient 5% des sarcoïdoses oculaires, et 33-75% des neuro sarcoïdoses (22,84,85). Il peut s'agir d'une inflammation primitive du nerf optique, ou d'une complication d'un granulome, ou encore d'une péri-névrite secondaire à une inflammation méningée. Des papillites peuvent compliquer un tableau uvéitique. L'atteinte du nerf optique peut également résulter de complications vasculaires, ou d'une hydrocéphalie. Les mécanismes peuvent être intriqués. Dans la majorité des cas le diagnostic de sarcoïdose n'est pas connu lors de l'épisode de NOI. La seule donnée directe sur la prévalence des NOI dans la sarcoïdose systémique est issue d'un article de 1986 cité par Kidd (81). Dans cet article, la prévalence des NOI dans la sarcoïdose était de 0,2% (1/649).

Lupus systémique :

L'incidence annuelle du lupus a fait l'objet de nombreuses études. Les valeurs extrêmes vont de 0,3 à 23 /100 000 habitants (86–92). D'après une revue sur douze études occidentales de moins de 20 ans, l'incidence annuelle du lupus est de 2 à 8 /100 000 habitants (88). C'est la valeur que nous retiendrons. Une revue qui recensait 70 études asiatiques trouvait des résultats

similaires (92). L'incidence est variable en fonction du sexe. Elle est de 1/100 000 chez les hommes et 10 /100 000 chez les femmes (91).

La prévalence de l'atteinte ophtalmologique est d'environ 30% des lupus systémiques. Les pathologies de surface et de rétine sont les plus fréquentes (82,93). La prévalence de l'atteinte neuro-ophtalmologique est de 4% des lupus systémiques (84). La prévalence des NOI serait de 1% des lupus systémiques (84,93). Cependant il faut savoir que les anticorps anti-AQP4 sont sur-représentés chez les patients lupiques (2-5%) (83). Or beaucoup des cas rapportés de NOI dans le lupus systémique étaient antérieurs à la découverte des anticorps anti AQP4. Ce phénomène est possiblement responsable d'un biais de confusion. Certaines de ces NOI pourraient en fait être secondaires à un NMOSD. De même, les complications vasculaires du lupus peuvent entraîner des neuropathies optiques. Il est possible que certaines NOI rapportées dans le lupus soient en fait des neuropathies optiques de mécanisme vasculaire. Pour ces raisons, il se peut que la prévalence des NOI dans le lupus soit surestimée.

Syndrome de Goujerot Sjögren primitif (SGSp) :

Une méta analyse de 2014 trouvait une incidence annuelle du SGSp de 6.9 /100 000 habitants. Elle s'appuyait sur 3 études de population caucasienne (3.9 à 5.3 /100 000 habitants) et 3 études asiatiques (6 à 11.8 /100 000 habitats) (94). L'incidence était significativement plus élevée chez les femmes (12.3 /100 000) que chez les hommes (1.5 /100 000). Le pic était entre 55 et 65 ans. Aux Etats Unis en 2018, l'incidence annuelle du SGSp était de 3.5 /100 000 habitants. Elle était plus importante dans les populations caucasienne et asiatique que dans les populations afro-caribéenne et latino-américaine (95). On peut retenir une incidence annuelle du SGSp dans la population caucasienne de 3.5 à 5.3 /100 000 habitants.

L'atteinte ophtalmologique comprend un syndrome sec dans 90% des cas (82). La prévalence des atteintes ophtalmologiques extra glandulaires est de plus de 30% des SGSp. Parmi les patients présentant une atteinte ophtalmologique extra glandulaires, 13% ont un risque de séquelles visuelles importantes (96). La prévalence de l'atteinte neurologique est de 8.5 à 67% des SGSp en fonction des études. Les NOI représenteraient 17% des complications neurologiques (97). Akpek trouvait une prévalence de NOI de 2% des SGSp (3/163). Massara trouvait une prévalence de NOI de 1% des SGSp (4/424) (96,98). Au total, on peut retenir une prévalence de NOI de 1-2% des SGSp.

Granulomatose avec polyangéite (GPA), anciennement maladie de Wegener :

L'incidence annuelle des vascularites à ANCA varie de 1.2 à 3.3 /100 000 habitants. Elle est en augmentation. Parmi elles, la GPA prédomine dans les pays occidentaux, alors que la micropolyangéite prédomine en Asie. Une trentaine d'études du monde entier trouvaient une incidence annuelle de la GPA comprise entre 0.1 et 1.3 /100 000 habitant (99,100).

La prévalence de l'atteinte ophtalmologique varie de 26 à 60% des GPA (82,101,102). Elle met en jeu des mécanismes vasculaires, inflammatoires, et compressifs par granulome. Les atteintes les plus fréquentes sont les sclérites et les inflammations orbitaires. Seuls une vingtaine de cas de NOI bien documentés ont été publiés. Ils ne permettant pas d'affirmer le mécanisme

physiopathologique impliqué (25). Parmi les GPA avec une atteinte ophtalmologique, 17% présenteraient une baisse d'acuité visuelle en lien avec une atrophie optique (103). La prévalence des NOI a été rapportée de 0.3% (1/343) (104) à 2% (3/140) des GPA (102).

Des cas de NOI sont également rapportés en lien avec d'autres vascularites, notamment la périartérite noueuse, la micropolyangéite, et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite, anciennement maladie de Churg et Strauss. Ces vascularites sont plus rares en Europe. La prévalence des NOI chez les patients atteints est plus difficile à évaluer.

Behçet :

L'incidence annuelle de la maladie de Behçet varie entre 0.2 et 1.0 /100 000 habitants dans 7 pays occidentaux (105,106). Une étude Polonaise trouvait une incidence annuelle de 0.05 /100 000 habitants. Ces valeurs plus faibles peuvent s'expliquer par un biais de recrutement car seules les maladies de Behçet hospitalisées étaient incluses (105). En Corée l'incidence annuelle est de 4.0 /100 000 habitants (105,106).

La prévalence des NOI est de 3% (1/32), 2% (1/50), 1% (2/200), et 0,6% (1/164) des maladies de Behçet d'après 4 études citées par Kidd. Khanfir cite 7 autres études qui trouvaient une prévalence de NOI de 0.2 à 9% des maladies de Behçet (107). Cependant l'étude qui trouvait 9% n'avait pas inclus l'ensemble des maladies de Behçet dans sa population, mais uniquement des neuro-Behçet. Une autre étude trouvait 5%. Elle avait mêlé des neuropathies optiques inflammatoires et non inflammatoires dans le calcul de sa prévalence. Les données exposées permettent de recalculer une prévalence de NOI de 1% des maladies de Behçet (4/376). Les autres études donnent une prévalence de NOI de 0.2 à 2% des maladies de Behçet. Ces valeurs sont concordantes avec les valeurs de Kidd, si l'on exclut l'étude de plus faible effectif.

Maladie de Lyme (ou Borréliose) :

L'incidence annuelle de la maladie de Lyme est en augmentation pour des raisons climatiques et écologiques (108,109). Aux Etats unis, elle variait de 6.7 et 9.8 /100 000 habitants entre 2004 et 2013. Les variations en fonction des états s'étendent de 0 à 107 /100 000 (110). En Europe, la maladie prédomine dans les pays scandinaves et en Europe centrale. L'incidence annuelle dans les zones endémiques est de plus de 100 /100 000 habitants (111). Les chiffres maximums rapportés par l'assurance maladie en Allemagne vont jusqu'à 261 /100 000 habitants. Cependant ces chiffres sont discordants avec d'autres études allemandes de la même période qui trouvaient des valeurs 7 fois moins importantes (112). En Belgique, une étude récente trouvait 98 /100 000 habitants (113). Il n'existe que très peu d'informations sur la présence de la maladie de Lyme dans les autres parties du monde. Au total, on peut retenir une incidence de la maladie de Lyme de 100 /100 000 dans les zones endémiques, et quasi nulle dans les zones à faible risque.

D'après une méta-analyse, la prévalence de la neuro-borréliose est de 2.4% des maladies de Lyme. Cette méta-analyse en déduit une incidence annuelle de la neuro-borréliose de 2.4/100 000 habitants. Mais d'autres études trouvaient une prévalence de neuro-borréliose jusqu'à 12-16% des maladies de Lyme. Cela impliquerait une incidence annuelle de neuro-borréliose

jusqu'à 60 /100 000 dans les zones endémiques (29). L'atteinte des nerfs optique peut s'intégrer dans le tableau classique de neurorétinite. Il peut également exister une véritable NOI sans atteinte rétinienne. Cependant ces cas sont rares et l'imputabilité de la *Borrelia* est difficile à affirmer. En effet, la prévalence des séropositifs asymptomatiques est élevée dans les zones endémiques. Une cohorte de NOI aux Etats Unis trouvait 6.4% de patients séropositifs à la *Borrelia* (28/440). Parmi les 28 patients séropositifs, un seul répondait aux critères de NOI « fortement associée » à la maladie de Lyme (79). Le même article avait repris les cas de NOI attribués à la maladie de Lyme publiés auparavant. Parmi les 30 cas, seuls 4 répondaient aux critères de forte association. Depuis, il n'existe à notre connaissance aucune donnée sur la prévalence des NOI dans la maladie de Lyme. Certaines études suggèrent cependant que les NOI pourraient être sous-diagnostiquées dans la maladie de Lyme. Par exemple, il semble que 27% des neuro-borrélioses présentent des altérations des PEV s'ils sont réalisés de façon systématique (114,115).

Syphilis :

L'incidence annuelle de la syphilis est en augmentation depuis plusieurs années. Aux Etats Unis elle était de 9.5 /100 000 habitants en 2017. Au minimum, elle était de 2.1 /100 000 habitants en 2000. La majorité des cas (88%) était diagnostiquée chez des hommes. Et 58% des cas étaient diagnostiqués chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (116). Dans la population des 15-49 ans, l'incidence annuelle est de 160 à 170 /100 000 (117). En Europe, l'incidence annuelle en 2013 était de 1.6 /100 000 chez les femmes, et 8.4 /100 000 chez les hommes (118). Nous retiendrons la valeur la plus récente de 9.5 /100 000 habitants dans la population générale.

La syphilis oculaire est souvent considérée comme appartenant au spectre de la neurosyphilis. Elle peut cependant survenir en l'absence d'atteinte neurologique, et à tous les stades de la maladie (84,117). Elle se manifeste essentiellement par des atteintes uvéitiques et neuro-ophtalmologiques (119). Sa prévalence est de 2 à 10% de l'ensemble des syphilis (117,120–122). L'implication du nerf optique peut correspondre à une NOI, une papillite secondaire à un tableau uvéitique, ou une neurorétinite. Elle concernerait 11 à 27% des syphilis oculaires. Une étude récente différenciait les différents mécanismes (123). Elle trouvait une prévalence des NOI de 8% des syphilis (7/93). Cependant, elle trouvait également une prévalence de la syphilis oculaire de 25% des syphilis (23/93). Cette valeur est plus élevée que les autres données de la littérature. Il est possible qu'un biais de recrutement ait conduit à une surreprésentation des syphilis oculaires dans l'étude. La prévalence des NOI pourrait donc être surestimée. Cependant, ces données constituent à notre connaissance les seules données sur un groupe significatif de patients syphilitiques.

Maladie des griffes de chat (ou Bartonellose) :

L'incidence annuelle de la maladie des griffes de chat a fait l'objet de peu d'études. Les seules revues de la littérature récentes trouvaient 4.7 /100 000 personnes de moins de 65 ans aux Etats Unis (30,124). Les autres données sont en nombres de nouveaux cas par an, avec des valeurs de 22 000 cas par an aux Etats Unis (125), et 2000 cas par an au Pays Bas (126).

L'atteinte ophtalmologique touche approximativement 5 à 10% des maladies des griffes du chat (30). Elle inclue principalement des atteintes uvéitiques, neurorétinites, et plus rarement des complications vasculaires. La prévalence de la neurorétinite est de 1 à 2% des bartonelloses (127,128). Des cas de NOI ont été rapportés (129). Mais dans beaucoup d'études, les NOI ne sont pas différenciées des papillites uvéitiques et des neurorétinites. Une étude de grand effectif trouvait une prévalence de l'œdème papillaire de 88% (94/107) des bartonelloses oculaires. Parmi les patients qui présentaient un œdème papillaire, 64% présentaient également des signes de neurorétinite, et 15% supplémentaires développaient une neurorétinite secondairement (130). Les NOI étaient définies par la présence d'un DPAR. La prévalence des NOI était de 33% des bartonelloses oculaires (34/104). La prévalence de l'atteinte oculaire était de 4.4% de l'ensemble des bartonelloses (141/3222). On peut en déduire une prévalence des NOI de 1.5% de l'ensemble des bartonelloses (0.33×4.4). Cependant, l'étude était rétrospective, et 40% des bartonelloses oculaires avaient été exclues avant le recensement des NOI. L'extrapolation de ces résultats présente donc un biais. Une plus petite série trouvait 1 cas de NOI sur 40 bartonelloses (3%) (131). Le faible effectif limite l'interprétation du résultat. Au total, on peut retenir une prévalence des NOI de 1 à 2% des bartonelloses. La difficulté du diagnostic différentiel avec les neurorétinites et papillites uvéitiques est probablement à l'origine d'une surestimation de ce résultat.

Tuberculose :

L'incidence annuelle de la tuberculose varie en fonction du niveau de développement des pays. Elle est inférieure à 10/100 000 dans les pays développés. Dans certains pays africains et asiatiques, elle est supérieure à 500 /100 000 (132). Dans les pays développés, elle touche principalement les adultes (90%), les hommes (65%), et les familles de migrants. L'incidence diminue entre 1 et 2% par an depuis une vingtaine d'année. D'après une revue de 2019, la dernière incidence annuelle reportée aux Etats Unis était de 2.8 /100 000 habitants en 2017 (133).

La tuberculose oculaire implique quasi-exclusivement des tableaux uvéitiques. L'atteinte du nerf optique est associée à une uvéite dans 90% des cas et correspond le plus souvent à une papillite, une neurorétinite, ou un granulome du nerf optique (134). Les NOI sont plus rares. Les grandes séries trouvaient une prévalence de la tuberculose oculaire de 3.8% (34/885), 1% (23/2130), et 1.4% (147/10 524) de l'ensemble des tuberculoses (135–137). Les mêmes séries trouvaient une prévalence des NOI de 0.1% (1/885), 0.04% (1/2130), et 0.01% (1/10 524). Les dernières valeurs sont issues d'une série datant de 1967. Si on considère les deux séries plus récentes, on peut retenir une prévalence des NOI de 0.04 à 0.1% des tuberculoses.

Zona ophtalmique :

L'incidence annuelle du zona est de 3.0 à 4.5 / 1000 habitants (138–140). Le pic d'incidence est après 65 ans. La prévalence du zona ophtalmique est de 8-20% de l'ensemble des zona (139,141,142). L'incidence annuelle du zona ophtalmique a été directement mesurée à 30.1 /100 000 (138). Une étude Américaine qui analysait des sous-groupes de population trouvait des valeurs comparables (142). Elle trouvait 4.8 /100 000 chez les enfants et 131 /100 000 chez

les plus de 80 ans, 33 /100 000 chez les hommes et 44.5 /100 000 chez les femmes, et entre 30 et 43 /100 000 en fonction de l'origine ethnique. L'étude ne donne pas les résultats dans la population générale, mais la population caucasienne était largement prédominante. L'incidence annuelle du zona ophtalmique dans la population caucasienne était de 43 /100 000 habitants. Au vu de ces données, on peut retenir une incidence annuelle du zona ophtalmique de 30 à 43 /100 000 habitants.

Les complications du zona ophtalmiques peuvent toucher toutes les structures de l'œil et ses annexes. Elles surviennent dans 50% des zones ophtalmiques. L'atteinte des nerfs optiques est fréquente lors des rétinites virales. Mais les NOI sans atteintes rétiniennes sont rares (143). Leur prévalence est de 0.04% des zona ophtalmiques (sur 1356 patients), d'après un article de 1993 (35,140,144). D'autres séries plus récentes trouvent une prévalence des NOI de plus élevées à 2% (1/51) et 11% (2/18) des zones ophtalmiques (134,145). Mais leur faible effectif rend ces résultats moins fiables.

4) Résumé

Tableau 1 : Incidence des NOI des principales étiologies dans la population générale, en population caucasienne

| | Nombre de cas pour 100 000 habitants par an |
|--|---|
| NOI toute cause | 3.0 – 5.4 |
| NOI de SEP | 2.0 – 3.1 |
| NOI de MOGAD | 0.2 |
| NOI de NMOSD-AQP4+ | 0.1 |
| NOI d'autres étiologies | < 0.3 |
| NOI de maladie de Lyme (en zone endémique) | 0.01 |

Tableau 2 : Prévalence des principales étiologies dans la population des NOI, en population caucasienne

| | Prévalence dans la population des NOI |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| SEP | 52 – 66% |
| MOGAD | 8% |
| NMOSD-AQP4+ | 4% |
| Etiologies rares | < 5% |
| Maladie de Lyme (en zone endémique) | 0.2% |

Tableau 3 : Incidence des étiologie rares dans la population générale, et prévalence des NOI dans la population des patients atteints

| | Incidence dans la population générale /100 000 habitants par an | Prévalence des NOI dans la population des patients atteints |
|---|---|---|
| Sarcoïdose | 1.0 – 10 | 0.2% |
| LES | 2.0 – 8.0 | 1% |
| SGS | 3.5 – 5.3 | 1 – 2% |
| GPA | 0.1 – 1.3 | 0.3 – 2% |
| Behçet | 0.2 – 1.0 | 0.2 – 2% |
| Lyme | 0 – 100* | NA |
| Syphilis | 9.5 | 8% |
| Griffes de chat | 4.7 | 1 – 2% |
| Tuberculose | 2.8 | 0.04 – 0.1% |
| Zona ophtalmique | 30 – 43 | 0.04% |
| * En fonction du niveau d'endémie de la zone géographique | | |

5) Discussion

5.1) Objectif principal : Incidence des névrites optiques de chaque étiologie dans la population générale

Nous avons déterminé l'incidence des NOI de SEP, de MOGAD, et de NMOSD-AQP4+ par deux méthodes différentes. La première méthode est une méthode directe au moyen d'études de population. Seules les valeurs intrinsèques de chaque étude sont utilisées. La deuxième méthode est une méthode indirecte, au moyen d'études de cohortes. Elle nécessite de déterminer au préalable l'incidence des NOI dans la population générale. Cette détermination est faite à partir des données de la littérature dans le paragraphe 3.1. Le fait de croiser les résultats d'une étude de cohorte avec des valeurs issues d'une revue de la littérature entraîne la multiplicité des biais. Pour cette raison, la méthode directe donne en théorie des résultats plus robustes.

Dans le cas de la SEP, la méthode directe (paragraphe 3.2.1) se base sur des études plus nombreuses, avec dans l'ensemble un plus grand effectif, et un suivi plus long, que la méthode indirecte (paragraphe 3.2.2). La méthode directe est donc d'autant plus fiable. Cependant, les résultats obtenus par les deux méthodes sont comparables. Le nombre de nouveaux cas de NOI de SEP pour 100 000 habitants par an en population caucasienne est de 2.0 à 3.1 d'après la méthode directe, et 1.3 à 3.3 d'après la méthode indirecte. Ces résultats confirment la pertinence de l'approximation par la méthode indirecte.

Dans le cas des MOGAD et des NMOSD-AQP4+, la méthode directe (paragraphe 3.4.1) s'appuie essentiellement sur une étude. Au contraire, la méthode indirecte (paragraphe 3.4.2) s'appuie sur une méta-analyse bien menée, et de forte puissance. La méthode directe trouve un

nombre de nouveaux cas de NOI de MOGAD et de NMOSD-AQP4+ pour 100 000 habitants par an en population caucasienne, respectivement de 0.2 et 0.1. La méthode indirecte trouve respectivement 0.2 à 0.4, et 0.1 à 0.2. Les résultats sont comparables. Ils confirment l'ordre de grandeur.

Nous avons exclu le groupe des NMOSD-AQP4- de notre revue. Comme indiqué en préambule, ce groupe est d'analyse difficile. En particulier, un grand nombre de patients répondent à la double définition de MOGAD, et NMOSD-AQP4-. Les données disponibles sur les NMOSD-AQP4- sont antérieures à la découverte des anticorps anti-MOG. L'analyse de ces données n'est plus pertinente au vu des connaissances actuelles.

Concernant les étiologies rares, nous présentons les premières données chiffrées exhaustives sur la morbidité des NOI d'étiologie rare dans la population générale. La méthode que nous proposons ne permet pas de calculer l'incidence des NOI de chaque étiologie dans la population générale. Elle ne tient pas compte du délai d'apparition des NOI dans l'évolution de la maladie. Elle ne tient pas compte non plus du nombre de récurrences. Malgré ces limites, cette méthode permet d'apprécier la fréquence de survenue des NOI d'étiologies rares dans la population générale.

Nos résultats confirment que la prévalence individuelle de chaque étiologie est négligeable. Cependant la prévalence cumulée des étiologies rares représente une part significative des NOI. D'autre part, la prévalence des NOI dans la population des patients suivis pour une maladie auto-immune ou infectieuse, est faible mais non négligeable. Cela souligne l'importance d'une bonne collaboration entre les ophtalmologistes, et les autres spécialistes du domaine de la médecine interne. Ces spécialistes seront régulièrement confrontés à des NOI chez les patients suivis pour une connectivite, une vascularite, une granulomatose, ou une maladie infectieuse.

Notre étude présente bien sûr des limites. Notamment, les recherches ont été effectuées par un seul lecteur. D'autre part, une limite d'ancienneté a été fixée arbitrairement pour chaque recherche. Enfin, comme dans toute revue de la littérature, la sélection des mots clés peut être discutée. Pour ces trois raisons, il est possible que certains articles pertinents n'aient pas été sélectionnés. Cependant, nous avons adopté une méthodologie systématique. Chaque recherche était suffisamment large pour permettre l'identification de plusieurs articles pertinents. Ces articles étaient la plupart du temps cohérents entre eux. Les différences des résultats ont été discutées à chaque fois que possible. Au total plus de 1500 articles ont été passés en revue. Tous ces éléments ont pour but de limiter les biais.

5.2) Objectif secondaire : Prévalence de chaque étiologie dans la population des névrites optiques

Notre revue fournit des données exhaustives sur la prévalence de chaque étiologie au sein des NOI. L'interprétation des données de la littérature est difficile. Les données sur la SEP sont les plus nombreuses. Mais les résultats sont variables d'une étude à l'autre. Les durées de suivi sont différentes. Les critères diagnostiques sont variables en fonction de l'époque. Beaucoup

d'études sont antérieures à la découverte des anticorps anti-MOG et anti-AQP4. Concernant les MOGAD et les NMOSD-AQP4+, la méta-analyse de 2020 simplifie l'analyse. Mais elle se base quasi-exclusivement sur des études rétrospectives. Concernant les étiologies rares, les données de la littérature ne permettent pas d'obtenir une prévalence précise.

Les NOI idiopathiques représentent la part des NOI qui ne sont pas dues à une SEP, un MOGAD, un NMOSD, ou l'une des étiologies rares. Nous les avons volontairement exclues de notre revue. Peu d'études donnent des informations directes sur la prévalence des NOI idiopathiques. Celle-ci dépend en grande partie de la durée du suivi. Elle est calculable à partir de la prévalence des autres étiologies.

Nous avons fait le choix d'étudier la prévalence vie-entière de chaque étiologie. Cette prévalence a été définie dans une population constituée de l'ensemble des NOI. Le diagnostic étiologique a pu être posé avant, ou après l'épisode de NOI. On peut conclure que la SEP explique 52 à 66% de l'ensemble des NOI. Cette information est intéressante d'un point de vue épidémiologique. C'était l'objet de notre revue de la littérature. Cependant, elle n'est pas adaptée à la pratique clinique.

En pratique clinique, la question qui se pose souvent est celle du pronostic neurologique des NOI pour lesquelles l'étiologie n'est pas connue lors de l'épisode. Devant un patient présentant une NOI d'étiologie indéterminée, quelle est la probabilité que le bilan initial trouve une MISNC ? Et quelle est la probabilité que le patient présente une MISNC au cours du suivi ? Et si le bilan initial s'avère négatif, quel est le risque que l'évolution se fasse vers une MISNC ? Peut-on déterminer des facteurs de risque de développer une MISNC après une NOI ?

A l'issue de notre revue de la littérature, ces questions restent non répondues. Nous nous proposons d'y répondre en deuxième partie. Pour cela, nous présentons une cohorte prospective de NOI dont l'étiologie n'était pas connue au moment de l'épisode.

Partie 2, étude de cohorte : Diagnostic étiologique des névrites optiques à 1 an

1) Matériel et méthodes

Nous avons inclus de manière prospective tous les patients pris en charge pour une NOI en phase aiguë, entre décembre 2017 et décembre 2018, dans les services d'ophtalmologie des hôpitaux des Pays de la Loire. Les 8 centres participant étaient les hôpitaux de Angers (CHU), Challans (CH), Cholet (CH), La Roche sur Yon (CHD), Laval (CH), Le Mans (CHR), Nantes (CHU), Saint Nazaire (CH). Les critères de pré-inclusion étaient : baisse d'acuité visuelle aiguë suspecte de NOI, chez un patient majeur, avec consentement oral donnée après information orale et écrite. Les critères d'exclusion étaient : remise en question du diagnostic de NOI à l'issue du bilan initial. Le diagnostic de NOI était confirmé sur avis d'experts.

Les données cliniques étaient collectées de façon prospective à J0 (âge, sexe, antécédents neurologiques, latéralité, douleurs, acuité visuelle, déficit moyen du champ visuel, œdème papillaire) et à M2 (acuité visuelle, déficit moyen du champ visuel, réponse au traitement, données du bilan initial, diagnostic étiologique retenu). L'acuité visuelle était exprimée en Log MAR. Les valeurs suivantes ont été utilisées en cas d'acuité visuelle non chiffrable : absence de perception lumineuse = 2,6 ; perception lumineuse = 2,3 ; voit bouger la main = 2,0 ; compte les doigts à 1m = 1,7. La réponse au traitement par corticoïdes a été évaluée sur l'acuité visuelle et classée comme suit : aucune (pas d'amélioration de l'acuité visuelle), incomplète (acuité visuelle moins bonne que 0,1 Log MAR), presque complète (acuité visuelle entre 0 et 0,1) et complète (acuité visuelle = 0).

Le bilan initial comprenait un bilan biologique de routine (NFS, ionogramme, calcémie, créatinine, transaminases, gamma-GT, CRP, EPP, ECA, AAN, ANCA, sérologies Lyme, syphilis, et griffes de chat, quantiféron) systématiquement associé à la recherche des anticorps anti-MOG et anti-AQP4. Les anticorps anti-MOG étaient recherchés à la phase aiguë dans le sérum des patients en utilisant une méthode de présentation antigénique par des cellules vivantes au laboratoire BIOMNIS à Lyon.

Une IRM cérébrale et des voies optiques était systématiquement réalisée. Toutes les images ont été relues en aveugle par 2 radiologues (un interne et un sénior). Les NOI étaient classées en fonction des critères suivants : œdème papillaire radiologique, hypersignal T2, prise de contraste au gadolinium, inflammation des tissus péri nerveux, étendue de l'atteinte de la portion pré chiasmatique, localisation de l'atteinte (orbitaire, canalaire, intra crânienne, chiasmatique, tractus optiques).

Les patients étaient systématiquement adressés à un neurologue. Celui-ci était libre de compléter le bilan par une IRM médullaire et/ou une ponction lombaire à la recherche de BOC en fonction des éléments cliniques et radiologiques.

Une visite de contrôle était prévue à M2 avec les résultats du bilan initial. L'inclusion définitive était réalisée lors de cette consultation si le diagnostic de NOI était retenu. Les résultats préliminaires de cette étude ont été publiés pour évaluer la prévalence des anticorps anti-MOG dans la population des NOI (64).

En 2020, nous nous sommes intéressés au diagnostic étiologique des patients pour lesquels l'étiologie n'était pas connue lors de l'épisode initial. Les données à 1 an ont été recueillies de manière rétrospective conjointement avec un neurologue (nouvel évènement inflammatoire clinique, nouveaux hypersignaux inflammatoires à l'IRM cérébrale et médullaire avec ou sans prise de contraste, présence de BOC sur au moins l'une des ponctions lombaires réalisées, positivité des anticorps anti-MOG ou des anticorps anti-AQP4 sur au moins l'un des dosages réalisés, autre élément d'orientation diagnostique pertinent). En cas d'absence de données à 1 an de l'inclusion, les premières données disponibles après cette date ont été utilisées. Les patients perdus de vue étaient systématiquement recontactés. En cas de suivi neurologique dans un autre centre et avec leur accord, les données étaient recueillies dans les comptes-rendus médicaux. En l'absence de suivi neurologique, il leur était systématiquement proposé de réaliser une IRM cérébrale, puis une consultation de neurologie. En cas de refus, le diagnostic étiologique retenu à 1 an était considéré comme identique au diagnostic étiologique initial.

Pour chaque patient, le diagnostic étiologique a été attribué à M2 et à 1 an conjointement avec un neurologue, selon les critères suivants :

- SEP : patient répondant aux critères de Mac Donald révisés en 2017 (2).
- MOGAD : patient présentant une positivité des anticorps anti-MOG.
- NMOSD : patient présentant une positivité des anticorps anti-AQP4 (NMOSD-AQP4+), ou ayant présenté un évènement neurologique spécifique défini par les critères de Wingerchuk de 2015 (11) autre que la NOI ayant motivé l'inclusion (NMOSD-AQP4-), et ne répondant pas aux critères des MOGAD.
- Possible SEP : patient présentant au moins 1 hypersignal évocateur de SEP (2) à l'IRM cérébrale et/ou médullaire, et/ou ou à la présence de BOC dans le LCR, et ne répondant pas aux critères de SEP, NMOSD, ou MOGAD.
- CRION : patient ayant présenté au moins 1 épisode de NOI autre que celui ayant motivé l'inclusion, et ne répondant pas aux critères de SEP, NMOSD, MOGAD, ou possible SEP.
- Autre diagnostic : toute autre pathologie systémique mise en évidence au cours du bilan et permettant d'expliquer l'épisode de NOI.
- NOI isolée : patient ne répondant pas aux critères des autres groupes.

Concernant les tests statistiques, les moyennes des variables quantitatives ont été comparées à l'aide du test de Mann Whitney, et les proportions des variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test exact de Fisher.

L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP) Ile de France 2 (projet de recherche n°2017-10-09 RIPH 3), et a été conduite en accord avec la déclaration d'Helsinki. Tous les patients ont reçu une information orale et écrite, et ont donné leur accord oral à la participation à l'étude.

2) Résultats

Soixante-quatorze patients ont été pré-inclus pour un épisode de NOI. Parmi eux, 10 patients ont été exclus parce qu'ils présentaient déjà une MISNC au moment de l'épisode (8 SEP et 2 MOGAD). Six patients ont été exclus pour révision du diagnostic de NOI : baisse de vision fonctionnelle (2), neuropathie optique ischémique antérieure aiguë (2), infiltration tumorale du nerf optique (1), décollement postérieur du vitré (1). Trois patients ont été exclus par manque de données : perdu de vue avant l'issue du bilan initial (1), dosage anticorps anti-MOG et/ou anti-AQP4 manquant (2). Les données de cinquante-cinq patients ont été finalement analysées : 7 à Angers, 3 à La Roche sur Yon, 10 au Mans, 34 à Nantes et 1 à St Nazaire. Leurs caractéristiques cliniques sont présentées dans le Tableau 1.

Parmi les patients inclus, 20% (11/55) présentaient des antécédents d'évènements inflammatoires isolés sans qu'un diagnostic neurologique n'ait été retenu. Parmi eux, 6 patients avaient déjà présenté une NOI, soit 11% des patients inclus (6/55).

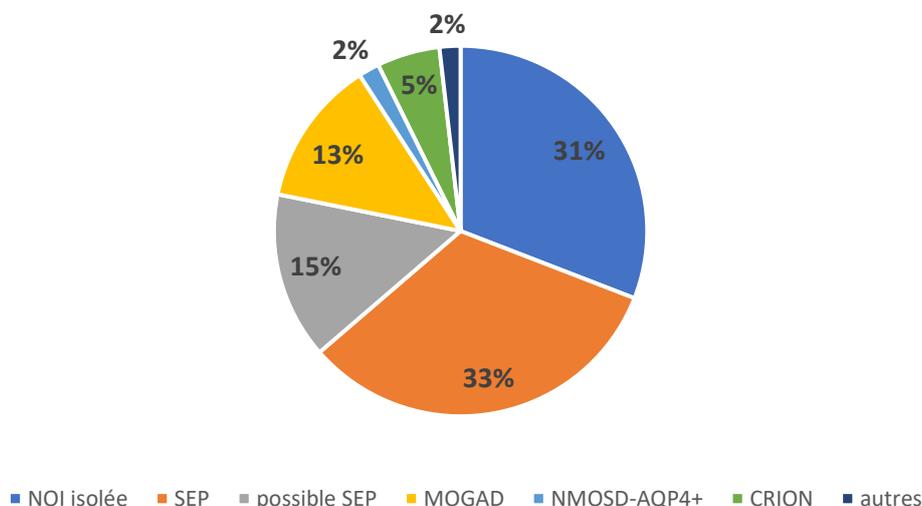
Tableau 1 : Profil clinique des patients inclus par centre

| | Angers | La Roche sur Yon | Le Mans | Nantes | Saint-Nazaire | Total |
|---|---------------|-------------------------|----------------|---------------|----------------------|--------------|
| Nombre de patients | 7 | 3 | 10 | 34 | 1 | 55 |
| Age moyen | 40 (22-63) | 43 (25-64) | 33 (19-59) | 35 (18-63) | 56 | 36 (18-64) |
| Nombre d'hommes | 2 (29%) | 1 (33%) | 5 (50%) | 10 (29%) | 1 | 19 (35%) |
| Antécédent de NOI | 1 (14%) | 1 (33%) | 0 | 4 (12%) | 0 | 6 (11%) |
| Antécédent d'évènement neurologique transitoire* | 1 (14%) | 2 (66%) | 0 | 8 (24%) | 0 | 11 (20%) |
| *NOI (6), encéphalite (1), myélite (2), paraparésie sans lésion médullaire objectivée (1), paresthésies (1) | | | | | | |

2.1) Diagnostic initial

La prévalence de chaque étiologie dans la cohorte à l'issue du bilan initial était de 33% pour la SEP (18/55), 15% pour les possible SEP (8/55), 13% pour les MOGAD (7/55), 2% pour les NMOSD-AQP4+ (1/55), 5% pour les CRION (3/55), 31% pour les NOI isolées (17/55), et 2% pour les autres diagnostics (1/55). Le patient classé dans les « autres diagnostics » présentait un neuro-Behçet d'après une RCP spécialisée.

Graphique 1 : Prévalence de chaque étiologie dans la cohorte à l'issu du bilan initial



2.2) Diagnostic à 1 an

Parmi les 55 patients, 8 patients (13%) n'avaient eu aucun suivi neurologique (6 NOI isolées, et 2 possible SEP). Parmi eux, 5 patients ont refusé de participer à la suite de l'étude (4 NOI isolées, et 1 possible SEP). En accord avec le protocole de l'étude, leur diagnostic à 1 an n'a pas été modifié par rapport au diagnostic initial.

La prévalence de chaque étiologie dans la cohorte à 1 an était de 42% pour la SEP (23/55), 11% pour les possible SEP (6/55), 13% pour les MOGAD (7/55), 2% pour les NMOSD-AQP4+ (1/55), 5% pour les CRION (3/55), 22% pour les NOI isolées (12/55), et 5% pour les autres diagnostics (3/55).

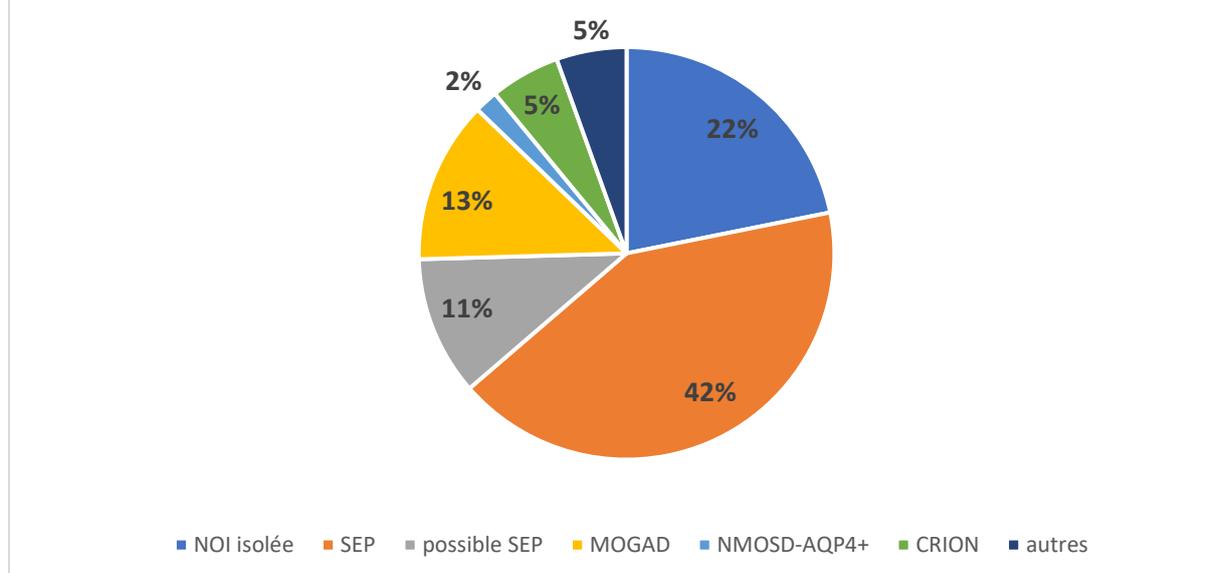
Parmi les 3 « autres diagnostics », un patient était classé neuro-Behçet depuis le bilan initial. Son diagnostic n'a pas été révisé. Un patient était diagnostiqué maladie de Lyme par une RCP spécialisée, sur un faisceau d'arguments. Ces arguments comprenaient notamment la sérologie Lyme fortement positive, les antécédents rapportés de pique de tiques, la poursuite de la progression jusqu'à l'instauration d'un traitement antibiotique, et l'exclusion des diagnostics différentiels. Enfin chez un patient, l'évolution a montré une très probable origine fonctionnelle à la baisse de vision. Ce patient présentait des drusens papillaires. Le diagnostic initial de NOI avait été retenu devant une baisse d'acuité visuelle aigüe associée à un DPAR. Il existait un hypersignal du nerf optique à l'IRM sans prise de contraste. Le diagnostic de NOI a été révisé par une RCP spécialisée sur un faisceau d'arguments. Ces arguments comprenaient la survenue de nombreuses récurrences de cinétique atypique. La mise en évidence d'un antécédent de neuropathie d'une autre nature expliquait le DPAR ainsi que l'hypersignal du nerf optique à l'IRM.

Le profil clinique des patients de chaque étiologie est présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Profil clinique des patients en fonction de l'étiologie

| | SEP | Possible SEP | NOI isolée | MOG | NMOSD-AQP4+ | CRION | Autres |
|---|----------------|---------------------|-------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------|
| Nombre de patients | 18 | 8 | 17 | 7 | 1 | 3 | 1 |
| Age au premier épisode de NOI | 33,8 | 34,8 | 34,8 | 37,4 | 64 | 46,3 | 33 |
| Sexe masculin | 17% (3/18) | 50% (4/8) | 41% (7/17) | 71% (5/7) | 0% | 0% | 0% |
| Antécédent neurologique (y compris NOI) | 28% (5/18) | 0% | 0% | 14% (1/7) | 100% (1/1) | 100% (3/3) | 100% (1/1) |
| Antécédent de NOI | 11% (2/18) | 0% | 0% | 14% (1/7) | 0 | 100% (3/3) | 0% |
| Bilatéralité | 6% (1/18) | 0% | 0% | 57% (4/7) | 100% (1/1) | 33% (1/1) | 0% |
| Douleur | 61% (11/18) | 75% (6/8) | 65% (11/17) | 100% (7/7) | 0% | 33% (1/1) | 100% (1/1) |
| Œdème papillaire | 17% (3/18) | 25% (2/8) | 24% (4/17) | 100% (7/7) | 0% | 33% (1/1) | 0% |
| Acuité visuelle la plus basse (Log MAR) | 0,75 | 1,6 | 1 | 1,4 | 2,3 | 1,6 | 0,4 |
| Champ visuel initial : MD (dB) | 16 | 18,2 | 17,2 | 19,9 | 30 | 24 | 7 |
| Acuité visuelle finale (Log MAR) | 0,3 | 0,4 | 0,1 | 0,01 | 0,7 | 1,7 | 0 |
| Champ visuel final : MD (dB) | 5,8 | 7,8 | 4,6 | 2,9 | 28,1 | 21,2 | 40 |
| Récupération complète ou presque complète | 67% (10/15) | 43% (3/7) | 82% (14/17) | 100% (6/6) | 0% | 0% | 100% (1/1) |
| Absence de récupération visuelle | 7% (1/15) | 0% | 0% | 0% | 0% | 50% (1/2) | 0% |

Graphique 2 : Prévalence de chaque étiologie dans la cohorte à 1 an



2.3) Devenir des possible SEP

Huit patients étaient classés possible SEP à l'issue du bilan initial. Leur bilan étiologique est présenté dans le [Tableau 3](#).

Parmi les 8 patients initiaux, 2 patients ont été diagnostiqués SEP à 1 an (25%). L'un était classé possible SEP en raison de BOC à la ponction lombaire. L'autre était classé possible SEP en raison d'hypersignaux évocateurs à l'IRM cérébrale. Les deux patients ont été diagnostiqués SEP à 1 an en raison de l'apparition de nouveaux hypersignaux à l'IRM cérébrale. Les autres patients sont restés classés possible SEP. Ils ne présentaient pas de nouveaux hypersignaux à l'IRM cérébrale.

Parmi les 8 patients initiaux, 2 patients avaient été perdus de vue (25%). L'un d'eux a refusé de reprendre le suivi. Il ne rapportait pas de nouvelle poussée clinique à 2 ans de l'épisode de NOI.

Parmi les 8 patients initiaux, 2 patients n'avaient pas eu de ponction lombaire car jugée non nécessaire par le neurologue. L'un d'eux est devenu SEP. Les 6 patients ayant bénéficié d'une ponction lombaire présentaient des BOC.

Parmi les 8 patients initiaux, 7 patients avaient bénéficié d'une IRM médullaire. Ces 7 patients présentaient une IRM médullaire normale.

Aucun patient n'a présenté de nouvelle poussée clinique au cours de la première année de suivi.

Tableau 3 : Bilan étiologique des 8 patients initialement classés possible SEP

| | PL initiale | IRM cérébrale initiale (en dehors de la NOI) | IRM médullaire | Nouveaux éléments au cours du suivi | Changement de diagnostic à 1 an |
|---|----------------------------|--|----------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| 1 | Présence de BOC | Absence d'hypersignaux inflammatoires | Normale | Perdu du vue | - |
| 2 | | | | - | - |
| 3 | | | Non réalisée | Nouveaux hypersignaux IRMc | SEP |
| 4 | | Présence d'hypersignaux inflammatoires | Normale | - | - |
| 5 | | | | - | - |
| 6 | | | | - | - |
| 7 | Nouveaux hypersignaux IRMc | | | SEP | |
| 8 | Non réalisée | - | - | | |

2.4) Devenir des névrites optiques isolées

Dix-sept patients avaient été classés NOI isolée à l'issue du bilan initial. Leur bilan étiologique est présenté dans le Tableau 4.

Parmi ces 17 patients, 5 ont vu leur diagnostic étiologique révisé à 1 an (29%). Trois d'entre eux ont été diagnostiqués SEP (18%). Un patient a été diagnostiqué maladie de Lyme. Un autre a vu son diagnostic révisé en faveur d'une baisse d'acuité visuelle fonctionnelle.

Parmi les 17 patients initiaux, 6 patients avaient été perdus de vue (35%). Quatre d'entre eux ont refusé de reprendre un suivi. Aucun d'eux ne rapportait de nouvelle poussée clinique à 2 ans de l'épisode de NOI. Parmi les 2 patients ayant accepté de reprendre un suivi, l'un d'eux présentait de nouveaux hypersignaux à l'IRM cérébrale. Il a été diagnostiqué SEP. Il ne rapportait pas de nouvelle poussée clinique.

Parmi les 17 patients initiaux, 3 patients n'avaient pas bénéficié de ponction lombaire. Deux d'entre eux ont évolué vers une SEP en raison de l'apparition de nouveaux hypersignaux à l'IRM cérébrale.

Parmi les 17 patients initiaux, 8 patients avaient bénéficié d'une IRM médullaire. Ces 8 patients présentaient une IRM médullaire normale. Aucun des 3 patients ayant évolué vers une SEP n'avait bénéficié d'une IRM médullaire.

Aucun patient n'a présenté de nouvelle poussée clinique au cours de la première année de suivi.

Tableau 4 : Bilan étiologique des 17 NOI isolées initiales

| | PL initiale | IRM cérébrale initiale (en dehors de la NOI) | IRM médullaire | Nouveaux éléments au cours du suivi | Changement de diagnostic à 1 an | |
|----|----------------|--|---|--|---------------------------------|-----|
| 1 | Absence de BOC | Absence d'hypersignaux inflammatoires | Normale | Faisceau d'arguments | Neuro-Lyme | |
| 2 | | | | Faisceau d'arguments | Fonctionnel | |
| 3 | | | | | - | |
| 4 | | | | | - | |
| 5 | | | | Perdu de vu mais reprise du suivi quand recontacté | - | |
| 6 | | | | | - | |
| 7 | | | | Perdu du vue | - | |
| 8 | | | Non réalisée | Non réalisée | Perdu de vue | - |
| 9 | | | | | Perdu de vue | - |
| 10 | | | | | Perdu de vue | - |
| 11 | | | | | | - |
| 12 | | | | | | - |
| 13 | | | | | | - |
| 14 | | | | | Nouveaux hypersignaux à l'IRM | SEP |
| 15 | Non réalisée | Non réalisée | Nouveaux hypersignaux à l'IRM | SEP | | |
| 16 | | | Perdu de vue puis nouveaux hypersignaux à l'IRM | SEP | | |
| 17 | | | Normale | - | | |

2.5) Facteurs de risque d'évoluer vers une SEP

Nous avons recherché des facteurs de risque d'évoluer vers une SEP (sexe féminin, absence d'œdème papillaire, douleur initiale, réponse aux corticoïdes), ainsi que des facteurs protecteurs (absence de douleur initiale, acuité visuelle non chiffrable). Nous avons comparé les patients classés NOI isolée et possible SEP ayant évolué vers une SEP, et les patients classés NOI isolée et possible SEP n'ayant pas évolué vers une SEP. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes. De même nous avons comparé l'âge, l'acuité visuelle, et les caractéristiques radiologiques des deux groupes. Aucune différence significative n'a été mise en évidence.

2.6) Révision du diagnostic initial

Les groupes MOGAD, NMOSD-AQP4+, et CRION sont restés strictement identiques après un an de suivi. Tous ces diagnostics ont été posés dès le bilan initial. Aucun de ces diagnostics n'a été révisé. De même, aucun diagnostic de SEP n'a été révisé. Mais 5 des 23 SEP finales n'avaient pas été diagnostiquées initialement.

Au total parmi les 55 patients, 7 patients ont vu leur diagnostic étiologique modifié au cours de la première année de suivi (13%). Cinq d'entre eux ont évolué vers une SEP (3 NOI isolées et 2 possible SEP).

3) Discussion

3.1) Diagnostic à 1 an (objectif principal)

Le caractère prospectif et multicentrique de cette cohorte est la principale force de notre étude. Nous avons fait le choix d'exclure les patients pour lesquels un diagnostic de MISNC était connu lors de l'épisode de NOI. Les données sur la prévalence de chaque étiologie ne sont pas applicables à l'ensemble des NOI. Elles sont applicables aux NOI dont le diagnostic étiologique n'est pas connu avant l'épisode. Nous pouvons justifier ce choix par deux raisons. Premièrement, la population des MISNC est sur-représentée dans les centres tertiaires. Le fait d'inclure des patients connus pour une MISNC peut conduire à un biais de recrutement. Les NOI secondaires à ces MISNC se trouvent sur-représentées au détriment des possible SEP et NOI isolées. Ce biais est d'autant plus important que la MISNC est fréquente (cas de la SEP), ou qu'elle entraîne des récurrences nombreuses (cas des MOGAD et des NMOSD-AQP4+). Deuxièmement, ce choix nous place dans une situation de pratique clinique intéressante. Il s'agit d'évaluer, lorsqu'on prend en charge un patient qui présente une NOI d'étiologie indéterminée, le pronostic neurologique à court et à long terme. D'après notre étude, plus de la moitié des patients pris en charge pour une NOI d'étiologie indéterminée présente une MISNC à 1 an.

Les données de l'ONTT sur le diagnostic étiologique à 1 an concernent exclusivement la SEP. Elles sont difficiles d'interprétation. Parmi les NOI dont le diagnostic étiologique n'est pas connu avant l'épisode, la prévalence de la SEP à 1 an était de 6.4% à 13.4% (146). Le résultat est donc inférieur à notre étude. Cette différence est surprenante. Ce d'autant que l'ONTT incluait essentiellement des patients présentant une NOI typique. On aurait donc attendu une surestimation de la prévalence de la SEP dans l'ONTT par un biais de recrutement. Deux autres biais peuvent permettre d'expliquer la prévalence de SEP plus faible dans l'ONTT. Premièrement, les critères diagnostiques de SEP ont été élargis en 2010 puis en 2017. Il est probable qu'un certain nombre de patients de l'ONTT qui ne remplissaient pas les critères de l'époque à 1 an auraient pu remplir ceux d'aujourd'hui. La prévalence de la SEP à 1 an dans l'ONTT peut donc être sous-estimée. Deuxièmement, dans l'ONTT, les patients qui présentaient une « SEP probable » à l'issue du bilan initial avaient été exclus de l'analyse sur

le risque de SEP. Or le groupe de patients classés « SEP probable » avec les critères de l'époque comprenait des patients qui auraient été classés possible SEP dans notre étude. Ces patients ont une forte probabilité d'évoluer vers une SEP. Le fait de les exclure initialement a également pour effet de sous-estimer le risque de SEP.

Les autres données de la littérature donnent des résultats concordants avec notre étude. Le Tableau 5 compare les principales études de cohortes récentes.

Tableau 5: Prévalence de chaque étiologie dans les principales cohortes de NOI récentes en population non asiatique.

| | SEP | Possible SEP | MOG | NMOSD-AQP4+ | Autres | NOI isolées | CRION | Caractéristiques de l'étude |
|-----------------------|------------|---------------------|------------|--------------------|---------------|--------------------|--------------|---|
| Dans cette étude | 42 % | 11 % | 13 % | 2 % | 5 % | 22 % | 5 % | Prospective, 55 patients, suivi 1 an |
| Hassan et al. (52) | 57 % | - | 5 % | 3 % | 6 % | 29 % | - | Rétrospective, 110 patients, suivi médian 6.5 ans |
| Soelberg et al. (54) | 39 % | - | 4 % | 0 % | 0 % | 57 % | - | Prospective, 51 patients, suivi 1 an |
| Deschamps et al. (63) | 61 % | 10 % | 10 % | 4.5 % | 0 % | 14.5 % | - | Rétrospective, 110 patients, suivi médian 16 mois |

La prévalence de la SEP dans notre étude est inférieure à celle de Deschamps et Hassan. Une partie de cette différence s'explique par le suivi limité à 1 an dans notre étude. Il est probable qu'avec un suivi plus long, un plus grand nombre de NOI isolées et possible SEP auraient évolué vers une SEP. Mais surtout, les deux études en question incluaient des patients déjà suivis pour une SEP au moment de la poussée. Pour des raisons déjà évoquées, cela se traduit par une sur-représentation de la SEP dans ces études par rapport à la nôtre. En revanche, la prévalence de la SEP dans notre étude est comparable à celle de Soelberg. Cela est cohérent, car la méthodologie des deux études est similaire, avec un recueil prospectif, un suivi d'un an, et l'exclusion des patients connus pour une MISNC lors de la poussée.

De même, la prévalence des NMOSD-AQP4+ est plus faible dans notre étude comparée à Deschamps et Hassan. Cela peut s'expliquer par l'exclusion dans notre étude des patients déjà connus pour un NMOSD-AQP4+ lors de l'épisode.

La prévalence des MOGAD est plus élevée dans notre étude. On peut proposer plusieurs explications. Premièrement, 28% des patients de l'étude de Hassan n'avaient pas été testés pour les anticorps anti-MOG. L'article précise qu'il n'existait pas d'arguments en faveur d'un MOGAD chez les patients non testés. Il est cependant possible que certains patients MOGAD n'aient pas été diagnostiqués. Deuxièmement, l'effectif limité de notre étude comme celle de

Soelberg est source de fluctuations d'échantillonnage. Et troisièmement, bien que notre étude soit multicentrique, la majorité des patients était issue d'un CHU ou CHR (Angers, Le Mans, Nantes). Un biais de recrutement est donc possible, par sur-adressage des patients positifs aux anticorps anti-MOG. A noter que dans les 4 études, les anticorps anti-MOG étaient recherchés par une méthode de présentation antigénique par des cellules vivantes. Cette technique est la technique de référence (13). Pour rappel, la méta-analyse de Filippatou et al. trouvait une prévalence de MOGAD de 8% des NOI isolées dans les populations non asiatiques (50). Cette étude ne différenciait pas les NOI isolées des possible SEP.

3.2) Diagnostic initial

Peu d'études fournissent des informations sur la prévalence des diagnostics étiologiques des NOI à l'issue du bilan initial. En effet la plupart des cohortes sont rétrospectives, et considèrent uniquement le diagnostic retenu à la date du recueil (52,63). Seule l'étude de Soelberg, de méthodologie similaire à la nôtre, trouvait 29% de SEP à l'issue du bilan initial (15/51) (54). Ce résultat est concordant avec la valeur de 33% trouvée dans notre étude. Il n'existe à notre connaissance pas d'autres données sur des cohortes prospectives de patients, notamment en population caucasienne, depuis les nouveaux critères diagnostiques de SEP et l'avènement des anticorps anti-MOG.

3.3) Risque d'évolution secondaire vers une maladie inflammatoire du système nerveux central

Certaines NOI isolées et possible SEP évoluent vers une MISCN. Dans notre étude, toutes les NOI isolées et possible SEP ayant évolué vers une MISNC ont évolué vers une SEP. L'ensemble des MOGAD et des NMOSD-AQP4+ avait été diagnostiqué dès le bilan initial. Le risque d'évolution secondaire vers une MISCN concerne donc essentiellement la SEP. Le risque d'évolution secondaire vers une autre MISNC ou vers un CRION est beaucoup plus faible.

Le risque de développer une SEP après une NOI a été reporté de 10 à 85% (3). Le meilleur facteur pronostique est l'IRM cérébrale. D'après l'ONTT, le risque de SEP à 15 ans est de 25% (95% CI, 18-32%) en l'absence d'hypersignal. Il est de 72% (95% CI, 63-81%) s'il existe au moins un hypersignal inflammatoire (48). Ces chiffres sont concordants avec les autres études ayant évalué le risque de SEP après un CIS (147,148). Ils ne tiennent pas compte de la présence de BOC dans le LCR. La présence de BOC dans le LCR est un autre facteur pronostic majeur. En l'absence d'hypersignaux inflammatoires à l'IRM, le risque de SEP est de 4% si la ponction lombaire est normale. Il est de 23% si la ponction lombaire met en évidence des BOC (149). Le suivi moyen dans cette étude était de 4 ans. D'après ces données, il semble pertinent d'individualiser un groupe « possible SEP » défini par la présence de l'un ou l'autre de ces facteurs pronostiques. Dans l'étude de Deschamps, les critères de possible SEP incluaient les

hypersignaux IRM, mais pas la ponction lombaire. Les patients présentant des BOC sans anomalie radiologique étaient classés NOI isolée (63). Ceci s'explique probablement car l'article est antérieur aux critères McDonald 2017. Ces critères ont donné une place importante à la ponction lombaire. La présence de BOC dans le LCR fait partie intégrante des nouveaux critères diagnostiques de SEP.

D'autres facteurs de risque d'évolution vers une SEP ont été suggérés par certains auteurs : l'âge jeune, l'origine ethnique non caucasienne, le sexe féminin, un nerf optique normal à l'examen, ou encore la présence d'un syndrome viral précédant l'épisode. De même, des facteurs protecteurs ont été proposés : œdème papillaire initial important, hémorragies péri-papillaires. Mais ils ne sont pas unanimement reconnus (3,46). L'identification de facteurs de risque d'évolution vers une SEP présente un intérêt majeur. Elle pourrait permettre de mettre en place des traitements efficaces chez les patients à risque, avant même le diagnostic de SEP (150–152). Dans notre étude, aucune différence n'a pu être mise en évidence entre les patients ayant évolué vers une SEP et les autres. La faible puissance due à l'effectif limité de nos sous-groupes en est probablement la cause.

Dans notre étude, le risque de SEP chez les possible SEP est de 25% à 1 an. Le risque de SEP chez les NOI isolées est de 18% à 1 an. Ces chiffres sont difficilement comparables avec la littérature, pour deux raisons. Premièrement, aucune étude à notre connaissance n'étudie le risque de SEP en différenciant les NOI isolées et les possible SEP. Certaines études donnent le risque de SEP chez les NOI « idiopathiques ». Dans ces études, les NOI idiopathiques correspondent aux NOI isolées, associées aux possible SEP, et parfois également aux CRION. Ghezzi trouvait un risque de SEP chez les NOI idiopathiques de 13% à 2 ans (153). Dans l'étude de Rodriguez, le risque de SEP chez les NOI idiopathiques est de 29% avec un suivi médian de 10 ans (27/91) (51). Dans l'étude de Soelberg, le risque de SEP chez les NOI idiopathiques est de 15% à 1 an (5/34). Les données de Deschamps et Hassan ne permettent pas ce calcul. Deuxièmement, certaines études ne différencient pas les SEP diagnostiquées lors du bilan initial, et les SEP diagnostiquées au cours du suivi. Ces études ne permettent donc pas de déterminer un risque de SEP chez les NOI idiopathiques (71).

La différence entre le risque de SEP chez les NOI isolées (18%) et le risque de SEP chez les possible SEP (25%) est plus faible qu'attendue. Cela s'explique en partie par le manque de données dans le bilan initial de certains patients. Notamment, trois patients initialement classés NOI isolées n'avaient pas bénéficié de ponction lombaire. Si ces patients avaient présenté des BOC, ils auraient été classés possible SEP. Or deux de ces patients ont évolué vers une SEP. S'ils avaient été classés possible SEP initialement, cela aurait augmenté le risque de SEP chez les possible SEP, et diminué le risque de SEP chez les NOI isolées. Au maximum, le risque de SEP chez les possible SEP aurait pu être de 40% (4/10) au lieu de 25% (2/8). Au minimum, le risque de SEP chez les NOI isolées aurait pu être de 7% (1/15) au lieu de 18% (3/17). Ce calcul permet d'obtenir une fourchette pour les deux valeurs. Le risque de SEP chez les possible SEP serait de 25-40% à 1 an. Le risque de SEP chez les NOI isolées serait de 7-18% à 1 an.

De même, certaines NOI isolées n'avaient pas bénéficié d'IRM médullaire. Parmi ces patients, certains ont évolué vers une SEP. S'ils avaient présenté des hypersignaux inflammatoires à l'IRM médullaire, ils auraient initialement été classés possible SEP. Cela aurait augmenté le

risque de SEP chez les possible SEP, et diminué le risque de SEP chez les NOI isolées. Cependant cette limite est à relativiser. Parmi les NOI ne présentant pas d'hypersignaux à l'IRM cérébrale, seuls 12% présentent des hypersignaux à l'IRM médullaire (154). On peut supposer que ce taux est encore plus faible chez les NOI isolées de notre étude, qui ne présentent ni hypersignaux à l'IRM cérébrale, ni BOC dans le LCR. La probabilité que les NOI isolées de notre étude présentent des hypersignaux à l'IRM médullaire est faible.

Enfin, l'absence de données disponibles à 1 an chez 4 NOI isolées et 1 possible SEP est une limite à notre étude. Aucun des patients n'a rapporté de nouvelle poussée clinique à l'interrogatoire téléphonique. Mais certains auraient pu présenter de nouveaux hypersignaux IRM et remplir les critères de SEP. Le manque de données à un an a pu sous-estimer le risque de SEP chez les NOI isolées, et chez les possible SEP.

Ces limites ne sont pas spécifiques à notre étude. Elles incarnent deux difficultés réelles en pratique clinique. Premièrement dans certaines régions, les difficultés d'accès à l'imagerie et à la ponction lombaire peuvent limiter leur réalisation. En pratique, une IRM cérébrale est le plus souvent réalisée dans le bilan étiologique des NOI. Mais l'IRM médullaire et la ponction lombaire sont parfois réservés aux patients « à risque de SEP ». En pratique, ils ne sont parfois réalisés que si l'IRM cérébrale est évocatrice de SEP. Or la présence de BOC est un élément pronostic important (149). Et les hypersignaux médullaires semblent être un facteur de risque de SEP indépendant des hypersignaux cérébraux (3). Les hypersignaux médullaires peuvent être présents alors que l'IRM cérébrale est normale (154). D'après les critères McDonald 2017, l'IRM médullaire et la ponction lombaire peuvent permettre de retenir le diagnostic de SEP, même si l'IRM cérébrale est normale (2). De plus, ces deux examens peuvent donner des arguments pour un diagnostic différentiel de la SEP, notamment un MOGAD ou un NMOSD (1). De même, l'IRM cérébrale est souvent réalisée à la recherche d'hypersignaux de la substance blanche en faveur d'une éventuelle SEP. Les coupes réalisées ne sont alors pas adaptées à l'analyse des nerfs optiques. Or certaines caractéristiques des anomalies de signal sur les nerfs optiques peuvent aider à orienter le diagnostic étiologique. Notamment, certaines caractéristiques sont en faveur d'un MOGAD ou d'un NMOSD (155). Les données de la littérature incitent à réaliser un bilan systématique devant toute NOI. Ce bilan doit comprendre une IRM cérébrale avec des coupes adaptées sur les nerfs optiques. Il doit comprendre dans l'idéal une ponction lombaire à la recherche de BOC. La réalisation d'une IRM médullaire au cours du suivi paraît pertinente. Un bilan plasmatique doit également être réalisé à la recherche d'une étiologie rare, auto-immune ou infectieuse. Il existe des recommandations sur l'indication du dosage des anticorps anti-MOG (17). L'objectif du bilan étiologique est de diagnostiquer au plus tôt une éventuelle MISNC pour proposer un traitement adapté (47).

La deuxième difficulté pratique est qu'il n'existe pas de consensus sur les modalités de suivi des NOI isolées. Certaines études sur l'histoire naturelle des CIS donnent des informations intéressantes. Dans ces études, un CIS peut être une NOI (NOI isolée ou possible SEP), ou un autre épisode inflammatoire du SNC. On sait qu'un CIS qui ne présente pas d'hypersignaux à l'IRM cérébrale 5 ans après l'épisode, a un risque presque nul d'évoluer vers une SEP à 20 ans. Le risque d'évoluer vers une SEP secondairement progressive, qui est la forme la plus grave, est encore plus faible (148). Mais il n'existe pas de données avant la cinquième année. Ainsi,

la tendance en neurologie est de suivre les CIS pendant au moins 5 ans. L'arrêt du suivi peut ensuite s'envisager si l'épisode reste isolé, et si la charge lésionnelle est stable à l'IRM. Cependant cette attitude ne fait pas l'objet de recommandations officielles. Dans le cas des NOI, certains patients ne se voient proposer aucun suivi. En pratique, il s'agit essentiellement des NOI isolées. Dans notre étude, plus d'un tiers des NOI isolées avaient été perdues de vue la première année. Au contraire, aucun patient diagnostiqué SEP, MOGAD, NMOSD, ou CRION n'avait été perdu de vue. Or dans notre étude, 18% des NOI isolées ont évolué vers une SEP à 1 an. Et au total 29% des NOI isolées ont vu leur diagnostic étiologique modifié au cours de la première année. Ces chiffres pourraient être plus élevés si tous les patients avaient bénéficié d'un suivi. De plus dans notre étude, l'ensemble des patients ayant évolué vers une SEP a rempli les critères en raison de nouveaux hypersignaux à l'IRM. Aucun ne rapportait de nouvelles manifestations cliniques. Nos résultats combinés à ceux de la littérature incitent à proposer un suivi systématique à tous les patients présentant une NOI, y compris pour les NOI isolées. Ce suivi doit être clinique et radiologique. Il n'existe pas de recommandations sur le rythme de surveillance de l'IRM après une NOI. Mais il existe des recommandations nationales sur le suivi des SEP. Dans le cadre de la SEP, il est recommandé de réaliser une IRM cérébrale tous les ans, et une IRM médullaire tous les 3 ans (156). Si l'on prend en compte l'ensemble de ces données, il paraît raisonnable de proposer aux NOI isolées la réalisation d'une IRM cérébrale annuelle. Il ne semble pas nécessaire de répéter l'IRM médullaire annuellement. Il paraît raisonnable d'arrêter le suivi après cinq ans de surveillance, si l'épisode de NOI reste isolé, et si l'IRM cérébrale est toujours normale.

3.4) Le groupe des névrites optiques isolées

Alves étudiait le risque de révision de diagnostic étiologique dans une cohorte de neuropathies optiques inflammatoires et non inflammatoires (65). Il trouvait un risque de révision de 17%. Ces résultats sont comparables au risque de 13% dans notre étude. D'après Alves, ce risque était plus important chez les patients initialement classés « idiopathiques ». Il était également plus important dans la première année, et si la NOI était atypique. Dans notre étude, l'ensemble des diagnostics révisés la première année concernait les NOI isolées et les possible SEP. Le principal motif de révision était l'évolution vers une MISNC. Mais deux NOI isolées ont vu leur diagnostic révisé pour une autre raison. Un patient présentait en fait une maladie de Lyme. Et l'autre présentait une baisse d'acuité visuelle d'origine fonctionnelle.

Ainsi, le groupe des NOI isolées est un groupe hétérogène. Il rassemble des patients au pronostic neurologique différent. Certaines NOI isolées évoluent vers une SEP. Le risque de SEP persiste jusqu'à plusieurs dizaines d'années après l'épisode de NOI (157). Les critères de possible SEP ont pour but de rassembler les patients à haut risque d'évolution vers une SEP. Mais leur sensibilité n'est pas parfaite. Certains patients évoluent vers une SEP alors qu'ils ne présentaient initialement aucun facteur de risque. D'autres patients présentent un épisode unique de NOI typique, démyélinisante, qui restera isolée au cours du suivi. On peut les rapprocher des CIS d'autre nature qui n'évoluent jamais vers une SEP (148). L'ensemble de

ces patients appartient au spectre de la SEP. Ensuite, certaines NOI isolées sont secondaires à des étiologies rares dont le diagnostic est difficile. Le véritable diagnostic étiologique ne pourra se faire qu'avec les éléments apparaissant au cours du suivi (65). C'est le cas de notre patient diagnostiqué maladie de Lyme. Enfin, en pratique, certains diagnostics de NOI isolées sont posés par erreur. Certains patients sont classés NOI isolée, alors qu'ils présentent une baisse d'acuité visuelle d'une autre nature (57). La baisse d'acuité visuelle peut être secondaire à une neuropathie optique non inflammatoire (65), à des pathologies rétinienne (158), ou encore des troubles non organiques comme dans le cas de notre étude. Le diagnostic est habituellement corrigé au cours du suivi.

Cependant, il semble que certaines NOI isolées ne correspondent à aucun des ces trois groupes. Certains patients présentent d'authentiques NOI, atypiques pour une SEP, sans doute sur l'origine inflammatoire de la neuropathie optique, et sans qu'aucun diagnostic étiologique ne puisse être posé au cours du suivi. Ces patients représentent les véritables NOI « idiopathiques ». Parmi eux, ceux qui présentent des récurrences constituent les CRION (Chronic Relapsing Idiopathic Optic Neuritis). Le terme « idiopathique » reflète ici la limite des connaissances actuelles. Il est probable que certaines NOI isolées (et CRION) soient secondaires à des pathologies non encore définies.

Ces dernières années, l'identification des anticorps anti-AQP4 et anti-MOG a permis de caractériser un certain nombre des NOI sans lien avec la SEP. Plus récemment, trois nouveaux anticorps ont été associés à des tableaux de NOI. Il s'agit des anticorps anti-GFAP, anti-CRMP-5, et anti-GlyR (21). Leur rôle exact n'est pas encore précisément défini. Mais ils pourraient expliquer un certain nombre des NOI actuellement classées parmi les NOI isolées. Leur découverte pourrait permettre la création de nouveaux cadres nosologiques dans un futur proche (1).

Références

1. Bennett JL. Optic Neuritis. *Contin Minneap Minn.* oct 2019;25(5):1236-64.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
3. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* févr 2012;11(2):157-69.
4. Devic. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. Devic E Myélite Subaiguë Compliquée Névrite Opt Bull Médicale 1894 1033-4.
5. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation.* 15 janv 2013;10:8.
6. Waters PJ, McKeon A, Leite MI, Rajasekharan S, Lennon VA, Villalobos A, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 28 févr 2012;78(9):665-71; discussion 669.
7. Ruiz-Gaviria R, Baracaldo I, Castañeda C, Ruiz-Patiño A, Acosta-Hernandez A, Rosselli D. Specificity and sensitivity of aquaporin 4 antibody detection tests in patients with neuromyelitis optica: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* juill 2015;4(4):345-9.
8. Waters P, Reindl M, Saiz A, Schanda K, Tuller F, Kral V, et al. Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 2016;87(9):1005-15.
9. 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 Lond Engl.* 11 déc 2004;364(9451):2106-12.
10. 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.* 15 août 2005;202(4):473-7.
11. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 14 juill 2015;85(2):177-89.
12. Berger T, Rubner P, Schautzer F, Egg R, Ulmer H, Mayringer I, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med.* 10 juill 2003;349(2):139-45.
13. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, Audoin B, Zephir H, Bourre B, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults: The MOGADOR study. *Neurology.* 22 mai 2018;90(21):e1858-69.

14. Dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D, Fujihara K, et al. MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis: Lessons Learned From Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Neurol.* 2018;9:217.
15. Chen JJ, Bhatti MT. Clinical phenotype, radiological features, and treatment of myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G (MOG-IgG) optic neuritis. *Curr Opin Neurol.* févr 2020;33(1):47-54.
16. Tajfirouz DA, Bhatti MT, Chen JJ. Clinical Characteristics and Treatment of MOG-IgG-Associated Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 26 nov 2019;19(12):100.
17. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* [Internet]. 3 mai 2018 [cité 14 mai 2021];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932838/>
18. Peschl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 8 mai 2017 [cité 25 mai 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420591/>
19. Carnero Contentti E, Lopez PA, Pettinicchi JP, Pappolla A, Miguez J, Patrucco L, et al. What percentage of AQP4-ab-negative NMOSD patients are MOG-ab positive? A study from the Argentinean multiple sclerosis registry (RelevarEM). *Mult Scler Relat Disord.* avr 2021;49:102742.
20. Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, Linaker S, Solomon T, Das K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol.* 2017;264(10):2088-94.
21. Ducloyer J-B, Marignier R, Wiertelowski S, Lebranchu P. Optic neuritis classification in 2021: *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 3 juill 2021 [cité 5 juill 2021]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/eprint/TKCQFAGV57EYCV83KGRD/full>
22. Leclercq M, Sené T, Chapelon-Abric C, Desbois AC, Domont F, Maillart E, et al. Prognosis Factors and Outcomes of Neuro-ophthalmologic Sarcoidosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 9 nov 2020;1-8.
23. Lin Y-C, Wang A-G, Yen M-Y. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol (Copenh).* mars 2009;87(2):204-10.
24. Tang W-Q, Wei S-H. Primary Sjögren's syndrome related optic neuritis. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(6):888-91.
25. Clément M, Néel A, Toulgoat F, Weber M, Godmer P, Hutin P, et al. Inflammatory optic neuropathy in granulomatosis with polyangiitis can mimic isolated idiopathic optic neuritis. *Eur J Ophthalmol.* janv 2021;31(1):245-51.
26. Alghamdi A, Bodaghi B, Comarmond C, Desbois AC, Domont F, Wechsler B, et al. Neuro-ophthalmological manifestations of Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* janv 2019;103(1):83-7.

27. Yang Q, Sun L, Wang Q, Wang J, Meng C, Chang Q, et al. Primary optic neuropathy in Behçet's syndrome. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juill 2019;25(8):1132-40.
28. Eggenberger ER. Infectious Optic Neuropathies. *Contin Minneap Minn.* oct 2019;25(5):1422-37.
29. Träisk F, Lindquist L. Optic nerve involvement in Lyme disease. *Curr Opin Ophthalmol.* nov 2012;23(6):485-90.
30. Ksiai I, Abroug N, Mahmoud A, Zina S, Hedayatfar A, Attia S, et al. Update on Bartonella neuroretinitis. *J Curr Ophthalmol.* 6 mai 2019;31(3):254-61.
31. Woolston SL, Dhanireddy S, Marrazzo J. Ocular Syphilis: a Clinical Review. *Curr Infect Dis Rep.* nov 2016;18(11):36.
32. Majumder PD, Chen EJ, Shah J, Ho DCW, Biswas J, Yin LS, et al. Ocular Syphilis: An Update. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 janv 2019;27(1):117-25.
33. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of intraocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* févr 2015;23(1):7-13.
34. Davis EJ, Rathinam SR, Okada AA, Tow SL, Petrushkin H, Graham EM, et al. Clinical spectrum of tuberculous optic neuropathy. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* déc 2012;2(4):183-9.
35. Kaufman AR, Myers EM, Moster ML, Stanley J, Kline LB, Golnik KC. Herpes Zoster Optic Neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* juin 2018;38(2):179-89.
36. Ordoñez G, Rivas V, Santos M, Mondragon M, Pineda B, Rodríguez K, et al. Herpes viruses in optic neuritis: Similar to Bell's palsy. *Clin Neurol Neurosurg.* janv 2020;188:105588.
37. Zheng X, Huang Y, Wang Z, Yan H, Pan S, Wang H. Presumed cytomegalovirus-associated retrobulbar optic neuritis in a patient after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2012;14(2):177-9.
38. Majid A, Galetta SL, Sweeney CJ, Robinson C, Mahalingam R, Smith J, et al. Epstein-Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. *Brain J Neurol.* janv 2002;125(Pt 1):159-65.
39. P P, K P, K J, C S. Basal ganglia and brainstem encephalitis, optic neuritis, and radiculomyelitis in Epstein-Barr virus infection. *J Infect [Internet].* mars 2007 [cité 14 mai 2021];54(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17055062/>
40. Conte WL, El Ammar F, Movahedan A, Shah HA, Nichols J, Javed A. Herpes Simplex Virus 2 Meningoencephalitis-Associated Bilateral Optic Neuritis and Radiculitis. *Neuro-Ophthalmol Aeolus Press.* juin 2020;44(3):190-2.
41. Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain J Neurol.* févr 2003;126(Pt 2):276-84.

42. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol.* janv 2014;261(1):17-26.
43. Benoilid A, Tilikete C, Collongues N, Arndt C, Vighetto A, Vignal C, et al. Relapsing optic neuritis: a multicentre study of 62 patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2014;20(7):848-53.
44. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. déc 1991;109(12):1673-8.
45. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 27 févr 1992;326(9):581-8.
46. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology.* juin 2008;115(6):1079-1082.e5.
47. De Lott LB, Bennett JL, Costello F. The changing landscape of optic neuritis: a narrative review. *J Neurol.* 3 janv 2021;
48. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* juin 2008;65(6):727-32.
49. Gafson A, Giovannoni G, Hawkes CH. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2012;1(1):9-14.
50. Filippatou AG, Mukharesh L, Saidha S, Calabresi PA, Sotirchos ES. AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis-Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:540156.
51. Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology.* févr 1995;45(2):244-50.
52. Hassan MB, Stern C, Flanagan EP, Pittock SJ, Kunchok A, Foster RC, et al. Population-Based Incidence of Optic Neuritis in the Era of Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. *Am J Ophthalmol.* déc 2020;220:110-4.
53. Braithwaite T, Subramanian A, Petzold A, Galloway J, Adderley NJ, Mollan SP, et al. Trends in Optic Neuritis Incidence and Prevalence in the UK and Association With Systemic and Neurologic Disease. *JAMA Neurol.* 1 déc 2020;77(12):1514-23.
54. Soelberg K, Jarius S, Skejoe H, Engberg H, Mehlsen J, Nilsson A, et al. A population-based prospective study of optic neuritis. *Mult Scler J.* :9.
55. Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Stawiarz L, Link H. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: I. Age, sex, birth and ethnic-group related patterns. *J Neurol Sci.* 15 juill 1998;159(1):107-14.

56. Jin YP, de Pedro-Cuesta J, Söderström M, Link H. Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden, 1990-1995: II. Time and space patterns. *Arch Neurol.* août 1999;56(8):975-80.
57. Siuko M, Kivelä TT, Setälä K, Tienari PJ. Incidence and Mimickers of Acute Idiopathic Optic Neuritis: Analysis of 291 Consecutive Patients from Southern Finland. *Ophthalmic Epidemiol.* déc 2018;25(5-6):386-91.
58. Siuko M, Kivelä TT, Setälä K, Tienari PJ. The clinical spectrum and prognosis of idiopathic acute optic neuritis: A longitudinal study in Southern Finland. *Mult Scler Relat Disord.* oct 2019;35:215-20.
59. Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Pastor X, Gómez M, Conesa A, Lozano-Rubí R, et al. Is the incidence of optic neuritis rising? Evidence from an epidemiological study in Barcelona (Spain), 2008-2012. *J Neurol.* avr 2014;261(4):759-67.
60. Lee J-Y, Han J, Yang M, Oh SY. Population-based Incidence of Pediatric and Adult Optic Neuritis and the Risk of Multiple Sclerosis. *Ophthalmology.* mars 2020;127(3):417-25.
61. Woung L-C, Lin C-H, Tsai C-Y, Tsai M-T, Jou J-R, Chou P. Optic neuritis among National Health Insurance enrollees in Taiwan, 2000-2004. *Neuroepidemiology.* 2007;29(3-4):250-4.
62. Lin W-S, Chen H-M, Yang C-C, Chen T-C, Lin J-W, Lee W-T. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica after optic neuritis: A nationwide cohort study in Taiwan. *Mult Scler Relat Disord.* sept 2020;44:102379.
63. Deschamps R, Lecler A, Lamirel C, Aboab J, Gueguen A, Bensa C, et al. Etiologies of acute demyelinating optic neuritis: an observational study of 110 patients. *Eur J Neurol.* juin 2017;24(6):875-9.
64. Ducloyer J-B, Caignard A, Aidaoui R, Ollivier Y, Plubeau G, Santos-Moskalyk S, et al. MOG-Ab prevalence in optic neuritis and clinical predictive factors for diagnosis. *Br J Ophthalmol.* juin 2020;104(6):842-5.
65. Alves JM, Seabra M, Braz L, Guimarães J. Optic neuropathy: A 15-year retrospective observational study. *Mult Scler Relat Disord.* sept 2020;44:102337.
66. Karti O, Karti DT, Kilic İH, Gokcay F, Celebisoy N. Baseline demographics, clinical features, and treatment protocols of 240 patients with optic neuropathy: experiences from a neuro-ophthalmological clinic in the Aegean region of Turkey. *Int Ophthalmol.* janv 2019;39(1):155-66.
67. Carnero Contentti E, De Virgiliis M, Hryb JP, Gomez A, Morales S, Celso J, et al. Aquaporin-4 Serostatus and Visual Outcomes in Clinically Isolated Acute Optic Neuritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* juin 2019;39(2):165-9.
68. Koseoglu M, Tutuncu M. Conversion of Optic Neuritis to Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: A Retrospective Comorbidity Cohort Study. *Eur Neurol.* 2020;83(3):287-92.

69. Abri Aghdam K, Aghajani A, Kanani F, Soltan Sanjari M, Chaibakhsh S, Shirvaniyan F, et al. A novel decision tree approach to predict the probability of conversion to multiple sclerosis in Iranian patients with optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2021;47:102658.
70. Etemadifar M, Abbasi M, Salari M, Etemadifar F, Tavakoli H. Comparing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody (MOG-Ab) and non MOG-Ab associated optic neuritis: Clinical course and treatment outcome. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2019;27:127-30.
71. Meer E, Shindler KS, Yu Y, VanderBeek BL. Adherence to Clinical Trial Supported Evaluation of Optic Neuritis. *Ophthalmic Epidemiol.* oct 2019;26(5):321-8.
72. Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Yamagami A, Hiraoka M, Chuman H, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Optic Neuritis in Japan. *Ophthalmology.* oct 2019;126(10):1385-98.
73. Vanikieti K, Janyaprasert P, Lueangram S, Nimworaphan J, Rattanathamsakul N, Tiraset N, et al. Etiologies of Acute Optic Neuritis in Thailand: An Observational Study of 171 Patients. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2020;14:2935-42.
74. Kim H, Park KA, Oh SY, Min JH, Kim BJ. Association of Optic Neuritis with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Multiple Sclerosis in Korea. *Korean J Ophthalmol KJO.* févr 2019;33(1):82-90.
75. Zhou H, Zhao S, Yin D, Chen X, Xu Q, Chen T, et al. Optic neuritis: a 5-year follow-up study of Chinese patients based on aquaporin-4 antibody status and ages. *J Neurol.* juill 2016;263(7):1382-9.
76. Zhao G, Chen Q, Huang Y, Li Z, Sun X, Lu P, et al. Clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein seropositive optic neuritis: a cohort study in Shanghai, China. *J Neurol.* janv 2018;265(1):33-40.
77. Liu H, Zhou H, Wang J, Sun M, Teng D, Song H, et al. The prevalence and prognostic value of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in adult optic neuritis. *J Neurol Sci.* 15 janv 2019;396:225-31.
78. Choy BNK, Ng ALK, Lai JSM. Clinical characteristics of optic neuritis in Hong Kong population: 10-year review. *Int Ophthalmol.* avr 2018;38(2):557-64.
79. Sibony P, Halperin J, Coyle PK, Patel K. Reactive Lyme serology in optic neuritis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* juin 2005;25(2):71-82.
80. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med.* sept 2020;26(5):527-34.
81. Kidd DP, Burton BJ, Graham EM, Plant GT. Optic neuropathy associated with systemic sarcoidosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* oct 2016;3(5):e270.
82. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 1 janv 2021;48(1):25-34.

83. Petzold A, Wong S, Plant GT. Autoimmunity in visual loss. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:353-76.
84. Boudreault K, Durand ML, Rizzo JF. Investigation-Directed Approach to Inflammatory Optic Neuropathies. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(1-2):117-30.
85. Goel J, Anadure R, Gupta S, Wilson V, Saxena R, Sahu S, et al. A Study of the Clinical Profile, Radiologic Features, and Therapeutic Outcomes in Neurosarcoidosis from Two Tertiary Care Centers in Southern India. *Neurol India*. juin 2020;68(3):609-16.
86. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 2017;56(11):1945-61.
87. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. mars 2018;30(2):144-50.
88. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. avr 2018;32(2):188-205.
89. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. août 2017;13(8):799-814.
90. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 avr 2017;56(suppl_1):i67-77.
91. Nusbaum JS, Mirza I, Shum J, Freilich RW, Cohen RE, Pillinger MH, et al. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc*. févr 2020;95(2):384-94.
92. Tanaka Y, O'Neill S, Li M, Tsai I-C, Yang Y-W. Systemic Lupus Erythematosus: Targeted literature review of the epidemiology, current treatment and disease burden in the Asia Pacific region. *Arthritis Care Res*. 25 août 2020;
93. de Andrade FA, Guimarães Moreira Balbi G, Bortoloti de Azevedo LG, Provenzano Sá G, Vieira de Moraes Junior H, Mendes Klumb E, et al. Neuro-ophthalmologic manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. avr 2017;26(5):522-8.
94. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. nov 2015;74(11):1983-9.
95. Izmirly PM, Buyon JP, Wan I, Belmont HM, Sahl S, Salmon JE, et al. The Incidence and Prevalence of Adult Primary Sjögren's Syndrome in New York County. *Arthritis Care Res*. juill 2019;71(7):949-60.
96. Ek A, Vy B, Ij S. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea* [Internet]. mai 2019 [cité 20 juill 2021];38(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30681523/>

97. Gono T, Kawaguchi Y, Katsumata Y, Takagi K, Tochimoto A, Baba S, et al. Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* avr 2011;30(4):485-90.
98. Massara A, Bonazza S, Castellino G, Caniatti L, Trotta F, Borrelli M, et al. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome: unusual, but not unremarkable--clinical, serological characteristics and outcomes in a large cohort of Italian patients. *Rheumatol Oxf Engl.* août 2010;49(8):1540-9.
99. Berti A, Dejaco C. Update on the epidemiology, risk factors, and outcomes of systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2018;32(2):271-94.
100. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Oxf Engl.* 1 mai 2020;59(Suppl 3):iii42-50.
101. Vodopivec I, Lobo A-M, Prasad S. Ocular inflammation in neuro-rheumatic disease. *Semin Neurol.* sept 2014;34(4):444-57.
102. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology.* mars 1983;90(3):279-90.
103. Kubal AA, Perez VL. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* août 2010;36(3):573-86.
104. Rothschild P-R, Pagnoux C, Seror R, Brézin AP, Delair E, Guillevin L. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2013;42(5):507-14.
105. Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* avr 2018;32(2):261-70.
106. Mumcu G, Alibaz Öner F, Ergun T, Direskeneli RH. Decreasing incidence and severity of Behçet's disease: a changing trend in epidemiological spectrum possibly associated with oral health. *Turk J Med Sci.* 3 nov 2020;50(SI-2):1587-90.
107. Khanfir MS, Belfeki N, Said F, Ben Salem T, Ben Ghorbel I, Lamoum M, et al. Inflammatory optic neuropathy in Behçet's disease. *Reumatismo.* 23 déc 2015;67(4):156-60.
108. Dumić I, Severnini E. « Ticking Bomb »: The Impact of Climate Change on the Incidence of Lyme Disease. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medecale.* 2018;2018:5719081.
109. Couper LI, MacDonald AJ, Mordecai EA. Impact of prior and projected climate change on US Lyme disease incidence. *Glob Change Biol.* févr 2021;27(4):738-54.
110. Mead PS. Epidemiology of Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am.* juin 2015;29(2):187-210.
111. Schotthoefer AM, Frost HM. Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis. *Clin Lab Med.* déc 2015;35(4):723-43.

112. Koedel U, Fingerle V, Pfister H-W. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* août 2015;11(8):446-56.
113. Geebelen L, Van Cauteren D, Devleesschauwer B, Moreels S, Tersago K, Van Oyen H, et al. Combining primary care surveillance and a meta-analysis to estimate the incidence of the clinical manifestations of Lyme borreliosis in Belgium, 2015-2017. *Ticks Tick-Borne Dis.* avr 2019;10(3):598-605.
114. Kubová Z, Szanyi J, Langrová J, Kremláček J, Kuba M, Honegr K. Motion-onset and pattern-reversal visual evoked potentials in diagnostics of neuroborreliosis. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* oct 2006;23(5):416-20.
115. Cruz IO, Alves Pereira S, Vieira B, Chora I, Coelho P. A Rare Cause of Optic Neuropathy. *Cureus.* 12(2):e6906.
116. Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: Historical aspects, microbiology, epidemiology, and clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol.* janv 2020;82(1):1-14.
117. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 1 août 2019;97(8):548-562P.
118. Kojima N, Klausner JD. An Update on the Global Epidemiology of Syphilis. *Curr Epidemiol Rep.* mars 2018;5(1):24-38.
119. Koundanya VV, Tripathy K. Syphilis Ocular Manifestations. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 22 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558957/>*
120. Northey LC, Skalicky SE, Gurbaxani A, McCluskey PJ. Syphilitic uveitis and optic neuritis in Sydney, Australia. *Br J Ophthalmol.* sept 2015;99(9):1215-9.
121. Ghanimi Zamli AK, Irma Ngah NS, Chew-Ean T, Muhammed J, Wan Hitam W-H, Hussein A, et al. Clinical Profile and Visual Outcomes of Ocular Syphilis: A Five-year Review in Hospital Universiti Sains, Malaysia. *Cureus.* 5 févr 2019;11(2):e4015.
122. Puech C, Gennai S, Pavese P, Pelloux I, Maurin M, Romanet J-P, et al. Ocular manifestations of syphilis: recent cases over a 2.5-year period. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* nov 2010;248(11):1623-9.
123. Klein A, Fischer N, Goldstein M, Shulman S, Habot-Wilner Z. The great imitator on the rise: ocular and optic nerve manifestations in patients with newly diagnosed syphilis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* juin 2019;97(4):e641-7.
124. Amer R, Tugal-Tutkun I. Ophthalmic manifestations of bartonella infection. *Curr Opin Ophthalmol.* nov 2017;28(6):607-12.
125. Mabra D, Yeh S, Shantha JG. Ocular manifestations of bartonellosis. *Curr Opin Ophthalmol.* nov 2018;29(6):582-7.

126. Biancardi AL, Curi ALL. Cat-scratch disease. *Ocul Immunol Inflamm.* avr 2014;22(2):148-54.
127. Tolou C, Mahieu L, Martin-Blondel G, Ollé P, Matonti F, Hamid S, et al. Posterior segment involvement in cat-scratch disease: A case series. *J Fr Ophtalmol.* déc 2015;38(10):974-82.
128. Kalogeropoulos C, Koumpoulis I, Mentis A, Pappa C, Zafeiropoulos P, Aspiotis M. Bartonella and intraocular inflammation: a series of cases and review of literature. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2011;5:817-29.
129. Kalogeropoulos D, Asproudis I, Stefaniotou M, Moschos MM, Mentis A, Malamos K, et al. Bartonella henselae- and quintana-associated uveitis: a case series and approach of a potentially severe disease with a broad spectrum of ocular manifestations. *Int Ophthalmol.* nov 2019;39(11):2505-15.
130. Habet-Wilner Z, Trivizki O, Goldstein M, Kesler A, Shulman S, Horowitz J, et al. Cat-scratch disease: ocular manifestations and treatment outcome. *Acta Ophthalmol (Copenh).* juin 2018;96(4):e524-32.
131. Canneti B, Cabo-López I, Puy-Núñez A, García García JC, Cores FJ, Trigo M, et al. Neurological presentations of Bartonella henselae infection. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* févr 2019;40(2):261-8.
132. Glaziou P, Floyd K, Raviglione MC. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med.* juin 2018;39(3):271-85.
133. Langer AJ, Navin TR, Winston CA, LoBue P. Epidemiology of Tuberculosis in the United States. *Clin Chest Med.* déc 2019;40(4):693-702.
134. Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, Khairallah M, Rosenbaum JT, Curi A, et al. Clinics of ocular tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* févr 2015;23(1):14-24.
135. Shahidatul-Adha M, Zunaina E, Liza-Sharmini AT, Wan-Hazabbah WH, Shatriah I, Mohtar I, et al. Ocular tuberculosis in Hospital Universiti Sains Malaysia - A case series. *Ann Med Surg* 2012. déc 2017;24:25-30.
136. Yasaratne BMGD, Madegedara D, Senanayake NS, Senaratne T. A case series of symptomatic ocular tuberculosis and the response to anti-tubercular therapy. *Ceylon Med J.* mars 2010;55(1):16-9.
137. Albert DM, Raven ML. Ocular Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* nov 2016;4(6).
138. Vrcek I, Choudhury E, Durairaj V. Herpes Zoster Ophthalmicus: A Review for the Internist. *Am J Med.* janv 2017;130(1):21-6.
139. Tran KD, Falcone MM, Choi DS, Goldhardt R, Karp CL, Davis JL, et al. Epidemiology of Herpes Zoster Ophthalmicus: Recurrence and Chronicity. *Ophthalmology.* juill 2016;123(7):1469-75.

140. Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR. Neurological and Ophthalmological Manifestations of Varicella Zoster Virus. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* juin 2019;39(2):220-31.
141. Cohen EJ. Incidence Rate of Herpes Zoster Ophthalmicus. *Ophthalmology.* mars 2020;127(3):331-2.
142. Kong CL, Thompson RR, Porco TC, Kim E, Acharya NR. Incidence Rate of Herpes Zoster Ophthalmicus: A Retrospective Cohort Study from 1994 through 2018. *Ophthalmology.* mars 2020;127(3):324-30.
143. Liu JZ, Brown P, Tselis A. Unilateral retrobulbar optic neuritis due to varicella zoster virus in a patient with AIDS: a case report and review of the literature. *J Neurol Sci.* 15 oct 2005;237(1-2):97-101.
144. Marsh RJ, Cooper M. Ophthalmic herpes zoster. *Eye Lond Engl.* 1993;7 (Pt 3):350-70.
145. Kahloun R, Attia S, Jelliti B, Attia AZ, Khochtali S, Yahia SB, et al. Ocular involvement and visual outcome of herpes zoster ophthalmicus: review of 45 patients from Tunisia, North Africa. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4:25.
146. Beck RW. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* févr 1995;113(2):136-7.
147. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 26 sept 2006;67(6):968-72.
148. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* mars 2008;131(Pt 3):808-17.
149. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology.* 25 mars 2008;70(13 Pt 2):1079-83.
150. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomised study. *Lancet.* 1 juin 2001;357:1576-82.
151. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung H-P, Miller DH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.* nov 2009;8(11):987-97.
152. Hartung H-P, Graf J, Kremer D. Long-term follow-up of multiple sclerosis studies and outcomes from early treatment of clinically isolated syndrome in the BENEFIT 11 study. *J Neurol.* févr 2020;267(2):308-16.
153. Ghezzi A, Martinelli V, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G. The prognosis of idiopathic optic neuritis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2000;21(4 Suppl 2):S865-869.

154. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Fernando K, MacManus DG, Plant GT, et al. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2003;74(11):1577-80.
155. Horton L, Bennett JL. Acute Management of Optic Neuritis: An Evolving Paradigm. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. sept 2018;38(3):358-67.
156. Brisset J-C, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol*. juin 2020;47(4):250-8.
157. Ebers GC. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Arch Neurol*. juill 1985;42(7):702-4.
158. Bianchi Marzoli S, Martinelli V. Optic neuritis: differential diagnosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. nov 2001;22 Suppl 2:S52-54.
159. Kidd DP. Optic neuropathy in Behçet's syndrome. *J Neurol*. déc 2013;260(12):3065-70.
160. Gupta N, Sachdev R, Sinha R, Titiyal JS, Tandon R. Herpes zoster ophthalmicus: disease spectrum in young adults. *Middle East Afr J Ophthalmol*. avr 2011;18(2):178-82.

Annexes

Annexe 1 : Abréviations

AAN : Anticorps anti-nucléaires

ANCA : Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

AQP4 : Aquaporine 4

CIS : « Clinical Isolated Syndrome »

CRION : « Chronic relapsing idiopathic optic neuritis »

CRP : Protéine C réactive

DPAR : Déficit pupillaire afférent relatif

ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine

EPP : Electrophorèse des protéines plasmatiques

Gamma-GT : Gamma-glutamyl-Transpeptidase

GPA : Granulomatose avec polyangéite

Ig : Immunoglobuline

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MISNC : Maladie inflammatoire du système nerveux central

MOG : « Myelin oligodendrocyte glycoprotein »

NFS : Numération formule sanguine

NMO : Neuromyéélite optique

NOI : Neuropathie optique inflammatoire

OCT : « Optical coherence tomography »

ONTT : « Optic Neuritis Treatment Trial »

PL : Ponction lombaire

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SGSp : Syndrome de Goujerot Sjögren primitif

SNC : Système nerveux central

Annexe 2 : Extrait des critères McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP

Clinically isolated syndrome: A monophasic clinical episode with patient-reported symptoms and objective findings reflecting a focal or multifocal inflammatory demyelinating event in the CNS, developing acutely or subacutely, with a duration of at least 24 hours, with or without recovery, and in the absence of fever or infection; similar to an MS relapse (attack, exacerbation) but in a patient not known to have MS.^{14,78,99} Thus, if the patient subsequently is diagnosed with MS (by fulfilling DIS and DIT and ruling out other diagnoses), the CIS was that patient's first attack. A CIS may be monofocal (reflecting pathology in a single location) or multifocal; the specific manifestations of a CIS depend on the anatomic location(s) of the pathology. Typical presentations include unilateral optic neuritis, focal supratentorial syndrome, focal brainstem/cerebellar syndrome, or partial myelopathy. Examples of atypical presentations include bilateral optic neuritis, complete ophthalmoplegia, complete myelopathy, encephalopathy, headache, alteration of consciousness, meningismus, or isolated fatigue. See Brownlee WJ et al.⁶ for further discussion of typical and atypical presentations.

Panel 5: 2017 McDonald Criteria for demonstration of DIS and DIT by MRI in a patient with a CIS

DIS can be demonstrated by ≥ 1 T2-hyperintense lesions^a characteristic of MS in ≥ 2 of four areas of the central nervous system:

- Periventricular^b
- Cortical/juxtacortical
- Infratentorial
- Spinal cord

DIT can be demonstrated by:

- Simultaneous presence of gadolinium-enhancing and non-enhancing lesions at any time^a

OR

- A new T2-hyperintense and/or gadolinium-enhancing lesion on follow-up MRI, with reference to a baseline scan, irrespective of the timing of the baseline MRI

CIS = clinically isolated syndrome, CNS = central nervous system, DIS = dissemination in space, DIT = dissemination in time, MRI = magnetic resonance imaging, MS = multiple sclerosis

^a Unlike the 2010 McDonald Criteria, no distinction between symptomatic and asymptomatic MRI lesions is required.

^b For some patients, for example, older individuals or those with vascular risk factors, it may be prudent for the clinician to seek a higher number of periventricular lesions.

Table 1: The 2017 McDonald Criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack^a at onset

| CLINICAL PRESENTATION | ADDITIONAL DATA NEEDED FOR MS DIAGNOSIS |
|---|--|
| <p>≥2 clinical attacks and objective clinical evidence of ≥2 lesions; or ≥2 clinical attacks and objective clinical evidence of 1 lesion and clear-cut historical evidence of a prior attack involving a lesion in a distinct anatomic location^b</p> | <p>None^c</p> |
| <p>≥2 clinical attacks and objective clinical evidence of 1 lesion</p> | <p>Dissemination in space, demonstrated by: An additional clinical attack implicating a different CNS site OR Demonstration of DIS by MRI^d</p> |
| <p>1 clinical attack and objective clinical evidence of ≥2 lesions</p> | <p>Dissemination in time, demonstrated by: A second clinical attack OR Demonstration of DIT by MRI^e OR Demonstration of CSF-specific OCBs^f</p> |
| <p>1 clinical attack and objective clinical evidence of 1 lesion</p> | <p>Dissemination in space and time, demonstrated by: For DIS: A second clinical attack implicating a different CNS site OR Demonstration of DIS by MRI^d AND For DIT: A second clinical attack OR Demonstration of DIT by MRI^e OR Demonstration of CSF-specific OCBs^f</p> |

Annexe 3 : Extrait des critères de Wingerchuk 2015 pour le diagnostic des NMOSD

| Table 1 NMOSD diagnostic criteria for adult patients |
|--|
| <p>Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. At least 1 core clinical characteristic 2. Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended) 3. Exclusion of alternative diagnoses* |
| <p>Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements: <ol style="list-style-type: none"> a. At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome b. Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics) c. Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable 2. Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable 3. Exclusion of alternative diagnoses* |
| <p>Core clinical characteristics</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Optic neuritis 2. Acute myelitis 3. Area postrema syndrome: episode of otherwise unexplained hiccups or nausea and vomiting 4. Acute brainstem syndrome 5. Symptomatic narcolepsy or acute diencephalic clinical syndrome with NMOSD-typical diencephalic MRI lesions (figure 3) 6. Symptomatic cerebral syndrome with NMOSD-typical brain lesions (figure 3) |
| <p>Additional MRI requirements for NMOSD without AQP4-IgG and NMOSD with unknown AQP4-IgG status</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acute optic neuritis: requires brain MRI showing (a) normal findings or only nonspecific white matter lesions, OR (b) optic nerve MRI with T2-hyperintense lesion or T1-weighted gadolinium-enhancing lesion extending over >1/2 optic nerve length or involving optic chiasm (figure 1) 2. Acute myelitis: requires associated intramedullary MRI lesion extending over ≥3 contiguous segments (LETM) OR ≥3 contiguous segments of focal spinal cord atrophy in patients with history compatible with acute myelitis (figure 1) 3. Area postrema syndrome: requires associated dorsal medulla/area postrema lesions (figure 2) 4. Acute brainstem syndrome: requires associated periependymal brainstem lesions (figure 2) |

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis lesions; NMOSD = neuromyelitis optica spectrum disorders.

*See table 2 and text discussion on serologic considerations for recommendations regarding interpretation of clinical and serologic testing.

Annexe 4 : Tableau récapitulatif de la revue de la littérature sur l'incidence des NOI de chaque étiologie

| Donnée recherchée | Mots clés | Limite de la recherche | Nombre de résultats | Nombre d'abstracts ou articles étudiés | Articles sélectionnés |
|--|--|------------------------|---------------------|--|-----------------------|
| Incidence des NOI dans la population générale | (optic neuritis) AND (population based) AND (incidence) | Pas de limite | 101 | 18 | (51–62) |
| Prévalence de la SEP dans la population des NOI | (optic neuritis) AND (multiple sclerosis) AND (cohort) | 2017 (<u>a</u>) | 334 | 46 | (63–78) |
| Prévalence des MOG et des AQP4 dans la population des NOI | (<u>b</u>) | 2020 | 1 | 1 | (50) |
| Incidence de la sarcoïdose dans la population générale (γ) | sarcoidosis[Title] AND (epidemiology[Title] OR incidence[Title]) | 2017 | 27 | 3 | (80) |
| Prévalence des NOI dans la sarcoïdose | optic neuritis[Title/Abstract] AND sarcoidosis[Title/Abstract] | 2015 | 27 | 13 | (22,81–85) |
| Incidence du lupus systémique dans la population générale (γ) | lupus[Title] AND (epidemiology[Title] OR incidence[Title]) | 2017 | 87 | 12 | (86–92) |
| Prévalence des NOI dans le lupus systémique | optic neuritis[Title/Abstract] AND lupus[Title/Abstract] | 2015 | 45 | 8 | (82,83,93) |
| Incidence du SGSp dans la population générale (γ) | Sjogren[Title] AND (epidemiology[Title] OR incidence[Title]) | 2015 | 13 | 3 | (94,95) |
| Prévalence des NOI dans le SGSp | Sjogren[Title/Abstract] AND optic neuritis[Title/Abstract] | 2010 | 53 | 8 | (82,96–98) |
| Incidence de la GPA dans la population générale (γ) | (Wegener[Title/Abstract] OR Granulomatosis with polyangiitis[Title/Abstract]) AND (epidemiology[Title] OR incidence[Title]) | 2015 | 27 | 3 | (99,100) |
| Prévalence des NOI dans la GPA | (Wegener[Title/Abstract] OR Granulomatosis with polyangiitis[Title/Abstract]) AND (optic neuritis[Title/Abstract] OR optic neuropathy[Title/Abstract]) | Pas de limite | 44 | 12 | (25,82,101–104) |
| Incidence de la maladie de Behçet dans la population générale (γ) | Behçet[Title] AND (epidemiology[Title] OR incidence[Title]) | 2017 | 13 | 3 | (105,106) |
| Prévalence des NOI dans la maladie de Behçet | behcet[Title/Abstract] AND (optic neuritis[Title/Abstract] OR optic neuropathy[Title/Abstract]) | 2010 | 38 | 13 | (107,159) |

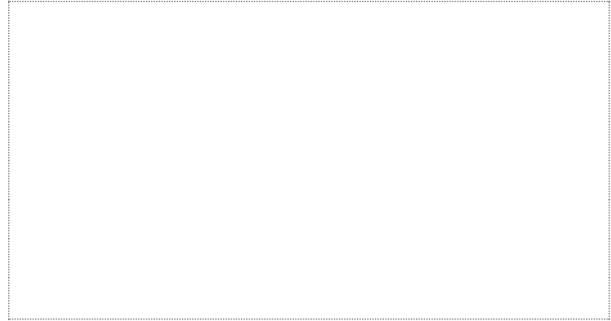
| | | | | | |
|--|---|---------------|-----|----|---------------------------|
| Incidence de la maladie de Lyme dans la population générale (γ) | (Lyme[Title] OR borreliosis[Title] OR borrelia[Title]) AND (epidemiology[Title] OR incidence[Title]) | 2010 | 91 | 10 | (108–113) |
| Prévalence des NOI dans la maladie de Lyme | (Lyme[Title/Abstract] OR Borreliosis[Title/Abstract] OR Borrelia[Title/Abstract])AND (optic neuritis[Title/Abstract] OR optic neuropathy[Title/Abstract]) | Pas de limite | 63 | 11 | (29,79,114, 115) |
| Incidence de la syphilis dans la population générale (γ) | Syphilis[Title] AND (epidemiology[Title] OR incidence[Title]) | 2015 | 65 | 4 | (116–118) |
| Prévalence des NOI dans la syphilis | Syphilis[Title/Abstract] AND (optic neuritis[Title/Abstract] OR optic neuropathy[Title/Abstract]) | 2010 | 59 | 10 | (119–123) |
| Incidence de la maladie des griffes de chat dans la population générale (γ) | (Cat scratch[Title] OR bartonellosis[Title] OR bartonella[Title]) AND (epidemiology[Title/Abstract] OR incidence[Title/Abstract]) | 2010 | 73 | 11 | (30,124, 126) |
| Prévalence des NOI dans la maladie des griffes de chat | (Cat scratch[Title/Abstract] OR bartonellosis[Title/Abstract] OR bartonella[Title/Abstract]) AND (optic neuritis[Title/Abstract] OR optic neuropathy[Title/Abstract]) | Pas de limite | 39 | 16 | (30,125, 127–131) |
| Incidence de la tuberculose dans la population générale (γ) | Tuberculosis[Title] AND (epidemiology[Title] OR incidence[Title]) AND review | 2018 | 78 | 7 | (132,133) |
| Prévalence des NOI dans la tuberculose | (Tuberculosis[Title/Abstract] AND optic neuritis[Title/Abstract]) OR ocular tuberculosis[Title] | 2016 | 115 | 15 | (134–137) |
| Incidence des zones ophtalmiques dans la population générale (γ) | zoster ophthalmicus[Title] AND (epidemiology[Title/Abstract] OR incidence[Title/Abstract]) | 2010 | 17 | 5 | (138,139, 141,142) |
| Prévalence des NOI dans le zona ophtalmique | (herpes[Title] OR zoster[Title]) AND (optic neuritis[Title/Abstract] OR optic neuropathy[Title/Abstract]) | Pas de limite | 91 | 15 | (35,77,140, 144,145, 160) |

α : Concernant la prévalence de la SEP dans la population des NOI, la recherche s'est limitée à l'année 2017. Cependant il nous a paru pertinent de comparer les résultats à ceux de l'ONTT.

β : Concernant la prévalence des MOG et des AQP4 dans la population des NOI, nous avons utilisé les données d'une méta-analyse récente.

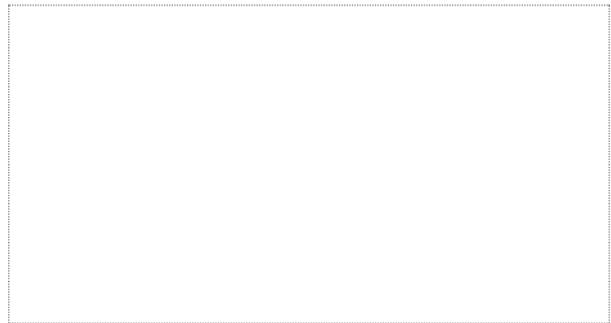
γ : Concernant l'incidence des étiologies rares dans la population générale, étant donné la richesse de la littérature, nous n'avons sélectionné que des revues de la littérature.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



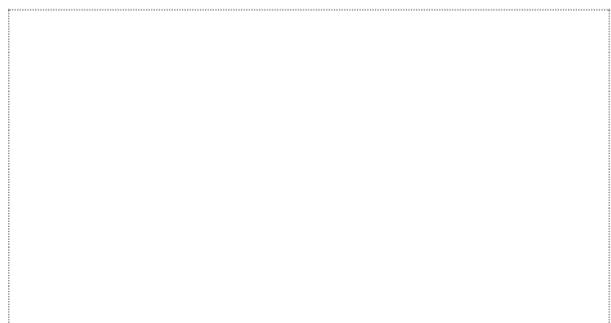
Professeur Michel Weber

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Pierre Lebranchu

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Diagnostic étiologique des névrites optiques, revue de la littérature et présentation d'une étude de cohorte

RESUME (10 lignes)

Le bilan étiologique représente l'un des enjeux principaux de la prise en charge des névrites optiques (NOI).

Partie 1 : Revue de la littérature systématique et détaillée sur l'incidence (/100 000 habitants par an) et prévalence (/100 NOI) de chaque étiologie. Les NOI (I = 3.0 à 5.4) sont principalement dues à une SEP (I = 2.0 à 3.1, P= 52 à 66), un MOGAD (I = 0.2, P = 8), un NMOSD-AQP4+ (I = 0.1, P = 4), ou à une autre étiologie (I < 0.3, P < 5).

Partie 2 : Cohorte prospective et multicentrique de NOI en Pays de la Loire, avec un suivi d'un an. Nous comparons la prévalence de la SEP (42%), des MOGAD (13%), des NMOSD-AQP4+ (2%), des possible SEP (11%), des NOI isolées (22%), des CRION (5%), et des autres étiologies (5%), avec les données de la littérature. Nous discutons également le risque de SEP chez les NOI isolées (18%) et chez les possible SEP (25%).

MOTS-CLES

Neuropathie optique, névrite optique, sclérose en plaque, MOG, AQP4, NMO, NMOSD, possible SEP, CRION, revue de la littérature, épidémiologie, cohorte