UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année : 2019 N° 2019-38

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

OPHTALMOLOGIE

par

Jean-Baptiste DUCLOYER

né le 10 avril 1990 à Montmorency (95)

_____

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2019

NEUROPATHIES OPTIQUES INFLAMMATOIRES ASSOCIEES AUX ANTICORPS ANTI-MOG : PREVALENCE ET PRESENTATION CLINIQUE

Président du jury :	Professeur Michel WEBER
Juges :	Docteur Chloé COURET Docteur Guylène LE MEUR Docteur Sandrine WIERTLEWSKI
Directeur de thèse :	Docteur Pierre LEBRANCHU

Mes remerciements vont tout particulièrement

Au Docteur Pierre LEBRANCHU, mon directeur de thèse, pour sa bienveillance exemplaire, son soutien continu et sa grande disponibilité,

Au Professeur Michel WEBER, président du jury, pour sa grande compétence, sa sérénité et la confiance qu'il me fait et à laquelle j'espère pouvoir faire honneur,

Au Professeur Alain PECHEREAU, d'avoir partagé avec passion et enthousiasme son expérience et son sens critique,

Aux Professeurs Bernard PLANCHON et Pierre POTTIER, ancien et actuel vice doyens à la pédagogie à la faculté de Médecine de Nantes, pour leur engagement dans leur mission et pour avoir éclairé mes années d'externat,

Au Docteur Bertrand VABRES, notre chef de service, pour son savoir-faire inimitable, son dynamisme remarquable et communicatif,

Au Docteur Chloé COURET pour ces précieux moments de connivence et pour m'avoir transmis son goût de l'ophtalmologie,

Au Docteur Guylène LE MEUR, pour sa clairvoyance et son appui au quotidien,

Au Docteur Olivier LEBRETON, pour son précieux soutien, en particulier chirurgical et sa grande patience.

Sans oublier

Tous les praticiens hospitaliers, assistants et chefs de clinique des services d'Ophtalmologie du CHU de Nantes et du CH de Saint Nazaire, d'Anesthésie du CHD de La Roche sur Yon et d'ORL du CH de St Nazaire, qui m'ont accompagné tout au long de mon parcours d'interne et grâce à qui j'ai beaucoup appris,

Le Docteurs Sandrine WIERTLEWSKI, pour son expertise neurologique indispensable,

Les Docteurs Ramzi AIDAOUI, Samy ALAMINE, Marie Grace BARCATALI, Lionel BIHL, Alice BLERIOT, Angélique CAIGNARD, Caroline LEJEUNE, Yolaine OLLIVIER, Lindsay PORPHYRE et à Maxime PEIGNE, Guillaume PLUBEAU et Nicolas KACKI pour avoir accepté d'être co-investigateurs de l'étude MOG,

Tous mes co internes, avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler en équipe pendant ces cinq années, qui ont supporté mes changements d'avis et mes indécisions, et qui ont largement soutenu ce travail en incluant les patients dans le cadre de l'urgence.

Et aussi

Mes amis Paul, Jonathan, Mathilde, Clément, Thomas, Antoine, Jean-Baptiste, Constance, Mickael et les autres, pour leur enthousiasme, leur présence à nos côtés et leur bienveillance,

Mes parents Hélène et Philippe, pour avoir bâti sur le roc une famille source d'amour et de soutien infaillible, pour leurs relectures et conseils avisés à toute heure du jour et de la nuit, pour m'avoir permis de croire en moi tout en cherchant l'humilité et le goût de l'effort,

Mes frères Rémi et Clément, des modèles qui m'aident à garder le cap,

Ma belle-mère Florence, pour son ultime relecture, son optimisme et son soutien logistique indispensable,

Mes belles sœurs Héloïse, Anne Charlotte, Aurore, Clotilde pour leur enthousiasme et leur présence à nos côtés,

Mes enfants Jeanne et Marie, précieuses et infatigables sources de vie,

Et bien sûr mon épouse Mathilde, ma moitié, sans qui je ne serais rien.

TABLE DES MATIERES

RESUME ... 8

NEVRITES OPTIQUES INFLAMMATOIRES ET ANTICORPS ANTI MOG : Revue de la littérature ... 11

INTRODUCTION ... 12

I – PREVALENCE DES ANTI MOG ... 14

I – 1. Spécificité des anti MOG ... 14

I – 2. Sensibilité des anti MOG ... 15

I – 3. Prévalence des anti MOG ... 16

I – 4. Limites ... 17

II – PROFIL CLINIQUE DES NOI MOG+ ... 19

III – PROFIL RADIOLOGIQUE DES NOI MOG+ ... 22

CONCLUSION ... 24

PRESENTATION CLINIQUE INITIALE ET EVOLUTION DE NEUF NEVRITES OPTIQUES INFLAMMATOIRES ASSOCIEES AUX ANTICORPS ANTI MOG ... 25

METHODE ... 26

RESULTATS ... 27

DISCUSSION ... 31

CONCLUSION ... 33

PREVALENCE DES ANTI MOG DANS LES NEVRITES OPTIQUES INFLAMMATOIRES EN PHASE AIGUE ET PROFIL CLINIQUE : ETUDE PROSPECTIVE MUTICENTRIQUE 34

INTRODUCTION ... 35

METHODE ... 36

RESULTATS ... 38

1. *Incidence des NOI* ... 38
2. *Prévalence des anti MOG et facteurs prédictifs* ... 38
3. *Prédire la séropositivité aux anti MOG : test combiné* ... 42
4. *Diagnostic neurologique et profil clinique* ... 44
5. *Œdème papillaire* ... 46

DISCUSSION ... 48

1. *Prévalence des anti MOG* ... 48
2. *Profil clinique des NOI MOG+* ... 49
3. *Prédire la séropositivité aux anti MOG* ... 50
4. *Diagnostic neurologique* ... 52

CONCLUSION 53
PERSPECTIVES 54
BIBLIOGRAPHIE 56
ANNEXES 60
ANNEXE 1 : Abréviations 61
ANNEXE 2 : Mesure de l'acuité visuelle et correspondance entre unités de mesure 62
ANNEXE 3 : Œdème papillaire 65
ANNEXE 4 : Autorisation d'inclusion étude prospective MOG 66
ANNEXE 5 : Investigateurs principaux étude prospective MOG 67
ANNEXE 6 : Note d'information patient étude prospective MOG 68
ANNEXE 7 : Article série de cas rétrospective 70

RESUME

PRESENTATION CLINIQUE INITIALE ET EVOLUTION DE NEUF NEVRITES OPTIQUES INFLAMMATOIRES ASSOCIEES AU ANTICORPS ANTI MOG

INTRODUCTION : Les autoanticorps anti myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) sont associés à certaines neuropathies optiques inflammatoires (NOI). Leur découverte est récente et leur signification clinique n'est pas encore totalement élucidée. Peu de données ophtalmologiques sont disponibles sur la présentation clinique initiale des NOI MOG+.

METHODE : Etude rétrospective des patients suivis au CHU de Nantes pour NOI MOG+ entre janvier 2013 et juin 2017. Analyse de la présentation clinique initiale et de l'évolution clinique.

RESULTATS : Neuf patients ont été inclus. Au premier épisode, l'âge moyen était 39,3 ans (17-67), sans prépondérance féminine. La NOI était le plus souvent douloureuse (8/9) et bilatérale (6/9) mais asymétrique. L'acuité visuelle (AV) initiale était basse (+1,07 log MAR, médiane 0.9). 5 des 15 yeux atteints avaient une AV de +2 ou plus mauvaise. L'œdème papillaire (OP) était présent dans 9 des 15 yeux et 7 des 9 patients. L'AV moyenne était significativement plus faible en cas d'OP (+1.46 log MAR), que sans (+0.5 log MAR, p = 0,03). Après une durée moyenne de suivi de 3,3 ans (0,6-9,4), l'AV moyenne était +0,18 log MAR, (médiane 0,05). Les 5 patients suivis depuis plus d'un an ont eu entre 3 et 8 épisodes de NOI (1,2 épisodes par an, SD 0,9). Les deux yeux ont été atteints pour l'ensemble des 9 patients. Les diagnostics neurologiques étaient : NOI isolée (CIS) (3) maladie de spectre des neuromyélites optiques (NMOSD) (2), neuropathie optique chronique récidivante (CRION) (4).

CONCLUSION : Les NOI MOG+ ont une présentation cliniques atypiques par rapport à celles associées à la SEP et aux NMOSD AQP4+. Leur évolution est plus proche des NMOSD AQP4+ mais avec un meilleur pronostic visuel.

PREVALENCE DES ANTI MOG DANS LES NEVRITES OPTIQUES INFLAMMATOIRES EN PHASE AIGUE ET PROFIL CLINIQUE : ETUDE PROSPECTIVE MUTICENTRIQUE

INTRODUCTION : Les neuropathies optiques inflammatoires associées aux anticorps anti MOG (NOI MOG+) présentent un risque élevé de récidive et de séquelle visuelle à long terme. Leur détection précoce est un enjeu thérapeutique important mais aucune stratégie diagnostique n'a actuellement été validée.

METHODE : Etude prospective multicentrique avec dosage systématique des anti MOG et anti aquaporine 4 (AQP4) de l'ensemble des NOI prises en charges en phase aigüe dans des services d'ophtalmologie primaires, secondaires et tertiaires.

RESULTATS : Soixante-cinq patients ont été inclus. La prévalence des anti MOG était de 14 % (9/65) lors d'un épisode de neuropathie optique inflammatoire et de 13 % (7/55) après exclusion des patients déjà diagnostiqués sclérose en plaque (SEP) (8) ou NOI MOG+ (2). La prévalence des anti AQP4 était de 2 % (1/65). Les NOI MOG+ sont survenues à un âge similaire à celui de la SEP (38,9 ans SD 18,0 versus 33,1 SD 10,8), sans prédominance féminine (67 % d'hommes versus 22 %, $p < 0,05$), étaient plus souvent associées à un œdème papillaire (78 % versus 14 %, $p < 0,001$) et une atteinte bilatérale (44 % versus 3 %, $p < 0,005$). La sévérité clinique initiale et finale, basée sur l'acuité visuelle (AV) et l'examen du champ visuel (CV), n'était pas significativement différente entre les NOI MOG+ et MOG-. Un patient MOG+ répondait aux critères diagnostiques de SEP et un autre répondait aux critères diagnostiques de NMOSD. Doser les anti MOG seulement en cas d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale ou de récidive aurait permis de doser les anticorps à seulement 42 % des patients sans méconnaître de NOI MOG+ (sensibilité : 100% ; spécificité : 67 % ; valeur prédictive positive : 30 % ; valeur prédictive négative : 100 %).

CONCLUSION : Parmi les NOI en phase aigüe, la prévalence des anticorps anti MOG est de 14 % et celle des anti AQP4 est de 2 %. Les anti AQP4 sont très spécifiques des NMOSD. Les anti MOG relèvent d'une entité clinique distincte mais avec un certain degré de chevauchement avec les NMOSD et la SEP. Doser les anti MOG seulement en cas d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale ou de récidive permettrait de doser les anticorps à moins de la moitié des patients atteints de NOI sans méconnaître de NOI MOG+.

PREMIERE PARTIE

NEVRITES OPTIQUES INFLAMMATOIRES ET ANTICORPS ANTI MOG : Revue de la littérature

INTRODUCTION

La première définition de la névrite optique inflammatoire (NOI) est proposée par Nettleship en 1884 (1) : « une baisse d'acuité visuelle limitée à un œil, souvent accompagnée par une douleur périorbitaire, douleur augmentée par la mobilisation des yeux. La majorité des patients récupèrent mais les séquelles peuvent aller jusqu'à la cécité. Il y a peu ou pas de changement ophtalmoscopique, mais la papille devient plus ou moins atrophique en quelques semaines. » Les signes objectifs associés à cette maladie sont : le déficit pupillaire afférent relatif, l'œdème papillaire (présent dans un tier des cas) et surtout l'absence d'autres signes en faveur d'une cause alternative de baisse de vision (2).

Le pronostic visuel est globalement bon et le principal problème posé est celui du devenir neurologique. En effet la NOI peut révéler une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (3) comme la sclérose en plaque (SEP) (4), les maladies du spectre des neuromyélites optiques (NMOSD) qui recouvrent la neuromyélite de Devic (5) et les encéphalomyélites aigues démyélinisantes (ADEM) (6). Une NOI suspecte de SEP mais ne satisfaisant pas complétement les critères de dissémination temporelle et spatiale est un *clinically isolated syndrom* (CIS), à haut risque d'évoluer vers une SEP confirmée. D'autres NOI sont totalement isolées et sont classées idiopathiques.

La Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) est une glycoprotéine exclusivement exprimée à la surface des oligodendrocytes et de la myéline du système nerveux central. Les modèles animaux d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, développés afin de mieux comprendre la SEP, ont mis en évidence la pathogénicité des anticorps anti MOG (7–10). Chez l'homme, la présence d'auto anticorps anti MOG est associée de façon significative aux pathologies démyélinisantes du SNC. La prévalence des anti MOG dans les NOI est mal connue

et leur impact sur le pronostic de la maladie n'est pas totalement élucidé à l'heure actuelle.

L'objectif de ce travail est de contribuer à éclaircir l'intérêt du dosage des anticorps anti MOG chez les patients présentant une névrite optique inflammatoire en explorant leur prévalence et le profil clinique des NOI associées aux anti MOG (NOI MOG+).

I – PREVALENCE DES ANTI MOG

I – 1. Spécificité des anti MOG

La méthode de détection des anti MOG a évolué au cours du temps. En effet, les techniques usuelles (ELISA, Western Blot) se sont montrées peu spécifiques et peu reproductibles. Les études utilisant ces techniques ont trouvé une forte prévalence d'anti MOG chez les patients atteints de SEP (20 à 40%)(11), mais aussi chez des patients sains, ou atteints d'autres maladies du SNC. De plus, la corrélation entre les résultats des techniques ELISA et Western Blot est faible (12). Ces techniques ont la particularité d'utiliser des protéines ayant perdu leur conformation tertiaire physiologique (7–9).

La méthode actuellement reconnue pour détecter les anticorps anti MOG utilise des cellules mammifères vivantes présentant à leur surface des protéines MOG humaines complètes avec une conformation tertiaire préservée. Les études utilisant cette méthode ont rarement trouvé des anti MOG chez des patients sains ou porteurs d'autres maladies du SNC. Pesch et al.(13) ont analysé les résultats de 26 études mesurant la présence des anti MOG dans des groupes de pathologies démyélinisantes en les comparant à des groupes de patients contrôle sains ou atteints d'autres pathologies du SNC. Treize incluaient un groupe contrôle de plus de 50 sujets et cinq incluaient un groupe contrôle de plus de 100 sujets. Sur l'ensemble de ces études, la prévalence des anti MOG chez les sujets contrôle était de 22/1527 (1.5%, 0 à 6%). La spécificité des anti MOG pour une pathologie démyélinisante du SNC (SEP, ADEM, NMOSD) était 98,5% (intervalle de confiance à 95% : 97,8-99). Cette haute spécificité confère au dosage des anti MOG une pertinence clinique certaine.

I – 2. Sensibilité des anti MOG

Dans cette même méta-analyse, Pesch et al.(13) mettent en évidence la faible sensibilité des anti MOG pour une pathologie démyélinisante du SNC (tableau 1). Cette sensibilité dépend de la pathologie en question. Elle est faible dans la SEP (5.1%) et plus importante dans les ADEM (36,4%) et NMOSD sans anticorps anti AQP4 (26,9%). Elle est particulièrement importante dans le sous-groupe des ADEM pédiatriques (42 à 47%). Dans le groupe des NMOSD, la double séropositivité anti MOG et anti AQP4 est rare et peut être considérée comme fortuite car la prévalence des anti MOG dans les NMOSD AQP4+ n'est pas statistiquement différente de celle des patients contrôle.

Les anti MOG seraient présents dans 14 à 36 % des névrites optiques isolées (14–21).

Tableau 1 : Sensibilité des anti MOG et pathologie démyélinisante (*Pesch et al. 2017*)

	Prévalence	Sensibilité	Intervalle de confiance à 95%
Sclérose en plaques	106/1965	5.1%	4,2 à 6,1
ADEM	123/338	36,4%	31,4 à 41,7
NMOSD AQP4 négative	193/727	26,9%	23,9 à 30,1
NMOSD AQP4 positive	3/515	2%	1,2 à 3,4
Control	22/1527	1,5%	

I – 3. Prévalence des anti MOG

Quelques études rétrospectives très récentes ont étudié la répartition de la séropositivité aux anticorps anti MOG et anti AQP4 dans des populations de patients atteints de NOI.

A Paris, Deschamps et al.(22) ont compté parmi 110 NOI : 10 % de NOI MOG+, 5 % de NOI AQP4+, et 85 % de NOI séronégatives (78 SEP et 16 NOI autres). En Chine, ces chiffres sont différents car Zhao (18) (n = 254) et Liu (19) (n = 158) ont respectivement trouvé 20 et 20 % de NOI MOG +, 36 et 42 % de NOI AQP4+, 44 et 38 % de NOI séronégatives.

Très récemment, les anti MOG ont été dosés rétrospectivement chez les patients de la plus large étude jamais réalisée sur les NOI : l'Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) (23). De cette étude menée entre 1988 et 1991 sur 428 patients atteints de NOI unilatérales isolées de 18 à 45 ans, les serums de 177 patients étaient encore disponibles. Trois étaient MOG + (1,7 %), tous ont présenté un œdème papillaire, deux ont présenté une récidive unique, aucun n'a développé de SEP sur le suivi de 15 ans. L'exclusion dans l'étude des NOI bilatérales et des patients âgés de plus de 48 ans explique en partie le faible pourcentage de NOI MOG + (*cf partie II – profil clinique*).

Une étude prospective réalisée dans le sud du Danemark (24) a estimé l'incidence des NOI à 3,3/100 000 habitants par an. Sur les 51 patients inclus dans l'étude, 2 étaient MOG+ (4 %) et aucun n'était AQP4+.

I – 4. Limites

La principale limite de ces données résulte de la méthodologie de ces études. A part l'étude danoise dernièrement citée, celles-ci sont rétrospectives et étudient des cohortes de patients pour la plupart suivis dans des centres neurologiques tertiaires. Ceci a tendance à sous représenter les patients atteints de CIS et de SEP peu sévères.

Par ailleurs, ces études classent souvent les patients par leur diagnostic neurologique (SEP, ADEM, NMOSD, CIS) et les NOI ne sont pas toujours individualisées. Cela rend plus difficile l'interprétation de ces résultats pour l'ophtalmologiste.

Enfin, les études précisent rarement si les dosages des anti MOG sont réalisés pendant les phases aigüe ou chronique de la maladie inflammatoire. Ceci a son importance car le dosage des anti MOG peut parfois être négatif à distance de l'épisode inflammatoire. Dans l'étude de Probstel et al.(25), 25 enfants ayant présenté une pathologie démyélinisante du SNC MOG+ ont eu un suivi sérologique. Le titre des anti MOG a baissé progressivement et le dosage est devenu négatif à 14 mois pour 10 des 16 enfants (63%) suivis pour ADEM MOG+ monophasique, à un an pour l'enfant suivi pour CIS. En parallèle, sur les huit enfants atteints de SEP, les dosages sont devenus négatifs pour un seul enfant à trois ans. Dans une autre série de 31 ADEM MOG+(26), deux enfants sont devenus séronégatifs en phase de rémission. Sur une cohorte britannique de 252 patients atteints de pathologie démyélinisante du SNC MOG+(27), 57 ont eu deux dosages à plus de 6 mois d'intervalle : 14 (25%) sont devenus négatifs. Aucun de ces patients n'a présenté de nouvel épisode inflammatoire neurologique. Cette négativation des anti MOG était plus fréquente dans le groupe des ADEM mais la différence n'était pas significative. Sur une cohorte française de 197 patients MOG+(28), un suivi longitudinal (médiane = 6 mois) de la sérologie était disponible pour 24 patients : les taux d'anticorps étaient plus faibles en cas de rémission et sont devenus négatifs pour 2 patients présentant un profil clinique monophasique. Plus récemment, une étude brésilienne (29) a

présenté les résultats de suivi sérologique de 31 patients atteints de myélite ou NOI MOG+. Les huit patients présentant une atteinte monophasique avaient des titres d'anticorps moins élevés que ceux atteints de forme récurrente et leur dosage est devenu négatif avec une médiane de 24 mois. Pour les patients atteints de forme récurrente, les patients considérés en rémission clinique avaient plus souvent des dosages négatifs.

Dans ces cinq études, la disparition des anti MOG est associée à une rémission clinique et leur présence à un risque de récidive. Ceci renforce la spécificité de ce dosage pour une inflammation démyélinisante du SNC et incite à réaliser des suivis sérologiques des patients pour évaluer le risque de récidive et décider de l'introduction et du maintien d'un traitement immunosuppresseur.

II – PROFIL CLINIQUE DES NOI MOG+

Les données cliniques disponibles pour 465 patients atteints de NOI MOG+ et 280 atteints de NOI AQP4+, réparties dans 12 études rétrospectives, sont reportées dans le tableau 2. Ces données sont comparées au profil clinique des NOI associées à la SEP décrit par l'*Optic Neuritis Treatment Trial group (ONTT).*

Tableau 2 : Profil clinique comparé des NOI MOG+, AQP4+ et associées à la SEP

	NOI MOG+	n	**NOI AQP4+**	n	**SEP (ONTT)** n=294 - 454
Age (années)	32 (20 - 41)	465(18,27,28, 30–38)	39 (36 - 45)	280(18,34,36–38)	32
Pourcentage de femmes	50% (38 - 74)		90% (70 - 98)		77%
NOI Bilatérale	42% (37 - 89)	419(18,27,28, 30–34,38)	29% (10 – 38/)	227(18,34,36,38)	
Myélite concomitante	11% (8 - 18)	363(27,28,30–36)	32%	96(34)	
Œdème papillaire	75% (80 - 100)	167(18,30,31, 33,36,38)	27% (10 - 33)	131(18,36,38)	35%
AV la plus basse en aigu (LogMar)	48% (19 - 69) ont eu AV≥1	172(18,30,32, 34,37)	75% (73 - 85) ont eu AV≥1	235(18,34,36,37)	34% ont eu AV>1
	Moyenne 1,7	96(30,31)			0,75
Taux de récidives	50 à 60 %	116(30,31,38)	72 à 90 %	55(36,38)	35% à 10 ans
Nombre de récidives par an	0,8 (0,5 - 1,2)	157(30–32,34)	0,7	96(34)	
AV finale (LogMar)	14 % (3 - 26) ont AV≥1	219(18,31,32, 37)	49% (33 - 50) ont AV≥1	139(18,36,37)	1% ont AV>1 Moyenne 0

Deux des études présentées ci-dessus (18,37) ont comparé leurs groupes de patients MOG+ et AQP4 + à un groupe séronégatif atteint de SEP ou pas. Les 166 NOI séronégatives de ces deux études présentaient un profil clinique comparable avec celui présenté dans l'ONTT (31 ans, 70% de femmes, 16% d'atteinte bilatérale, 40% d'œdème papillaire, 53 % AV>1 Log MAR initialement et 9 % à distance).

Une étude rétrospective très récente (39) s'intéressant uniquement à des NOI récidivantes (n = 246), présente des données concordantes avec celles présentées dans ce tableau : les 32 NOI MOG+ (13 % de l'ensemble des NOI récidivantes) ont eu plus de récidives (1,2 par an) que les 47 NOI AQP4+ (19 %) (0,6 par an), les 121 NOI récidivantes séronégatives autres (49 %) (0,7 par an) et les 47 NOI récidivantes associées à la SEP (19 %) (0,4 par an). La sévérité des NOI MOG+ était intermédiaire entre les NOI AQP4+ et celles de la SEP.

Plusieurs caractéristiques principales des NOI MOG+ se dégagent de ces études :

- L'âge moyen lors de la première crise est comparable à celui de la SEP (32 ans) et plus tôt que pour les NOI AQP4+ (39 ans).
- La prédominance féminine est absente (50%) contrairement à la SEP (77%) et aux NOI AQP4+ (90%).
- La bilatéralité et l'association à un œdème papillaire y sont plus fréquentes.
- La récidive à plus ou moins long terme semble être la règle, comme pour les NOI AQP4+, alors qu'elle est moins fréquente pour la SEP.
- La sévérité clinique en phase aigüe et chronique est intermédiaire entre la SEP de bon pronostic, et les NOI AQP4+ associées à d'importantes séquelles visuelles.

Dans leur revue de la littérature, Peng et al.(40) ont rapporté les mesures de l'épaisseur du nerf optique (peripapillar Retinal Nerve Fiber Layer, pRNFL) à distance de l'épisode inflammatoire dans 10 études rétrospectives. Ils ne montrent pas de différence significative entre les pertes en fibres des NOI MOG+ et AQP4+, mais montrent que ces deux groupes présentent une perte significativement plus sévère que les NOI séronégatives.

Il existe une discordance entre la perte fonctionnelle (AV, champ visuel) plus sévère dans les NOI AQP4+ que dans les NOI MOG+, et la perte anatomique (pRNFL) qui n'est pas significativement différente. Cette discordance s'explique peut-être par une perte en épaisseur différentielle. L'amincissement prédominerait sur la gaine de myéline dans le cas des NOI MOG+ alors qu'il prédominerait sur les axones dans le cas de NOI AQP4+. Une plus grande perte d'axones en cas de NOI AQP4+ expliquerait une fonction visuelle plus altérée.

Cette hypothèse repose sur la localisation préférentielle des protéines MOG sur la myéline et les oligodendrocytes dont la disparition ralentit la conduction nerveuse ; et des AQP4 sur la membrane cellulaire des astrocytes, indispensables à la survie des neurones et dont la disparition provoquerait plus de perte axonale.

Les principales limites de ces études résultent des effectifs parfois faibles (seules cinq études de plus de 40 NOI MOG+ (49, 64, 120, 87 et 50 respectivement)(18,27,28,31,32), de leur méthodologie systématiquement rétrospective, et du mode de recrutement des patients. La grande majorité des études recrutent parmi une population de patients déjà suivis pour une pathologie démyélinisante du SNC, ne présentant pas tous des NOI. De plus, ceux atteints de NOI présentaient *a priori* des atypies cliniques puisque le dosage des anti MOG n'est pas recommandé en cas de NOI isolée, ou suspecte de SEP. Seulement deux études (18,37) ont recruté leurs patients atteints de NOI de façon consécutive et ont déterminé secondairement le statut sérologique pour les anti MOG et anti AQP4.

III – PROFIL RADIOLOGIQUE DES NOI MOG+

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est un examen clef pour confirmer l'atteinte démyélinisante du SNC, caractériser les lésions et poser le diagnostic étiologique.

Plusieurs études ont analysé l'aspect des nerfs optiques en fonction du statut sérologique(41,37,31,32). Les NOI MOG+ sont souvent associées à une atteinte inflammatoire intense avec œdème nerveux et/ou périnerveux (53-90%), bilatérale (30-84%), antérieure (0-12% d'atteinte chiasmatique et 0-2% tractus optiques), sur un plus grand nombre de segments du nerf optique que dans la SEP. Dans la SEP, l'atteinte du nerf optique est rarement associée à un œdème (0%), moins souvent bilatérale (4.5-23%), rarement postérieure (0-15% d'atteinte chiasmatique et tractus optiques). L'inflammation du nerf optique dans les NOI AQP4+ est rarement associée à un œdème (9%), souvent bilatérale (11-82%), sur un plus grand nombre de segments du nerf optique que dans la SEP, et souvent postérieure (25-64% d'atteinte chiasmatique et 12-45% d'atteintes des tractus optiques).

La prévalence des lésions encéphaliques en cas de NOI MOG+ est de 20 à 37%(18,30,32,41). Jurynczyk et al.(42) ont comparé l'aspect IRM encéphalique de 26 patients MOG+, 26 AQP4+ et 31 atteints de SEP. Les lésions en cas de séropositivité MOG+ étaient typiquement peu nombreuses (<3), aux contours mal limités, plutôt infra tentorielles (cervelet, pédoncules cérébelleux et adjacentes au quatrième ventricule). Il n'était pas rare d'observer des lésions considérées comme spécifiques des NMOSD AQP4+ : adjacentes au troisième ventricule, péri aqueducales et au niveau de l'area postrema. Les profils IRM MOG+ et AQP4+ n'étaient pas suffisamment différents pour identifier des critères distinctifs. Par contre, les auteurs ont identifié 4 critères permettant de différencier la SEP (lésions ovales adjacentes aux ventricules latéraux, lésion en doigt de Dawson) d'une séropositivité MOG+ (trois lésions ou

moins, contours mal limités). Deux autres études(43,44) ont montré que les critères (a) au moins une lésion adjacente aux ventricules latéraux ou dans le lobe inféro-temporal ou (b) au moins une lésion subcorticale des fibres en U ou (c) une lésion en doigt de Dawson identifiaient la SEP avec une sensibilité de 79-91% et une spécificité de 79-95% contre les NMOSD MOG+, 87-96% contre les NMOSD AQP4+ et 88% contre les NMOSD séronégatives.

L'ajout du critère (d) absence de lésion longitudinale étendue de la moelle épinière (au moins trois niveaux vertébraux), permet d'élever la sensibilité à 100% pour diagnostiquer la SEP et la spécificité à 87 % contre les NMOSD AQP4+ mais pas la spécificité contre les NMOSD MOG+ qui reste à 79%(43). Par ailleurs, la sensibilité et la spécificité s'élèvent à 100% chez les patients ayant présenté une névrite optique. Par contre ces critères manquaient de sensibilité et de spécificité en cas de syndrome clinique isolé (CIS). Il manque dans ces études un groupe de patients présentant une atteinte démyélinisante du SNC MOG+ mais ne répondant pas aux critères des NMOSD.

CONCLUSION

Les anticorps anti MOG sont spécifiques d'une atteinte démyélinisante du SNC. Ils sont rarement retrouvés en cas de SEP de l'adulte ou de NMOSD AQP4+ et sont plus souvent associés à des NOI isolées, NMOSD AQP4-, ADEM et SEP de l'enfant. Certains auteurs pensent qu'ils relèvent d'une pathologie spécifique. A ce titre, Jarius et al.(45) ont très récemment proposé des critères diagnostiques de *MOG IgG-associated encephalomyelitis* (MOG-EM) et des avis d'experts sur les indications de dosage des anti MOG. Cette hypothèse repose sur des études rétrospectives, étudiant soit des patients *a priori* atypiques puisque le dosage n'est à ce jour pas recommandé en cas de NOI isolée ou évocatrice de SEP ; soit des NOI pour lesquelles le dosage des MOG a pu être fait en partie *a posteriori*, en phase chronique avec le risque de négativation des anticorps. A notre connaissance, il n'y a qu'une seule étude disponible étudiant de façon prospective le dosage des anti MOG en phase aigüe de NOI.

L'objectif de ce travail est (1) d'étudier le profil clinique des NOI MOG+ suivies dans le service d'ophtalmologie du CHU de Nantes par une série de cas rétrospective, (2) de doser de façon prospective les anti MOG à l'ensemble des patients pris en charge en phase aigüe de NOI dans les services d'ophtalmologie des hôpitaux des Pays de la Loire afin d'évaluer leur prévalence, le profil clinique des NOI MOG+, et définir des facteurs prédictifs de positivité des anti MOG.

DEUXIEME PARTIE

PRESENTATION CLINIQUE INITIALE ET EVOLUTION DE NEUF NEVRITES OPTIQUES INFLAMMATOIRES ASSOCIEES AUX ANTICORPS ANTI MOG

Cette partie présente l'étude rétrospective réalisée en 2017 dans le service du CHU de Nantes. Réalisée à visée exploratoire, elle a ensuite permis la mise place de l'étude prospective présentée en troisième partie. En conséquence, les éléments de la discussion présentée ci-dessous ne tiennent pas compte des publications les plus récentes présentées en première et deuxième parties.

Ce travail a été publié en 2018 dans le *European Journal of Ophtalmology* sous la référence suivante :

Ducloyer J-B, Michel L, Wiertlewski S, Lebranchu P. Clinical presentation of optic neuritis with autoantibodies anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein. Eur J Ophthalmol. 2018; : 1120672118784797.

METHODE

Dans cette étude monocentrique rétrospective, nous avons analysé le profil clinique de l'ensemble des patients suivis pour une neuropathie optique inflammatoire associée à des anticorps anti MOG (NOI MOG +), dans le service d'ophtalmologie du CHU de Nantes, entre janvier 2013 et juin 2017.

Les anti MOG ont été dosés dans le sérum par une méthode utilisant une présentation antigénique par des cellules vivantes (laboratoire BIOMNIS®, Lyon). Les données ophtalmologiques de l'épisode clinique initial ont été collectées sur dossier : âge au premier épisode, sexe, latéralité, douleur, acuité visuelle (AV), déficit moyen au champ visuel statique automatisé Octopus® (MD), œdème papillaire et les résultats de la première IRM.

Tous les traitements spécifiques mis en œuvre durant le suivi ont été notés. La réponse clinique au traitement initial par corticoïdes a été évaluée sur l'AV et classé comme suit : aucune (pas d'amélioration de l'AV), incomplète (AV moins bonne que 0,1 Log MAR), presque complète (AV entre 0 et 0,1) et complète (AV = 0).

Nous avons utilisé la dernière consultation de suivi pour reporter le nombre d'épisodes de NOI, la dernière AV, le dernier champ visuel, la dernière mesure du peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) mesuré à l'aide d'un spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT Heidelberg®). Le diagnostic final a été établi avec un neurologue et incluait : (a) CIS : NOI isolée unique (b) (CRION) : NOI chronique récurrente sans autre évènement neurologique (46), NMOSD : NOI associée aux anticorps anti AQP4 ou un autre évènement neurologique spécifique défini par les critères de 2015 de Wingerchuk (5).

Statistiques : L'AV moyenne des yeux avec ou sans œdème papillaire et l'épaisseur moyenne du pRNFL ont été comparés à l'aide d'un test de Mann-Whitney.

RESULTATS

Neuf patients suivis au CHU de Nantes pour NOI MOG+ ont été inclus. La durée de suivi moyenne était 3,3 ans (0,6 à 9,4 ans, déviation standard (SD) 3,4). Il n'y avait pas de prédominance féminine (4 femmes pour 5 hommes).

L'âge moyen au premier épisode était 39,3 ans (17 à 67, SD 18,4) (tableau 1). Les NOI étaient le plus souvent douloureuses (8/9), bilatérales (6/9) et asymétriques. L'AV initiale était basse (+1,07 Log MAR, SD 0,77, médiane 0,9). Cinq des quinze yeux ont eu une AV de +2 Log MAR ou moins bonne. Parmi les patients ayant eu un examen du champ visuel (n = 6), le déficit moyen (MD) était 19,8 dB (SD 9,4). L'œdème papillaire était présent chez neuf yeux sur quinze et sept patients sur neuf. L'AV initiale moyenne des neuf yeux avec œdème papillaire était significativement plus basse (+1.46 log MAR, SD 0.67) que l'AV moyenne des six yeux atteints sans œdème papillaire (+0.5, SD 0.55, p=0.03).

Table 1. Medical records at the first episode.

Patient no.	Age	Sex	Pain	Laterality	RE VA	RE MD	RE ODS	LE VA	LE MD	LE ODS
1	17.4	F	Yes	Bilateral	<2	29.3	Yes	0.9	29.3	No
2	21.1	M	Yes	Bilateral	0.7		Yes	1.2		Yes
3	37.6	M	No	LE	Normal	Normal	Normal	<2	28.5	Yes
4	67.1	F	Yes	RE	<2	7.2	Yes	Normal	Normal	Normal
5	57.1	F	Yes	Bilateral	0.1	19.6	No	1.3	27.7	No
6	31.4	M	Yes	Bilateral	0.5	18.5	Yes	0	7.8	No
7	60.3	M	Yes	Bilateral	0		No	0.7		No
8	21.9	M	Yes	LE	Normal	Normal	Normal	0.7	10.4	Yes
9	39.5	F	Yes	Bilateral	2		Yes	<2		Yes

RE: right eye; LE: left eye; VA: visual acuity (logMAR); ODS: optic disk swelling; MD: mean deviation at visual field examination (dB).

Les IRM initiales (tableau 2) montraient une inflammation du nerf optique pour 4 patients et des lésions inflammatoires encéphaliques pour trois autres. Elles étaient considérées comme normales pour les deux derniers. Sur six IRM médullaires réalisées, deux ont mis en évidence des signes de pathologie inflammatoire démyélinisante.

Table 2. First MRI records and therapeutic data.

Patient no.	Optic nerves	Brain	Spinal cord	Response to steroids	Immunosuppression
1	Normal	Normal	Normal	Incomplete	TPE, mycophenolate mofetil, rituximab
2	Normal	White matter inflammatory lesions	White matter inflammatory lesions	Complete	TPE, mycophenolate mofetil, rituximab, natalizumab (TYSABRI)
3	Normal	White matter inflammatory lesions	Normal	Complete	TPE, mycophenolate mofetil, rituximab, mitoxantrone
4	Bilateral atrophy/ right ON	Normal	Not realized	Incomplete response and relapse at stop	Azathioprine
5	Bilateral ON	Normal	Normal	Almost complete	TPE
6	Normal	White matter inflammatory lesions	White matter inflammatory lesions	Incomplete	TPE, rituximab
7	Normal	Normal	Not realized	No steroid therapy	0
8	Left ON	Normal	Normal	Complete	0
9	Bilateral ON	Normal	Not realized	Almost complete	0

MRI: magnetic resonance imaging; ON: optic neuritis, TPE: therapeutic plasma exchange.

Un patient a eu une récupération complète spontanée de sa vision sans corticoïdes en six semaines. Tous les autres ont bénéficié d'un traitement par bolus de corticoïdes en intra veineux avec une réponse complète pour seulement 3 d'entre eux. Durant l'ensemble du suivi, cinq patients ont été traités par échanges plasmatiques quand la réponse aux corticoïdes était insuffisante. Cinq patients ont été traités par immunosuppresseurs pour diminuer le risque de récurrence.

Quatre patients ont présenté une forme récidivante et bilatérale sans autre atteinte neurologique et ont été classés CRION. Deux patients avaient une NMOSD : le patient n°2 a présenté au premier épisode de façon concomitante un syndrome méningé, une paralysie du

VIe nerf crânien droit et une NOI bilatérale. Il a présenté au cours du suivi sept récidives de NOI. Le patient n°6 a présenté de façon rapidement successive sur quelques semaines une myélite transverse, puis un tableau d'encéphalite, puis une NOI bilatérale. Les trois patients ont présenté une NOI bilatérale sans récidive et ont donc été diagnostiqués CIS. Aucun patient ne présentait de critère de sclérose en plaques (SEP) et aucun n'était séropositif pour les anticorps anti AQP4.

A la dernière consultation du suivi (tableau 3), tous les patients suivis depuis plus d'un an (5,4 ans, SD 3,2) ont eu des récidives de NOI. Ils ont présenté en tout trois à huit épisodes (moyenne 4,4, SD 2,1 ; nombre de récidive par année 1,2 SD 3,2). Les quatre autres patients ont été suivis moins d'un an (moyenne 0,7, SD 0,1) ; aucun d'entre eux n'a présenté de récidive inflammatoire. Durant l'ensemble du suivi, les neuf patients inclus ont eu les deux yeux atteints. Les séquelles visuelles étaient très variables avec le plus souvent une bonne récupération visuelle. L'AV médiane à la dernière consultation était 0,05 Log MAR (moyenne 0,18, SD 0,45). A l'examen du champ visuel, le MD moyen était 7,3 dB (SD 8,5).

Table 3. Medical records at the last follow-up consultation.

Patient no.	Final diagnostic	Episodes	Follow-up (years)	Rhythm	Laterality	RE VA	RE MD	LE VA	LE MD
1	CRION	5	1.95	2.6	Bilateral	0.2	3.3	0.1	2.7
2	NMOSD	8	5.91	1.4	Bilateral	0	4.3	0.1	9.9
3	CRION	3	9.41	0.3	Bilateral	LP–	29.3	0.2	28.9
4	CRION	3	2.46	1.2	Bilateral	0.1	6.5	0	4
5	Clinically isolated ON	1	0.79		Bilateral	0	5	0	4.7
6	NMOSD	1	0.63		Bilateral	0.3	9.1	0	10.5
7	Clinically isolated ON	1	0.79		Bilateral	0	1.8	0.1	5.1
8	CRION	3	7.5	0.4	Bilateral	0	4	0	0.4
9	Clinically isolated ON	1	0.6		Bilateral	0	0.2	0.1	1.61

RE: right eye; LE: left eye; VA: visual acuity (logMAR); LP–: no light perception; MD: mean deviation at visual field examination (dB); CION: clinically isolated optic neuritis; CRION: chronic relapsing inflammatory optic neuritis.
Rhythm represents the number of episodes per year.

L'OCT montrait une perte en fibres optiques variable selon les patients (tableau 4). Le pRNFL global moyen était atrophique à 73.2 microns (SD 29.9) et à 45.0 microns (SD 15.7) en temporal. Le pRNFL était significativement plus bas pour les patients atteints de CRION que pour ceux atteints de CIS, en moyenne et dans chaque quadrant ($p < 0,05$ respectivement). La comparaison avec les NMOSD n'était pas significative du fait du faible nombre de cas (n = 2). Le patient n°2 a présenté 8 épisodes de NOI et présentait une atrophie significative dans chaque quadrant. Le patient n°6 a présenté un seul épisode de NOI et avait des mesures de pRNFL peu abaissées, similaires à celles des patients atteints de CIS.

Table 4. pRNFL as the last follow-up consultation.

Patient no.	Final Diagnosis	Right eye							Left eye						
		Global	T	TS	NS	N	NI	TI	Global	T	TS	NS	N	NI	TI
1	CRION	52	32	85	54	39	62	77	61	37	101	75	50	69	73
2	NMOSD	44	27	69	61	30	48	57	38	23	62	46	26	42	52
3	CRION	37	33	64	45	21	43	54	34	29	58	37	9	32	65
4	CRION	57	41	52	53	41	52	111	54	36	84	58	33	53	81
5	Clinically isolated ON	102	74	143	123	71	120	143	96	73	134	133	65	95	130
6	NMOSD	95	48	131	121	96	88	133	119	69	182	165	111	112	152
7	Clinically isolated ON	70	41	105	74	69	79	96	64	44	94	70	57	78	76
8	CRION	91	54	138	109	64	125	112	58	36	92	60	32	66	78
9	Clinically isolated ON	105	58	120	128	86	113	125	118	55	122	148	110	148	126
CION—mean		92	58	123	108	75	104	121	93	57	117	117	77	107	111
CRION—mean		59	40	85	65	41	71	89	52	35	84	58	31	55	74
NMOSD—mean		70	38	100	91	63	68	95	79	46	122	106	69	77	102
Total mean		73	45	101	85	57	81	101	71	45	103	88	55	77	93

pRNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer with spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT); CRION: chronic relapsing idiopathic optic neuritis; NMOSD: neuromyelitis optica spectrum disorder; ON: optic neuritis; T: Temporal quadrant; TS: Temporal superior; NS: Nasal Superior; N: Nasal; NI: Nasal Inferior and TI: Temporal Inferior.

DISCUSSION

Notre série de cas met en évidence plusieurs caractéristiques communes. Les NOI MOG+ sont douloureuses, sévères initialement, le plus souvent bilatérales et asymétriques. L'œdème papillaire est fréquent et associé à une AV significativement plus faible à la phase initiale. L'AV s'améliore toujours mais les séquelles visuelles sont fréquentes. Le taux de récidive avec un suivi supérieur à un an atteint 100 %.

Les données épidémiologiques (44 % de femmes, âge = 39,3 ans), sont comparables avec d'autres séries de NOI MOG+ avec une âge similaire lors d'épisode initial (27 à 36 ans), pas de prépondérance féminine franche (38%-75%) (32–35). Par ailleurs, les NOI associées à la SEP (47) sont associées à une nette prépondérance féminine (77,2 %) chez des patients plus jeunes (31,8 ans), alors que les NOI associées aux NMOSD AQP4+ sont associées à un âge plus avancé (37-50 ans) avec également une nette prédominance féminine (70%-79%)(32,34,36,37).

Les NOI de la SEP sont aussi fréquemment douloureuses (89 %) que dans notre série. Leur taux de forme bilatérale est très faible en pratique mais le chiffre est inconnu : la plus grande étude portant sur les NOI, *l'Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT),* avait exclu les formes bilatérales de leur étude. L'atteinte bilatérale est plus fréquente en cas de NOI MOG + (41%-89%)(32–34) qu'en cas de NOI AQP4+ (24%) (32). L'AV initiale moyenne en cas de SEP est moins basse (0,75 log MAR) que dans notre série (1.07 Log MAR). La baisse d'AV initiale est plus sévère en cas de NOI AQP4+ (73-93% < 1 log MAR) (32,37) qu'en cas de NOI MOG+ (19%-41%<1) (32,34). Notre fort taux d'œdème papillaire lors de l'épisode initial conforte les résultats de deux précédentes études de neuf et six patients (100% d'œdème papillaire) (33,36). L'œdème papillaire est moins fréquent en cas de SEP (35,3 %) ou de NMOSD AQP4+ (10 %) (36).

La réponse initiale aux corticoïdes intra veineux est complète dans 60 % des cas en cas de

SEP (48) contre 38 % dans notre série. Les NOI MOG + répondent mieux aux corticoïdes (66-88%) (33,34) que les NOI AQP4+ (49).

Dans l'ONTT, les IRM initiales présentaient des lésions inflammatoires dans 49 % des cas(47), contre 33 % dans notre série, 33 à 38 % dans d'autres séries de NOI MOG+ (7,34), et 57% en cas de NMOSD AQP4+ (34).

Dans la SEP, le pronostic visuel à long terme est favorable. Dans l'ONTT, l'AV médian à 15 ans était 0,00 Log MAR (interquartiles -0.08 et 0.08) (50) et le taux de récidive à 10 ans atteint 35 %. Dans une série de 100 SEP, le pRNFL moyen est 82,7 (SD 16,7) (51) à cinq ans. Les NOI MOG+ ont plus de séquelles visuelles (AV 0,038 à 0,35 Log MAR et pRNFL global 59 à 75µm) (36,52,53) mais moins que les NMOSD AQP4+ (AV 0,34 à 0.72 log MAR et pRNFL global 59 à 64µm) (36,53). Les NOI MOG+ auraient une taux de récidive supérieur aux NOI des NMOSD AQP4+ (0,7 versus 0,3 épisodes par an) (34,35,53).

Les six patients suivis pendant plus d'un an ont présenté une forme bilatérale (simultanément ou alternativement) et récidivante. Le diagnostic final de deux d'entre eux était NMOSD en raison d'un autre évènement neurologique qui satisfaisait les critères de Wingerchuk (2015). Le diagnostic final des quatre autres était CRION. Les trois derniers patients ont eu une NOI bilatérale simultanée sans récidive et ont été classés CIS. Malheureusement leur suivi était trop court (moins de dix mois) pour permettre d'exclure une évolution vers une forme récidivante (CRION ou NMOSD). Aucun des patients n'avait de SEP, ni d'anticorps anti AQP4.

CONCLUSION

Notre cohorte corrobore le profil clinique atypique des NOI MOG+ : le plus souvent bilatérales et asymétriques, fréquemment associées à un œdème papillaire. L'atteinte visuelle y est plus sévère que dans la SEP mais moins que dans les NMOSD AQP4+. Leur évolution récidivante est plus proche des NMOSD AQP4+ avec un pronostic visuel meilleur.

La principale limite de cette étude et des autres études mentionnés plus haut est leur méthodologie rétrospective. Les anticorps anti MOG ne sont pas dosés de façon systématique et sont le plus souvent dosés en cas d'atypie par rapport au profil habituel des NOI associées à la SEP et le plus souvent par des praticiens d'un centre ophtalmologique tertiaire. Ceci a pu conduire à (1) sous-estimer la prévalence de la séropositivité aux anti MOG parmi les NOI et (2) surestimer l'atypie et du profil clinique des NOI MOG+ et en particulier sa gravité. L'autre limite est la durée trop courte du suivi qui ne permet ni d'être formel sur le diagnostic neurologique final, ni d'évaluer finement le pronostic des patients.

Il était donc nécessaire d'entreprendre une étude prospective multicentrique (1) impliquant des centres d'ophtalmologie primaires, secondaires et tertiaires, (2) au cours de laquelle les anti MOG seraient dosés pour toute NOI prise en charge à la phase aigüe pour en mesurer la prévalence et (3) comparer le profil clinique des NOI MOG+ ou MOG-. Cette cohorte ainsi constituée devra être suivie sur le long terme pour comparer l'évolution ophtalmologique et neurologique sur plusieurs années des patients MOG+ ou MOG-.

TROISIEME PARTIE

PREVALENCE DES ANTI MOG DANS LES NEVRITES OPTIQUES INFLAMMATOIRES EN PHASE AIGUE ET PROFIL CLINIQUE : ETUDE PROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

Cette troisième partie présente l'étude prospective multicentrique menée entre décembre 2017 et décembre 2018 dans les services d'ophtalmologie des hôpitaux des Pays de la Loire. Cette étude a été initiée et menée par deux investigateurs principaux : Jean-Baptiste DUCLOYER et le Dr. Pierre LEBRANCHU.

L'objectif était de mesurer la prévalence des anticorps anti MOG dans une population de patients atteints de neuropathie optique inflammatoire (NOI) à la phase aigüe, puis de comparer le profil clinique des patients MOG+ et MOG- afin de définir des facteurs prédictifs de séropositivité aux anti MOG.

Ce travail est actuellement en cours de publication.

INTRODUCTION

Les anticorps anti MOG sont spécifiques d'une atteinte démyélinisante du système nerveux central et sont associés à des névrites optiques inflammatoires (NOI), myélites, cérébellites, et encéphalites. Ils sont rarement retrouvés en cas de sclérose en plaque (SEP) (5 %) et principalement chez l'enfant (jusqu'à 47 %), ou de maladie du spectre des neuromyélites optiques (NMOSD) AQP4+ (2 %) et sont plus souvent associés à des NMOSD AQP4- (27 %), encéphalomyélite aigues (ADEM) (36 %) et NOI isolées (13). Les anti MOG semblent relever d'une entité spécifique même si elle est polymorphe. A ce titre, Jarius et al.(45) ont très récemment proposé des critères diagnostiques de *MOG IgG-associated encephalomyelitis* (MOG-EM) et des avis d'experts sur les indications de dosage des anti MOG.

Parmi les patients atteints de NOI, la détection des patients porteurs d'anticorps anti MOG est primordiale car les anti MOG exposent à des épisodes inflammatoires récidivants avec un risque de séquelles fonctionnelles à long terme (39,40). Ce risque justifie une surveillance clinique et radiologique rapprochée ainsi qu'une possible mise en place d'un traitement immunosuppresseur, à discuter au cas par cas. Par ailleurs, certains traitements recommandés en cas de SEP sont inefficaces voire délétères en cas de MOG EM(32). Malheureusement, l'accès à ce dosage est limité par son coût élevé (120 €) et la nécessité d'adresser le prélèvement à un centre spécialisé. Enfin, le dosage systématique des anti MOG augmente le risque de faux positifs et risque de porter à tort des diagnostics de MOG EM.

Pour dépister l'ensemble des patients MOG+ tout en limitant le nombre total de dosages, il est nécessaire de valider des facteurs prédictifs de la séropositivité aux anti MOG. Il faut pour cela connaître précisément (1) leur prévalence et (2) les spécificités cliniques des NOI MOG+. A notre connaissance, cette étude est la première qui répond à ce double objectif en mesurant de façon prospective et systématique les anti MOG dans une population de NOI prises en charge en phase aigüe.

METHODE

Entre Décembre 2017 et Décembre 2018, l'ensemble des patients pris en charge pour NOI à la phase aigüe dans les services d'ophtalmologie des hôpitaux des Pays de la Loire ont été inclus de façon prospective. Les sept centres participant étaient les centres hospitaliers universitaires (CHU) de Nantes et Angers, le centre hospitalier régional (CHR) du Mans, le centre hospitalier départemental (CHD) de La Roche sur Yon et quatre centres hospitaliers locaux (Challans, Cholet, Laval, Saint Nazaire). Les critères d'inclusion étaient : neuropathie optique aigüe suspecte d'être inflammatoire, patient majeur, consentement oral après information orale et écrite. Les critères d'exclusion étaient : neuropathie optique d'étiologie non inflammatoire au terme du bilan (vasculaire, infectieuse, infiltrative, compressive, alcoolo-carentielle, psychogène).

Les anti MOG ont été dosés pendant la phase aigüe dans le sérum des patients par une méthode utilisant une présentation antigénique par des cellules vivantes (laboratoire BIOMNIS®, Lyon). Les données ophtalmologiques de l'épisode clinique initial ont été collectées de façon prospective : âge, sexe, antécédents neurologiques, latéralité, douleur, œdème papillaire et résultats de la première IRM. L'acuité visuelle (AV) était exprimée en Log MAR. L'AV la plus basse et l'AV finale à deux mois du diagnostic ont été recueillies. Les valeurs suivantes étaient utilisées en cas d'AV non chiffrable : absence de perception lumineuse = 2,6 ; perception lumineuse = 2,3 ; voit la main bouger = 2,0 ; compte les doigts à 1 m = 1,7. Le déficit moyen aux examens du champ visuel statique automatisé (MD) initiaux et finaux ont été recueillis.

La réponse clinique au traitement initial par corticoïdes a été évaluée sur l'AV et classé comme suit : aucune (pas d'amélioration de l'AV), incomplète (AV moins bonne que 0,1 Log MAR), presque complète (AV entre 0 et 0,1) et complète (AV = 0).

Le diagnostic final a été établi avec un neurologue et incluait : (a) Sclérose en plaques

(SEP) selon les critères de Mc Donald révisés en 2017(4) ; (b) CIS : NOI suspecte de SEP (synthèse d'immunoglobulines intrathécale ou hypersignaux évocateurs à l'IRM encéphalique ou médullaire) sans satisfaire les critères de SEP ; (c) NMOSD : NOI associée aux anticorps anti AQP4 ou un autre évènement neurologique spécifique défini par les critères de Wingerchuk de 2015(5) ; (d) NOI autre : pas d'élément en faveur d'une SEP ou d'une NMOSD.

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.

Les données quantitatives (âge, AV, champ visuel) ont été comparées entre elles par un test de Mann Whitney et les fréquences des différents caractères cliniques ont été comparées par un test paramétrique Khi² ou un test exact de Fisher selon le nombre de sujets.

RESULTATS

Soixante-quatorze patients ont été pré-inclus. Neuf patients ont été exclus pour les motifs suivants : baisse de vision fonctionnelle (deux), diagnostics alternatifs (neuropathie optique ischémique antérieure aigüe (deux), infiltration tumorale du nerf optique (un), décollement postérieur du vitré (un)), perdu de vue (un), dosage anti MOG et/ou anti AQP4 manquant (deux). Les données de soixante-cinq patients ont été finalement analysés : 8 à Angers, 3 à La Roche sur Yon, 10 au Mans, 43 à Nantes et 1 à St Nazaire (tableau 1).

1. Incidence des NOI

D'après les chiffres de l'INSEE, les Pays de la Loire comptent 3,7 millions d'habitants dont 3 millions d'habitants majeurs. On peut donc estimer l'incidence des NOI à 2,2 / 100 000 habitants majeurs par an dans la région des Pays de la Loire.

2. Prévalence des anti MOG et facteurs prédictifs

La prévalence de la séropositivité aux anti MOG était 14 % (9/65) dans la population globale et 13 % (7/55) en excluant les patients avec antécédent de SEP (huit) ou séropositivité aux anti MOG (deux) ou anti AQP4 (aucun).

Tableau 1 Prévalence des anti MOG

	Angers	La Roche sur Yon	Le Mans	Nantes	St Nazaire	TOTAL
Toutes les neuropathies optiques inflammatoires						
n	9	3	9	43	1	65
Anti MOG	30 % (3)	33 % (1)	11 % (1)	9 % (4)	0	9
Anti AQP4	0	33 % (1)	0	0	0	1
Après exclusion des patients avec antécédent de SEP ou séropositivité aux anti MOG						
n	8	3	8	35	1	55
Anti MOG	38 % (3)	33 % (1)	13 % (1)	6 % (2)	0	7
Anti AQP4	0	1	0	0	0	1

Tableau 2 : Performances de caractéristiques cliniques pour prédire la séropositivité aux anti MOG

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Age ≥ 30 ans	56 % (5/9)	41 % (23/56)	13 % (5/38)	85 % (23/27)
Age ≥ 40 ans	33 % (3/9)	70 % (39/56)	15 % (3/20)	87 % (39/45)
Age ≥ 50 ans	33 % (3/9)	84 % (47/56)	25 % (3/12)	89 % (47/53)
Age ≥ 60 ans	22 % (2/9)	95 % (53/56)	40 % (2/5)	88 % (53/60)
Sexe masculin	67 % (6/9)	73 % (41/56)	29 % (6/21)	93 % (41/44)
Antécédent neurologique dont NOI	33 % (3/9)	64 % (36/56)	13% (3/23)	86 % (36/42)
Antécédent de NOI	33 % (3/9)	86 % (48/56)	27 % (3/11)	89 % (48/54)
Atteinte bilatérale	44 % (4/9)	89 % (50/56)	40 % (4/10)	91 % (50/55)
Douleur	100 % (9/9)	38 % (21/56)	20 % (9/44)	100 % (21/21)
Œdème papillaire	78 % (7/9)	82 % (46/56)	41 % (7/17)	96 % (46/48)
AV la plus baisse ≥ 1 Log MAR	78 % (7/9)	55 % (31/56)	22 % (7/32)	94 % (31/33)
Champ visuel initial : MD ≥ 20 dB	67 % (6/9)	54 % (27/50)	21 % (6/29)	90 % (27/30)
AV à 2 mois ≥ 1 Log MAR	0 % (0/9)	89 % (50/56)	0 % (0/6)	85 % (50/59)
Champ visuel à 2 mois : MD ≥ 20 dB	0 % (0/9)	90 % (44/49)	0 % (0/5)	83 % (44/53)

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Le tableau 2 présente les performances statistiques de différents paramètres cliniques pour prédire la séropositivité aux anticorps anti MOG.

La prévalence des anti MOG est plus élevée (VPP augmentée) en cas :

- De sexe masculin : 29 % (6/21) versus 7% (3/44) en cas de sexe féminin *(OR 5,3, $p < 0,05$ ‡)*. Cela s'explique par la prédominance masculine chez les patients MOG+ (67 %, 6/9), accentuée par la prédominance féminine dans le reste de la population (74 %, 41/56).
- D'atteinte bilatérale : 40 %, (4/10) versus 9 % (5/55) en cas d'atteinte unilatérale *(OR 6,4, $p < 0,05$ ‡)*.

- D’œdème papillaire : 41 % (7/17) versus 4 % (2/48) sans œdème papillaire *(OR 15,1, p < 0.001 ‡).*

La prévalence des anti MOG est très faible (VPN élevée) :

- En l’absence de douleur : 0 % (0/21) versus 20 % (9/44) en cas de douleur *(OR Infini, p < 0,05 ‡).*
- En l’absence d’œdème papillaire : 4 % (2/48). Cette prévalence est portée à 0 % (0/49) si on exclut les patients ayant un diagnostic connu de SEP ou NOI MOG+. En effet, les deux patients MOG+ qui n’avaient pas d’œdème papillaire étaient deux patients connus pour NOI MOG + récidivante et qui avaient présenté un œdème papillaire lors de leur premier épisode de NOI : ils présentaient déjà une atrophie optique lors de la récidive.

La prévalence des anti MOG a tendance à augmenter mais de façon non significative avec l’âge (25 % après 50 ans et 40 % après 60 ans) et en cas d’AV initiale moins bonne que 1 Log MAR (22 % versus 6 % en cas d’AV meilleure que 1 Log MAR). Les antécédents neurologiques, l’AV finale ainsi que le champ visuel initial et final n’étaient pas prédictifs de la séropositivité aux anti MOG.

Dans la population étudiée, huit patients étaient déjà connus pour avoir une SEP et deux autres pour une positivité des anti MOG. Le dosage des anti MOG à visée diagnostique étant *a priori* moins pertinent en cas de diagnostic neurologique déjà établi, nous avons fait les mêmes analyses en excluant ces dix patients (tableau 3).

Tableau 3 : Performances de caractéristiques cliniques pour prédire la séropositivité aux anti MOG (patients avec diagnostics connus de SEP et MOG exclus)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Age ≥ 30 ans	57 % (4/7)	38 % (18/48)	12 % (4/34)	86 % (18/21)
Age ≥ 40 ans	29 % (2/7)	67 % (32/48)	11 % (2/18)	86 % (32/37)
Age ≥ 50 ans	29 % (2/7)	83 % (40/48)	20 % (2/10)	89 % (40/45)
Age ≥ 60 ans	14 % (1/7)	94 % (45/48)	25 % (1/4)	88 % (45/51)
Sexe masculin	71 % (5/7)	71 % (34/48)	26 % (5/19)	94 % (34/36)
Antécédent neurologique dont NOI	14 % (1/7)	75 % (36/48)	8 % (1/13)	86 % (36/42)
Antécédent de NOI	14 % (1/7)	88 % (42/48)	14 % (1/7)	88 % (42/48)
Atteinte bilatérale	57 % (4/7)	88 % (42/48)	40 % (4/10)	93 % (42/45)
Douleur	100 % (7/7)	38 % (18/48)	19 % (7/37)	100 % (18/18)
Œdème papillaire	100 % (7/7)	79 % (38/48)	42 % (7/17)	100 % (38/38)
AV la plus baisse ≥ 1 Log MAR	86 % (6/7)	54 % (26/48)	21 % (6/28)	96 % (26/27)
Champ visuel initial : MD ≥ 20 dB	71 % (5/7)	53 % (23/43)	20 % (5/25)	92 % (23/25)
AV à 2 mois ≥ 1 Log MAR	0 % (0/7)	88 % (42/48)	0 % (0/6)	86 % (42/49)
Champ visuel à 2 mois : MD ≥ 20 dB	0 % (0/7)	88 % (37/42)	0 % (0/5)	84 % (37/44)

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Après exclusion des patients avec un diagnostic initialement connu de SEP ou d'anticorps anti MOG lors de l'inclusion, on retrouve les mêmes tendances.

La prévalence des anti MOG est plus élevée (VPP augmentée) en cas :

- De sexe masculin : 26 % (5/19) versus 5 % (2/36) en cas de sexe féminin *(OR 5,9, $p < 0,05$ ǂ).* La prédominance masculine chez les patients MOG+ (71 %, 5/7) et la prédominance féminine dans le reste de la population (71 %, 35/48) persistent.
- D'atteinte bilatérale : 40 %, (4/10) versus 7 % (3/45) en cas d'atteinte unilatérale *(OR 8,8, $p < 0,05$ ǂ).*
- D'œdème papillaire : 42 % (7/17) versus 0 % (0/38) en l'absence d'œdème papillaire *(OR Infini, $p < 0.0001$ ǂ)*

De même, la prévalence des anti MOG est très faible (VPN élevée) :

- En l'absence d'œdème papillaire : 0 % (0/39).
- En l'absence de douleur : 0 % (0/18) versus 19 % (7/37) en cas de douleur mais l'association n'était plus significative *(OR Infini, p = 0,08 ǂ).*

La prévalence des anti MOG a tendance en cas d'AV initiale moins bonne que 1 Log MAR (21 % versus 4 % en cas d'AV meilleure que 1 Log MAR). Les antécédents neurologiques, l'AV finale ainsi que le champ visuel initial et final n'étaient pas prédictifs de la séropositivité aux anti MOG.

3. Prédire la séropositivité aux anti MOG : test combiné

Les chiffres présentés dans cette partie sont basés sur la population des 55 patients qui n'avaient ni SEP ni anti MOG connus lors de l'inclusion (tableau 3).

La prévalence des anti MOG était significativement augmentée en cas de sexe masculin, d'atteinte bilatérale et d'œdème papillaire mais avec une VPP moyenne (respectivement 29, 40 et 42 %) et une excellente VPN (respectivement 94, 93 et 100 %).

Tableau 4 : Performances de combinaisons de caractéristiques cliniques pour prédire la séropositivité aux anti MOG (patients avec diagnostics connus de SEP et MOG exclus)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Homme ou œdème papillaire ou atteinte bilatérale	100 % (7/7)	46 % (22/48)	21 % (7/33)	100 % (22/22)
Œdème papillaire ou atteinte bilatérale	100 % (7/7)	73 % (35/48)	35 % (7/20)	100 % (35/35)
Œdème papillaire ou atteinte bilatérale ou récidive	100 % (7/7)	67 % (32/48)	30 % (7/23)	100 % (32/32)

Doser les anti MOG en cas de sexe masculin ou d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale aurait conduit à réaliser 33 dosages sur 55 patients (60 %), sans rater de NOI MOG+ (tableau 4). Mais un certain nombre d'hommes présentaient des NOI sans atypie et auraient été prélevés par excès. Doser les anti MOG seulement en cas d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale aurait diminuer le nombre de dosage à 20 sur 55 (36 %) tout en maintenant la sensibilité et la VPN à 100 %.

Cependant, nous avons montré que les patients MOG+ ne présentent pas forcément d'œdème papillaire lors d'une récidive (deux dans notre série mais déjà connus à l'inclusion donc exclus des analyses du tableau 4). Limiter le dosage seulement aux cas d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale expose à ne pas diagnostiquer ces patients. Ce cas de figure serait d'autant plus dommageable que ces patients au stade de récidive augmentent leur risque de développer des séquelles fonctionnelles. Pour prendre en compte ces patients tout en restreignant le nombre de dosages, le critère « œdème papillaire lors de l'épisode en cours **ou** lors d'un épisode précédent » pourrait être un intermédiaire. Il est cependant difficile de savoir, en particulier dans le cadre de l'urgence, s'il y a eu œdème papillaire ou non lors d'un précédent épisode de NOI, datant souvent de plusieurs années. Doser les anti MOG en cas **d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale ou de récidive** est donc plus fiable et aurait augmenté le nombre de de dosages à seulement 23 sur 55 (42 %).

4. Diagnostic neurologique et profil clinique

Parmi les patients sans anti MOG (56), le diagnostic neurologique retenue était la SEP (28), CIS (8), NMOSD AQP4+ (1) ou NOI autres (19). Parmi les patients atteints de NOI autres, on comptait quatre formes récidivantes à bilan négatif (dont une bilatérale), une NOI unilatérale associée à une suspicion de neuro-Behçet, une NOI bilatérale associée à un titre élevé d'anticorps anti nucléaires sans spécificité (1/1280) de façon isolée, une NOI bilatérale corticodépendante associée aux anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (c-ANCA) et douze NOI isolées à bilan négatif (dont une bilatérale).

Le profil clinique des NOI MOG + présentait plusieurs spécificités par rapport aux SEP-CIS et aux NOI autres (tableau 5).

Par rapport aux SEP-CIS, les NOI MOG+ :

- Étaient plus souvent des hommes : 67 % versus 22 % (OR 6,6 $p < 0,05$ ‡),
- Étaient plus souvent bilatérales : 44 % versus 3 % (OR 24,6 $p < 0,005$ ‡),
- Avaient plus souvent un œdème papillaire : 78 % versus 14 % (OR 19,5 $p < 0,001$ ‡),
- Semblaient être plus souvent douloureuses mais de façon non significative : 100 % versus 67 % (OR infini $p = 0,15$ ‡),
- Semblaient avoir plus souvent une AV initiale moins bonne que 1 Log MAR mais de façon non significative : 78 % versus 42 % (OR 4,7 $p = 0,07$ ‡).

Par rapport aux NOI autres, les NOI MOG+ :

- Etaient plus souvent douloureuses : 100 % versus 58 % (OR infini, $p < 0,05$ ‡),
- Avaient plus souvent un œdème papillaire : 78 % versus 26 % (OR 8,9 $p < 0,05$ ‡),
- Semblaient être plus souvent bilatérales mais de façon non significative : 44 % versus 22 % (OR 2,9 $p = 0,37$ ‡),
- Semblaient avoir plus souvent une AV initiale moins bonne que 1 Log MAR mais de façon non significative : 78 % versus 47 % (OR 3,7 $p = 0,22$ ‡).

Tableau 5 : Profil clinique en fonction du diagnostic neurologique

	MOG	SEP + CIS	NMOSD AQP4+	Autres	Total
n	9	36 (28 + 8)	1	19	65
Age (années)	38,9 SD 18,0	33,1 SD 10,8	64	37,2 SD 15,5	35,6 SD 13,8
Sexe masculin	**67 % (6)**	**22 % (8)** ‡	0	37 % (7)	32 % (21)
Antécédent neurologique dont NOI	33 % (3)	39 % (14)	1	26 % (5)	35% (23)
Antécédent de NOI	33 % (3)	11 % (4)	0	21 % (4)	17% (11)
Atteinte bilatérale	**44 % (4)**	**3 % (1)** ‡	1	21 % (4)	15% (10)
Douleur	**100 % (9)**	67 % (24)	1	**58 % (11)** ‡	68 % (44)
Œdème papillaire	**78 % (7)**	**14 % (5)** ‡	1	**26 % (5)** ‡	26 % (17)
AV la plus baisse (Log MAR)	1,3 SD 0,8	1,0 SD 1,0	2,3	1,0 SD 0,8	1,1 SD 0,9
AV la plus baisse ≥ 1 Log MAR	78 % (7)	42 % (15)	1	47 % (9)	49 % (32/65)
Champ visuel initial : MD (dB)	19,3 SD 9,2	16,7 SD 9,9	30	17,4 SD 9,7	17,6 SD 9,7
Champ visuel initial : MD ≥ 20 dB	56 % (5)	42 % (14/33)	1	47 % (8/17)	50 % (29/60)
Réponse complète à la corticothérapie	50 % (4/8) *	52 % (17/33) **	0	65 % (11/17) ***	34 % (32/59)
Réponse presque complète à la corticothérapie	38 % (3/8) *	6 % (2/33) **	0	12 % (2/17) ***	12 % (7/59)
Réponse incomplète à la corticothérapie	25 % (1/8) *	39 % (13/33) **	1	18 % (3/17) ***	31 % (18/59)
Pas de réponse à la corticothérapie	0	3 % (1/33) **	0	6 % (1/17) ***	3 % (2/59)
AV 2 mois (Log MAR)	0,1 SD 0,3	0,3 SD 0,6	0,7	0,3 SD 0,8	0,3 SD 0,6
AV 2 mois ≥ 1 Log MAR	0	11 % (4)	0	11 % (2)	9 % (6/65)
Champ visuel 2 mois : MD (dB)	4,0 SD 3,9	5,6 SD 6,0	28,1	7,1 SD 8,3	6,2 SD 7,1
Champ visuel 2 mois : MD ≥ 20 dB	0	7 % (2/30)	1	11 (2/18)	8 % (5/58)

* 1 patient n'a pas eu de corticothérapie
** 3 patients n'ont pas eu de corticothérapie
** 2 patients n'ont pas eu de corticothérapie
‡ Statistiquement différent des NOI MOG+, test exact de Fisher
SD : écart type

Les anti AQP4 étaient rares et très spécifiques de NMOSD. En effet la seule patiente porteuse d'anti AQP4 était plus âgée que dans la SEP (64 ans), présentait une NOI bilatérale sévère sans œdème papillaire associée à une myélite transverse. Aucune double séropositivité n'a été constatée.

5. Œdème papillaire

Dans notre série, 17 patients avaient un œdème papillaire.

Tableau 6 : Œdème papillaire (OP)

	OP	Pas OP	
n	17	48	
Age (années)	33,3 SD 13,1	36,3 SD 14,1	
Sexe masculin	35 % (6)	31 % (15)	
Antécédent neurologique dont NOI	24 % (4)	40 % (19)	
Antécédent de NOI	18 % (3)	17 % (8)	
Atteinte bilatérale	29 % (5)	10 % (5)	
Douleur	94 % (16/17)	58 % (28)	*p < 0,001†*
AV la plus baisse (Log MAR)	1,3 SD 1,0	1,0 SD 0,9	
AV la plus baisse ≥ 1 Log MAR	71 % (12)	39 % (20)	*p < 0,05†*
Champ visuel initial : MD (dB)	20,0 SD 10,9	16,7 SD 9,2	
Champ visuel initial : MD ≥ 20 dB	69 % (11/16)	42 % (18/44)	
Réponse complète à la corticothérapie	53 % (8/15) *	53 % (22/42) **	
Réponse presque complète à la corticothérapie	27 % (4/15) *	2 % (1/42) **	
Réponse incomplète à la corticothérapie	13 % (2/15) *	40 % (17/42) **	
Pas de réponse à la corticothérapie	7 % (1/15) *	2 % (1/42) **	
AV à 2 mois (Log MAR)	0,3 SD 0,8	0,26 SD 0,5	
AV à 2 mois ≥ 1 Log MAR	12 % (2)	10 % (4)	
Champ visuel à 2 mois : MD (dB)	7,4 SD 9,1	5,8 SD 6,3	
Champ visuel à 2 mois : MD ≥ 20 dB	13 % (2/16)	8 % (4/42)	
MOG	41 % (7)	4 % (2)	*p < 0,01‡*
NMOSD AQP4	6 % (1)	0	
SEP	18 % (3)	50 % (24)	*p < 0,01†*

*2 patients n'ont pas été traités par corticostéroïdes
**4 patients n'ont pas été traités par corticostéroïdes
† test paramétrique Khi²
‡ test exact de Fisher

La présence d'un œdème papillaire semblait un signe de sévérité de l'inflammation, avec :

- Des douleurs plus fréquentes *(94 versus 58 %, p < 0.001 †).*
- Une AV initiale plus souvent moins bonne que 1 Log MAR *(71 versus 39 %, p < 0,05 †).*
- Une plus grande fréquence des anti MOG *(41 versus 4 %, p < 0,01 ‡).*
- Une moins grande fréquence de SEP *(18 versus 50 %, p < 0,01‡).*

Après exclusion des patients MOG+, l'association entre œdème papillaire et douleurs n'était plus significative : 90 % (9/10) versus 57 % (26/46) *(OR 6,7, p = 0,07 ‡).* De même, l'association entre œdème papillaire et AV initiale moins bonne que 1 Log MAR n'était plus significative : 60 % (6/10) versus 40 % (19/46).

Tous les patients MOG+ ont présenté un œdème papillaire : soit au cours de la NOI concernée par l'étude (7/9), soit au cours d'un épisode précédent (3/7).

Les patients atteints de SEP ou CIS avaient un œdème papillaire dans seulement 14 % des cas (5/36). L'œdème papillaire semblait alors associé à plus de douleurs : 100 % (5/5) versus 61 % (19/31) en l'absence d'œdème papillaire *(OR Infini, p = 0,14 ‡).* L'œdème papillaire n'était pas prédictif de la sévérité de l'atteinte de l'acuité visuelle ni du champ visuel.

DISCUSSION

1. Prévalence des anti MOG

Cette étude est la deuxième à notre connaissance à mesurer de façon prospective la prévalence des anti MOG et anti AQP4 dans une population de NOI prises en charge en phase aigüe. La prévalence des anti AQP4 était très faible (1/65) et ceux-ci très spécifiques de NMOSD : la seule patiente ayant des anti AQP4 présentait une forme typique de NMOSD AQP4 + avec une atteinte bilatérale, sans œdème papillaire et une myélite transverse ayant débuté trois semaines avant. La prévalence des anti MOG était de 14 % (9/65) dans notre population globale et de 13 % (7/55) en excluant les patients avec antécédent de SEP (huit) ou séropositivité aux anti MOG (deux) ou anti AQP4 (aucun). L'incidence des NOI dans la région des Pays de la Loire calculée dans notre étude (2,2 / 100 000 habitants majeurs par an) est probablement sous-estimée du fait de l'absence de partition à l'étude des praticiens du secteur privé à l'étude.

Une étude prospective réalisée de 2014 à 2016 dans le sud du Danemark (24) a estimé l'incidence des NOI à 3,3/100 000 habitants par an. Sur les 51 patients inclus dans l'étude, 2 étaient MOG+ (4 %) et aucun n'était AQP4+. Une étude rétrospective a calculé l'incidence des NOI dans la région de Barcelone à 5,4 / 100 000 habitants par an (54).

Quelques études rétrospectives ont évalué la prévalence des anti MOG et anti AQP4 dans des populations de patients atteints de NOI et ont trouvé des résultats similaires. A Paris, Deschamps et al.(22) ont compté parmi 110 NOI : 10 % de NOI MOG+, 5 % de NOI AQP4+, et 85 % de NOI séronégatives (78 SEP et 16 NOI autres). En Chine, Zhao (18) (n = 254) et Liu (19) (n = 158) ont trouvé un taux similaire de NOI MOG+ (20 %) mais beaucoup plus de NOI AQP4+ (respectivement 36 et 42 %).

Très récemment, les anti MOG ont été dosés rétrospectivement chez les patients de la

plus large étude jamais réalisée sur les NOI : l'*Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)*(23). De cette étude menée entre 1988 et 1991 sur 428 patients atteints de NOI unilatérales isolées de 18 à 45 ans, le sérum de 177 patients étaient encore disponibles. Trois étaient MOG + (1,7 %) : tous ont présenté un œdème papillaire, deux ont présenté une récidive unique, aucun n'a développé de SEP sur le suivi de 15 ans. L'exclusion dans l'ONTT des NOI bilatérales et des patients âgés de plus de 48 ans peut expliquer en partie le faible pourcentage de NOI MOG +.

2. Profil clinique des NOI MOG+

Notre série prospective confirme les spécificités cliniques des NOI MOG+ déjà décrites dans des études rétrospectives (tableau 7).

La première crise survient au même âge que pour la SEP et plus tôt que pour les NOI AQP4+. La prédominance féminine est absente contrairement à la SEP et aux NOI AQP4+. La bilatéralité et l'association à un œdème papillaire y est plus fréquente. La récidive est fréquente, comme pour les NOI AQP4+, alors qu'elle est moins fréquente pour la SEP. La sévérité clinique en phase aigüe et chronique est intermédiaire entre la SEP de bon pronostic, et les NOI AQP4+ associées à d'importantes séquelles visuelles. Dans notre série, nous n'avons pas montré de différence significative entre les AV et CV des NOI MOG+ ou MOG-, même si les NOI MOG+ semblaient avoir plus souvent une AV initiale moins bonne que 1 Log MAR. Les AV et CV finaux étaient similaires. Cela peut s'expliquer par (1) un manque de puissance de notre étude, limitée par le nombre de patients, ou (2) par un biais de sélection des études rétrospectives : les anti MOG sont probablement plus souvent dosés en cas d'atteinte sévère.

Deux des études présentées ci-dessus (18,37) ont comparé leurs groupes de patients MOG+ et AQP4 + à un groupe séronégatif atteint de SEP ou pas. Les 166 NOI séronégatives de ces deux études présentaient un profil clinique comparable avec celui présenté dans l'ONTT (31 ans, 70% de femmes, 16% d'atteinte bilatérale, 40% d'œdème papillaire, 53 % AV>1 Log MAR

initialement et 9 % à distance).

Tableau 7 : Profil clinique comparé des NOI MOG+, AQP4+ et des SEP

	NOI MOG+	n	NOI AQP4+	n	SEP (ONTT)
Age (années)	32 (20 - 41)	465(18,27,28,30–38)	39 (36 - 45)	280(18,34,36–38)	32
Pourcentage de femmes	50% (38 - 74)		90% (70 - 98)		77%
NOI Bilatérale	42% (37 - 89)	419(18,27,28,30–34,38)	29% (10 – 38/)	227(18,34,36,38)	
Myélite concomitante	11% (8 - 18)	363(27,28,30–36)	32%	96(34)	
Œdème papillaire	75% (80 - 100)	167(18,30,31,33,36,38)	27% (10 - 33)	131(18,36,38)	35%
AV la plus basse en aigu (Log MAR)	48% (19 - 69) ont eu AV≥1	172(18,30,32,34,37)	75% (73 - 85) ont eu AV≥1	235(18,34,36,37)	34% ont eu AV>1
	Moyenne 1,7	96(30,31)			0,75
Taux de récidives	50 à 60 %	116(30,31,38)	72 à 90 %	55(36,38)	35% à 10 ans
Nombre de récidives par an	0,8 (0,5 - 1,2)	157(30–32,34)	0,7	96(34)	
AV finale (Log MAR)	14 % (3 - 26) ont AV≥1	219(18,31,32,37)	49% (33 - 50) ont AV≥1	139(18,36,37)	1% ont AV>1 Moyenne 0

3. Prédire la séropositivité aux anti MOG

Très récemment, Jarius et al.(45) ont proposé des recommandations sur le diagnostic des encéphalomyélites associées aux anti MOG (MOG EM). En cas de NOI, ils recommandent de doser les anti MOG seulement en cas d'œdème papillaire, d'atteinte bilatérale simultanée, d'atteinte particulièrement sévère, de cortico-dépendance ou de récidive inhabituellement

fréquente. Afin de valider des facteurs prédictifs permettant de guider le dosage des anti MOG, la réalisation d'études prospectives avec dosage systématique des anticorps est indispensable car (1) la valeur prédictive d'un critère clinique dépend fortement de la prévalence des anti MOG, qui n'a pas été validée par des études prospectives, (2) les études rétrospectives disponibles risquent de surestimer l'atypie des NOI MOG+ car les anti MOG sont plus souvent dosés en cas d'atypie.

Dans notre série, nous avons pu valider la valeur prédictive de la présence d'un œdème papillaire ou d'une atteinte bilatérale simultanée. Si leur valeur prédictive positive est moyenne (respectivement 42 et 40 %), leur forte valeur prédictive négative (respectivement 100 % et 93 %) rend ces critères cliniques très pertinents. Notre étude n'a pas permis de valider les autres critères proposés. Une AV initiale moins bonne que 1 Log MAR semblait prédictive de NOI MOG+ mais de façon non significative. La cortico-dépendance n'a pas été évaluée dans notre étude. Le caractère « inhabituellement fréquent » des récidives n'est pas chiffré par Jarius et reste subjectif ; en pratique la fréquence des NOI précédentes n'était pas chiffrée dans notre étude et la présence d'antécédent de NOI n'était pas prédictif de NOI MOG+. Cependant il est préférable de prendre en compte le caractère récidivant car les NOI MOG+ présentent moins d'œdème papillaire en cas de récidive. Limiter le dosage seulement aux cas d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale expose à ne pas diagnostiquer ces patients. Ce cas de figure serait d'autant plus dommageable que ces patients au stade de récidive augmentent leur risque de développer des séquelles fonctionnelles.

Ces données prospectives permettent donc de proposer de doser les anti MOG **seulement en cas d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale ou de récidive.** Cette stratégie aurait permis dans notre série de doser les anticorps à seulement 42 % des patients sans méconnaître de NOI MOG+.

4. Diagnostic neurologique

Les neuf patients MOG+ de notre série répondaient aux critères diagnostics de MOG EM proposés par Jarius et al.(45) Un patient répondait aux critères de NMOSD AQP4- : il a présenté au premier épisode de façon concomitante un syndrome méningé, une paralysie du VIe nerf crânien droit et une NOI bilatérale avec œdème papillaire. Par la suite, il a présenté uniquement des NOI et a été inclus dans l'étude au cours de sa huitième NOI. Un autre patient répondait aux critères de SEP : il a présenté un épisode unique de NOI unilatérale avec œdème papillaire et le bilan révélait une synthèse d'immunoglobulines intrathécale ainsi que des hypersignaux typiques à l'IRM. Les autres patients n'avaient pas les critères de SEP et ne présentaient pas de dissémination spatiale permettant de les classer NMOSD. Ces résultats confortent les données disponibles qui montrent que même si les MOG EM semblent être une entité à part entière, elles présentent un certain degré de chevauchement d'autres entités actuellement bien définies comme la SEP et les NMOSD(27,31,32,45). Il est probable que la proportion de patients NMOSD soit sous-estimée dans notre étude car six des neuf patients MOG+ présentaient un premier épisode inflammatoire.

CONCLUSION

Dans une population de NOI prises en charge en phase aigüe dans des services hospitaliers d'ophtalmologie en France, la prévalence des anticorps anti MOG est de 14 % et celle des anti AQP4 est de 2 %. Les anti AQP4 sont très spécifiques des NMOSD. Les NOI MOG+ surviennent à un âge similaire à celui de la SEP, sans prédominance féminine, sont plus souvent associées à un œdème papillaire et une atteinte bilatérale. Les anti MOG relèvent d'une entité clinique distincte mais avec un certain degré de chevauchement avec les NMOSD et la SEP. Doser les anti MOG seulement en cas d'œdème papillaire ou d'atteinte bilatérale ou de récidive permettrait de doser les anticorps à moins de la moitié des patients atteints de NOI sans méconnaître de NOI MOG+. Ces résultats nécessitent d'être validés par d'autres études prospectives multicentriques avec des effectifs plus grands et un suivi longitudinal plus long.

PERSPECTIVES

Au terme de ce travail, on peut dire que les NOI MOG+ sont plus rares que les SEP et plus fréquentes que les NMOSD. Elles surviennent à un âge similaire à celui de la SEP, sans prédominance féminine, sont plus souvent associées à un œdème papillaire et une atteinte bilatérale. Elles relèvent d'une entité neurologique spécifique, les *MOG-IgG associated encephalomyelitis* (MOG-EM), distincte des SEP et NMOSD mais avec un certain degré de chevauchement. Leur détection précoce est primordiale car les anti MOG semblent exposer à des épisodes inflammatoires récidivants avec un risque de séquelles fonctionnelles à long terme. Ce risque justifie une surveillance clinique et radiologique rapprochée ainsi qu'une possible mise en place d'un traitement immunosuppresseur, à discuter au cas par cas. Par ailleurs, certains traitements recommandés en cas de SEP sont inefficaces voire délétères en cas de MOG EM(32). Malheureusement, l'accès à ce dosage est limité par son coût élevé (120 €) et la nécessité d'adresser le prélèvement à un centre spécialisé. Enfin, le dosage systématique des anti MOG augmente le risque de faux positifs et risque de faire porter à tort des diagnostics de MOG EM.

Il reste de nombreux de points à explorer.

Tout d'abord la proposition que nous faisons de limiter le dosage des anti MOG aux cas de NOI récidivante, bilatérale ou avec œdème papillaire doit être validée dans au moins une autre cohorte prospective afin d'être sûr de ne pas méconnaître de NOI MOG+.

Par ailleurs, les études rétrospectives suggèrent une plus grande sévérité des NOI MOG+ par rapport aux SEP mais notre étude prospective n'a pas retrouvé de différence significative en termes d'acuité visuelle et de champ visuel. Cela peut s'expliquer par un manque de puissance ou par une surestimation de la gravité des NOI MOG+ dans les études rétrospectives (ceux-ci étant plus souvent dosés dans les formes graves). L'analyse prospective

d'un plus grand nombre de NOI avec dosage systématique des anti MOG s'impose.

De la même manière, les études rétrospectives suggèrent un risque élevé de récidives avec séquelles visuelles. Cela devra être vérifié par des études prospectives. Un suivi sur plusieurs années permettrait également d'évaluer le risque de développer d'autres localisations neurologiques spécifiques des MOG EM (encéphalite, myélite, cérébellite) ou d'évoluer vers une SEP ou NMOSD. Notre cohorte est pertinente pour cette évaluation car elle comporte un important groupe contrôle constitué de patients atteints de SEP confirmée mais aussi de suspicion de SEP (CIS) et de NOI « autre ». Une telle étude permettrait de définir des facteurs de risque de nouvel épisode neurologique et ainsi de cibler les patients à qui proposer un traitement immunosuppresseur à visée préventive. Il faudrait en particulier réaliser un suivi sérologique des patients MOG+ afin d'évaluer la corrélation entre anti MOG et risque de récidive. En effet des études suggèrent que la négativation des anti MOG est lié à une évolution monophasique sans récidive.

Dans notre cohorte les patients ont systématiquement eu une IRM cérébrale et la plupart du temps une IRM médullaire. Cela offre la possibilité de vérifier la spécificité du profil radiologique des NOI MOG+ et en particulier les performances des signes radiologiques proposés par Jurynczyk et al. et Bensi et al.

Enfin, notre cohorte permettrait d'évaluer la rentabilité diagnostique des différents dosages du bilan sanguin réalisé de façon systématique devant une NOI. Cela permettrait probablement de rationnaliser le bilan biologique initial et de diminuer les coûts.

Au total, ce travail mériterait d'être prolongé par (1) un allongement de la durée d'inclusion sur une deuxième année pour dépasser la centaine de NOI inclues et (2) suivre la cohorte par des examens ophtalmologiques, neurologiques et sérologiques sur plusieurs années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nettleship E. On cases of retro-ocular neuritis.Trans Ophthalmol SocUK1884;4:186-226.

2. Masson E. Neuropathies optiques inflammatoires [Internet]. EM-Consulte. [cited 2018 Sep 29]. Available from: http://www.em-consulte.com/article/1095381/neuropathies-optiques-inflammatoires

3. Mathey G, Michaud M, Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M. Classification and diagnostic criteria for demyelinating diseases of the central nervous system: Where do we stand today? Rev Neurol (Paris). 2018 Jun;174(6):378–90.

4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018 Feb;17(2):162–73.

5. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177–89.

6. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler J. 2013 Sep 1;19(10):1261–7.

7. Ramanathan S, Dale RC, Brilot F. Anti-MOG antibody: The history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. Autoimmun Rev. 2016 Apr;15(4):307–24.

8. Mayer MC, Meinl E. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more. Ther Adv Neurol Disord. 2012 May;5(3):147–59.

9. von Büdingen H-C, Hauser SL, Ouallet J-C, Tanuma N, Menge T, Genain CP. Frontline: Epitope recognition on the myelin/oligodendrocyte glycoprotein differentially influences disease phenotype and antibody effector functions in autoimmune demyelination. Eur J Immunol. 2004 Aug;34(8):2072–83.

10. Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, Macrini C, Höftberger R, Schuh E, et al. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. Ann Neurol. 2018 Aug;84(2):315–28.

11. 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. 2003 Jul 10;349:139–45.

12. Pittock SJ, Reindl M, Achenbach S, Berger T, Bruck W, Konig F, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pathologically proven multiple sclerosis: frequency, stability and clinicopathologic correlations. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2007 Jan;13(1):7–16.

13. Peschl P, Bradl M, Höftberger R, Berger T, Reindl M. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein: Deciphering a Target in Inflammatory Demyelinating Diseases. Front Immunol. 2017;8:529.

14. Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T, Blanco Y, Rostásy K, Cobo Calvo A, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease.

Mult Scler J. 2015 Jun 1;21(7):866–74.

15. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. J Neuroinflammation. 2011 Dec 28;8(1):184.

16. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. J Neuroinflammation. 2016 Sep 26;13(1):279.

17. Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, Fujikawa A, Nakata R, Maeda Y, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. BMJ Open. 2015 Apr 2;5(4):e007766.

18. 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. 2018 Jan 1;265(1):33–40.

19. 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. 2019 Jan 15;396:225–31.

20. Martinez-Hernandez E, Sepulveda M, Rostásy K, Höftberger R, Graus F, Harvey RJ, et al. Antibodies to aquaporin 4, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, and the glycine receptor α1 subunit in patients with isolated optic neuritis. JAMA Neurol. 2015 Feb;72(2):187–93.

21. Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, Kim S-J, Park KS, Vincent A, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2015 Dec;2(6):e163.

22. 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. 2017 Jun;24(6):875–9.

23. Chen JJ, Tobin WO, Majed M, Jitprapaikulsan J, Fryer JP, Leavitt JA, et al. Prevalence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4–IgG in Patients in the Optic Neuritis Treatment Trial. JAMA Ophthalmol. 2018 Apr 1;136(4):419–22.

24. Soelberg K, Jarius S, Skejoe H, Engberg H, Mehlsen JJ, Nilsson AC, et al. A population-based prospective study of optic neuritis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2017 Dec;23(14):1893–901.

25. Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. Neurology. 2011 Aug 9;77(6):580–8.

26. Dale RC, Tantsis EM, Merheb V, Kumaran R-YA, Sinmaz N, Pathmanandavel K, et al. Antibodies to MOG have a demyelination phenotype and affect oligodendrocyte cytoskeleton. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2014 Jun;1(1):e12.

27. Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, Raza N, Everett R, Roca-Fernandez A, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. Brain. 2017 Dec 1;140(12):3128–38.

28. 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. 2018

May 22;90(21):e1858–69.

29. Oliveira LM, Apóstolos-Pereira SL, Pitombeira MS, Bruel Torretta PH, Callegaro D, Sato DK. Persistent MOG-IgG positivity is a predictor of recurrence in MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis and myelitis. Mult Scler J. 2018 Nov 12;1352458518811597.

30. Ducloyer J-B, Michel L, Wiertlewski S, Lebranchu P. Clinical presentation of optic neuritis with autoantibodies anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein. Eur J Ophthalmol. 2018 Jul 1;1120672118784797.

31. Chen JJ, Flanagan EP, Jitprapaikulsan J, López-Chiriboga ASS, Fryer JP, Leavitt JA, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody (MOG-IgG)-Positive Optic Neuritis: Clinical Characteristics, Radiologic Clues and Outcome. Am J Ophthalmol. 2018 Jul 26;

32. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. J Neuroinflammation. 2016 Sep 27;13(1):280.

33. Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, Parratt JDE, Barnett M, Gatt PN, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2014 Dec;1(4):e40.

34. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology. 2014 Feb 11;82(6):474–81.

35. Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T, Blanco Y, Rostásy K, Calvo AC, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2015 Jun;21(7):866–74.

36. Stiebel-Kalish H, Lotan I, Brody J, Chodick G, Bialer O, Marignier R, et al. Retinal Nerve Fiber Layer May Be Better Preserved in MOG-IgG versus AQP4-IgG Optic Neuritis: A Cohort Study. PloS One. 2017;12(1):e0170847.

37. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Kaneko K, Mugikura S, Sato DK, et al. Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. J Neuroimmunol. 2016 Oct 15;299:152–7.

38. Zhao Y, Tan S, Chan TCY, Xu Q, Zhao J, Teng D, et al. Clinical features of demyelinating optic neuritis with seropositive myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in Chinese patients. Br J Ophthalmol. 2018 Oct;102(10):1372–7.

39. Jitprapaikulsan J, Chen JJ, Flanagan EP, Tobin WO, Fryer JP, Weinshenker BG, et al. Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody Status Predict Outcome of Recurrent Optic Neuritis. Ophthalmology. 2018 Oct 1;125(10):1628–37.

40. Peng A, Kinoshita M, Lai W, Tan A, Qiu X, Zhang L, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in optic neuritis with MOG antibodies: A systematic review and meta-analysis. J Neuroimmunol. 2018 Sep 27;

41. Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, Tantsis EM, Reddel SW, Henderson APD, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2016 Apr;22(4):470–82.

42. Jurynczyk M, Geraldes R, Probert F, Woodhall MR, Waters P, Tackley G, et al. Distinct brain imaging characteristics of autoantibody-mediated CNS conditions and multiple sclerosis. Brain J Neurol. 2017 Mar 1;140(3):617–27.

43. Bensi C, Marrodan M, González A, Chertcoff A, Osa Sanz E, Chaves H, et al. Brain and spinal cord lesion criteria distinguishes AQP4-positive neuromyelitis optica and MOG-positive disease from multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2018 Aug 9;25:246–50.

44. Juryńczyk M, Tackley G, Kong Y, Geraldes R, Matthews L, Woodhall M, et al. Brain lesion distribution criteria distinguish MS from AQP4-antibody NMOSD and MOG-antibody disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Feb;88(2):132–6.

45. 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]. 2018 May 3 [cited 2018 Sep 27];15. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932838/

46. Petzold A, Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. J Neurol. 2014 Jan;261(1):17–26.

47. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. 1991 Dec;109(12):1673–8.

48. Beck RW, Cleary PA, Anderson MMJ, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A Randomized, Controlled Trial of Corticosteroids in the Treatment of Acute Optic Neuritis. N Engl J Med. 1992 Feb 27;326(9):581–8.

49. Elsone L, Panicker J, Mutch K, Boggild M, Appleton R, Jacob A. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2014 Apr;20(4):501–4.

50. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology. 2008 Jun;115(6):1079-1082.e5.

51. Garcia-Martin E, Ara JR, Martin J, Almarcegui C, Dolz I, Vilades E, et al. Retinal and Optic Nerve Degeneration in Patients with Multiple Sclerosis Followed up for 5 Years. Ophthalmology. 2017 May;124(5):688–96.

52. Havla J, Kümpfel T, Schinner R, Spadaro M, Schuh E, Meinl E, et al. Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration. J Neurol. 2017 Jan;264(1):139–51.

53. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel FC, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. J Neuroinflammation. 2016 Nov 1;13(1):282.

54. 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. 2014 Apr;261(4):759–67.

ANNEXES

Annexe 1 Liste des Abréviations

Annexe 2 Mesure de l'acuité visuelle et correspondance entre unités de mesure

Annexe 3 Œdème papillaire

Annexe 4 Autorisation d'inclusion étude prospective MOG

Annexe 5 Investigateurs principaux étude prospective MOG

Annexe 6 Note d'information patient étude prospective MOG

Annexe 7 Article série de cas rétrospective

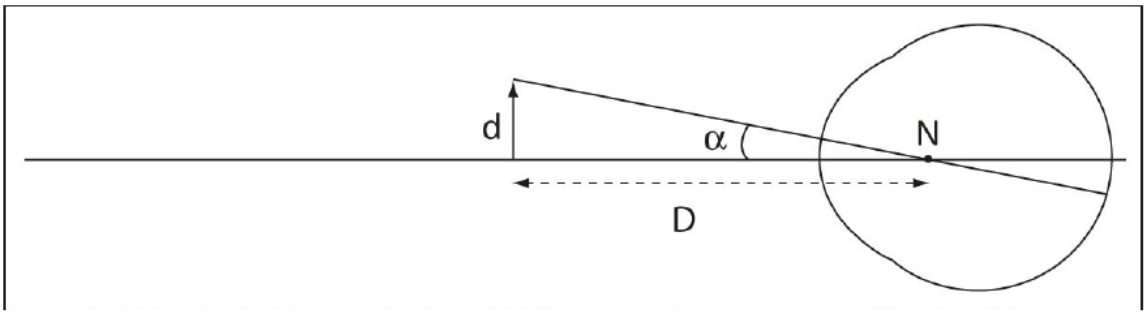
ANNEXE 1 : Abréviations

ADEM	Acute demyelination encephalomyelitis
AQP4	Aquaporine 4
AV	Acuité visuelle
CIS	Clinically isolated syndrome
CRION	Chronic relapsing idiopathic optic neuritis
CV	Champ visuel
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
MD	Mean deviation (examen du champ visuel)
MOG	Myelin oligodendrocyte glycoprotein
MOG EM	MOG immunoglobulin associated encephalomyelitis
NMO	Anticorps anti aquaporine 4, associés aux neuromyélites optiques
NMOSD	Maladies du spectre des neuromyélites optiques
NOI	Neuropathies optiques inflammatoires
ONTT	Optic neuritis treatment trial
pRNFL	peripapillary retinal nerve fiber layer
SD	Standard deviation = écart type
SD OCT	Spectral domain optical coherence tomography
SEP	Sclérose en plaque
SNC	Système nerveux central
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

ANNEXE 2 : Mesure de l'acuité visuelle et correspondance entre unités de mesure

L'acuité visuelle (AV) correspond au pouvoir de discrimination de l'œil et est définie par la plus petite distance visible entre deux points (minimum séparable), c'est-à-dire l'inverse du pouvoir séparateur de l'œil exprimé en minute d'arc (angle α).

Figure 1 : AV et pouvoir séparateur de l'œil (angle α)



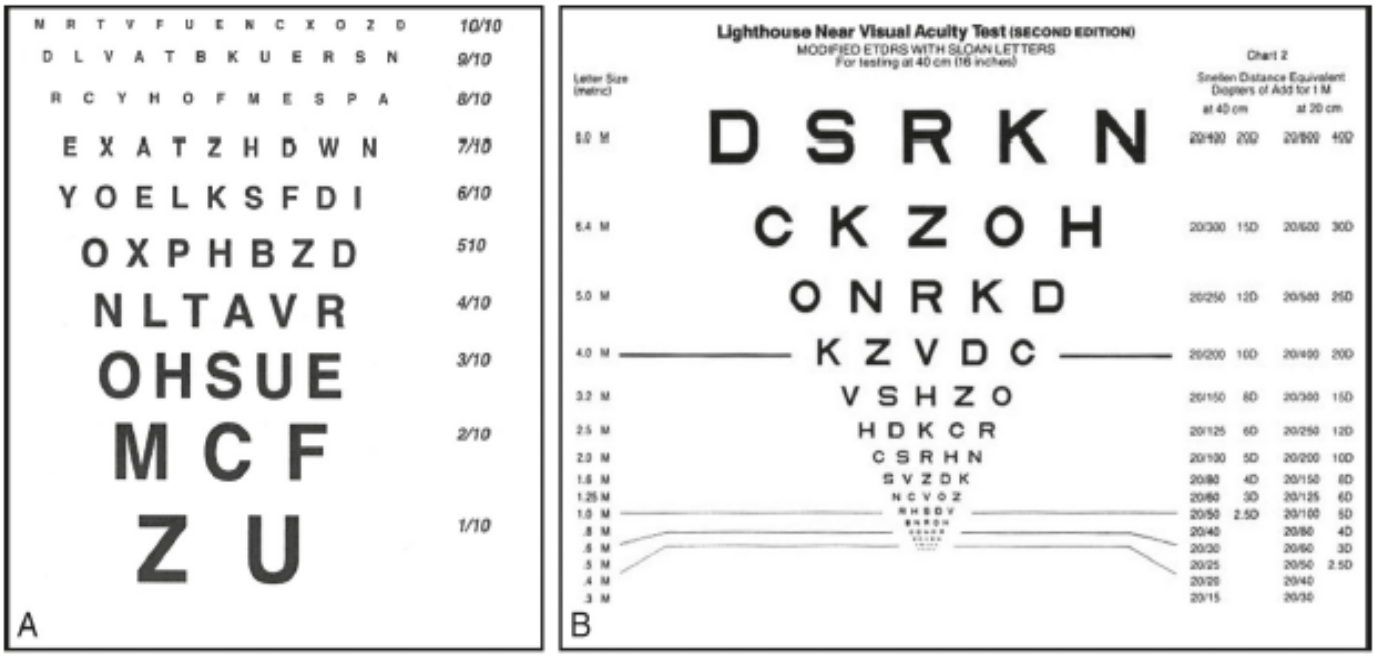
Angle α = (distance d entre deux points)/(D : distance d'observation).

L'AV de loin est mesurée avec des échelles dont la plus utilisée en France est celle de Monoyer (1875), graduée en dixièmes. La taille des lettres est calculée de telle sorte qu'à 5 mètres de distance, la lecture des plus fins caractères (synonyme : optotype) corresponde à un pouvoir séparateur de 1 minute d'arc. Une acuité visuelle de 10/10, qui est considérée comme normale en vision de loin, permet de distinguer deux points séparés par un angle de 1 minute d'arc. Cette échelle suit une progression décimale entre chaque ligne (figure 2 – A). La progression de l'AV n'est pas constante lors de la progression dans l'échelle dixième par dixième ; plus on progresse dans l'échelle décimale, plus le gain d'AV entre chaque ligne diminue. La différence d'AV est ainsi identique entre 1/10 et 2/10 qu'entre 5/10 et 10/10. Cette échelle décimale privilégie ainsi la mesure des bonnes AV au détriment des mauvaises. Des échelles similaires sont disponibles pour les gens illettrés (échelle des E de Snellen, échelle des anneaux brisés de Landolt).

À l'inverse, d'autres échelles d'AV comme l'échelle ETDRS (early treatment diabetic retinopathy study) (figure 2 – B) ont une progression logarithmique entre chaque ligne. Ainsi,

passer d'une ligne à une autre correspond à une progression identique de la taille des lettres et donc de l'angle minimum de résolution. Ces échelles sont privilégiées dans les essais cliniques.

Figure 2 : Echelles d'AV à progression décimale (A) ou logarithmique (B)



Dans ce travail, les AV ont été mesurées par une échelle modifiée, dont l'expression est décimale mais avec une progression logarithmique de la taille des optotypes. Pour permettre l'exploitation des AV dans les analyses statistiques, les AV ont ensuite été converties en Log MAR suivant la correspondance suivante.

Ecriture décimale	Log MAR
Pas de perception lumineuse	2,6
Perception lumineuse et / ou voit la main bouger	2,3
Compte les doigts à 30 cm	2,0
Compte les doigts à 1 m	1,7
0,4 / 10	1,4
0,5 / 10	1,3
0,63 / 10	1,2
0,8 / 10	1,1
1 / 10	1
1,25 / 10	0,9
1,6 / 10	0,8
2 / 10	0,7
2,5 / 10	0,6
3,2 / 10	0,5
4 / 10	0,4
5 / 10	0,3
6,3 / 10	0,2
8 / 10	0,1
10 / 10	0

Source : Syndicat National des Ophtalmologistes de France (SNOF)

ANNEXE 3 : Œdème papillaire

L'œdème papillaire est un signe de souffrance du nerf optique dont les principales causes sont : les lésions de la tête du nerf optique vasculaire ischémique ou inflammatoire, inflammation intra oculaire (uvéite), lésion orbitaire ou une hypertension intracrânienne. Il se traduit au fond d'œil par une papille hyperhémiée, à bords flous, parfois surélevés (figure 1).

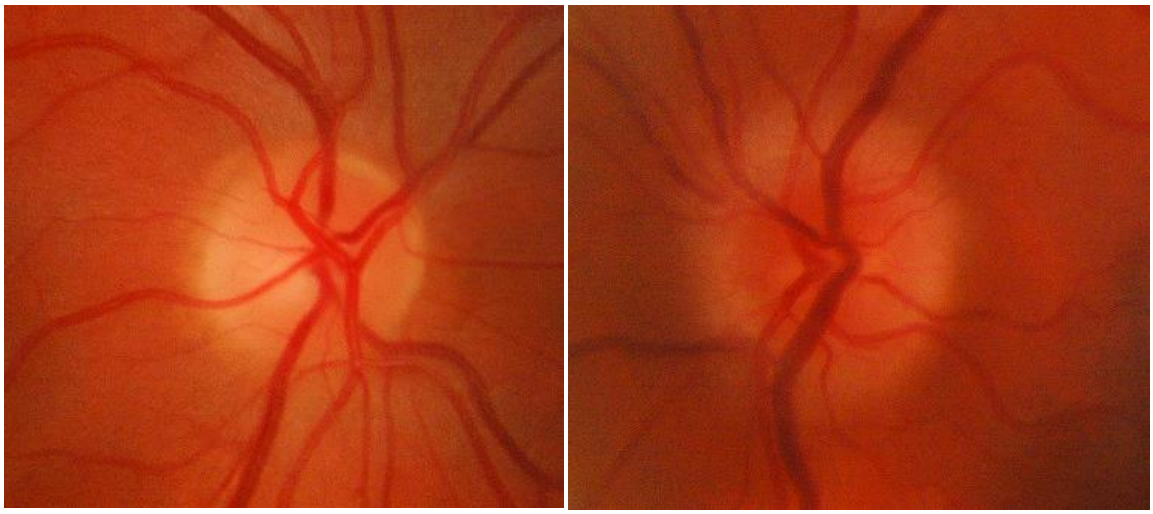


Figure 1 : papille droite normale (à gauche), œdème papillaire gauche (à droite)

Un œdème papillaire peut être évident au fond d'œil mais l'examen clinique est parfois douteux. La confirmation de l'œdème papillaire est alors apportée par la mise en évidence d'une diffusion de produit de contraste au niveau de la papille au cours d'une angiographie du fond d'œil à la fluorescéine (figure 2).

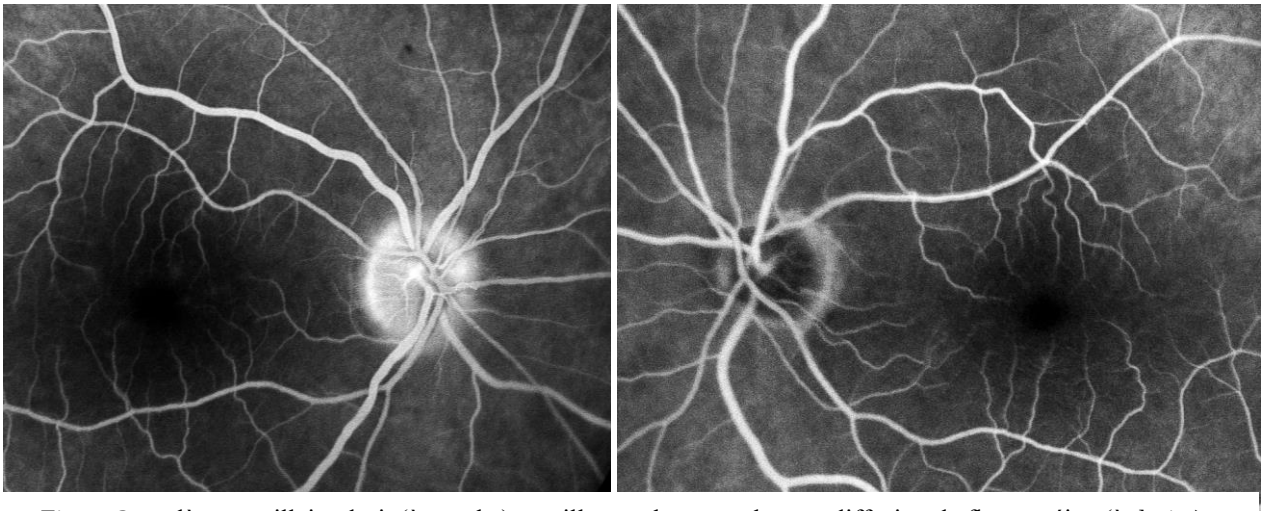


Figure 2 : œdème papillaire droit (à gauche), papille gauche normale sans diffusion de fluorescéine (à droite)

ANNEXE 4 : Autorisation d'inclusion étude prospective MOG

PÔLE DIRECTION GÉNÉRALE
ET STRATÉGIE

5, allée de l'Île-Gloriette
44093 Nantes cedex 1

T. 02 40 08 72 42
F. 02 40 08 71 57
direction.generale@chu-nantes.fr

DIRECTEUR GÉNÉRAL
Philippe Sudreau

DIRECTEUR GÉNÉRAL ADJOINT
PAR INTERIM
Laetitia Micaelli-Flender

AFFAIRES MÉDICALES
ET RECHERCHE
Anne-Claire de Reboul
DIRECTRICE

T. 02 40 08 72 45
F. 02 40 08 71 58

GROUPEMENT HOSPITALIER
DE TERRITOIRE - MARTAA
Guillaume Caro
SECRÉTAIRE GÉNÉRAL GHT 44
DIRECTEUR DE LA MARTAA

T. 02 40 08 72 42
F. 02 40 08 71 57

CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

Docteur Pierre LEBRANCHU
CHU de Nantes – Hôtel-Dieu
Clinique Ophtalomologique

Copie : Dr Jean-Baptiste DUCLOYER

Objet : Autorisation à débuter les inclusions RNI

Affaire suivie par :
Léa FERRAND
Email : lea.ferrand@chu-nantes.fr
Direction des affaires médicales et de la recherche
Direction de la recherche
Département promotion
Tél. 02.53.48.28.10
Fax 02.53.48.28.36
RC17_0250

Nantes, le **28/11/2017**

Docteur,

Les démarches administratives auprès du Comité de Protection des Personnes et de la CNIL (MR003) ayant été accomplies, le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes autorise l'essai RC17_0250, n° Clinical Trials NCT03345537

«Etude observationnelle prospective multicentrique évaluant la présentation clinique initiale des neuropathies optiques inflammatoires associées ou non aux anticorps anti MOG»

dont il est responsable, à débuter à compter du **28/11/2017**.

Nous vous prions de croire, Docteur, en l'assurance de notre considération la meilleure.

Sandrine GARDES,
Coordinatrice des chefs de projets

ANNEXE 5 : Investigateurs principaux étude prospective MOG

NOM ET PRENOM	Fonction	Etablissement	Téléphone et e-mail
DUCLOYER Jean-Baptiste	Interne	CHU Nantes Hôtel DIEU Clinique Ophtalmologique 1, place Alexis Ricordeau 44093 Nantes	Jeanbaptiste.ducloyer@chu-nantes.fr Pierre.lebranchu@chu-nantes.fr Tel : 02 40 08 34 01 Fax : 02 40 08 46 50
LEBRANCHU Pierre	MCU-PH		
PORPHYRE Lindsay	Assistante	Cité Sanitaire CH - St Nazaire 11, bd Charpak 44600 Saint Nazaire	l.porphyre@ch-saintnazaire.fr Tel : 02 72 27 80 30 Fax : 02 72 27 80 31
BLERIOT Alice	Assistante	CHD - La Roche Sur Yon Ophtalmologie Les Oudairies 85925 La Roche sur Yon	Alice.bleriot@chd-vendee.fr Tel : 02 51 44 61 19 Fax : 02 51 44 64 92
LERUEZ Stéphanie	PH	CHU - Angers CHU Angers 4, rue Larrey 49100 Angers	stleruez@chu-angers.fr AnCaignard@chu-angers.fr Tel : 02 41 35 42 59 Fax : 02 41 35 54 80
CAIGNARD, Angélique	PH		
ADAOUI Ramzi	Assistant	CHR - Le Mans CHR Le Mans 194, avenue Rubillard 72 037 Le Mans	raidaoui@ch-lemans.fr mgbarcatali@ch-lemans.fr Tel : 02 43 43 43 21 Fax : 02 43 43 29 33
BARCATALI Marie-Grâce	Assistante		
BIHL Lionel	PH	CH - Laval 33 rue du Haut Rocher 53000 Laval	lionel.bihl@chlaval.fr Tel : 02 43 66 51 43 Fax : 02 43 66 55 74
ALAMINE Samy	Assistant	CH - Challans 20 Boulevard Guérin, 85300 Challans	s.alamine@ch-lvo.fr Tel : 02 51 60 56 67 Fax : 02 51 49 60 75
LEJEUNE Caroline	Assistante	CH- Cholet 1 Rue de Marengo, 49300 Cholet	Caroline.lejeune@ch-cholet.fr Tel : 02 41 49 60 00 Fax : 02 41 49 66 21

ANNEXE 6 : Note d'information patient étude prospective MOG

Note d'information pour la participation à la recherche

Titre complet : « Etude observationnelle prospective multicentrique évaluant la présentation clinique initiale des neuropathies optiques inflammatoires associées ou non aux anticorps anti MOG »

Titre abrégé : « MOG »

Médecin investigateur Coordonateur
Nom : Dr Pierre LEBRANCHU
Service : Ophtalmologie CHU Nantes – Hôtel DIEU
Adresse : 1, place Alexis Ricordeau, 440093 Nantes cedex 01
Téléphone : 02 44 76 82 48

Responsable de la recherche
Nom : CHU de Nantes
Adresse : 5, allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES
Principaux contacts : Secrétariat du Département Promotion
Téléphone : 02 53 48 28 35

Ce document est remis au patient
Un exemplaire est conservé dans le dossier médical

Madame, Monsieur,

A l'issue de votre consultation ophtalmologique, il est possible que vous présentiez une neuropathie optique inflammatoire. Cette pathologie peut avoir de multiples causes, que votre ophtalmologiste recherchera avec vous. Un bilan sanguin sera réalisé, et une IRM des nerfs optiques sera également programmée.

Le service d'Ophtalmologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes effectue une recherche qui porte sur les Neuropathie Optiques Inflammatoires. L'objectif est d'identifier les patients porteurs d'autoanticorps anti-MOG pour mieux analyser les conséquences de ce dosage. Ces anticorps ont été très récemment découverts, et leur signification précise est débattue. Nous vous proposons de participer à cette étude afin de mieux comprendre le rôle exact de ces anticorps. Votre inclusion définitive dans ce projet ne sera réalisée que lorsque le diagnostic de neuropathie optique inflammatoire sera établi.

Cette étude n'influence pas la prise ne charge ou la durée de suivi de votre pathologie. Cette recherche est réalisée à partir des constations faites par les médecins ophtalmologistes au cours des consultations réalisées lors de votre prise en charge, ainsi que les résultats des examens IRM et de la prise de sang réalisée dans le cadre du bilan pour rechercher la cause de votre maladie.

Votre pathologie nécessite la réalisation de cette prise de sang. Celle-ci vous serait proposée même en dehors du protocole pour chercher une éventuelle cause à votre neuropathie optique. Un tube de sang supplémentaire sera prélevé pour le dosage des anticorps anti-MOG. Votre consentement nous permettra de recueillir les données de cette prise de sang, en recherchant spécifiquement la présence d'autoanticorps anti-MOG. Les

données des patients porteurs de ces anticorps seront comparées à celles des patients non porteurs.

Le dosage des anticorps anti-MOG sera réalisé par le laboratoire BIOMNIS à Lyon, pour cela, le tube de sang supplémentaire prélevé dans le cadre de cette étude sera envoyé à ce laboratoire.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec les centres hospitaliers de la Région Pays de Loire (Nantes, Angers, Saint-Nazaire, La Roche sur Yon, Challans, Cholet, Laval, Le Mans)

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Elle ne modifie en rien votre prise en charge, ni même le nombre de consultations médicales. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas forcément d'apporter des informations précises pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine des maladies inflammatoires atteignant le nerf optique et devront être confirmés, ensuite, par des études cliniques complémentaires, afin de permettre l'essor de nouvelles méthodes de diagnostic, de nouvelles méthodes de traitement.

Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront systématiquement anonymisées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Les données codées seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document.
Cette étude est conforme à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée.

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés à un Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France II qui a donné son accord pour la réalisation de cette étude en date du 06/11/2017.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à la recherche qui vous est présentée. Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné oralement toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

Merci de conserver cette notice d'information

ANNEXE 7 : Article série de cas rétrospective

Original Research Article

EJO | European Journal of Ophthalmology

European Journal of Ophthalmology
1–5
© The Author(s) 2018
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1120672118784797
journals.sagepub.com/home/ejo
SAGE

Clinical presentation of optic neuritis with autoantibodies anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein

Jean-Baptiste Ducloyer[1], Laure Michel[2], Sandrine Wiertlewski[2] and Pierre Lebranchu[1]

Abstract

Purpose: Myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibodies are associated with certain optic neuritis. Little data are known about the specificity of the initial ophthalmologic presentation.

Methods: A monocentric retrospective study (2013–2017) of all patients diagnosed with myelin oligodendrocyte glycoprotein+ optic neuritis in a tertiary ophthalmologic unit was conducted. The primary objective was to define the clinical ophthalmologic description of the first episode. The secondary objective was to evaluate the evolution and final diagnosis.

Results: A total of nine patients were included. There was no female predominance (sex ratio f/m = 0.8). At the first optic neuritis episode, the average age was 39.3 years (17–67 years, standard deviation: 18.4). Initial visual acuity was low (+1.07logMAR, standard deviation: 0.77); 5 eyes out of 15 had visual acuity +2logMAR or worse. Optic neuritis was mostly painful (8/9) and bilateral (6/9) but asymmetric. Optic disk swelling was reported in 9/15 eyes and 7/9 patients and was significantly associated with lower visual acuity in the acute phase (+1.46logMAR, standard deviation: 0.67 vs +0.5, standard deviation: 0.55; p = 0.03). After a mean observation period of 3.3 years (0.6–9.4 years, standard deviation: 3.4), median visual acuity was 0.05logMAR. All five patients were followed up for more than 1 year (5.4 years, standard deviation: 3.2) had 3–8 relapses (mean: 4.4, standard deviation: 2.1; annualized relapse rate: 1.2, standard deviation: 0.9). Final diagnosis was chronic relapsing idiopathic optic neuritis (n = 4), clinically isolated optic neuritis (n = 3), and neuromyelitis optica spectrum disorder aquaporin 4– (n = 2).

Conclusion: Myelin oligodendrocyte glycoprotein+ optic neuritis has an atypical clinical presentation compared with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder aquaporin 4+. Its evolution is closer to neuromyelitis optica spectrum disorder aquaporin 4+, with a better visual outcome.

Keywords

Aquaporin-4 antibodies (AQP4-IgG, NMO-IgG), Devic's neuromyelitis optica, myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibodies, neuromyelitis optica spectrum disorder, optic neuritis

Date received: 24 March 2018; accepted: 4 June 2018

Optic neuritis (ON) comprises a broad clinical spectrum ranging from a single episode (clinically isolated ON) to demyelinating diseases such as multiple sclerosis (MS), chronic relapsing idiopathic optic neuritis (CRION), acute demyelination encephalomyelitis (ADEM), and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) is a myelin antigen exclusively expressed on the surface of oligodendrocytes and myelin in the central nervous system.

Myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibodies (MOG-Abs) are associated with demyelinating diseases with good specificity. Using cell-based assays, MOG-Abs are rarely found in healthy controls and other neurological

[1]Department of Ophthalmology, University Hospital of Nantes, Nantes, France
[2]Department of Neurology, University Hospital of Nantes, Nantes, France

Corresponding author:
Jean-Baptiste Ducloyer, Department of Ophthalmology, University Hospital of Nantes, 1 place Alexis-Ricordeau, Cedex 1, 44093 Nantes, France.
Email: Jeanbaptiste.ducloyer@chu-nantes.fr

Table 1. Medical records at the first episode.

Patient no.	Age	Sex	Pain	Laterality	RE VA	RE MD	RE ODS	LE VA	LE MD	LE ODS
1	17.4	F	Yes	Bilateral	<2	29.3	Yes	0.9	29.3	No
2	21.1	M	Yes	Bilateral	0.7		Yes	1.2		Yes
3	37.6	M	No	LE	Normal	Normal	Normal	<2	28.5	Yes
4	67.1	F	Yes	RE	<2	7.2	Yes	Normal	Normal	Normal
5	57.1	F	Yes	Bilateral	0.1	19.6	No	1.3	27.7	No
6	31.4	M	Yes	Bilateral	0.5	18.5	Yes	0	7.8	No
7	60.3	M	Yes	Bilateral	0		No	0.7		No
8	21.9	M	Yes	LE	Normal	Normal	Normal	0.7	10.4	Yes
9	39.5	F	Yes	Bilateral	2		Yes	<2		Yes

RE: right eye; LE: left eye; VA: visual acuity (logMAR); ODS: optic disk swelling; MD: mean deviation at visual field examination (dB).

inflammatory diseases.[1] They are mostly identified in subgroups of neuromyelitis optica (NMO)/NMOSD seronegative to autoantibodies against aquaporin 4 (AQP4-Ab; 8%–39%),[2,3] but also in MS (0%–28%) ADEM and idiopathic ON.[1,4]

A few articles have analyzed the clinical presentation of the first presentation of MOG+ ON[2–6] and ophthalmologic data are often incomplete. We report the ophthalmological presentation of the first episode and evolution in a series of nine patients presenting with MOG+ ON.

Methods

This was a monocentric retrospective (January 2013–June 2017) analysis of all patients diagnosed with MOG+ ON (either during an acute episode or follow-up) in the department of ophthalmology at a university hospital. MOG-Abs were measured in the blood samples using cell-based assay (BIOMNIS laboratory, Lyon). In cell-based assays, full-length native human MOG is presented in its native state on the surface of mammalian cells. Ophthalmological data were collected from medical records: age, sex, initial clinical presentation including laterality, pain, visual acuity (VA), mean deviation (MD) on visual field examination (Octopus static perimeter), optic disk swelling (ODS), and the results of the first magnetic resonance imaging (MRI).

All specific medications introduced during follow-up were reported. Clinical response to initial corticosteroid therapy was evaluated by VA and ranked as follows: none (no VA improvement), incomplete (VA less than 0.1logMAR), almost complete (VA = 0–0.1), and complete (VA = 0).

We used the last follow-up consultation to report the number of relapses, the last VA, the last visual field, and the measurement of peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) with spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Final diagnosis was made by a neurologist, which includes (a) clinically isolated ON, (b) CRION without other neurologic events,[7] and (c) NMOSD: ON associated with AQP4-Ab, or specific other neurologic events as defined by Wingerchuk et al.'s[8] criteria (2015).

Statistics

Mean VA with or without ODS and mean pRNFL thickness were compared by Mann–Whitney U test.

Results

Nine patients presenting with MOG+ ON were included. The mean observation period was 3.3 years (0.6–9.4 years, standard deviation (SD): 3.4). There was no female predominance (sex ratio f/m = 0.8).

The average age was 39.3 years (17–67, SD: 18.4) at the first episode (Table 1). ON was mostly painful (8/9) and bilateral (6/9) but asymmetric. Initial VA was low (+1.07logMAR, SD: 0.77, median 0.9); 5 of the 15 eyes had VA +2 or worse. Among the patients who could have visual field examination (n = 6), MD was 19.8 dB (SD: 9.4). ODS was reported in 9/15 eyes and in 7/9 patients. Initial VA was significantly lower in affected eyes with ODS (+1.46logMAR, SD: 0.67) than those without (+0.5, SD: 0.55; p = 0.03).

The first MRI exam (Table 2) revealed ON in four patients and inflammatory brain lesions in three others; two MRIs were considered as normal. When performed (n = 6), two spinal cord examinations showed signs of demyelinating disease. One patient had spontaneous full recovery without treatment in 6 weeks. All others were initially treated by intravenous pulse corticosteroid therapy with complete response only in three patients. During the entire follow-up, five patients were treated by therapeutic plasma exchange (TPE) when the steroid response was incomplete. Five patients received immunomodulatory drugs to reduce the risk of recurrence.

Six patients presented relapsing and bilateral (simultaneously or alternatively) ON. Final diagnosis of two of them was NMOSD AQP4– because they presented another neurologic event that satisfied Wingerchuk criteria (2015).

Table 2. First MRI records and therapeutic data.

Patient no.	Optic nerves	Brain	Spinal cord	Response to steroids	Immunosuppression
1	Normal	Normal	Normal	Incomplete	TPE, mycophenolate mofetil, rituximab
2	Normal	White matter inflammatory lesions	White matter inflammatory lesions	Complete	TPE, mycophenolate mofetil, rituximab, natalizumab (TYSABRI)
3	Normal	White matter inflammatory lesions	Normal	Complete	TPE, mycophenolate mofetil, rituximab, mitoxantrone
4	Bilateral atrophy/ right ON	Normal	Not realized	Incomplete response and relapse at stop	Azathioprine
5	Bilateral ON	Normal	Normal	Almost complete	TPE
6	Normal	White matter inflammatory lesions	White matter inflammatory lesions	Incomplete	TPE, rituximab
7	Normal	Normal	Not realized	No steroid therapy	0
8	Left ON	Normal	Normal	Complete	0
9	Bilateral ON	Normal	Not realized	Almost complete	0

MRI: magnetic resonance imaging; ON: optic neuritis, TPE: therapeutic plasma exchange.

Table 3. Medical records at the last follow-up consultation.

Patient no.	Final diagnostic	Episodes	Follow-up (years)	Rhythm	Laterality	RE VA	RE MD	LE VA	LE MD
1	CRION	5	1.95	2.6	Bilateral	0.2	3.3	0.1	2.7
2	NMOSD	8	5.91	1.4	Bilateral	0	4.3	0.1	9.9
3	CRION	3	9.41	0.3	Bilateral	LP–	29.3	0.2	28.9
4	CRION	3	2.46	1.2	Bilateral	0.1	6.5	0	4
5	Clinically isolated ON	1	0.79		Bilateral	0	5	0	4.7
6	NMOSD	1	0.63		Bilateral	0.3	9.1	0	10.5
7	Clinically isolated ON	1	0.79		Bilateral	0	1.8	0.1	5.1
8	CRION	3	7.5	0.4	Bilateral	0	4	0	0.4
9	Clinically isolated ON	1	0.6		Bilateral	0	0.2	0.1	1.61

RE: right eye; LE: left eye; VA: visual acuity (logMAR); LP–: no light perception; MD: mean deviation at visual field examination (dB); CION: clinically isolated optic neuritis; CRION: chronic relapsing inflammatory optic neuritis.
Rhythm represents the number of episodes per year.

At the first episode, patient n°2 had concomitant right VI cranial nerve palsy, meningeal syndrome, and bilateral ON and then had seven relapses. Patient n°6 presented acute encephalomyelitis several days before bilateral ON and had no relapse. Final diagnosis of the four others was CRION. The last three patients had simultaneously bilateral clinically isolated ON. None was diagnosed with MS or AQP4 seropositivity.

At the last follow-up consultation (Table 3), all five patients followed up for more than 1 year (5.4 years, SD: 3.2) had had 3–8 relapses (mean: 4.4, SD: 2.1; relapse rate: 1.2 per year, SD: 0.9). None of the last four patients followed up for less than 1 year (0.7, SD: 0.1) had had a relapse. During the follow-up period, all nine patients presented bilateral ON involvement (9/9). Final visual aftermaths varied from none to severe. Median VA at the last follow-up was 0.05logMAR and mean VA was 0.18 (SD: 0.45). On visual field examination, the average MD was 7.3 dB (SD: 8.5). Mean final visual optic disk global atrophy was 73.2 microns (SD: 29.9) and mean temporal atrophy was 45.0 microns (SD: 15.7; Table 4). pRNFL thickness was significantly lower in CRION than in clinically isolated optic neuritis (CION) for each quadrant ($p < 0.05$). The comparisons between NMOSD and other diagnoses were not significant because there were only two patients with NMOSD: patient n°2 had eight episodes and presented significant atrophy in each quadrant, while patient n°6 had only one episode and presented similar pRNFL thickness to CION's. On visual field examination, the average MD was 7.3 dB (SD: 8.5).

Discussion

Our case series of MOG+ ON revealed common ophthalmological features that were severe, painful,

Table 4. pRNFL as the last follow-up consultation.

Patient no.	Final Diagnosis	Right eye							Left eye						
		Global	T	TS	NS	N	NI	TI	Global	T	TS	NS	N	NI	TI
1	CRION	52	32	85	54	39	62	77	61	37	101	75	50	69	73
2	NMOSD	44	27	69	61	30	48	57	38	23	62	46	26	42	52
3	CRION	37	33	64	45	21	43	54	34	29	58	37	9	32	65
4	CRION	57	41	52	53	41	52	111	54	36	84	58	33	53	81
5	Clinically isolated ON	102	74	143	123	71	120	143	96	73	134	133	65	95	130
6	NMOSD	95	48	131	121	96	88	133	119	69	182	165	111	112	152
7	Clinically isolated ON	70	41	105	74	69	79	96	64	44	94	70	57	78	76
8	CRION	91	54	138	109	64	125	112	58	36	92	60	32	66	78
9	Clinically isolated ON	105	58	120	128	86	113	125	118	55	122	148	110	148	126
CION—mean		92	58	123	108	75	104	121	93	57	117	117	77	107	111
CRION—mean		59	40	85	65	41	71	89	52	35	84	58	31	55	74
NMOSD—mean		70	38	100	91	63	68	95	79	46	122	106	69	77	102
Total mean		73	45	101	85	57	81	101	71	45	103	88	55	77	93

pRNFL: peripapillary retinal nerve fiber layer with spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT); CRION: chronic relapsing idiopathic optic neuritis; NMOSD: neuromyelitis optica spectrum disorder; ON: optic neuritis; T: Temporal quadrant; TS: Temporal superior; NS: Nasal Superior; N: Nasal; NI: Nasal Inferior and TI: Temporal Inferior.

mostly bilateral but asymmetric. ODS was frequent and significantly associated with lower VA at the acute phase. VA always improved, but the response was complete only for three patients and almost all patients had visual aftermaths. The relapse rate at 1 year reached 100%.

The epidemiological data (female 44%, age−39.3) were in agreement with other MOG+ ON series, with similar age at first presentation (27–36 years) and no or weak female preponderance (38%–75%).[3,5,6,9] On the contrary, MS ON[10] was associated with female preponderance (77.2%) in younger patients (31.8 years), whereas NMOSD AQP4+ patients were older (37–50 years) with a significant female preponderance (70%–79%).[2,5,6,11]

MS ON is as frequently painful as in our series (89%), but mostly unilateral. Its initial VA is usually better (mean 0.75logMAR) than our series (mean 1.07). Bilateral involvement appears to be much more frequent in the case of MOG+ ON (41%–89%)[3,5,6] than in AQP4+ ON (24%).[6] Both cause severe initial visual loss that is worse in the case of AQP4+ ON (73%–93%; <1logMAR)[2,6] than MOG+ ON (19%–41%; <1).[5,6] ODS appears to be more frequent in MOG+ ON (seven out of nine patients), confirming two previous series of nine and six patients (100% ODS).[3,11] ODS is less frequent in the case of MS (35.3%) or NMOSD AQP4+ (10%).[11]

Initial response to steroids is complete in 60% of MS ON[12] versus 38% in our patients. MOG+ ON also shows rapid response to steroid therapy (66%–88%).[3,5] In contrast, AQP4+ ON response is usually incomplete, requiring a second-line therapy.[13]

In MS, brain MRI showed white matter inflammatory lesions in 49% of the patients,[10] compared to 33% in our patients, 33%–38% in MOG+ ON,[1,5] and 57% in NMOSD AQP4+.[5]

In MS ON, long-term visual outcome was favorable:[14] median VA at the 15-year examination was 0.00logMAR (interquartile range −0.08 to 0.08). At the 5-year examination, Garcia-Martin et al.[15] found a global mean pRNFL of 82.71 µm (SD: 16.71). The relapse rate reached 35% at 10 years of follow-up,[16] MOG+ ON has more visual sequelae than MS (VA: 0.038logMAR–0.35logMAR and global pRNFL: 59–75 µm)[4,11,17] but less than NMOSD AQP4+ (VA: 0.34logMAR–0.72logMAR and global pRNFL: 59–64 µm).[11,17] MOG+ ON appears to have a higher relapse rate than NMOSD AQP4+ (0.7 vs 0.3 relapses a year).[5,9,17]

Six patients presented with relapsing and bilateral (simultaneously or alternatively) ON. Final diagnosis of two patients was NMOSD because they presented another neurologic event that satisfied Wingerchuk criteria (2015). Final diagnosis of the four others was CRION. The last three patients had simultaneously bilateral clinically isolated ON but their follow-up was too short (less than 10 months) to definitely eliminate CRION or NMOSD. None had MS or AQP4-Ab.

Conclusion

Our cohort corroborates the atypical clinical profile of MOG+ ON: mostly bilateral and asymmetric, frequently associated with ODS, more severe than MS ON and less severe than NMOSD AQP4+. Its evolution characterized by frequent relapses is closer to that of NMOSD AQP4+ with a better visual outcome.

Acknowledgements

We thank the ophthalmologists of the department who followed patients and the medical writer Peter Tucker who reviewed this text.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

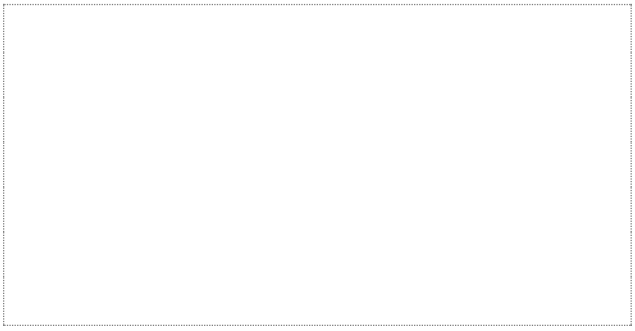
References

1. Ramanathan S, Dale RC and Brilot F. Anti-MOG antibody: the history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 307–324.
2. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, et al. Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. *J Neuroimmunol* 2016; 299: 152–157.
3. Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014; 1: e40.
4. Havla J, Kümpfel T, Schinner R, et al. Myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) autoantibodies as potential markers of severe optic neuritis and subclinical retinal axonal degeneration. *J Neurol* 2017; 264: 139–151.
5. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82: 474–481.
6. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 280.
7. Petzold A and Plant GT. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: a systematic review of 122 cases reported. *J Neurol* 2014; 261: 17–26.
8. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189.
9. Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler* 2015; 21: 866–874.
10. The optic neuritis study group (ONTT). The clinical profile of optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1673–1678.
11. Stiebel-Kalish H, Lotan I, Brody J, et al. Retinal nerve fiber layer may be better preserved in MOG-IgG versus AQP4-IgG optic neuritis: a cohort study. *PLoS One* 2017; 12: e0170847.
12. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 581–588.
13. Elsone L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler* 2014; 20: 501–504.
14. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology* 2008; 115: 1079.e5–1082.e5.
15. Garcia-Martin E, Ara JR, Martin J, et al. Retinal and optic nerve degeneration in patients with multiple sclerosis followed up for 5 years. *Ophthalmology* 2017; 124: 688–696.
16. Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 77–83.
17. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 282.

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,
(tampon et signature)

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : DUCLOYER PRENOM : JEAN-BAPTISTE

Titre de Thèse : NEUROPATHIES OPTIQUES INFLAMMATOIRES ASSOCIEES AUX ANTICORPS ANTI MOG : PREVALENCE ET PRESENTATION CLINIQUE

RESUME

Les autoanticorps anti myelin-oligodendrocyte glycoprotein (anti MOG) sont associés à certaines neuropathies optiques inflammatoires (NOI). Leur découverte est récente et leur signification clinique n'est pas encore totalement élucidée. Les NOI associées aux anti MOG (NOI MOG+) présentent un risque élevé de récidive et de séquelle visuelle à long terme. Leur détection précoce est un enjeu thérapeutique important mais aucune stratégie diagnostique n'a actuellement été validée. Les objectifs de ce travail sont (1) d'étudier le profil clinique des NOI MOG+ suivies dans le service d'ophtalmologie du CHU de Nantes par une série de cas rétrospective, (2) de doser de façon prospective les anti MOG à l'ensemble des patients pris en charge en phase aigüe de NOI dans les services d'ophtalmologie des hôpitaux des Pays de la Loire afin d'évaluer leur prévalence des anti MOG, le profil clinique des NOI MOG+, et définir des facteurs prédictifs de positivité des anti MOG.

MOTS-CLES

OPTIC NEURITIS, MYELIN-OLIGODENDROCYTE PROTEIN, MOG, AQUAPORINE 4, AQP4, NMO, NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS, NMOSD, MULTIPLE SCLEROSIS