

Université de Montréal

**Étude comparative des lésions cérébrales dans deux maladies
démýelinisantes pédiatriques récurrentes: la sclérose en plaques
et la maladie associée aux anticorps anti- glycoprotéine
oligodendrocytique de myéline**

Par Sawsan Mahmoud

Programme de sciences biomédicales

Faculté de médecine,

En extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Mémoire présenté

en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)

en Sciences biomédicales

Juillet 2021

© Sawsan Mahmoud, 2021

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

Université du Québec à Trois-Rivières

Département d'anatomie

Ce mémoire intitulé

**Étude comparative des lésions cérébrales dans deux maladies démyélinisantes
pédiatriques récurrentes: la sclérose en plaques et la maladie associée aux anticorps anti-
glycoprotéine oligodendrocytique de myéline**

Présenté par

Sawsan Mahmoud

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Johannes Frasnelli

Président-rapporteur

Josefina Maranzano

Directrice de recherche

Pierre Duquette

Membre du jury

Résumé

Les syndromes démyélinisants acquis (SDA) pédiatriques sont un groupe de maladies qui affectent la substance blanche (SB) et la substance grise (SG) du système nerveux central (SNC) chez les enfants, et qui partagent certaines caractéristiques et mécanismes pathologiques. Les SDA peuvent être monophasiques ou récurrents. Les SDA comprennent des maladies telles que l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMDA), les troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TS-NMO), la sclérose en plaques (SEP) et le syndrome démyélinisant récurrent avec anticorps contre la glycoprotéine oligodendrocytique de myéline (anticorps anti-MOG). Ce dernier syndrome, appelé aussi maladie MOG+, a été reconnu récemment comme une entité distincte faisant partie des maladies démyélinisantes récurrentes chez les enfants. La maladie MOG+ présente des caractéristiques semblables à celles de la SEP; en effet, certains cas ont été déjà considérés comme une forme « atypique » de SEP. La maladie MOG+ et la SEP partagent des lésions dans la SB du SNC, mais la SEP est caractérisée aussi par des lésions corticales (LCs) cérébrales, insuffisamment étudiées dans la maladie MOG+. Par conséquent, le but de cette recherche a été de comparer les caractéristiques démographiques et des lésions cérébrales visibles sur des études d'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les enfants atteints de SEP et ceux atteints de la maladie MOG+.

Pour atteindre cet objectif, nous avons utilisé des scans IRM 3T, incluant les contrastes pondérés T1, FLAIR et des images de transfert de magnétisation (ITM) de 14 enfants atteints de SEP et 13 enfants atteints de la maladie MOG+. Nous avons mesuré le nombre des LCs, le volume des lésions dans la SB et les valeurs normalisées d'ITM dans les LCs et les lésions de la SB.

Nos résultats ont montré que les enfants atteints de la maladie MOG+ étaient plus jeunes au début de la maladie et que celle-ci présentait une durée plus longue que la maladie du groupe SEP. Quant aux lésions cérébrales, les LCs étaient présentes dans la maladie MOG+, mais leur nombre était significativement plus élevé dans le groupe SEP. Cependant, les valeurs normalisées d'ITM dans ces lésions (valeurs qui sont sensibles à la quantité de myéline) n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. En plus, le volume des lésions de la SB était significativement plus élevé dans le groupe SEP et les valeurs normalisées d'ITM dans ces lésions, significativement inférieures comparativement à la maladie MOG+, témoignant ainsi d'une démyélinisation plus sévère et des différences potentielles dans les mécanismes de démyélinisation.

Mots-clés : syndromes démyélinisants acquis, maladie avec anticorps contre la glycoprotéine oligodendrocytique de myéline (maladie MOG +), sclérose en plaques, lésions corticales, lésions de la substance blanche, imagerie de transfert de magnétisation.

Abstract

Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes (ADS) are a group of diseases that affect the white matter (WM) and gray matter (GM) of the central nervous system (CNS) in children and that share similar pathological characteristics and mechanisms. ADS can be monophasic or recurrent. The ADS include diseases like acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), neuromyelitis optic spectrum disorders (NMO-SD), multiple sclerosis (MS) and Relapsing Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) syndrome or MOG+ disease, which has been recently recognised as a distinct pathology and is part of the relapsing ADS in children. MOG+ disease shares features with MS; indeed, some MOG+ cases have been considered as an “atypical” form of MS until recently. Both MOG+ disease and MS present lesions in the WM of the CNS. MS is also characterized by focal brain cortical lesions (CL), which have not been extensively studied in MOG+ disease yet. For this reason, the aim of this research project was to compare the demographic and brain magnetic resonance imaging (MRI) characteristics of children with MS and children with MOG+ disease.

To achieve our goal, we used 3T MRI including T1-weighted, FLAIR and magnetization transfer ratio (MTR) contrasts of 14 MS participants, and 13 relapsing MOG+ participants. CL counts, WM lesion volumes, normalized MTR values in CLs, and WM lesions were compared across groups.

Our results show that children with MOG+ disease were younger at disease onset and had a longer disease duration compared to the MS group. CL were present in MOG+ participants, but counts were significantly higher in the MS group. However, their normalized-MTR values, which are sensitive to myelin, were not significantly different between both groups. WM lesion volumes were significantly higher in the MS group, but their normalized MTR values were significantly lower than in MOG+ WM lesions, likely reflecting more severe demyelination and potential differences in the demyelinating mechanism.

Keywords: Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes, Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG+) Disease, Multiple Sclerosis, Cortical Lesions, White Matter Lesions, Magnetization Transfer Ratio.

Table des matières

<i>Résumé</i>	<i>I</i>
<i>Abstract</i>	<i>II</i>
<i>Table des matières</i>	<i>III</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>V</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>VI</i>
<i>Liste des sigles et abréviations</i>	<i>VII</i>
<i>Remerciements</i>	<i>IX</i>
INTRODUCTION ET MISE EN CONTEXTE	1
CHAPITRE 1. Revue de la littérature	4
1.1 La myéline du SNC	4
1.2. Caractéristiques des maladies démyélinisantes	7
1.2.1. Encéphalomyélite disséminée aiguë (EMDA).....	7
1.2.2 Les troubles du spectre de la neuromyérite optique (TS-NMO).....	11
1.2.3 La Sclérose en plaques pédiatrique (SEP-P).....	15
1.2.4 Le syndrome-démyélinisant-récurrent MOG-positif ou maladie avec anticorps contre la protéine de myéline MOG (maladie MOG+).....	25
1.3 L'imagerie par résonance magnétique pour étudier les maladies démyélinisantes ...	30
1.3.1 Définition et fonctionnement de l'IRM	30
1.3.2 Contrastes dans l'imagerie par résonance magnétique	31
CHAPITRE 2. Projet de recherche original : Étude comparative des lésions cérébrales dans deux maladies démyélinisantes pédiatriques récurrentes : la SEP et la Maladie MOG+.....	38
2.1 Problématique et justification du projet	38
2.2 Objectif général	39
2.2.1 Objectifs spécifiques	39

2.3 Hypothèse générale	40
2.3.1 Hypothèses spécifiques	40
2.4 Matériels et méthodes	41
2.4.1 Population, échantillons, méthode d'échantillonnage	41
2.4.2 Acquisition des scans d'IRM	42
2.4.3 Analyse des scans d'IRM.....	42
2.4.4 Analyse statistique	45
2.5 Résultats.....	46
2.6 Conclusions.....	51
<i>CHAPITRE 3. Discussion et conclusion</i>	<i>52</i>
3.1 Limites.....	57
3.2 Avenir de cette recherche	58
<i>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:.....</i>	<i>59</i>

Liste des tableaux

Tableau No 1 : Critères de McDonald 2017 pour la forme rémittente-récurrente de SEP.....	24
Tableau No 2 : Paramètres d'acquisition des images.....	42
Tableau No 3 : Différences entre les variables dans les deux groupes d'étude.....	51

Liste des figures

Figure No 1 : Représentation schématique de la gaine de myéline au SNC.....	5
Figure No 2 : Lésions cérébrales caractéristiques de la SEP.....	20
Figure No 3 : Séquences d'IRM utilisées dans l'étude des SDA.....	32
Figure No 4 : Représentation graphique des échantillons.....	41
Figure No 5 : Exemple des lésions de la SB et LCs dans les groupes d'étude.....	44
Figure No 6 : Diagramme de quartiles de la différence d'âge au début de la maladie entre les deux groupes d'étude.....	46
Figure No 7 : Diagramme de quartiles de la différence de la durée de la maladie entre les deux groupes d'étude.....	47
Figure No 8 : Graphique à colonnes de la distribution des sexes dans les deux groupes d'étude.....	47
Figure No 9 : Diagramme de quartiles de la différence dans les valeurs de l'échelle EDSS dans les deux groupes d'étude.....	48
Figure No 10 : Diagramme de quartiles de la différence dans le nombre de LCs dans les deux groupes d'étude.....	48
Figure No 11 : Diagramme de quartiles de la différence dans les valeurs normalisées d'ITM des LCs dans les deux groupes d'étude.....	49
Figure No 12 : Diagramme de quartiles de la différence dans le volume des lésions de la SB dans les deux groupes d'étude.....	49
Figure No 13 : Diagramme de quartiles de la différence dans les valeurs normalisées d'ITM des lésions de la SB dans les deux groupes d'étude.....	50

Liste des sigles et abréviations

AQP4-IgG: anticorps sériques de type immunoglobuline G anti-aquaporine 4

BHE : barrière hémato-encéphalique

BOC: bandes oligoclonales d'IgG

DP : densité protonique

DS : dissémination spatiale

DT : dissémination temporelle

EDSS: Échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (en anglais, *Expanded Disability Status Scale*)

EMDA : Encéphalomyélite disséminée aigüe

FLAIR : en anglais, *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

GAM : glycoprotéine associée à la myéline

IDT : imagerie en tenseur de diffusion

IRM : imagerie par résonance magnétique

ITM : imagerie de transfert de magnétisation

LC(s): lésions corticale(s)

LCR : liquide céphalorachidien

Maladie MOG + : maladie avec anticorps contre la protéine de myéline MOG

MOG : glycoprotéine oligodendrocytique de la myéline (en anglais, *myelin oligodendrocyte glycoprotéine*)

MOG-IgG : anticorps contre la glycoprotéine oligodendrocytique de la myéline

MT : myélite transverse

MTLE : myélite transverse longitudinale étendue

NMO : neuromyérite optique

NO : névrite optique

PBM : protéine basique de la myéline

PPL : protéine protéo-lipidique

SB: substance blanche

SBAN : substance blanche d'apparence normale

SCI : syndrome cliniquement isolé

SDA : syndromes démyélinisants acquis

SEP : sclérose en plaques

SEP-P : sclérose en plaques à début pédiatrique

SEP-PP : sclérose en plaques primaire progressive

SEP-SP : sclérose en plaques secondaire progressive

SEP-RR : sclérose en plaques récurrente-rémittente

SG: substance grise

SNC : système nerveux central

T : Tesla

TE : temps d'écho

TS-NMO: troubles du spectre de la neuromyéélite optique

TR : temps de répétition

VEB: virus d'Epstein-Barr

Remerciements

Mes plus sincères remerciements s'adressent à ma directrice de recherche, professeure Josefina Maranzano, pour son soutien indéfectible tout au long de ce projet. Je lui suis reconnaissante pour son encouragement constant et pour son appui inconditionnel.

Je remercie également le personnel du département d'anatomie de l'UQTR et le Centre d'imagerie cérébrale McConnell de l'Institut neurologique de Montréal, ainsi que l'Université McGill, pour leur apport positif tout au long de ma recherche.

En plus, je voudrais remercier Anna Nayouf qui a pavé mon chemin de retour aux études de deuxième cycle en m'encourageant à passer mon premier entretien avec ma future directrice de projet.

Finalement, je remercie ma famille pour m'avoir épaulée et soutenue pendant ces années d'étude de maîtrise.

INTRODUCTION ET MISE EN CONTEXTE

Les syndromes démyélinisants pédiatriques acquis (SDA) constituent un groupe de maladies qui affectent la substance blanche (SB) et la substance grise (SG) du système nerveux central (SNC) chez les enfants, et qui partagent certaines caractéristiques et mécanismes pathologiques. Ces mécanismes sont : 1) l'inflammation dans une ou plusieurs régions du SNC, 2) l'apparition de lésions inflammatoires multifocales synchrones ou asynchrones, et 3) la démyélinisation induite par les cellules du système immunitaire (Chitnis, 2013).

L'incidence annuelle des maladies démyélinisantes chez les enfants se situe entre 1 et 9/1 000 000 des personnes de moins de 18 ans au Canada (Absoud et al., 2013). Les maladies démyélinisantes chez les enfants peuvent être monophasiques (un seul épisode de manifestations cliniques qui se termine par une amélioration complète ou partielle) ou récurrentes (un épisode de manifestations cliniques suivi d'une amélioration totale ou partielle, et ensuite un nouvel épisode). Jusqu'à 80% des enfants présentant un syndrome démyélinisant acquis (SDA) souffrent d'une maladie monophasique, le reste ayant une maladie récurrente (Neuteboom, Wilbur, Van Pelt, Rodriguez, & Yeh, 2017).

Les syndromes démyélinisants qui se présentent le plus souvent comme syndromes monophasiques chez les enfants sont : 1) l'encéphalomyélite disséminée aiguë (EMDA), 2) la névrite optique (NO), et 3) la myélite transverse (MT). Cependant, ces syndromes, particulièrement (et plus souvent) la NO et la MT, peuvent représenter le premier épisode d'une maladie récurrente, alors on peut les considérer aussi comme faisant partie d'un syndrome cliniquement isolé (SCI) (Miller, Chard, & Ciccarelli, 2012). Un syndrome cliniquement isolé ou SCI est le terme général employé pour indiquer un premier épisode clinique démyélinisant. Si le SCI ne reste qu'un seul épisode, le diagnostic de maladie monophasique est établi. En même temps, les patients avec un SCI seront étudiés pour déterminer la présence de certains facteurs de risque ou prédicteurs de conversion vers une maladie récurrente. Ces prédicteurs sont : pléiocytose dans le liquide céphalorachidien (LCR), sérologie positive pour le virus d'Epstein-Barr (VEB), faible niveau de vitamine D, obésité, présence de lésions cérébrales visibles sur la séquence pondérée T2 des scans d'imagerie par résonance magnétique (IRM), et avoir plus de 11 ans lors du premier épisode (statut postpubéral) (Chitnis, 2019).

Parmi les maladies démyélinisantes récurrentes nous trouvons : 1) la sclérose en plaques (SEP), 2) les troubles du spectre de la neuromyérite optique (TS-NMO) et 3) le syndrome démyélinisant récurrent avec anticorps contre la glycoprotéine oligodendrocytique de myéline (en anglais, *Myelin oligodendrocytic glycoprotein*, dont l'abréviation « MOG » sera utilisé dans ce texte), appelée aussi maladie avec anticorps contre la protéine de myéline MOG (maladie MOG+). (Note : dans le présent mémoire on a choisi d'utiliser la dénomination « maladie MOG+ », plus courte et pratique, pour le syndrome démyélinisant récurrent avec anticorps contre la protéine MOG) (Chitnis, 2013, 2019).

Le diagnostic des maladies démyélinisantes chez les enfants peut s'avérer difficile en raison de sa rareté relative. Lors du premier événement, les symptômes peuvent être légers, ce qui risque de retarder la consultation clinique et le diagnostic précoce (Neuteboom et al., 2017).

Dans le groupe des SDA récurrents, la maladie qui a été reconnue plus récemment (2018-2019) comme une pathologie distincte est la maladie MOG+. Cette affection fait référence à un spectre de maladies auto-immunes associées à des anticorps contre la glycoprotéine oligodendrocytique de la myéline (MOG-IgG) impliquant principalement le nerf optique et la moelle épinière (Denève et al., 2019). La présence de MOG-IgG dans le sang est la caractéristique différentielle de cette maladie, qui était considérée souvent, avant l'émergence des tests précis pour détecter ces anticorps, comme une forme atypique de SEP ou un syndrome démyélinisant récurrent non spécifique (de Mol et al., 2020).

Le travail de recherche présenté dans mon mémoire est principalement centré sur la description et quantification des lésions cérébrales (trouvées par IRM) dans la SEP et la maladie MOG+ pédiatrique, puisque ces deux affections partagent plusieurs caractéristiques et qu'elles ont été parfois considérées comme une pathologie similaire avant l'utilisation des tests sérologiques MOG-IgG.

Mon mémoire est structuré de la façon suivante :

- Le chapitre 1 présente une revue de la littérature qui commence avec une section consacrée à la myéline (structure et propriétés) puisque la démyélinisation est le processus révélateur des SDA. La revue se poursuit avec une description des caractéristiques des principales maladies démyélinisantes pédiatriques, avec une attention particulière (plus approfondie) sur la SEP et la maladie MOG+ (le point central de notre recherche). Le chapitre conclut avec une présentation

générale de l'IRM, car il s'agit de l'outil de diagnostic et de suivi de choix pour les SDA que l'on a utilisé dans le projet pour comparer les lésions dans nos deux groupes d'intérêt.

- Le chapitre 2 présente le projet de recherche original : une comparaison des caractéristiques démographiques et des lésions cérébrales par IRM dans deux groupes de participants qui font partie du Réseau canadien des maladies démyélinisantes pédiatriques : le group SEP et le groupe MOG+ (résultats publiés comme communication de la conférence « Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis » -ACTRIMS- dans la revue scientifique *MS Journal* : Mahmoud S, Dadar M, Narayanan S, Arnold DL, Collins DL, Banwell B, Maranzano J, on behalf of the *Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network*. ***Pediatric-onset Acquired Demyelinating Syndromes: MRI characteristics of Relapsing MOG-positive and Multiple Sclerosis MOG-negative Patients***. *Mult Scler*. 2020; 26(1):92).

- Le chapitre 3 (chapitre final) présente la discussion, les limites de notre projet, les conclusions, et l'avenir de cette recherche.

CHAPITRE 1. Revue de la littérature

1.1 La myéline du SNC

La démyélinisation est un processus pathologique qui décrit une perte de myéline avec une conservation relative des axones (Love, 2006).

Deux types de cellules forment le tissu nerveux du SNC : les neurones et les cellules gliales. Les neurones sont les unités fonctionnelles du système nerveux qui reçoivent, traitent et transmettent les messages électrochimiques, et relient les différentes zones des systèmes nerveux central et périphérique. Ils sont conçus pour réagir aux stimuli, pour transmettre rapidement l'excitation qui en résulte et pour agir sur d'autres neurones, cellules musculaires et cellules glandulaires (Strominger, Demarest, & Laemle, 2012).

Selon les études classiques, il y aurait 100 à 200 billions de neurones dans l'encéphale humain, et un nombre encore plus grand de cellules gliales qui constitueraient 90% du total des cellules du cerveau humain (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001). Des études plus récentes ont plutôt établi le nombre de neurones à 90 billions et un peu moins de cellules gliales (Azevedo, 2009; Strominger et al., 2012). Dans les deux cas, le rôle des cellules gliales reste celui de protection, de soutien (y compris la conduction de l'influx nerveux) et de nutrition (Pfrieger & Barres, 1995).

Parmi les cellules gliales du SNC, on retrouve les oligodendrocytes qui forment la gaine de myéline autour des axones de plusieurs neurones (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001).

La gaine de myéline qui couvre un axone appartient à plusieurs oligodendrocytes (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001). Les propriétés isolantes de la gaine de myéline, qui favorisent une vitesse de conduction nerveuse rapide, sont en grande partie dues à sa structure, son épaisseur, sa faible teneur en eau et sa richesse en lipides. Le poids sec de myéline est composé de 70% de lipides et de 30% de protéines. La gaine est la composante essentielle de la SB dans le SNC qui contient 40 à 50% de myéline sur une base de poids sec (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001).

La gaine de myéline est constituée par l'apposition des faces externes de la membrane plasmique des oligodendrocytes formant, à l'inspection par microscopie électronique, la « double ligne intrapériodique », et par l'apposition des faces internes, suivie de l'extrusion du cytoplasme, formant la « ligne dense majeure » (Figure No 1).

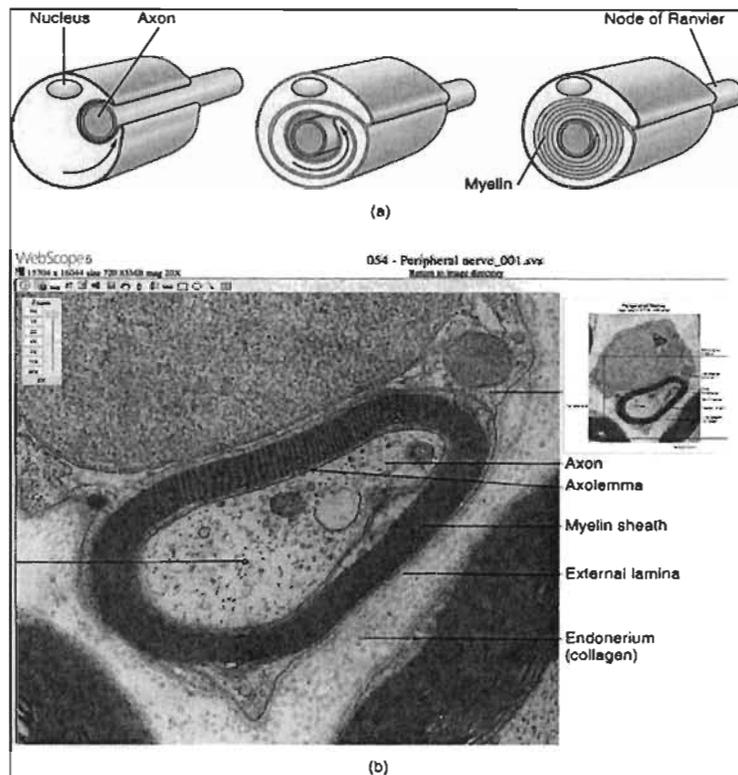


Figure No 1 : Représentation schématique de la gaine de myéline au SNC. (Betts et al., 2013)

Les lipides trouvés dans la gaine de myéline (cholestérol, phospholipides et glycolipides) sont présents aussi dans d'autres membranes cellulaires, mais dans une proportion différente. Les phospholipides constituent 40% de la composition avec une proportion élevée de phosphoglycérides d'éthanolamine. Cependant, les lipides qui peuvent être considérés comme les plus typiques de la myéline sont les galactosylcéramides et leurs dérivés sulfatés qui représentent 20% du poids sec lipidique dans la myéline mature (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001).

La formation de la myéline dépend de l'expression de plusieurs de ses protéines spécifiques, dont les principales sont la protéine de base de la myéline (PBM -en anglais, *myelin basic protein MBP*) et la protéine protéo-lipidique (PPL -en anglais, *proteo lipid protein PLP*-). Ces protéines ont un faible poids moléculaire et constituent 80% des protéines totales. Le rôle biologique majeur de ces deux classes de protéines serait d'entretenir la structure de la membrane, car les molécules de PBM jouent un rôle majeur dans le compactage de la myéline dans le SNC, et gardent l'apposition étroite des surfaces cytoplasmiques (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001; Brunner, Lassmann, Waehneltd,

Matthieu, & Linington, 1989; Roach, Takahashi, Pravtcheva, Ruddle, & Hood, 1985). Les molécules de PPL forment des jonctions de membrane qui stabilisent celle-ci après le compactage de la myéline (Boison, Büssow, D'Urso, Müller, & Stoffel, 1995; Campagnoni, 1988).

Outre les PBM et PPL, on trouve d'autres classes de protéines de myéline, par exemple la 2',3'-nucléotide cyclique 3'-phosphodiesterase, qui est une enzyme associée à la myéline dans les tissus nerveux central et périphérique, et qui représente 4% des protéines totales de la gaine. Son rôle n'est pas clair, mais il y a des études suggérant qu'elle agit sur la régulation de la dynamique du cytosquelette pour favoriser la croissance et la différenciation des processus des oligodendrocytes (Quarles, Macklin, & Morell, 2006).

Parmi les autres protéines à faible concentration dans la gaine de myéline, nous trouvons la glycoprotéine associée à la myéline (GAM -en anglais, *myelin associated glycoprotein, MAG*-) qui représente seulement 1% du total des protéines de la gaine (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001). Pendant longtemps, la GAM a été considérée comme un récepteur potentiel d'un ligand axonal important dans le début et la progression de la myélinisation. La GAM pourrait aider les oligodendrocytes à faire la distinction entre les axones myélinisés et non myélinisés dans le SNC (Li et al., 1994). Bref, elle jouerait un rôle adhésif dans les interactions entre oligodendrocytes et neurones. Finalement, une autre fonction potentielle de la GAM serait d'inhiber l'excroissance des neurites, c'est-à-dire qu'elle participerait à la régénération des axones dans le SNC après une lésion (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001).

La glycoprotéine oligodendrocytique de la myéline (GOM -en anglais, *myelin oligodendrocyte glycoprotéine, MOG*) est une glycoprotéine mineure spécifique de la myéline du SNC qui fait partie de la superfamille des immunoglobulines. Elle est principalement située sur les lamelles les plus externes des gaines de myéline, ce qui la rend une cible de choix pour les auto-anticorps (Schluesener, Sobel, Linington, & Weiner, 1987). Il s'agit du seul auto-antigène en lien avec la myéline du SNC connu pour débiter une démyélinisation (Johns & Bernard, 1999). Elle représente 0.05% des protéines totales de la myéline. C'est un marqueur de surface de la maturation des oligodendrocytes et sa présence est en corrélation avec les stades tardifs de leur maturation (Brunner et al., 1989). Au-delà de son rôle dans la maturation des oligodendrocytes, elle est une molécule d'adhésion cellulaire qui joue un rôle dans l'intégrité de la myéline (Johns & Bernard, 1999).

Parmi les caractéristiques des oligodendrocytes, nous trouvons la plasticité, une capacité particulièrement importante pour la remyélinisation, principalement après des lésions de démyélinisation. En fait, les oligodendrocytes se développent à partir de cellules progénitrices gliales, appelées précurseurs d'oligodendrocytes; cependant, contrairement à la plupart des cellules progénitrices, ces précurseurs restent abondants chez l'adulte, où ils conservent la capacité de générer de nouveaux oligodendrocytes. Cette capacité permet une régénération rapide de la myéline, et elle pourrait être affectée, voire disparaître, dans le vieillissement normal ou dans les maladies démyélinisantes (Bergles & Richardson, 2016).

La myéline est la composante essentielle de la SB dans le SNC qui contient 40% à 50% de myéline sur une base de poids sec (N. Baumann & Pham-Dinh, 2001). La myéline de la SB forme la gaine des longs axones des neurones de projection. Par conséquent, l'atteinte de la fonction de conduction des axones de projection détermine des signes et des symptômes moteurs et sensitifs. En revanche, une grande proportion de la myéline de la SG corticale forme la gaine des neurones d'inhibition dont les axones ont juste quelques millimètres de longueur, ce qui pourrait, potentiellement, être en relation avec des signes et des symptômes différents des déficits moteurs et sensitifs classiques (Micheva et al., 2016).

Dans les maladies démyélinisantes, la gaine de myéline, tant dans la SB que dans la SG, est lésée, déterminant ainsi diverses manifestations cliniques et radiologiques selon la localisation de la zone affectée dans le SNC.

1.2. Caractéristiques des maladies démyélinisantes

1.2.1. Encéphalomyélite disséminée aiguë (EMDA)

1.2.1.1 Étiologie

L'étiologie et la pathogenèse de l'EMDA ne sont pas entièrement comprises. Cette maladie peut être considérée comme une maladie auto-immune transitoire. Cependant, il y a certains facteurs de risque, tant génétiques (sexe, famille), qu'environnementaux (soleil, Vitamine D, microorganismes), corrélés avec le développement de la maladie (Esposito, Di Pietro, Madini, Mastrolia, & Rigante, 2015).

Dans 50 à 85% des cas, l'apparition de la maladie est précédée d'une infection virale ou bactérienne ou d'une vaccination (Filippi & Rocca, 2020; Leake et al., 2004; Panicker, Nagaraja, Kovoov, & Subbakrishna, 2010).

Une variation saisonnière de la fréquence de l'EMDA (avec des pics en hiver et au printemps) appuie une potentielle étiologie infectieuse (Erol, Ozkale, Alkan, & Alehan, 2013; Esposito et al., 2015).

En ce qui concerne la vaccination, l'EMDA a été associée à de nombreux vaccins : contre la variole, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la diphtérie-tétanos-polio, la coqueluche, l'hépatite B, la grippe, le papillomavirus humain, la rage et l'encéphalite japonaise B (Esposito et al., 2015; Karussis & Petrou, 2014). Malgré ces associations, les liens de causalité entre l'EMDA et la vaccination ne sont pas concluants.

1.2.1.2 Épidémiologie

L'incidence annuelle moyenne de l'EMDA se situe entre 0,07 et 0,6 pour 100 000 individus par an (Xiong et al., 2014). Même si l'EMDA peut affecter tous les âges, elle est plus fréquente en bas âge. Dans la population infantile, l'âge médian d'apparition se situe entre 5 et 8 ans, avec une légère prédominance masculine : ratio homme / femme 1,8: 1 (Filippi & Rocca, 2020). L'incidence varie selon l'emplacement géographique (latitude) et augmente en relation avec la distance de l'équateur, ce qui suggère une relation avec l'exposition au soleil et au niveau de vitamine D (Parrish & Yeh, 2012).

1.2.1.3 Tableau Clinique

L'EMDA est classiquement considérée comme une maladie monophasique, bien que des rechutes puissent survenir dans 20 à 30% des cas (Lee, 2011).

L'EMDA monophasique est définie comme un premier événement clinique démyélinisant ou inflammatoire chez un enfant qui ne souffre pas d'autres maladies. L'EMDA se caractérise par des lésions qui touchent plusieurs régions du SNC et se résorbent pendant plusieurs mois (Esposito et al., 2015). Les symptômes et les lésions cérébrales survenant trois mois après le premier épisode s'associent à un nouvel épisode d'EMDA (récurrence).

En règle générale, l'EMDA est polysymptomatique avec des manifestations neurologiques et systémiques. Elle se manifeste par un début aigu, avec des symptômes non spécifiques, tels que

maux de tête, fièvre, nausées et vomissements avec ou sans altération de l'état mental (Filippi & Rocca, 2020). Selon la Société nationale de la SEP, la présentation clinique doit être polysymptomatique et doit inclure l'encéphalopathie, qui est définie comme un changement de comportement et/ou de conscience (de la léthargie au coma) (Krupp, Banwell, & Tenembaum, 2007). Des études récentes ont montré que l'encéphalopathie est présente seulement chez 46%-73% des patients (Filippi & Rocca, 2020), mais, chez l'enfant, la présence d'encéphalopathie est considérée comme critère diagnostique de l'EMDA et permet de distinguer l'EMDA de la SEP (Krupp et al., 2013). En plus, des signes d'atteinte de la moelle épinière peuvent être présents, tels que paralysie flasque, constipation ou rétention urinaire (Erol et al., 2013).

Malgré la sévérité clinique, le pronostic à long terme est souvent favorable, avec une guérison complète chez la majorité des patients (Esposito et al., 2015). Cependant, en cas de retard diagnostique ou de traitement inapproprié, certains patients peuvent présenter des séquelles neurologiques et des déficits persistants, ou même présenter une évolution vers la SEP (Esposito et al., 2015).

1.2.1.4 Tests complémentaires pour le diagnostic et le suivi

L'IRM est d'une importance capitale dans le diagnostic de l'EMDA.

Sur les scans d'IRM, l'EMDA se caractérise par la présence de lésions T2-hyperintenses diffuses, mal délimitées et étendues (> 1–2 cm) impliquant principalement la SB sous-corticale et centrale; des lésions profondes de la SG (thalamus ou noyaux gris centraux) peuvent aussi être présentes (Erol et al., 2013; Filippi & Rocca, 2020). En général, l'EMDA atteint de façon préférentielle des zones multifocales de la SB, et moins souvent, la SG et la moelle épinière (Esposito et al., 2015). L'analyse du LCR est essentielle pour le diagnostic et le traitement des troubles démyélinisants pédiatriques, ainsi que pour exclure d'autres diagnostics. L'examen du LCR doit inclure la biochimie, comme les protéines, le glucose et aussi le nombre de cellules. Les bandes oligoclonales (BOC) intrathécales (bandes d'immunoglobulines) sont rares et ne sont pas très sensibles ou spécifiques pour l'EMDA (Filippi & Rocca, 2020).

Les BOC sont utiles pour distinguer la SEP de l'EMDA. Cependant, jusqu'à 29% des enfants atteints d'EMDA sont signalés comme ayant des BOC dans le LCR, tandis que la majorité des enfants atteints de SEP sont positifs pour les BOC dans le LCR (Parrish & Yeh, 2012).

Les tests sérologiques jouent un rôle important dans l'identification des anticorps contre des antigènes des pathogènes fréquemment associés à l'EMDA. Le séquençage moléculaire a révélé que certains microorganismes viraux ou bactériens peuvent partager certains déterminants antigéniques avec les auto-antigènes de la myéline, tels que les protéines (PBM, PPL, et MOG). En conséquence, il est possible de détecter ces anticorps dans le sérum et le LCR pendant la phase aiguë de la maladie, ainsi que d'observer le déclin progressif des titres avec la résolution de la maladie. Différents anticorps ont été décrits chez des patients atteints d'EMDA, notamment les anticorps MOG. Par contre, la présence des anticorps sériques anti-aquaporine 4 (AQP4-IgG) exclut un diagnostic d'EMDA (Filippi & Rocca, 2020).

1.2.1.5 Critères diagnostiques

Le Groupe d'étude international sur la SEP à début pédiatrique, ou simplement SEP pédiatrique (SEP-P), a proposé les critères diagnostiques suivants pour l'EMDA :

1) un premier événement clinique multifocal du SNC de cause démyélinisante inflammatoire présumée; 2) encéphalopathie: définie comme stupeur et/ou léthargie ou des changements de comportement ne pouvant pas être expliqués par de la fièvre, une maladie systémique ou des symptômes après infection; 3) IRM cérébrale anormale pendant la phase aiguë (3 mois); et 4) aucun nouveau résultat clinique ou d'IRM trois mois ou plus après le début clinique (Krupp et al., 2013).

1.2.1.6 Diagnostic différentiel

Il est essentiel d'éliminer les autres causes de syndrome démyélinisant acquis du SNC. Plus précisément, la SEP. Le diagnostic différentiel entre l'EMDA et la SEP se fait à trois niveaux :

1) Clinique : l'encéphalopathie (altération de l'état mental) est généralement rare dans la SEP-P.

2) Résultats de laboratoire : la présence des BOC est atypique dans l'EMDA, cependant, elle est une caractéristique importante de la SEP. La présence des MOG-IgG peut aider à éliminer le diagnostic de SEP car, en général, ces anticorps ne lui sont pas associés (Filippi & Rocca, 2020).

3) IRM : les principales caractéristiques de l'IRM cérébrale trouvées dans l'EMDA, et absentes dans la SEP, comprennent l'épargne périventriculaire et l'absence de lésions ovoïdes périventriculaires perpendiculaires au bord ventriculaire (en anglais, *Dawson fingers*) (Filippi & Rocca, 2020; Verhey et al., 2011).

De nouveaux signes ou symptômes cliniques ou de nouvelles lésions sur les scans d'IRM, apparaissant trois mois ou plus après le début de la maladie, doivent toujours déclencher la recherche d'autres diagnostics, tels que la SEP ou les TS-NMO (Krupp et al., 2013).

1.2.2 Les troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TS-NMO)

La maladie de neuromyéélite optique (NMO), également connue sous le nom de maladie de Devic, est une maladie inflammatoire, démyélinisante et auto-immune du SNC caractérisée par des épisodes récurrents de NO et de MT (Tenenbaum et al., 2016). La NMO est généralement multiphasique, évoluant par poussées; le type monophasique représente environ 10% des cas. Les poussées, contrairement aux crises de SEP, épargnent généralement le cerveau au début de la maladie (Jiao et al., 2013; Wingerchuk, Lennon, Lucchinetti, Pittock, & Weinshenker, 2007). La NMO a été souvent rapportée chez l'adulte et rarement chez l'enfant. En revanche, le type pédiatrique apparaît comme une entité clinique distincte avec un excellent pronostic visuel et neurologique (Djemal et al., 2007). En plus, chez les enfants, la maladie implique souvent des zones du SNC au-delà des nerfs optiques et de la moelle épinière (Djemal et al., 2007; Tenenbaum et al., 2016). Le terme NMO a été utilisé pour décrire une MT longitudinale étendue associée à une NO, indépendamment de la présence d'auto-anticorps dirigés contre l'aquaporine 4 (AQP4-IgG).

Depuis la découverte, chez la majorité des patients, d'auto-anticorps pathogéniques ciblant le canal d'eau de l'AQP4 (AQP4-IgG), appelés aussi NMO-IgG (Tenenbaum et al., 2016), les critères internationaux pour le diagnostic de NMO, établis en 2015, soulignent les implications cliniques de l'AQP4-IgG et montrent des phénotypes plus larges que la NMO. Voilà pourquoi, on parle désormais de « troubles du spectre de la neuromyéélite optique » (TS-NMO) au lieu de « la maladie NMO ou maladie de Devic » (Filippi & Rocca, 2020; Wingerchuk et al., 2015). Le terme TS-NMO inclut alors les patients AQP4-IgG séropositifs avec des formes limitées ou inaugurales de NMO (par exemple, NO bilatérale), des cas avec lésions cérébrales, diencephaliques et du tronc cérébral, des cas de NMO qui coexistent avec d'autres maladies auto-immunitaires, ainsi que les patients AQP4-IgG séronégatifs (Wingerchuk et al., 2015).

1.2.2.1 Étiologie

La maladie est dix fois plus fréquente chez les sujets africains et asiatiques, mais il n'y a pas de résultats concluants sur le lien entre les TS-NMO et des facteurs de risque génétiques et/ou environnementaux. Cependant, l'accouchement par césarienne est associé à un risque deux fois plus important de développer un TS-NMO, alors que l'allaitement semble avoir un effet de protection (Filippi & Rocca, 2020).

Les TS-NMO pédiatriques ont été décrits après des infections (grippe ou virus de l'herpès) et aussi après une greffe de moelle osseuse (Tenenbaum et al., 2016).

L'étape initiale dans la physiopathologie des TS-NMO consisterait en un mimétisme moléculaire entre l'AQP4 humaine et des séquences non humaines qui ressemblent à l'AQP4. L'AQP4 est une protéine transportant l'eau, principalement exprimée dans la membrane plasmique des processus des pieds des cellules gliales de type astrocytes du SNC. L'AQP4 joue un rôle important dans l'homéostasie cellulaire. L'AQP4 a un rôle aussi dans le développement et l'intégrité de la barrière hématoencéphalique (BHE), car l'AQP4 est présente au niveau de la BHE et dans les régions sous-piales et sous-épendymaires (Tosello et al., 2012). Des études sur des modèles animaux confirment que les lymphocytes T sensibilisés spécifiquement contre une région de la deuxième boucle extracellulaire d'AQP4 suffisent à provoquer une maladie de type NMO (Tenenbaum et al., 2016).

1.2.2.2 Épidémiologie

Les TS-NMO constituent une maladie rare dont l'incidence mondiale est comprise entre 0,029 et 0,73/100 000 individus/an (Papp et al., 2018). Les données actuelles suggèrent que les TS-NMO à début pédiatrique représentent 3 à 5% de tous les cas de TS-NMO, selon les critères diagnostiques utilisés et l'inclusion des tests de AQP4-IgG (Tenenbaum et al., 2016). L'âge médian au début est de 14,5 ans (4,1–17,9), avec une légère prédominance féminine (ratio femme/homme de 3 :1) (Collongues et al., 2010).

1.2.2.3 Tableau clinique

La forme de présentation des TS-NMO pédiatriques est une NO (50 à 75% des cas) ou une MT (30 à 50% des cas) qui peuvent se présenter seules ou en association (Tenenbaum et al., 2016). L'atteinte inflammatoire touche premièrement les nerfs optiques ou la moelle épinière (myélites

transverses longitudinales étendues (MTLE) dans, au moins, 3 segments vertébraux sur l'IRM médullaire. Un tel dommage préférentiel peut s'expliquer par l'expression plus élevée d'AQP4 dans la moelle épinière et le nerf optique (Wingerchuk et al., 2007). En 5 ans, jusqu'à 50% des patients peuvent perdre la vision fonctionnelle d'au moins un œil, ou peuvent devenir incapables de marcher de manière autonome (Lennon et al., 2004).

L'atteinte du nerf optique peut-être unilatérale ou bilatérale; un état douloureux aggravé par le mouvement avec une diminution de l'acuité visuelle dans l'œil affecté est le symptôme initial le plus courant (Zarei et al., 2018). Cliniquement, les médecins cherchent le signe de Marcus-Gunn (anomalie du réflexe pupillaire afférent). On peut observer des symptômes comme nausées, vomissements, ou hoquet incoercible, indiquant des atteintes du tronc cérébral (Karen Lecouturier, 1985).

Finalement, des symptômes cérébraux peuvent être présents aussi, y compris le déclin cognitif, les convulsions, l'aphasie, la narcolepsie et l'ataxie (Tenenbaum et al., 2016).

1.2.2.4 Tests complémentaires pour le diagnostic et le suivi

Les caractéristiques sur IRM des TS-NMO sont :1) une atteinte de la moelle épinière s'étendant sur au moins trois corps vertébraux, et 2) une atteinte du nerf optique qui implique le plus souvent le chiasme optique (Karen Lecouturier, 1985).

En règle générale, L'IRM cérébrale est normale, car la grande majorité des patients n'a pas de lésions cérébrales au moment du diagnostic. Si présentes, les lésions de la SB ne répondent aux critères diagnostiques de la SEP que dans environ 10% des cas (Huh et al., 2014). En revanche, les lésions cérébrales apparaissent au cours de l'évolution dans la majorité des cas des TS-NMO (60 %); en général, ces lésions sont cliniquement silencieuses (Wingerchuk et al., 2007).

Une atteinte plus diffuse du SNC, semblable à celle présente dans l'EMDA, peut être observée dans environ 10% des cas pédiatriques, ce qui complique le diagnostic différentiel (Tenenbaum et al., 2016).

Quant aux études sérologiques, les AQP4-IgG sont des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques de la MNO.

La présence des AQP4-IgG est spécifique de cette affection et permet de poser le diagnostic de manière formelle dans près de 100 % des cas (Filippi & Rocca, 2020). Cependant, d'autres études

ont montré que les AQP4-IgG sont des marqueurs sensibles et spécifiques dans les TS-NMO de type récurrent et non monophasique (Banwell et al., 2008).

Bref, bien qu'historiquement les TS-NMO aient été considérés comme des formes atypiques de la SEP, la découverte des AQP4-IgG et de leur cible, l'antigène AQP4, a redéfini les TS-NMO comme une entité pathologique auto-immune distincte (Lennon et al., 2004; Tenenbaum et al., 2016).

1.2.2.5 Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques des TS-NMO ont subi plusieurs révisions grâce à la découverte, en 2004, des AQP4-IgG. Dans la dernière version publiée en février 2016 (Tenenbaum et al., 2016), les TS-NMO rassemblent deux groupes avec des critères diagnostiques distincts : le groupe des patients séropositifs pour les AQP4-IgG et le groupe des patients séronégatifs pour les AQP4-IgG. Le diagnostic du groupe séropositif est relativement simple et nécessite un événement clinique impliquant: 1) un test AQP4-IgG positif réalisé avec la meilleure méthode disponible, 2) un ou plusieurs événements cliniques caractéristiques (NO, MT, syndrome de la zone postréma et syndrome aigu du tronc cérébral), et 3) l'exclusion d'autres diagnostics. Le diagnostic du groupe des patients séronégatifs pour AQP4-IgG, en plus d'exclure d'autres diagnostics et d'avoir un test AQP4-IgG négatif, nécessite deux ou plus événements cliniques caractéristiques résultant d'une ou plusieurs crises cliniques qui répondent aux critères cliniques et d'IRM plus complexes. Les critères diagnostiques révisés sont appropriés en cas de TS-NMO pédiatriques, avec certaines modifications mineures, comme la MTLE qui est moins spécifique chez les enfants car elle peut être trouvée dans la SEP-P (Tenenbaum et al., 2016).

1.2.2.6 Diagnostic différentiel

Il est essentiel d'établir la différenciation entre les TS-NMO et la SEP.

L'absence des BOC dans le LCR est en faveur d'un diagnostic de TS-NMO (bien qu'elles soient parfois détectables de manière transitoire lors d'une crise) (Wingerchuk et al., 2015). En fait, la présence de BOC dans le LCR oriente le diagnostic vers la SEP. La possibilité de SEP augmente si les BOC sont associées à des anomalies de la SB dans l'IRM cérébrale (85% de risque) (Karen Lecouturier, 1985).

Chez les patients adultes, les TS-NMO se distinguent traditionnellement de la SEP par l'implication sélective des nerfs optiques et de la moelle épinière, un taux de rechute plus élevé, un intervalle plus court entre les rechutes, et une mauvaise récupération avec parapésie précoce ou cécité (Banwell et al., 2008). Un examen physique et neurologique détaillé est essentiel pour distinguer les TS-NMO d'autres affections comme la SEP, l'EMDA, la MT idiopathique et la sarcoïdose (Zarei et al., 2018). Dans le cas de myélite dans la SEP, les myélomères atteints sont asymétriques et la lésion vue à l'IRM dépasse rarement un ou deux segments vertébraux en longueur (Wingerchuk et al., 2007). Finalement, la pléiocytose importante dans le LCR ($> 50 \times 10^6$ leucocytes/L), avec une proportion élevée de neutrophiles, est caractéristique des TS-NMO (Wingerchuk et al., 2007).

1.2.3 La Sclérose en plaques pédiatrique (SEP-P)

La SEP est une maladie inflammatoire chronique, démyélinisante et neurodégénérative, caractérisée par des zones démyélinisées confluentes dans la SB et la SG de l'encéphale et de la moelle épinière (Lassmann, 2018). Ces zones sont appelées plaques ou lésions et indiquent une perte des gaines de myéline, d'oligodendrocytes, et finalement des axones (Dendrou, Fugger, & Friese, 2015).

La SEP est la principale cause d'invalidité neurologique progressive chez les jeunes adultes (Filippi et al., 2019). En général, cette maladie touche les jeunes adultes entre 20 et 40 ans; pourtant, le type pédiatrique SEP-P existe et survient avant l'âge de 18 ans dans 2 à 10% de tous les patients, et avant l'âge de 10 ans dans moins de 1% (Waldman et al., 2014). Il y a plusieurs sous-types de la maladie, le plus courant étant le type récurrent rémittent (RR) qui peut toucher plus de 98% des patients atteints de SEP-P contre 84% des patients adultes (Alroughani & Boyko, 2018; Gorman, Healy, Polgar-Turcsanyi, & Chitnis, 2009). Les autres sous-types sont : la SEP progressive primaire (SEP-PP) et la SEP progressive secondaire (SEP-PS). La SEP-PP est très rare chez les enfants et les adolescents, et demande toujours une évaluation approfondie pour écarter d'autres diagnostics (Waldman et al., 2014). La SEP-RR est caractérisée par des poussées (manifestations cliniques) suivies par une période de rémission. Le terme « poussée » définit tous les événements (signes et symptômes) neurologiques qui surviennent sans stéroïdes pendant au moins 1 mois. L'importance, et la raison, de considérer une période d'un mois sans stéroïdes, c'est

que l'on cherche à éviter toute confusion avec les rechutes de sevrage des stéroïdes. En outre, les poussées doivent être séparées par au moins 3 mois (Polman et al., 2005). Dans la SEP-RR, le taux de rechute annualisé est plus élevé au cours des deux premières années après la première poussée (Gorman et al., 2009).

1.2.3.1 Étiologie

La SEP-P est caractérisée à la fois par des manifestations cliniques et radiologiques qui traduisent une inflammation très active responsable des zones de démyélinisation (Banwell et al., 2016). L'inflammation dans la SEP est transitoire et la remyélinisation se produit de façon partielle ou complète, mais elle n'est pas durable (Lassmann, 2018). En général, les lésions de la SEP sont situées autour des veinules postcapillaires et, dans la phase aiguë, elles sont associées à la rupture de la BHE. Cela favorise la migration des cellules immunitaires innées activées (les macrophages) et adaptatives (cellules T et B) vers le SNC, provoquant ainsi une inflammation et une démyélinisation qui sont suivies d'une perte d'oligodendrocytes, d'une gliose réactive et d'une dégénérescence neuro-axonale (Filippi & Rocca, 2020).

La SEP-P est depuis longtemps une maladie sous-diagnostiquée et sous-traitée (Alroughani & Boyko, 2018). Bien que de nombreux aspects de la SEP-RR soient similaires dans les formes pédiatrique et adulte, la SEP-P présente certaines caractéristiques uniques, en particulier chez les très jeunes patients (Banwell et al., 2016). Sa progression peut être plus lente que chez les adultes en raison de la neuroplasticité chez les enfants (Filippi et al., 2019). Pendant longtemps les chercheurs ont pensé que le processus dégénératif était très limité dans la SEP-P. Pourtant, même au moment du diagnostic, les patients pédiatriques atteints de SEP ont un volume cérébral inférieur à celui des sujets sains, ce qui suggère que la composante neurodégénérative de la SEP précède souvent la première crise clinique (Kerbrat et al., 2012). Un niveau plus élevé d'inflammation et de dommages à médiation inflammatoire dans la SEP-P par rapport à la SEP de l'adulte a été indiqué dans l'étude de Pfeifenbring, S., où les résultats ont montré que l'étendue des lésions axonales aiguës est augmentée de 50% dans les lésions démyélinisantes actives précoces des patients pédiatriques par rapport aux adultes. L'étendue des dommages axonaux aigus était aussi en corrélation négative avec l'âge du patient au moment de la biopsie ou de l'autopsie (Pfeifenbring et al., 2015).

Plusieurs facteurs de risque sont associés à la SEP-P. De faibles taux de vitamine D sont fréquents dans la population pédiatrique de SEP et sont associés à un risque plus élevé de développer une SEP et, aussi, à une maladie plus active (Mowry et al., 2010).

Le ratio femme-homme de la SEP-P varie selon l'âge. En dessous de l'âge de 10 à 12 ans (période prépubère), le rapport filles / garçons est d'environ 1: 1. Ce rapport augmente à ~ 3: 1 après la puberté, ce qui suggère un rôle des hormones sexuelles dans la pathogénie de la maladie (Banwell et al., 2011; Filippi & Rocca, 2020).

L'obésité a été associée à un risque accru de SEP-P dans une population de 75 filles âgées de 11 à 18 ans, mais cette association n'est pas valable pour les garçons (Langer-Gould, Brara, Beaver, & Koebnick, 2013).

Il existe aussi une forte interaction entre le système immunitaire et le microbiote intestinal, les enfants atteints de SEP présentant une augmentation des actinobactéries spp, (associée à une maladie inflammatoire de l'intestin), et une diminution de Fusobacterium spp, par rapport aux sujets sains. Finalement, certains haplotypes, le tabagisme (ou l'exposition à la fumée secondaire dans le cas de SEP-P), et des expositions virales spécifiques (virus d'Epstein-Barr) sont associés aussi à la SEP-P (Filippi & Rocca, 2020).

En conclusion, la SEP-P est une maladie multifactorielle à médiation immunitaire et l'interaction gène-environnement joue un rôle important dans la pathologie de la maladie (Filippi & Rocca, 2020).

1.2.3.2 Épidémiologie

Les patients sont généralement diagnostiqués entre 20 et 40 ans, les femmes étant touchées près de trois fois plus souvent que les hommes (Filippi & Rocca, 2020). En général, la SEP-P se présente chez les adolescents entre 15 et 18 ans, mais jusqu'à 5 à 10% des cas débutent avant les 15 ans (Waldman et al., 2014). La proportion de patients pédiatriques atteints de SDA qui recevront un diagnostic de SEP dans les 5 ans varie de 15 à 40% (Waldman et al., 2014). La prévalence et les taux d'incidence de la SEP-P sont en augmentation dans le monde. Cela s'explique en partie par le changement dans les critères diagnostiques et par une meilleure compréhension de la maladie (Filippi & Rocca, 2020).

1.2.3.3 Tableau clinique

Comme chez les adultes, la SEP-P a une présentation hétérogène qui peut inclure troubles sensoriels et visuels, troubles moteurs, fatigue, douleur et déficits cognitifs. Les manifestations cliniques varient beaucoup, car elles suivent la diffusion spatio-temporelle des sites lésionnels de la pathologie dans le SNC (Dendrou et al., 2015). En général, les symptômes durent plusieurs jours à plusieurs semaines, mais persistent parfois pendant de nombreux mois, avec récupération complète ou partielle (van Munster & Uitdehaag, 2017).

Les symptômes courants de la SEP-P comprennent la NO, les déficits sensoriels et les symptômes des nerfs crâniens ou du tronc cérébral, ainsi que des troubles de la marche. Les enfants ont généralement une présentation polysymptomatique, bien qu'on retrouve aussi des présentations monosymptomatiques. Contrairement aux adultes, les enfants peuvent présenter aussi une encéphalopathie et des convulsions. En plus de l'incapacité physique, 30 à 40% des enfants atteints de SEP peuvent présenter un dysfonctionnement cognitif au début de la maladie (Amato et al., 2008; Julian et al., 2013). Chez les patients de SEP-P, une réduction du volume thalamique et de la zone du corps calleux (mesurés sur les IRM) peut distinguer les patients présentant une déficience cognitive de ceux dont les performances cognitives sont intactes (Till et al., 2011).

En plus, les enfants présentent un taux de rechute significativement plus élevé au début de la maladie. D'ailleurs, les enfants atteints de SEP-P présentent plus souvent des symptômes neurologiques invalidants et plurifocaux au début de la maladie que les adultes atteints de SEP (Pfeifenbring et al., 2015).

En revanche, la rémission après une rechute sévère est meilleure chez l'enfant que chez l'adulte (Pfeifenbring et al., 2015). Dans l'ensemble, les enfants ont tendance à avoir un résultat plus favorable après un premier événement clinique que les adultes (Alroughani & Boyko, 2018).

Malgré un développement plus lent de l'incapacité irréversible, les patients atteints de SEP-P atteignent des étapes de progression secondaire et d'incapacité environ 10 ans plus tôt que les patients dont la SEP débute à l'âge adulte (Renoux et al., 2007).

Il existe de nombreuses caractéristiques différentes entre les personnes âgées de moins de 12 ans (groupe d'âge plus jeune ou prépubère) et celles âgées de ≥ 12 ans (Belman et al., 2016). Des antécédents d'infection, l'encéphalopathie, les symptômes systémiques et les problèmes de

coordination sont plus fréquents chez les jeunes enfants, tandis que les symptômes sensoriels sont plus souvent rapportés par les enfants plus âgés (Belman et al., 2016).

Finalement, la seule localisation anatomique qui différencierait entre les groupes d'âge serait la moelle épinière, avec une proportion plus élevée d'enfants plus âgés qui présentent cette localisation (Belman et al., 2016).

1.2.3.4 Tests complémentaires pour le diagnostic et le suivi

L'IRM est un outil de choix pour le diagnostic, le suivi et la recherche de la SEP. L'IRM a une sensibilité élevée pour détecter les anomalies macroscopiques dans le cerveau et la moelle épinière des patients atteints de SEP (Filippi & Rocca, 2020).

Les lésions typiques de la SEP sont de forme ronde à ovoïde et vont de quelques millimètres à plus d'un ou deux centimètres de diamètre (Filippi & Rocca, 2020). Tandis que les lésions peuvent survenir dans n'importe quelle région du SNC, les lésions de SEP ont tendance à toucher des régions spécifiques de la SB, telles que la région périventriculaire, la SB juxtacorticale, le corps calleux, les zones sous-tentorielles (tronc cérébral et cervelet) et la moelle épinière (Banwell et al., 2016). Figure No 2.

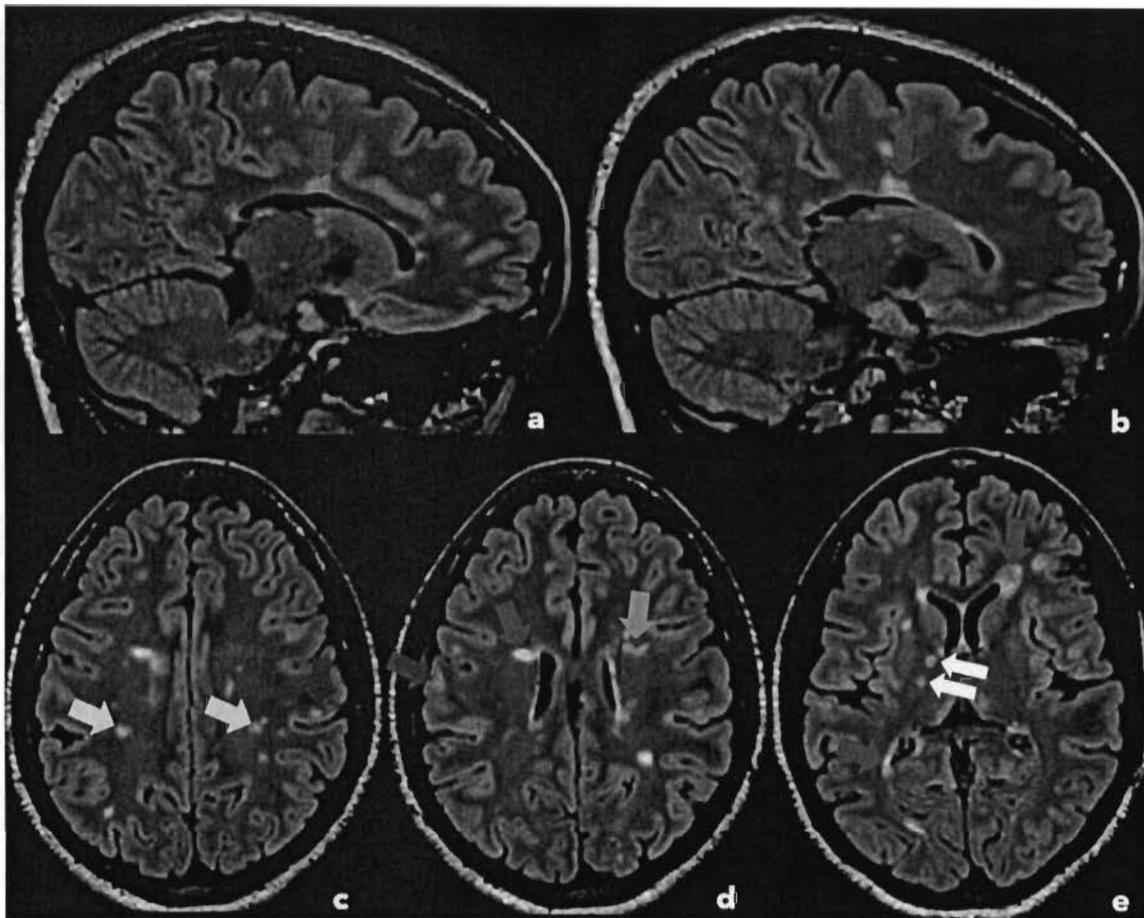


Figure No 2 : Lésions cérébrales caractéristiques de la SEP. **a, b :** coupes sagittales FLAIR (FLAIR=*fluid attenuated inversion recovery*) mettant en évidence des lésions juxtacorticales (flèches rouges), periventriculaires (flèches vertes) et du tronc cérébral (flèche blue). **c, d, e :** coupes axiales FLAIR mettant en évidence des lésions dans le centre semi ovale (flèches jaunes), corona radiata (flèche orange), et capsule interne (flèches blanches), ainsi que periventriculaires et juxtacorticales

La maladie a un impact important sur l'intégrité du cerveau sous forme de perte du volume cérébral attendue selon l'âge (Banwell et al., 2016). En utilisant les techniques d'IRM qui quantifient la perturbation de la microstructure tissulaire, les patients atteints de SEP-P ont montré des échecs dans le développement de la SG dans plusieurs régions corticales et sous-corticales, ainsi qu'une progression de l'atrophie de la SG dans la plupart de ces régions, qui n'était que partiellement liée aux lésions focales dans la SB (Banwell et al., 2016; De Meo et al., 2019).

Même si, dans la SEP-P, les lésions focales sont prédominantes dans la SB, les lésions corticales (LCs) sont présentes jusque dans 79% des patients atteints de SEP-P (J. Maranzano, Till, et al., 2019).

Histopathologiquement, les LCs sont classées en quatre catégories différentes (les catégories sont bien détaillées dans le chapitre 2, page 43) (J. Maranzano, Dadar, et al., 2019).

Les différents types de LCs décrites par l'histologie sont visibles en IRM avec une intensité de champs de 7 Tesla (T), mais ce type de scanner ne s'utilise que pour la recherche (J. Maranzano, Dadar, et al., 2019). Cependant, avec les IRM de 1.5T et 3T d'utilisation clinique, nous pouvons identifier les LCs de façon générale (avec moins de sensibilité qu'avec les scans 7T), sans les classer par type, sachant que la plupart des LCs détectées avec les IRM 3T correspondent aux LCs de type I (J. Maranzano, Dadar, et al., 2019).

À l'heure actuelle, les LCs sont considérées comme une autre zone de prédilection des lésions de la SEP et elles ont été ajoutées aux critères diagnostiques les plus récents (voir section 1.2.3.5.) (Thompson et al., 2018).

Le comportement clinique et d'imagerie de la maladie chez les patients adolescents présente des ressemblances significatives avec la SEP-RR de l'adulte, avec une quantité totale de lésions T2 comparable à celle des patients adultes (Belman et al., 2016), voire plus élevée (Banwell et al., 2016).

L'analyse du LCR est un outil important dans le bilan diagnostique des SDA infantiles. Dans la SEP, le LCR nous renseigne sur la probabilité de cette maladie et peut jouer un rôle clé dans l'évaluation d'autres étiologies (Hintzen, Dale, Neuteboom, Mar, & Banwell, 2016). La présence de BOC intrathécales dans le LCR suggère fortement le diagnostic de SEP et peut être détectée jusque dans 88% des patients adultes. En revanche, 40 à 50% des patients SEP-P présentent des BOC, un pourcentage plus bas que chez les adultes (Filippi & Rocca, 2020).

Des BOC spécifiques au LCR ont été détectées dans ~ 55% des enfants atteints de SEP-P de moins de 11 ans, et dans ~ 70% des patients pédiatriques âgés de plus de 11 ans. Cependant, la présence de BOC n'est pas pathognomonique pour la SEP, car on observe des BOC chez environ 10% des enfants atteints de SDA non-SEP ainsi que dans d'autres maladies inflammatoires (Chabas et al., 2010; Filippi & Rocca, 2020).

Au niveau clinique, l'Échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (en anglais EDSS = *Expanded Disability Status Scale*) est un outil important pour évaluer l'invalidité chez les patients atteints de SEP, décrivant les symptômes et signes dans huit systèmes fonctionnels. Le EDSS donne un résultat global sur une échelle ordinale allant de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès dû à la SEP) (Kurtzke, 1983; van Munster & Uitdehaag, 2017).

Finalement, dans le sérum, la présence de certains anticorps comme les MOG-IgG et AQP4-IgG vont contre le diagnostic de SEP. Les MOG-IgG sont associées à un trouble inflammatoire du SNC distinct de la SEP (Ciotti et al., 2020). Les MOG-IgG dans la SEP sont présentes juste de façon transitoire ou elles sont toujours négatives (de Mol et al., 2020). Les AQP4-IgG sont plus spécifiques aux TS-NMO et leur présence dans le sérum écarte la possibilité de SEP (Djermal et al., 2007; Tenenbaum et al., 2016).

1.2.3.5 Les Critères de McDonald

Les critères de McDonald sont des critères pour diagnostiquer la SEP introduits pour la première fois en 2001, avec des révisions en 2005, 2010 et 2017 (Solomon, Naismith, & Cross, 2019). Les critères les plus récents, de 2017, fournissent un moyen simplifié pour confirmer le diagnostic au début de la maladie et au fil du temps, et ils se sont avérés applicables pour la SEP-P (Fadda et al., 2018; Otallah & Banwell, 2018) (Tableau No 1). Démontrer la dissémination temporelle (DT) et la dissémination spatiale (DS), au niveau clinique ou radiologique, est la caractéristique essentielle de ces critères diagnostiques (van Munster & Uitdehaag, 2017).

Les critères reposent alors sur deux notions importantes, la première étant la DT, puisque la maladie est chronique, avec de nouvelles lésions qui s'ajoutent avec le temps. La DT est mise en évidence par des lésions de différents âges, par exemple : la présence d'une lésion rehaussée par gadolinium, qui représente une lésion récente (processus inflammatoire actif, avec lésion de la BHE), et d'autres, plus anciennes, qui ne rehaussent pas avec gadolinium. La deuxième notion est la DS, définie par l'existence d'au moins deux lésions inflammatoires de taille >3 mm dans, au moins, 2 des 4 zones typiques du SNC : périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle et moelle épinière. (Hintzen, 2018; Polman et al., 2005). En fait, avec les critères les plus récents, pour la première fois, un seul examen d'IRM permet le diagnostic de SEP, si la DS et la DT sont démontrées sans une meilleure explication (Mantero, Abate, Balgera, La Mantia, & Salmaggi, 2018).

Les critères de McDonald sont applicables au moment de la première poussée qui représente un syndrome cliniquement isolé (SCI), pour identifier les enfants et les adultes atteints de SEP. Le SCI décrit le premier épisode neurologique clinique lorsque le patient présente des symptômes et des signes évocateurs de SEP (Mantero et al., 2018).

Les changements importants présentés dans la version 2017 sont les suivants : 1) la présence de BOC dans le LCR pour poser le diagnostic de SEP chez un patient présentant des signes de DS, permettant la substitution de la DT; 2) la considération des lésions rehaussant avec gadolinium, qu'elles soient symptomatiques ou asymptomatiques, pour déterminer la DS et la DT; 3) la considération des LCs, en plus des lésions juxtacorticales, pour soutenir la DS (Mantero et al., 2018).

Ces nouveaux critères ont été validés dans une grande cohorte de patients pédiatriques atteints d'un SDA, montrant une sensibilité de 71% et une spécificité de 96% (Fadda et al., 2018). Malgré les critères de McDonald, le diagnostic de SEP-P est toujours plus difficile à établir que celui de la SEP chez l'adulte, en particulier chez les très jeunes enfants (Chabas et al., 2010).

Tableau No 1 : Critères de McDonald 2017 pour la forme rémittente-récurrente de SEP (Thompson et al., 2018).

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées cliniques + données cliniques témoignant de ≥ 2 lésions.	Aucune
≥ 2 poussées cliniques + données cliniques témoignant de 1 lésion.	DS: une nouvelle poussée clinique impliquant un site différent dans le SNC. Ou, DS par l'IRM
Une poussée Clinique + données cliniques témoignant de ≥ 2 lésions.	DT: : une nouvelle poussée clinique Ou, DT par l'IRM Ou, présence de BOC dans le LCR
Une poussée Clinique + données cliniques témoignant de 1 lésion.	DS: une nouvelle poussée clinique impliquant un site différent dans le SNC. Ou, DS par l'IRM. DT: : une seconde poussée Clinique. Ou, DT par l'IRM, ou présence de BOC dans le LCR

DS= dissémination spatiale; DT= dissémination temporelle; BOC= bandes oligoclonales d'IgG; LCR= liquide céphalorachidien

1.2.3.6 Diagnostic différentiel

Les TS-NMO, l'EMDA monophasique et multiphasique, la NO et la NO chronique récurrente, la MT isolée et les autres SDA monophasiques sont les principaux diagnostics différentiels de SEP-P lors d'un premier épisode (Filippi & Rocca, 2020).

Une nouvelle maladie qui a rejoint récemment le groupe des SDA se trouve aussi parmi les affections dont on cherche à établir des critères différentiels. Il s'agit de la maladie MOG+, qui sera traitée dans la section 1.2.4. Finalement, les patients atteints de maladies auto-immunes systémiques qui touchent le tissu conjonctif (par exemple le lupus) ou les vaisseaux (vasculites),

peuvent présenter une inflammation du SNC, ce qui n'est pas facile parfois à distinguer des troubles démyélinisants primaires du SNC (Filippi & Rocca, 2020).

En général, plus le cas est atypique et plus l'enfant est jeune, plus il faut réfléchir avant de poser un diagnostic de SEP (Alroughani & Boyko, 2018). L'apparence de l'IRM joue un rôle majeur dans le diagnostic. Deux lésions périventriculaires ou plus, l'absence de lésions bilatérales diffuses, et la présence de lésions très hypo-intenses dans les images pondérées T1 (appelées aussi « trous noirs ») sont fréquemment observées dans la SEP par rapport à l'EMDA (Alroughani & Boyko, 2018; Banwell et al., 2016). L'apparition de nouvelles lésions à différents endroits sur l'IRM de suivi suggère fortement la SEP. Il est particulièrement difficile de déterminer si l'enfant avec un SCI développera des événements ultérieurs compatibles avec la SEP ou pas (Alroughani & Boyko, 2018). Une IRM cérébrale normale, comme on peut l'observer chez les enfants atteints de NO ou de MT, laisse présager une très faible probabilité de SEP (Banwell et al., 2011).

1.2.4 Le syndrome-démyélinisant-récurrent MOG-positif ou maladie avec anticorps contre la protéine de myéline MOG (maladie MOG+)

Le syndrome-démyélinisant-récurrent MOG-positif ou maladie MOG+ est un concept pathologique relativement nouveau, mais qui constitue déjà une entité distincte, faisant référence à un spectre de maladies auto-immunes associées à des MOG-IgG impliquant principalement le nerf optique et la moelle épinière (Denève et al., 2019). Pathogéniquement, cette affection est distincte à la fois de la SEP classique et des TS-NMO avec AQP4-IgG-positif (Jarius et al., 2018). Cependant, les MOG-IgG se trouvent dans plusieurs sous-types de SDA chez les patients adultes et pédiatriques, par exemple, dans la EMDA, les TS-NMO, et dans un petit sous-groupe de patients adultes atteints de SEP, ce qui complique un diagnostic de maladie MOG+ (de Mol et al., 2020).

1.2.4.1 Étiologie

Les MOG-IgG peuvent provoquer une démyélinisation in vitro et induire une encéphalomyélite auto-immune expérimentale (de Mol et al., 2020; Jarius et al., 2016). La maladie MOG+ peut être monophasique ou récurrente, en fait, le type récurrent-rémittent (RR) a été rapporté dans 44 à 83% des patients (Denève et al., 2019). Cependant, si l'on considère seulement les patients avec une période d'observation très longue (≥ 8 ans), 93% ont eu un type RR (Jarius et al., 2016). La séropositivité persistante pour MOG-IgG, après une première attaque démyélinisante, est associée

à un taux de rechute plus élevé chez les patients pédiatriques et adultes (Hyun et al., 2017). Il n'y a pas de données fiables sur les facteurs de risque génétiques et immunologiques pour la maladie MOG+ (Dolbec, Chalkley, & Sudhakar, 2020; Filippi & Rocca, 2020). Environ 40% des cas étaient précédés par des infections des voies respiratoires supérieures et des symptômes pseudo-grippaux, alors que l'association avec des vaccinations précédentes, dans les 4 jours à 4 semaines, n'a été signalée que chez quelques patients (Filippi & Rocca, 2020; Jarius et al., 2016). La grossesse est un facteur de risque connu, car des rechutes surviennent chez environ 50% des patientes, à la fois pendant la gestation et la période post-partum (Filippi & Rocca, 2020).

1.2.4.2 Épidémiologie

Les MOG-IgG ont été signalés dans environ 32.2% des enfants lors de la première présentation d'un SDA (Duignan et al., 2018; Hegen & Reindl, 2020). La proportion de patients avec SDA ayant un MOG-IgG positif était plus élevée chez les enfants (39%) que parmi les cohortes mixtes d'enfants et d'adultes (29%) ou d'adultes seulement (23%) (Hegen & Reindl, 2020). La maladie MOG+ est rare, avec une incidence globale estimée de 0,16 / 100 000 individus par an, et avec un pic triple chez les enfants (0,31 / 100 000) par rapport aux adultes (0,13) (de Mol et al., 2020; Filippi & Rocca, 2020). Les syndromes démyélinisants MOG+ peuvent survenir à tout âge, avec un âge médian d'apparition entre le début et le milieu de la trentaine, touchant d'ailleurs un peu plus les femmes que les hommes (ratio femmes: hommes = 1,1: 1) (Denève et al., 2019). En général, les cas pédiatriques surviennent chez les préadolescents (enfants de moins de 12 ans) avec un âge médian d'apparition de 8,7 ans (de Mol et al., 2020).

1.2.4.3 Tableau clinique

Cliniquement, la maladie MOG+ ressemble plus aux TS-NMO en termes de localisation des lésions et attaques inflammatoires dans le SNC (Denève et al., 2019). Les manifestations cliniques incluent une combinaison de : NO, MT, encéphalite du tronc cérébral, cérébellite et/ou encéphalite sus-tentorielle, simultanément ou successivement (Jarius et al., 2016). La présentation la plus fréquente est la NO, récurrente ou bilatérale, survenant chez 54 à 61% des patients, suivie de MT (Denève et al., 2019). L'acuité visuelle (AV) est sévèrement affectée au début de la maladie, avec une AV inférieure ou égale à 0,2 dans 75% des cas (Kim et al., 2015). Les symptômes se développent de manière aiguë ou subaiguë dans la grande majorité des cas; la détérioration progressive des symptômes est très rare et signalée uniquement chez les patients atteints de MT (Jarius et al., 2016). Chez les enfants, les phénotypes de présentation les plus courants

sont l'EMDA (56%), la NO (21%) et la NMO (15%) (de Mol et al., 2020). Les manifestations cliniques les plus fréquentes en lien avec l'atteinte de la moelle épinière sont le dysfonctionnement sphinctérien et sexuel, suivi de la douleur ou de la dysesthésie, de la paraparésie et de la tétraparésie. On peut retrouver d'autres symptômes cliniques tels que maux de tête, fatigue, ralentissement psychomoteur, désorientation, troubles de la conscience ou somnolence, hémihyperesthésie, méningisme et photophobie (Jarius et al., 2016). Certains patients de MOG+ pédiatriques peuvent présenter des manifestations d'encéphalite à médiation auto-immunitaire avec implications corticales isolées, donnant un tableau clinique d'encéphalopathie associée à des convulsions et de la fièvre (Wegener-Panzer et al., 2020).

Malgré ces manifestations cliniques, avec certains signes et symptômes différents de ceux de la SEP, l'examen histopathologique des lésions montre des caractéristiques similaires entre les deux maladies (Filippi & Rocca, 2020).

Le traitement avec stéroïdes conduit généralement à une résolution complète des déficits neurologiques, et le premier syndrome MOG+ est considéré comme un trouble bénin, avec un pronostic favorable à long terme. Néanmoins, après l'arrêt rapide des stéroïdes, des rechutes peuvent survenir et le traitement d'entretien est toujours en débat (Filippi & Rocca, 2020). Pour cette raison, l'identification de critères différentiels pour la maladie MOG+ s'avère cruciale pour la santé des enfants qui présentent une première poussée.

1.2.4.4 Tests complémentaires pour le diagnostic et le suivi

Avec les nouvelles techniques de détection, basées sur les tests cellulaires (*cell-based assay*), les MOG-IgG sont repérés par des dosages cellulaires transfectés en utilisant la pleine longueur de la MOG humaine comme antigène (López-Chiriboga et al., 2018). La séropositivité peut être maintenue au fil des années, même sans activité clinique (de Mol et al., 2020). Cependant, les titres de MOG-IgG dépendent de l'activité de la maladie, avec des titres médians significativement plus élevés pendant les crises aiguës que pendant la rémission (Jarius et al., 2016). Chez les enfants, la persistance de titres élevés de MOG-IgG (p.ex., sur 24 mois) est associée à un risque de rechute. Au niveau du LCR, les BOCs sont inhabituelles dans le syndrome MOG+ et n'apparaissent que dans 6 à 17% des cas (Wynford-Thomas, Jacob, & Tomassini, 2019).

Sur l'IRM, les lésions étendues longitudinalement et œdémateuses sont fréquentes dans la maladie MOG+, impliquant le nerf optique préchiasmatique, avec un chiasme optique qui est généralement

épargné (Filippi & Rocca, 2020; Wynford-Thomas et al., 2019). En fait, la présence d'un rehaussement de la gaine nerveuse périoptique qui s'étend aux tissus mous autour du nerf optique, suggère une étiologie de maladie MOG+ (Filippi & Rocca, 2020; Kim et al., 2015). L'atteinte de la moelle épinière est présente au début de la maladie chez 18% des patients, et survient chez environ 50% d'entre eux au cours de leur vie, avec des lésions très longues (8–9 segments vertébraux continus) (Kim et al., 2015).

La fréquence des lésions cérébrales détectées par IRM varie selon les études. Les lésions touchent à la fois la SB et la SG, cette dernière comprenant le cortex et les noyaux gris centraux (Hegen & Reindl, 2020). On trouve des IRM cérébrales anormales chez environ 45% des patients au début de la maladie, et ce pourcentage augmente plus tard au cours de celle-ci, affectant jusqu'à 77% des patients (Wynford-Thomas et al., 2019). Selon une autre étude (Jarius et al., 2016), des anomalies sus-tentorielles étaient présentes au début chez 35,4% des patients comme lésions périventriculaires, lésions de la SB et lésions sous-corticales ou juxtacorticales. Des lésions sous-tentorielles étaient présentes dans 14,6% des cas, comme des lésions dans les pédoncules cérébraux, le pont et les hémisphères cérébelleux. Les lésions cérébrales de la maladie MOG+ sont semblables aux lésions de la SEP, caractérisées par une perte de myéline bien circonscrite et une préservation axonale (Filippi & Rocca, 2020). Cependant, elles sont peu nombreuses (trois ou moins) et peuvent être mal délimitées (« pelucheuses ») sur les images pondérées en T2. Les doigts de Dawson et les lésions ovoïdes adjacentes au corps des ventricules latéraux sont moins courants (Wynford-Thomas et al., 2019).

1.2.4.5 Critères diagnostiques

Le diagnostic de la maladie MOG+ repose principalement sur l'analyse sérologique pour détecter les MOG-IgG à l'aide du test cellulaire (*cell-based assay*), considéré comme le test standard (*gold standard*) dans le diagnostic de cette affection. En fait, la spécificité globale de la positivité pour MOG-IgG dans le diagnostic des syndromes démyélinisants MOG+ est de 98,5% (Filippi & Rocca, 2020). Jusqu'à présent, il n'y a pas de critères diagnostiques spécifiques pour la maladie MOG+. Le diagnostic, en plus de détecter les MOG-IgG dans le sérum, et de s'appuyer sur certaines caractéristiques de l'IRM, est toujours basé sur l'exclusion d'un autre diagnostic possible (López-Chiriboga et al., 2018).

1.2.4.6 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel repose principalement sur l'exclusion d'autres maladies inflammatoires du SNC pouvant présenter une NO et une MT (notamment SEP et TS-NMO avec AQP4-IgG-séropositif) (Filippi & Rocca, 2020). Dans la plupart des cas de TS-NMO, le syndrome est associé à des AQP4-IgG, mais jusqu'à 40% des patients avec un TS-NMO s'avèrent négatifs pour les AQP4-IgGs. Lors de la présentation, les patients MOG+ sont considérés comme moins à risque de rechutes que les patients AQP4+, et ils ont de meilleurs résultats visuels et moteurs (Denève et al., 2019). Chez l'enfant, au moins 25% des épisodes d'EMDA sont associés à un test positif pour MOG-IgG (Karen Lecouturier, 2016). Chez les enfants, les titres de MOG-IgG sont souvent élevés au début de l'EMDA monophasique, mais chutent rapidement à des niveaux indétectables (séropositivité transitoire) (López-Chiriboga et al., 2018). La NO avec MOG-IgG peut s'avérer indiscernable de celle médiée par les AQP4-IgG, mais la NO bilatérale est plus fréquente dans la maladie MOG+ (environ 70%) que dans les TS-NMO séropositif (24%), et la réponse stéroïde est plus rapide (Filippi & Rocca, 2020). Les patients de MOG+, chez qui la maladie commence par une atteinte isolée du cerveau ou du tronc cérébral, sont particulièrement difficiles à distinguer des patients de SEP (Jarius et al., 2016). La maladie MOG+ présente des caractéristiques semblables à celles de la SEP; en fait, certains cas ont été déjà considérés comme une forme « atypique » de SEP (de Mol et al., 2020).

La maladie MOG+ présente aussi des lésions démyélinisantes qui touchent la SB et le cortex du SNC, semblables aux lésions de la SEP. Ainsi on peut voir : 1) des lésions inflammatoires démyélinisantes focales de la SB, 2) de la substance blanche diffusément anormale, et 3) des lésions corticales. Cependant, on ignore si le nombre des lésions, leur volume, et la sévérité du processus démyélinisant sont similaires dans les deux maladies (Kim et al., 2015). Les MOG-IgG sont présentes de façon persistante (plus que 3 mois) dans la maladie MOG+, tandis que dans la SEP les MOG-IgG sont présents seulement de façon transitoire ou ils sont toujours négatifs (De Meo et al., 2019). Les crises de la maladie MOG+ sont le plus souvent monofocales et caractérisées principalement par une NO ou une MT, leur gravité ressemblant plus à la NMO AQP4+ qu'à la SEP (Ciotti et al., 2020). Chez l'enfant, les lésions thalamiques bilatérales sont fréquentes au début et on peut les observer chez environ 60% des patients MOG+. Par rapport aux patients AQP4+, les lésions des pédoncules cérébelleux ne se retrouvent que chez les enfants MOG+ (Wynford-Thomas et al., 2019).

En résumé, une discrimination fiable entre les syndromes démyélinisants MOG+, les TS-NMO AQP4+ et la SEP basée exclusivement sur des résultats de l'IRM cérébrale n'est pas encore possible (Hegen & Reindl, 2020).

1.3 L'imagerie par résonance magnétique pour étudier les maladies démyélinisantes

De nos jours, le cerveau est principalement visualisé in vivo avec deux méthodes : la tomographie par émission de positons et l'IRM (Hendrikse, 2017). En raison de sa sensibilité supérieure dans la détection des anomalies des maladies démyélinisantes, l'IRM est devenue la méthode d'imagerie de référence ou, en anglais, *Gold Standard*, pour diagnostiquer ces affections et suivre leur évolution (J. Maranzano, Rudko, Arnold, & Narayanan, 2016). En plus, les manifestations cliniques de certaines maladies du groupe SDA, comme la SEP, ne sont pas spécifiques et ne reflètent pas bien la progression de la maladie sous-jacente, voilà pourquoi l'IRM est devenue un outil essentiel pour évaluer le fardeau global de la maladie (Matthews et al., 2016). Dans les SDA, l'IRM joue un rôle clé dans plusieurs aspects de la maladie, notamment le diagnostic, le pronostic et l'évaluation de la réponse au traitement (Cortese, Collorone, Ciccarelli, & Toosy, 2019). L'IRM a également été intégrée dans les critères diagnostiques de plusieurs maladies démyélinisantes comme la SEP, les TS-NMO et l'EMDA (Tillema & Pirko, 2013), et elle s'est avérée utile dans l'évaluation de la maladie MOG+ (M. Baumann et al., 2020).

1.3.1 Définition et fonctionnement de l'IRM

L'IRM est une technique d'imagerie médicale basée sur l'utilisation de champs électromagnétiques. Elle permet de visualiser avec une grande précision les différentes structures cérébrales. La technique consiste à : 1) stimuler (avec des puls de radiofréquence) les noyaux d'hydrogène des molécules d'eau présentes dans les tissus de l'organisme, et 2) capter l'information pendant la phase de retour au repos (relaxation) des noyaux d'hydrogène, une fois que la stimulation est arrêtée. Puisque tous les tissus ne contiennent pas la même quantité d'atomes d'hydrogène (l'eau), le niveau d'énergie restitué pendant la relaxation varie selon la composition tissulaire. L'analyse de ces données par des ordinateurs permet de reconstituer des images avec

différents contrastes pour les différents tissus, coupés selon les trois plans de l'espace : axial, coronal et sagittal, base du système de localisation stéréotaxique sur 3 axes : x (axe gauche-droit), y (axe antérieur-postérieur), et z (axe supérieur-inférieur) (Petrides, 2012). L'unité graphique des images d'IRM est ainsi tridimensionnelle, il s'agit du voxel, qui aura une valeur numérique assignée se traduisant en intensité (contraste de gris) (Blink, 2004).

1.3.2 Contrastes dans l'imagerie par résonance magnétique

Il y a plusieurs types de scanners d'IRM avec différentes puissances selon l'intensité du champ magnétique (1,5T, 3T et 7T) qui sont tous utilisés pour la détection in vivo de lésions cérébrales (J Maranzano, 2018). La sensibilité pour révéler les dommages microscopiques (par exemple, faire la distinction entre des lésions périvasculaires et des espaces périvasculaires normaux) augmente avec l'intensité du champ magnétique. De plus, le volume des lésions cérébrales a tendance à augmenter à mesure que la puissance de l'IRM augmente, traduisant ainsi une sensibilité accrue des scanners plus puissants (Neema, Stankiewicz, Arora, Guss, & Bakshi, 2007).

L'IRM produit différents types d'images (avec différents contrastes tissulaires), selon les paramètres de stimulation que l'on sélectionne dans le scanner. On appelle chaque type d'image une séquence ou modalité d'IRM, et chaque séquence donne différents contrastes à la SG, SB, LCR et aussi aux lésions d'une maladie (Neema et al., 2007).

Nous pouvons classer les différentes séquences produites par les scanners d'IRM en deux catégories principales : 1) les séquences pondérées non-quantitatives (appelées aussi conventionnelles) et 2) les séquences semi-quantitatives et quantitatives (regroupées dans ce mémoire sous le nom (semi)quantitatives).

Les séquences pondérées non-quantitatives donnent à chaque voxel une valeur numérique dans une échelle de gris dynamique, où le contraste le plus brillant ou hyperintense (blanc) reçoit la valeur numérique la plus élevée, et le contraste le moins brillant ou hypo-intense (noir) reçoit la valeur la plus basse. Ainsi, ces valeurs numériques ne traduisent pas une unité de mensuration quantifiable (comme des millisecondes des cartographies de relaxation T1) ni un ratio (comme les images produites avec la technique de transfert de magnétisation), et elles doivent être normalisées pour pouvoir effectuer des comparaisons significatives, même quand il s'agit des scans de la même personne faits dans le même scanner (J. Maranzano et al., 2020).

Il y a plusieurs séquences conventionnelles utilisées pour identifier différents types de lésions cérébrales. Parmi celles qui font partie des protocoles de diagnostic des SDA, on retrouve les séquences pondérées T1 et T2, la séquence de densité protonique (DP), et la séquence FLAIR (acronyme tiré de l'anglais : FLAIR=*Fluid Attenuated Inversion recovery*). Ces séquences sont idéales pour identifier les lésions démyélinisantes (T2, DP, FLAIR) et visualiser les détails anatomiques (T1) de l'encéphale, la moelle épinière et le nerf optique (M. Baumann et al., 2020).
Figure No 3.

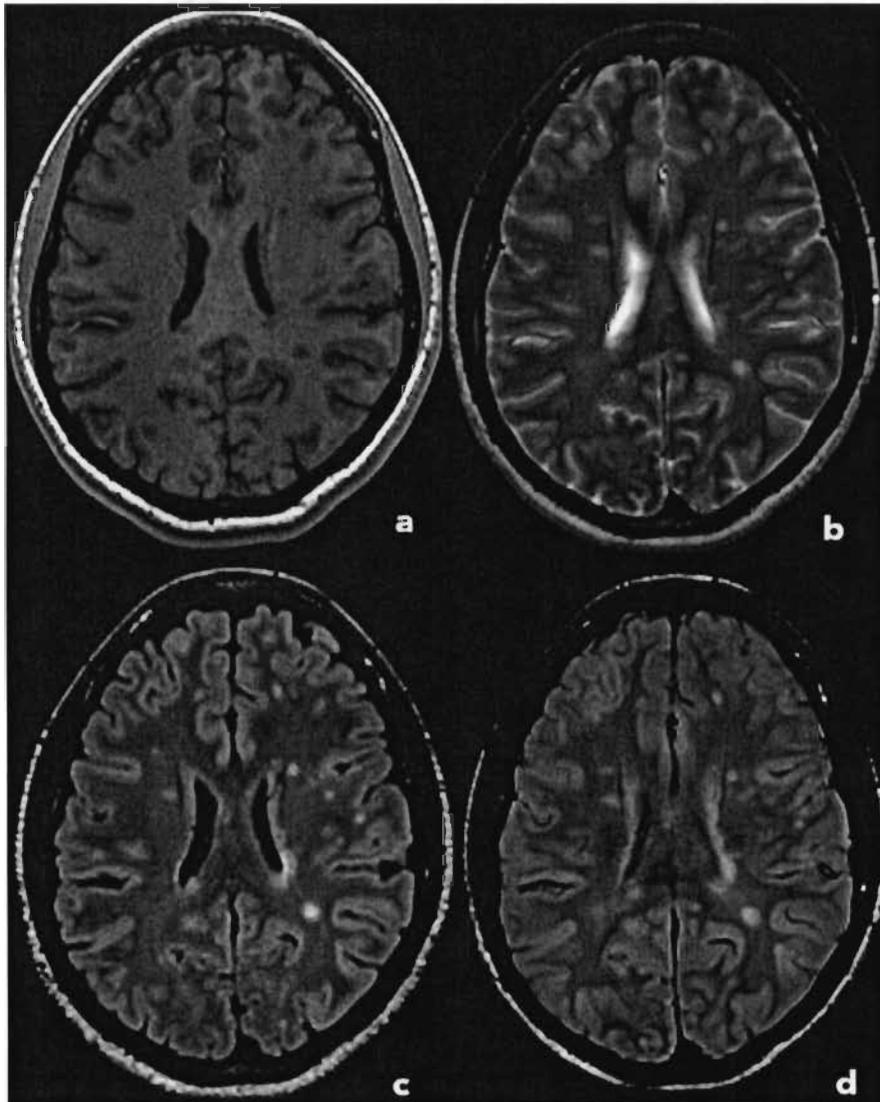


Figure No 3 : Séquences d'IRM utilisées dans l'étude des SDA. a= séquence pondérée T1; b= séquence pondérée T2; c= séquence FLAIR; d= séquence de densité protonique.

Les séquences (semi)quantitatives peuvent aussi détecter les changements tissulaires dans le SNC dans les SDA (M. Baumann et al., 2020). Elles produisent des images dont les voxels ont une valeur numérique significative et comparable entre différents scans d'IRM (toujours dans le même scanner). À l'heure actuelle, ces séquences d'IRM avancées sont principalement utilisées dans des études de recherche; elles détectent les changements dans les composants tissulaires comme la myéline et le fer, ce qui est important pour comprendre les mécanismes physiopathologiques de ces maladies (M. Baumann et al., 2020).

Comme exemple de ces séquences (semi)quantitatives, on retrouve l'imagerie de transfert de magnétisation (ITM), sensible aux changements de quantité de myéline soit dans les lésions ou dans la substance blanche d'apparence normale (SBAN) (J. Maranzano et al., 2020). (Plus de détails dans la section 1.3.2.6. Plus bas).

L'imagerie en tenseur de diffusion (ITD) est une autre séquence (semi)quantitative qui caractérise le mouvement brownien microscopique des molécules d'eau dans les tissus biologiques, et qui peut être utilisée pour étudier la microstructure tissulaire. On peut employer l'ITD pour cartographier la diffusion tridimensionnelle de l'eau et décrire la magnitude, le degré et l'orientation de l'anisotropie de diffusion (Neema et al., 2007). Dans les lésions démyélinisantes, la perte de myéline et des axones entraîne une augmentation de la diffusion de l'eau pouvant être mesurée par l'augmentation de la diffusivité moyenne (également appelée coefficient de diffusion apparente - CDA-) ou la diminution de l'anisotropie fractionnaire (AF) (Matthews et al., 2016; Neema et al., 2007).

1.3.2.1 Séquence pondérée T1

La T1 est la séquence de choix pour évaluer l'anatomie du cerveau; elle montre la SB plus intense (aspect gris clair) que la SG, relativement moins intense que la SB (aspect gris plus foncé). Quant aux lésions focales, elles prennent un contraste iso à hypo-intense en relation avec la SB (gris semblable à celui de la SB ou plus ou moins foncé, jusqu'au noir) (Neema et al., 2007). Le plus souvent, une lésion T1-hypo-intense se développe initialement comme une lésion rehaussant avec gadolinium (agent de contraste endoveineux utilisé en IRM) et présente environ 50% de risques de s'avérer transitoire ou permanente (Neema et al., 2007).

La présence de lésions T1 de la SB rehaussant avec gadolinium est un indice pour estimer l'activité inflammatoire, indiquant une rupture de la BHC dans le SNC (Cortese et al., 2019). Une lésion rehaussée est définie comme une zone d'au moins 3 mm avec une zone brillante d'hyperintensité dans les images pondérées T1 obtenues au moins 5 min après l'administration de l'agent de contraste. Le rehaussement avec gadolinium a une durée limitée (2 semaines à 6 mois) et après cette phase de rehaussement, l'hypo-intensité T1 de la lésion peut diminuer, révélant une amélioration, ou augmenter, révélant ainsi une évolution chronique plus destructrice du parenchyme cérébral (Filippi et al., 2019; Neema et al., 2007). Les lésions chroniques hypo-intenses persistantes en T1 sont appelées « trous noirs » et sont associées à un degré modéré d'atrophie cérébrale globale (M. Baumann et al., 2020).

1.3.2.2 Séquence pondérée T2

La séquence pondérée T2 fait aussi partie du protocole de lecture pour détecter les lésions dans les SDA : les lésions dans les images cérébrales pondérées T2 apparaissent comme des zones brillantes et sont appelées lésions T2-hyperintenses (Neema et al., 2007). Figure No 3.

Les images pondérées T2 sont relativement moins sensibles pour la détection des petites lésions périventriculaires (puisque leur intensité est semblable à celle du LCR) et des lésions cortico-juxtacorticales. Pour régler ce problème, on emploie d'autres séquences comme FLAIR et DIR (DIR, tiré de l'acronyme anglais *Double Inversion Recovery*) (M. Baumann et al., 2020; Neema et al., 2007). Les séquences FLAIR et DIR suppriment le signal hyperintense du LCR, ce qui aide à détecter les lésions périventriculaires. La séquence DIR, d'ailleurs, supprime aussi le signal de la SB, contribuant ainsi à la détection des lésions de la SG avec une plus grande sensibilité (Tillema & Pirko, 2013). Alors que les séquences T2 sont très sensibles pour détecter les lésions de SB, elles sont relativement insensibles pour la détection des pathologies de la SG corticale (Tillema & Pirko, 2013). C'est pourquoi dans le protocole de diagnostic des SDA on utilise souvent plusieurs séquences pour augmenter la sensibilité et la spécificité (M. Baumann et al., 2020).

1.3.2.3 Densité protonique (DP)

Le principe sur lequel se base cette séquence est que le signal dépend de la densité de spin protonique dans les tissus, ce qui donne différents degrés de contraste aux différents tissus selon leur contenu de protons, donc aux endroits où il n'y a pas de protons il n'y a pas de signal (Blink,

2004). Classiquement, on obtient la séquence DP en même temps que la séquence pondérée T2, utilisant une séquence spin-écho-double-écho avec un temps de répétition (TR) long de 2500-3000 ms, et deux temps d'écho (TE), court et long, de 30 et 80 ms. Cela produit une image DP (TE de 30 ms) et une autre T2 (TE 80 ms) où les lésions qui ont un temps de relaxation augmenté montrent un signal augmenté : les lésions sont brillantes ou hyperintenses. Cette hyperintensité est plus marquée sur la séquence T2, avec un signal équivalent à celui du LCR, raison pour laquelle les lésions periventriculaires sont plus difficiles à identifier. Cependant, sur la séquence DP, le LCR a une intensité inférieure à celle des lésions, ce qui rend la détection de ces dernières plus efficace (Mazziotta, Toga, & Frackowiak, 2000). Finalement, la séquence spin-écho-double-écho présente un avantage au-delà de la production des images pondérées T2 et DP : elle permet de calculer le temps de relaxation T2 à partir de l'information recueillie par chaque écho (Dawe, Bennett, Schneider, Vasireddi, & Arfanakis, 2009).

1.3.2.4 FLAIR

La séquence FLAIR a été développée pour augmenter la sensibilité lors de la détection des lésions hyperintenses. Il s'agit d'une séquence qui ressemble à la séquence T2 par rapport au contraste entre SG et SB, mais elle supprime le signal provenant du LCR, améliorant ainsi la détection des lésions en contact avec les surfaces du LCR (J Maranzano, 2018). En conséquence, la séquence FLAIR permet l'utilisation de la pondération T2 la plus juste pour augmenter le contraste entre les lésions et les tissus d'apparence normale, tout en supprimant les facteurs confondants (J Maranzano, 2018). L'amélioration du contraste tissulaire des images FLAIR favorise la détection des lésions au premier coup d'œil, d'où, probablement, la prédilection des neurologues pour cette séquence dans leur pratique, au détriment des séquences pondérées T2 standard (Tillema & Pirko, 2013). La SB est d'aspect plus hypo-intense, la SG est un peu plus intense et le LCR a le signal le plus bas (noir). Quant aux lésions, elles restent hyperintenses (Bakshi, Ariyaratana, Benedict, & Jacobs, 2001). La séquence FLAIR s'est avérée plus performante que la séquence T2 pour détecter les lésions de la SEP, y compris celles dans le cortex ou adjacentes à celui-ci (Bakshi et al., 2001).
Figure No 3.

En revanche, le manque relatif de contraste entre la SG et la SB, qui est essentiel pour établir avec précision la nature intracorticale ou leucocorticale des LCs, constitue un point faible dans la séquence FLAIR (J Maranzano, 2018). Cette séquence est relativement insensible à l'identification

des lésions de la fosse postérieure et de la moelle épinière en raison d'artefacts de flux (M. Baumann et al., 2020). Ainsi, la séquence T2 demeure essentielle et non remplaçable dans l'évaluation d'une éventuelle maladie démyélinisante.

1.3.2.5 Double inversion-récupération (DIR):

Il s'agit d'une séquence conçue pour détecter les LCs dans le SNC parce qu'elle améliore la visibilité de la SG en supprimant le signal indésirable à la fois de la SB et du LCR, ce qui favorise la visualisation du cortex et des LCs (J. Maranzano et al., 2016). Cependant, les images DIR ont un faible rapport signal / bruit en raison de l'application de deux impulsions d'inversion. Elles présentent, d'ailleurs, des hyperintensités liées à des artefacts vasculaires qui peuvent être mal interprétées comme des LCs (J. Maranzano et al., 2016). En plus, la DIR détecte de manière prospective seulement 18% des LCs confirmées pathologiquement (Sethi et al., 2012).

Les LCs sont caractéristiques et fréquentes dans les études neuropathologiques de certaines maladies démyélinisantes comme la SEP (Kutzelnigg et al., 2005). Dans ce projet de recherche, au lieu d'utiliser la DIR pour la détection des LCs, nous avons employé une combinaison de séquences recalées avec une résolution plus élevée, de 1x1x1 mm, que la résolution souvent utilisée pour la détection des lésions dans la SB, de 1x1x3 mm. Les séquences recalées employées sont FLAIR et T1, les deux avec voxels isotropiques de 1x1x1 mm, appuyées par les séquences T2 et DP de 1x1x3mm reconstruites (*upsampled*) à la résolution de 1x1x1 mm des images T1 et FLAIR. Le choix de ce protocole de lecture d'IRM pour les lésions corticales s'appuie sur le travail de Maranzano et al (J. Maranzano et al., 2016), qui présente une étude comparative pour déterminer les meilleures séquences identifiant les lésions dans le cortex. Cette étude a montré que la combinaison de ces quatre séquences, aux résolutions mentionnées, augmente la sensibilité de détection des LCs dans la SEP.

1.3.2.6 Imagerie de transfert de magnétisation (ITM)

L'ITM est une séquence semi-quantitative qui donne un chiffre corrélé avec la quantité de myéline (Schild, 1990). L'ITM est utilisée pour mesurer la myélinisation et les dommages dans les tissus cérébraux en estimant les interactions entre les molécules d'eau libres et les macromolécules du SNC, telles que les lipides dans la myéline (Cortese et al., 2019). Une lésion dans le SNC peut entraîner une diminution de l'échange de protons mobiles tissulaires. Cette anomalie peut être capturée sur l'ITM comme une diminution dans le rapport de transfert de magnétisation. On pense

que la diminution des valeurs d'ITM reflète principalement la démyélinisation et la perte axonale, mais ces valeurs sont également altérées, dans une certaine mesure, par l'inflammation, la gliose et l'œdème (Neema et al., 2007). L'ITM permet de mieux détecter les dommages dans la SB et la SG, y compris le cortex cérébral et les noyaux sous-corticaux (Neema et al., 2007). L'ITM est également capable de révéler des dommages microscopiques dans des tissus cérébraux d'apparence normale et exempts de toute lésion visible sur les IRM conventionnelles (Neema et al., 2007). Dans notre étude (chapitre 2), on a utilisé l'ITM, que l'on sait sensible à la quantité de myéline, pour comparer les lésions de la SB et les LCs entre les deux maladies (SEP contre maladie MOG+). Pour finir, en ce qui concerne les différentes séquences d'IRM, on peut conclure qu'aucune de ces séquences ne peut, de façon indépendante (seulement utilisant la T2 par exemple), établir un diagnostic de SDA. Pour augmenter la sensibilité et la spécificité de la détection des lésions par IRM, des protocoles d'acquisition standardisés basés sur l'utilisation de plusieurs séquences ont été recommandés pour chaque maladie du groupe SDA. Ces protocoles multi-séquences peuvent augmenter (et assurer dans certains cas) la fiabilité du diagnostic (M. Baumann et al., 2020; Louapre, 2018).

Dans notre étude comparative entre la SEP et la maladie MOG+ chez les enfants, on compare deux types de lésions : 1) les lésions de la SB qui apparaissent comme des zones hyperintenses sur les séquences T2, DP et FLAIR et iso à hypo-intenses sur la séquence T1; et 2) les LCs, plus précisément de type leucocortical, qui sont plus difficiles à détecter par un seul type de séquence conventionnel (J. Maranzano et al., 2016).

CHAPITRE 2. Projet de recherche original : Étude comparative des lésions cérébrales dans deux maladies démyélinisantes pédiatriques récurrentes : la SEP et la Maladie MOG+

Le contenu de ce chapitre a été publié sous forme de communication de la conférence « Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis » (ACTRIMS) dans la revue scientifique MS Journal : *Mahmoud S, Dadar M, Narayanan S, Arnold DL, Collins DL, Banwell B, Maranzano J, on behalf of the Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. Pediatric-onset Acquired Demyelinating Syndromes: MRI characteristics of Relapsing MOG-positive and Multiple Sclerosis MOG-negative Patients. Mult Scler. 2020; 26(1):92.*

2.1 Problématique et justification du projet

Même si les maladies démyélinisantes qui touchent la population pédiatrique (présentées dans la section 2 du chapitre 1) montrent des caractéristiques radiologiques d'IRM qui se chevauchent, en particulier lors de la première présentation (SCI), il y a certaines caractéristiques cliniques (par exemple l'encéphalopathie de l'EMDA), d'imagerie médicale (par exemple, myélite transverse de plus de 3 segments dans les TS-NMO) et sérologiques (comme les AQP4-IgG dans les TS-NMO) qui permettent de les différencier les unes des autres de façon plus ou moins précise. Parmi tous les SDA, la maladie MOG+ a été la plus difficile à identifier de façon précise comme une pathologie distincte. En effet, certains cas de maladie MOG+ ont été considérés comme une forme de SEP avec une évolution clinique plus bénigne jusqu'en 2018/2019, moment où les tests spécifiques pour détecter les anticorps anti-MOG ont rendu le diagnostic de la maladie MOG+ possible (Dolbec et al., 2020). Cela est le cas de notre échantillon de patients atteints de la maladie MOG+, car ils avaient été classés initialement comme SEP atypique ou SDA-récurrent-non-SEP (ces patients font partie de la base de données du Réseau canadien des maladies démyélinisantes pédiatriques). Cependant, une fois que les tests sérologiques positifs pour MOG-IgG ont été confirmés avec les tests cellulaires (de plus haute sensibilité et spécificité), et considérant les différences dans l'évolution (plus bénigne), le concept d'une maladie distincte s'est consolidé. On reconnaît aujourd'hui le nouveau syndrome-démyélinisant-récurrent MOG-positif ou maladie

avec anticorps contre la protéine de myéline MOG ou la maladie MOG+ (appellation préconisée dans ce mémoire).

Par conséquent, ce projet s'est intéressé à comparer la SEP et la maladie MOG+, pour améliorer la compréhension de ces deux affections démyélinisantes récurrentes.

2.2 Objectif général

Identifier et comparer les caractéristiques (variables) démographiques, cliniques et radiologiques (sur des scans d'IRM cérébrale) de patients pédiatriques atteints de la maladie MOG+ et de la maladie SEP.

2.2.1 Objectifs spécifiques

- 1- Comparer l'âge au début de la maladie entre les deux groupes de patients : Groupe SEP et groupe MOG+.
- 2- Comparer la durée de la maladie entre les deux groupes de patients : Groupe SEP et groupe MOG+.
- 3- Comparer la proportion d'hommes et de femmes (sexe) dans les deux groupes de patients : Groupe SEP et groupe MOG+.
- 4- Comparer le nombre de LCs observées dans les scans d'IRM cérébrale entre les deux groupes de patients : Groupe SEP et groupe MOG+.
- 5- Comparer le volume des lésions de la SB observées dans les scans d'IRM entre les deux groupes de patients : groupe SEP et groupe MOG+.
- 6- Comparer les valeurs d'imagerie de transfert de magnétisation (ITM), qui sont sensibles et corrélées avec la quantité de myéline, dans les lésions corticales entre les deux groupes de patients : groupe SEP et groupe MOG+.
- 7- Comparer les valeurs d'imagerie de transfert de magnétisation (ITM) dans les lésions de la SB entre les deux groupes de patients : groupe SEP et groupe MOG+.
- 8- Comparer les valeurs de l'échelle clinique EDSS entre les deux groupes de patients : groupe SEP et groupe MOG+.

2.3 Hypothèse générale

Les caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques des patients de MOG+ sont significativement différentes des caractéristiques des patients de SEP.

2.3.1 Hypothèses spécifiques

(Note : **H0**= hypothèse nulle; **H1**=hypothèse alternative; Me=Médiane; μ =moyenne)

1. Âge au début de la maladie. Notre hypothèse est que les patients de SEP sont significativement plus âgés au début de la maladie.

H0 (hypothèse nulle) : Me âge MOG + = Me âge SEP; **H1**(hypothèse alternative): Me âge MOG + < Me âge SEP.

2. Durée de la maladie. Notre hypothèse est que la durée de la maladie diffère de façon significative entre les deux maladies.

H0 Me durée MOG + = Me durée SEP; **H1** Me durée MOG + \neq Me durée SEP

3. Sexe. Notre hypothèse est que la distribution de sexe (ratio homme (H)/femme(F)) diffère de façon significative entre les deux maladies.

H0: ratio H/F MOG + = ratio H/F SEP; **H1** ratio H/F MOG + \neq ratio H/F SEP

4. Nombre de LCs. Notre hypothèse est que les patients de SEP ont un nombre de LCs significativement plus élevé que les patients de MOG+.

H0: Me LCs MOG + = Me LCs SEP; **H1**: Me LCs MOG + < Me LCs SEP.

5. Volume des lésions de la SB. Notre hypothèse est que les patients de SEP ont un volume des lésions de la SB significativement plus élevé que les patients de MOG+.

H0: Me volume MOG + = Me volume SEP; **H1**: Me volume MOG + < Me volume SEP.

6. ITM des LCs. Notre hypothèse est que les valeurs de ITM dans les LCs diffèrent de façon significative entre les deux maladies.

H0: μ ITM LCs MOG + = μ ITM LCs SEP; **H1**: μ ITM LCs MOG + \neq μ ITM LCs SEP.

7. ITM des lésions de la SB. Notre hypothèse est que les valeurs d'ITM dans les lésions de la SB diffèrent de façon significative entre les deux maladies.

H0: μ ITM MOG + = μ SEP; **H1**: μ ITM MOG + \neq μ SEP

8. Indice de test clinique EDSS. Notre hypothèse est que les patients de SEP ont un indice de EDSS significativement plus élevé que les patients de MOG+.

H0: Me EDSS MOG + = Me EDSS SEP; **H1**: Me EDSS MOG + < Me EDSS SEP

2.4 Matériels et méthodes

2.4.1 Population, échantillons, méthode d'échantillonnage

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, transversale, qui compare un groupe de patients de SEP avec un groupe de patients atteints de la maladie MOG+.

Critères d'inclusion utilisés :

- 1- Un diagnostic de SEP ou de maladie MOG+.
- 2- Des images d'IRM effectuées par des appareils d'IRM 3T. On a donc exclu les cas qui comptaient des IRM 1.5T, puisque les images n'ont pas été acquises avec une résolution suffisante pour permettre l'identification des LCs.

Les individus ont été sélectionnés à partir de la base de données du Réseau canadien des maladies démyélinisantes pédiatriques. Cette base de données comptait 75 patients avec un diagnostic d'une maladie démyélinisante récurrente dont 13 patients avec maladie MOG+ (9 femmes, 4 hommes), et le reste (62 cas) avec SEP. Notre étude a inclus tous les patients de maladie MOG+ et 14 patients atteints de SEP choisis au hasard parmi les 62 cas disponibles (12 femmes, 2 hommes) (Figure 4).

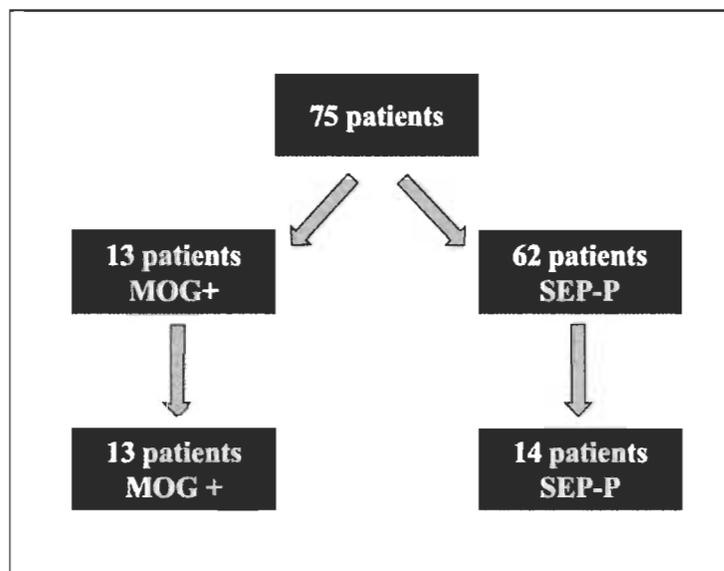


Figure 4 : Représentation graphique des échantillons

Étant donné que tous les patients atteints de la maladie MOG+ ont été inclus (N=13), l'échantillonnage des patients de MOG+ est de convenance. Un nombre semblable de patients de SEP a été inclus, sélectionné de façon aléatoire, pour faire les comparaisons des variables (N=14).

2.4.2 Acquisition des scans d'IRM

Nous avons inclus 27 IRM cérébrales acquises dans des scanners 3T.

Pour chaque participant, les images suivantes ont été acquises: des images pondérées T1 3D (MPRAGE), des images pondérées T2 et DP obtenues avec une séquence turbo spin-écho 2D et une séquence FLAIR 3D. Les détails concernant les paramètres d'acquisition de chaque séquence se trouvent dans le Tableau No2.

Tableau No 2 : Paramètres d'acquisition des images.

	T1	T2	DP	FLAIR
Séquence	MPRAGE-3D	TSE-2D	TSE-2D	TSE-3D
TR (ms)	1810 - 1910	4500	2200	5000 - 6000
TE (ms)	2,88 - 3,51	84	10	356 - 388
TI (ms)	1050 - 1100	s.o.	s.o.	1800 - 2200
Nombre de coupes	159	60	60	176
Taille de voxel	1x1x1	1x1x3	1x1x3	1x1x1

DP=densité protonique ; FLAIR=*fluid attenuated inversion recovery* ; MPRAGE=3D *magnetization prepared rapid gradient echo* ; TR=temps de répétition ; TE=temps d'écho ; TI=temps d'inversion; ms=millisecondes; s.o.=sans objet.

Note : les valeurs de TR, TE, et TI sont exprimées comme intervalles en millisecondes pour montrer les valeurs utilisées dans les scanners des différents centres (*Hospital for Sick Children*, Toronto, Ontario; *Children's Hospital of Philadelphia*, Pennsylvanie).

2.4.3 Analyse des scans d'IRM

2.4.3.1 Traitement des images

Toutes les images ont été traitées avec un pipeline multi-étapes de traitement des images, qui inclut : 1) l'extraction du cerveau (BEaST), 2) la correction des inhomogénéités des intensités, 3)

le recalage linéaire (avec 9 paramètres) du T1 du patient vers l'espace standard stéréotaxique de l'Institut neurologique de Montréal (espace ICBM-MNI), 4) recalage entre les différentes séquences : T2, PD, FLAIR (avec 6 paramètres), 5) recalage de toutes les séquences vers l'espace ICBM-MNI (J. Maranzano, Dadar, et al., 2019).

Tous les logiciels utilisés pour traiter les scans d'IRM font partie des outils utilisés par le Centre d'imagerie cérébrale McConnell de l'Institut neurologique de Montréal (<https://github.com/BIC-MNI>) et sont validés.

2.4.3.2 Quantification des lésions corticales (LCs)

Les LCs ont été segmentées (marquées) manuellement à l'aide du logiciel interactif *Display*, qui fait partie de la trousse d'outils MINC (<http://bic-mni.github.io/>), développé au Centre d'imagerie cérébrale McConnell de l'Institut neurologique de Montréal. Ce programme permet une visualisation et une segmentation simultanées dans les plans coronal, sagittal et axial, et permet aussi de passer d'une séquence recalée à la suivante. De cette façon chaque voxel de l'image peut être visualisé dans toutes les séquences et tous les plans de l'espace.

Les LCs marquées devaient avoir 3 voxels de taille minimale et être hyperintenses en FLAIR, T2 et DP, et hypo-intenses en T1, pour être marquées et comptées comme telles. Le choix des séquences IRM : T1, T2, FLAIR et DP, pour identifier et marquer les LCs, est basé sur une étude comparative qui a déterminé les séquences les plus sensibles pour identifier les LCs (J. Maranzano et al., 2016). L'utilisation simultanée de plusieurs contrastes d'IRM, recalés en espace standard avec une résolution de 1x1x1mm, améliore la détection des LCs par rapport aux lectures à contraste unique avec DIR. Ce protocole de lecture multi-contraste 3T peut fournir des résultats plus proches de ceux des IRMs 7T (J. Maranzano, Dadar, et al., 2019).

Sur le plan histopathologique, il existe quatre types de LCs: 1) lésions leucocorticales ou de type I, localisées dans le cortex et la SB adjacente, 2) lésions intracorticales ou de type II, situées à l'intérieur du cortex, la SB et la surface piaie étant épargnées, 3) lésions sous-piales ou de type III, adjacentes à la surface piaie, ne touchant pas la SB, 4) lésions sous-piales ou de type IV, s'étendant de la surface piaie jusqu'à la SB, touchant toute l'épaisseur du cortex (Bø, Vedeler, Nyland, Trapp, & Mørk, 2003; J. Maranzano, Dadar, et al., 2019).

Il est difficile de classer les différents types de LCs avec des scans d'IRM 3T, imagerie qui s'avère presque insensible aux lésions intracorticales et sous-piales, visibles, par contre, sur l'IRM 7T (J. Maranzano, Dadar, et al., 2019). Par conséquent, dans notre étude, les mesures des LCs reflètent les lésions leucocorticales de type I.

Toutes les segmentations des LCs ont été réalisées en consensus par deux évaluateurs indépendants (JM, SM) ignorant la nature de la maladie et les données démographiques et cliniques des participants (Figure No 5).

2.4.3.3 Quantification des lésions de la SB

Les lésions de la SB ont été segmentées à l'aide d'un classifieur bayésien automatisé et avec une correction manuelle des résultats (J. Maranzano, Till, et al., 2019) (Figure No 5)

2.4.3.4 Quantification des valeurs de transfert de magnétisation

Les valeurs d'ITM ont été calculées pour tous les voxels des LCs et des lésions de la SB de chaque participant, et présentées comme valeurs moyennes d'ITM des LCs et des lésions de la SB. Les valeurs ont été normalisées afin de pouvoir comparer les valeurs d'ITM obtenues dans les différents scanners d'IRM. Nous avons procédé à la normalisation des valeurs d'ITM des lésions en utilisant les valeurs d'une région de SB normale du même scan.

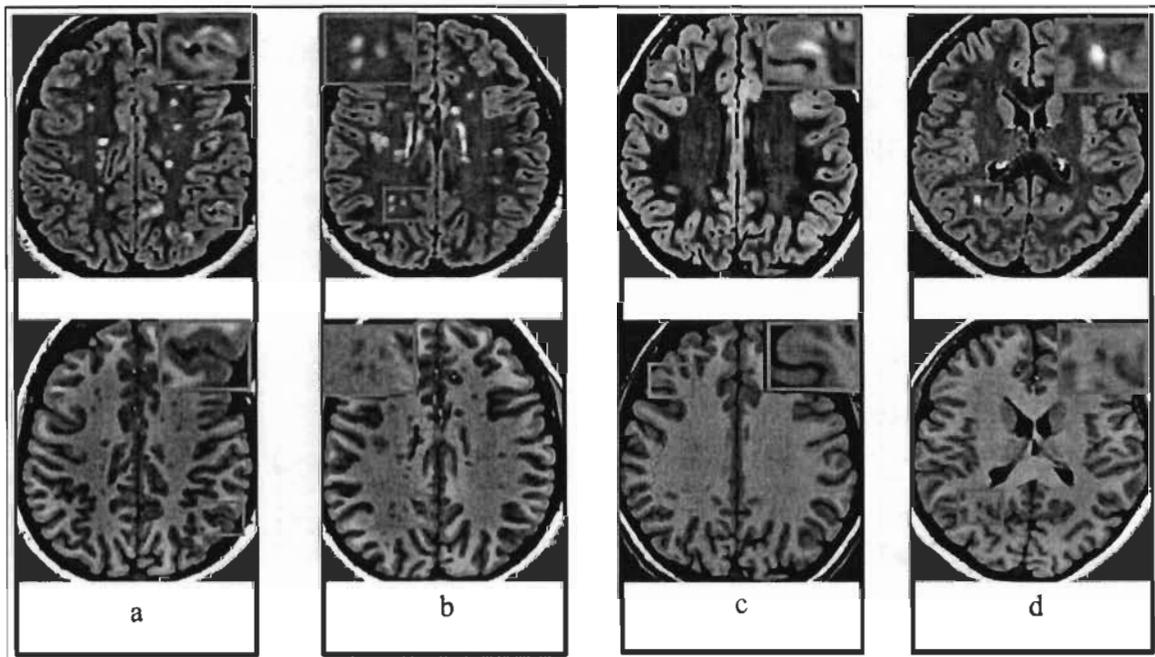


Figure No 5 : Exemple des lésions de la SB et LCs dans les groupes d'étude. a= LCs dans une séquence pondérée T1 et une séquence FLAIR pour un cas de SEP-P; b= lésions de la SB dans une séquence pondérée T1 et une séquence FLAIR pour un cas de SEP-P; c= LCs dans une séquence pondérée T1 et une séquence FLAIR pour un cas de maladie MOG+; d= lésions de la SB dans une séquence pondérée T1 et une séquence FLAIR pour un cas de maladie MOG+.

2.4.4 Analyse statistique

Ce projet comporte une étude de comparaison des variables entre deux groupes indépendants: MOG+ contre SEP-P.

Les variables considérées ont été les suivantes :

- (1) Type de maladie : (maladie MOG+ ou SEP-P) variable nominale (binaire).
- (2) Sexe : (homme/femme) : variable nominale (binaire).
- (3) Âge au début de la maladie : variable quantitative, continue.
- (4) Durée de la maladie : variable quantitative, continue.
- (5) EDSS : variable ordinale.
- (6) Nombre de LCs : variable quantitative, discrète.
- (7) Volume des lésions de la SB : variable quantitative, continue.
- (8) Valeurs d'ITM des LCs : variable quantitative, continue.
- (9) Valeurs d'ITM des lésions de la SB : variable quantitative, continue.

Nous avons utilisé des statistiques descriptives pour présenter les variables démographiques et d'IRM, soit comme moyenne et écart type (ET), soit comme médiane et intervalle, selon leur distribution et le résultat du test de normalité Shapiro-Wilk. Le test Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les variables qui n'avaient pas une distribution normale, tandis que le T-test a été employé quand la distribution était normale. Enfin, le test Chi-square a servi à comparer la proportion des sexes dans les deux groupes.

Étant donné que l'âge des participants et la durée de la maladie sont deux variables qui peuvent avoir un impact sur les variables de neuro-imagerie (par exemple, si la durée de la maladie est plus longue on peut s'attendre à trouver un nombre plus élevé de lésions), elles ont été ajoutées comme covariables dans un modèle statistique inférentiel : le modèle linéaire généralisé. Dans ce modèle, nous avons étudié la relation des variables d'IRM avec le type de maladie en tenant compte des covariables (correction pour l'âge au début de la maladie et la durée de la maladie).

Ces statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS v.26.

2.5 Résultats

Les patients de SEP-P étaient significativement plus âgés au début de la maladie ($p < 0,0001$) que les patients atteints de maladie MOG+ de type récurrent; l'âge médian, en années, dans le groupe SEP-P était de 15,1 (14,1-18,8) contre 9,1 (3,0-15,3) dans le groupe de la maladie MOG+ (Voir Tableau No 3 à la page 51).

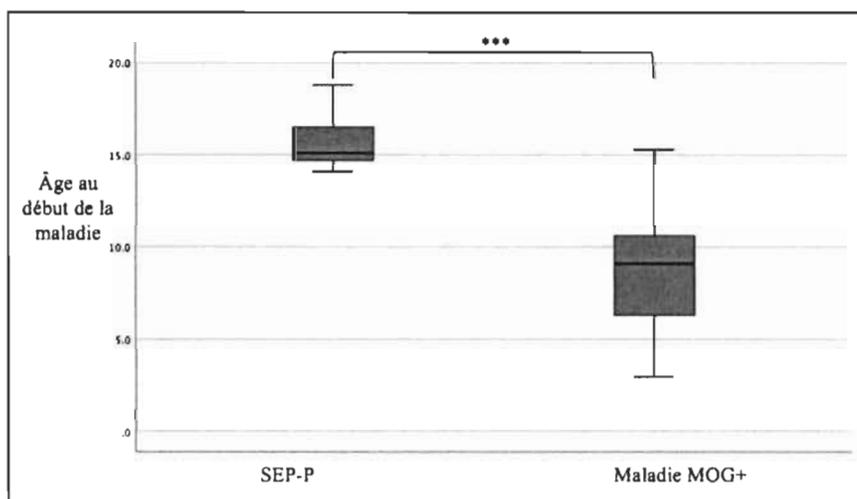


Figure No 6 : Diagramme de quartiles de la différence d'âge au début de la maladie (en ans) entre les deux groupes d'étude.

La durée de la maladie était significativement plus courte ($p = 0,03$) dans le groupe SEP-P avec une médiane de 1,3 (0,3-10,5) ans contre 7,6 (0,8-10,9) dans le groupe de la maladie MOG+ (Voir Tableau No 3 à la page 51).

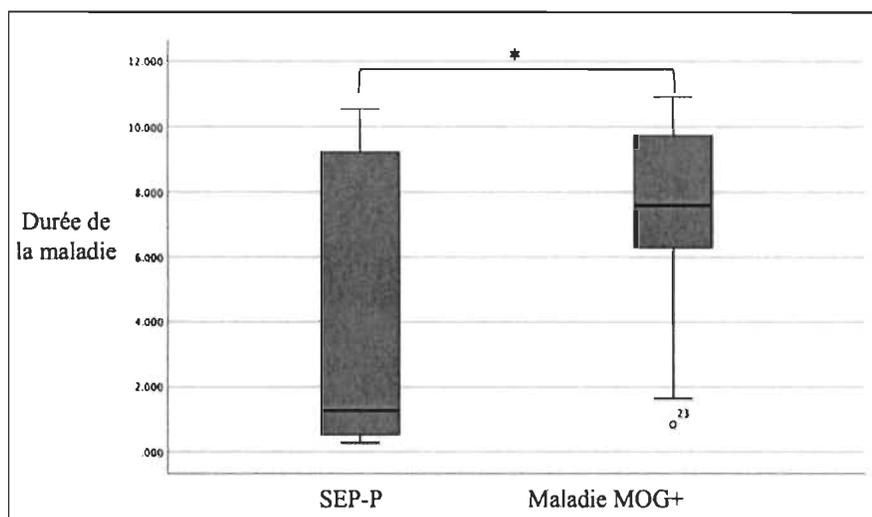


Figure No 7 : Diagramme de quartiles de la différence de durée de la maladie (en ans) entre les deux groupes d'étude.

La distribution des sexes (ratio femmes/hommes) n'était pas différente entre les deux groupes ($\chi^2 = 1.06$; $p = 0.30$) (voir Tableau No 3 à la page 51).

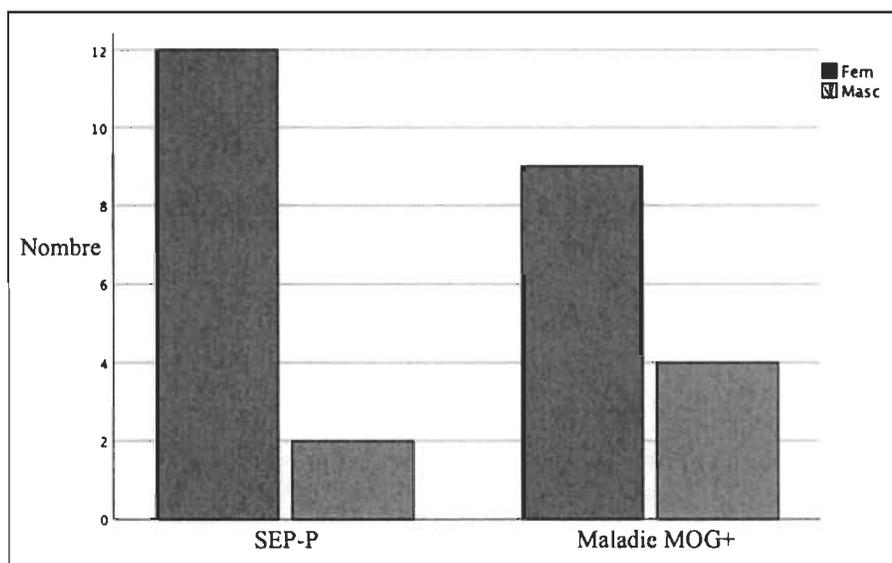


Figure No 8 : Graphique à colonnes de la distribution des sexes dans les deux groupes d'étude.

Les valeurs de l'échelle EDSS n'étaient pas significativement différentes au moment de l'IRM entre les deux groupes ($p = 0,2$). La médiane EDSS des participants atteints de SEP étant de 2 (0 - 4,5), et de 1 (0 - 3) pour les participants souffrant de MOG+ (Voir Tableau No 3 à la page 51).

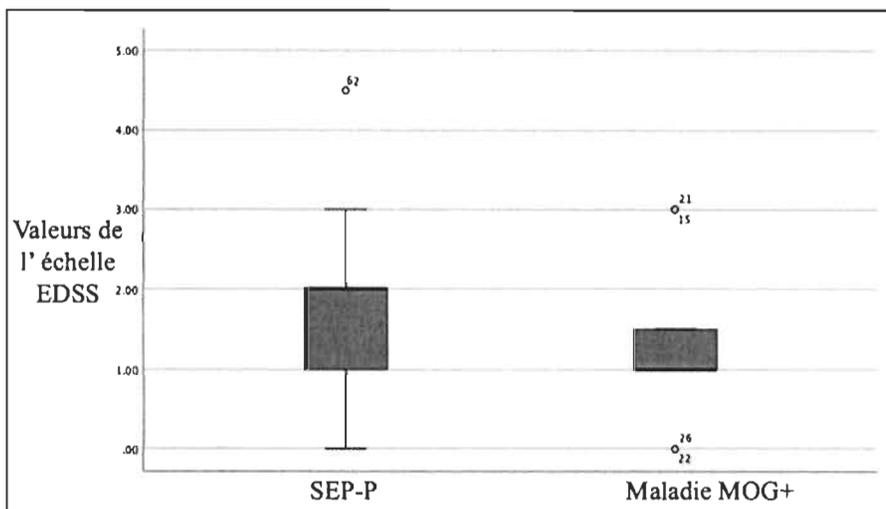


Figure No 9 : Diagramme de quartiles de la différence des valeurs de l'échelle EDSS entre les deux groupes d'étude.

Le nombre de LCs était significativement plus élevé dans le groupe SEP-P par rapport au groupe de la maladie MOG+ ($p = 0,001$): la médiane de LCs étant de 13 (0-98) contre 0 (0-29) (Voir Tableau No 3 à la page 51).

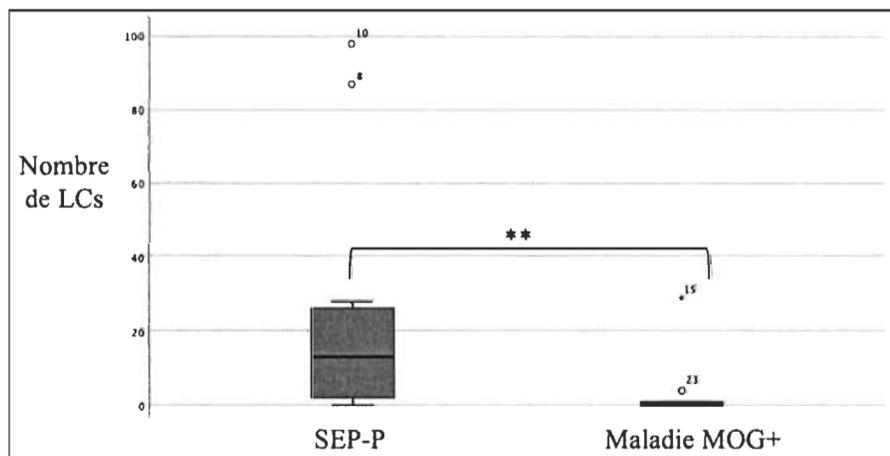


Figure No 10 : Diagramme de quartiles de la différence du nombre de LCs entre les deux groupes d'étude.

Les valeurs normalisées d'ITM des LCs n'étaient pas significativement différentes. La moyenne d'ITM normalisée dans les LCs des patients de SEP-P était de $0,8 \pm 0,04$ contre $0,8 \pm 0,04$ ($t=0,5$ $p = 0,6$) dans le groupe MOG+ (Voir Tableau No 3 à la page 51).

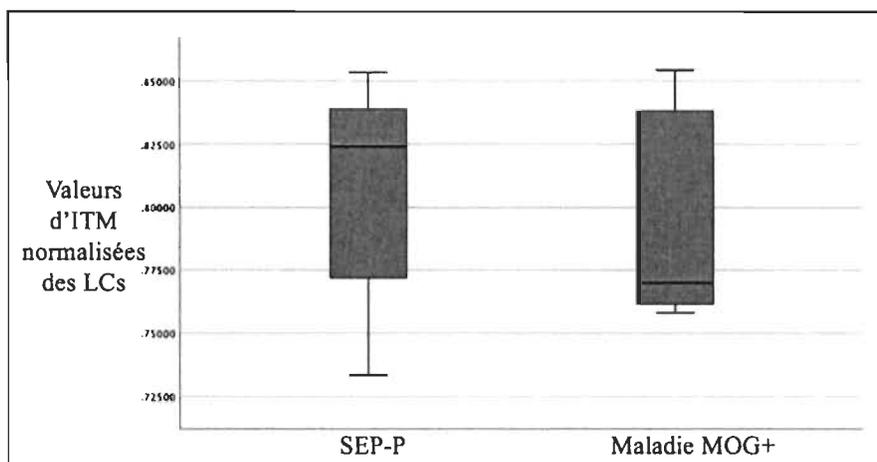


Figure No 11 : Diagramme de quartiles de la différence des valeurs normalisées d'ITM (en cc) des LCs entre les deux groupes d'étude.

Le volume des lésions de la SB était significativement plus élevé dans le groupe SEP-P, avec une médiane de 5,4cc ± (0,2-26,5) contre 0,04cc ± (0-0,9) dans le groupe MOG+ ($p < 0,0001$) (Voir Tableau No 3 à la page 51).

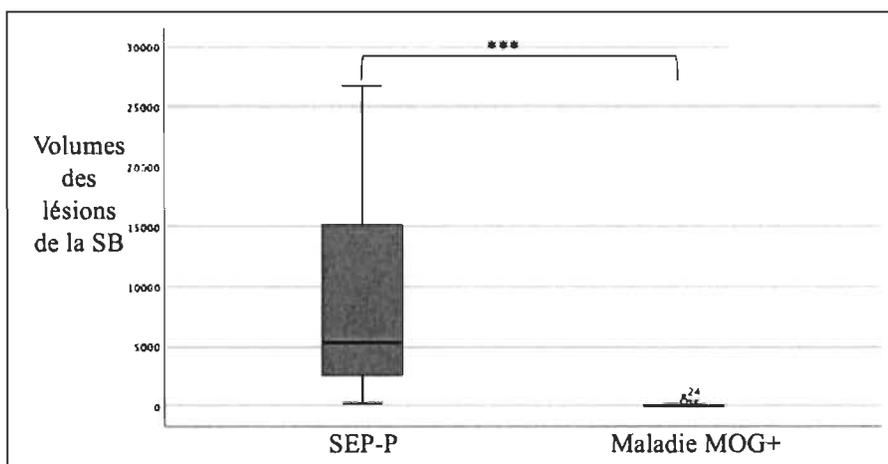


Figure No 12 : Diagramme de quartiles de la différence de volume des lésions de la SB (en millimètres cube) entre les deux groupes d'étude.

Les valeurs d'ITM normalisées des lésions de la SB de la SEP-P étaient significativement inférieures à celles des lésions de la SB de la maladie MOG+ : avec une moyenne de $0,8 \pm 0,04$ contre $0,9 \pm 0,04$ ($t = 3,06$; $p = 0,006$) (Voir Tableau No 3 à la page 51).

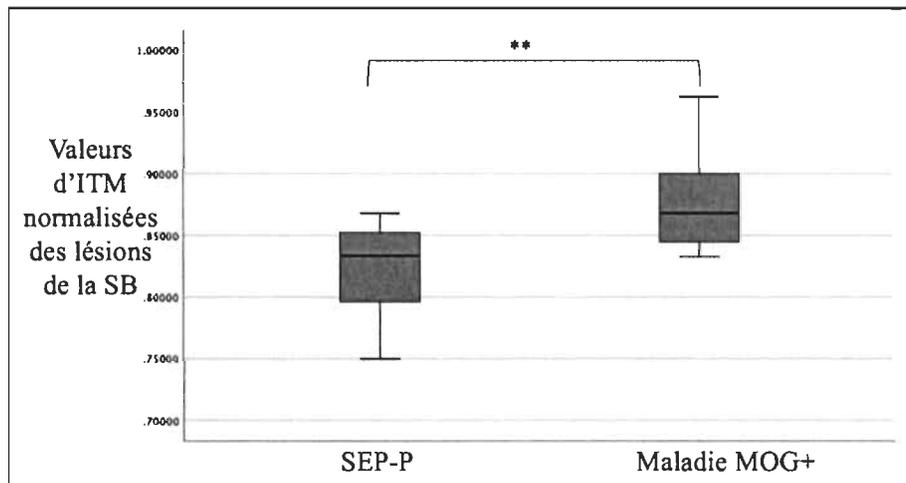


Figure No 13 : Diagramme de quartiles de la différence des valeurs normalisées d'ITM des lésions de la SB entre les deux groupes d'étude.

Nous avons appliqué un modèle linéaire généralisé pour le nombre des LCs, le volume des lésions de la SB, les valeurs d'ITM des lésions de la SB, et les valeurs d'ITM des LCs (comme variables dépendantes), en considérant les covariables suivantes : 1) âge au début de la maladie, 2) durée de la maladie. De cette façon, les variables d'IRM qui montrent des caractéristiques des lésions cérébrales pouvant être affectées par le temps ont été comparées entre les deux maladies, avec les corrections nécessaires par rapport à l'âge et la durée de la pathologie.

Le résultat indique que le nombre des LCs n'est pas affecté par les covariables, demeurant ainsi significativement plus élevé dans le groupe SEP-P par rapport au groupe de la maladie MOG+ ($p < 0,0001$). Également, le volume des lésions de la SB n'est pas affecté par les covariables, demeurant significativement plus élevé dans le groupe SEP-P par rapport au groupe de la maladie MOG+ ($p < 0,0001$). Quant aux valeurs d'ITM des lésions de la SB, elles restent significativement plus basses dans le groupe SEP-P par rapport au groupe de la maladie MOG+ ($p = 0,001$). Finalement, les valeurs d'ITM des LCs sont toujours similaires dans les deux maladies ($p = 0,79$).

Tableau No 3 : Différence des variables entre les deux groupes d'étude

	SEP-P	Maladie MOG+	Signifiante
Âge au début de la maladie (a)	15,1 (14,1-18,8)	9,1 (3,0-15,3)	p < 0.0001
Durée de la maladie (a)	1,3 (0,3-10,5)	7,6 (0,8-10,9)	p = 0.03
Sexe (Ratio hommes/femmes)	2/12	4/9	p = 0.30
Valeurs de l'échelle EDSS (a)	2 (0 - 4,5)	1 (0 - 3)	p=0.2
Nombre de LCs (a)	13 (0-98)	0 (0-29)	p < 0.0001
Valeurs normalisées d'ITM de LCs (b)	0,8 ± 0,04	0,8 ± 0,04	p = 0,6
Volume des lésions de la SB (a)	5,4cc (0,2-26,5)	0,04cc (0-0,9)	p < 0.0001
Valeurs normalisées d'ITM des lésions de la SB (b)	0,8 ± 0,04	0,9 ± 0,04	p = 0.001

(a) Données exprimées en médiane et intervalle (du maximum au minimum)

(b) Données exprimées comme moyenne et écart type

2.6 Conclusions

Les patients atteints de la maladie MOG+ présentent des LCs, même si elles sont significativement moins nombreuses que dans la SEP-P. Cette différence de quantité des lésions est en parallèle avec les lésions de la SB, puisque dans la maladie MOG+ le volume des lésions de la SB est aussi significativement moins élevé que dans la SEP-P, même après la correction concernant l'âge au début de la maladie et la durée de la maladie. Donc, la SEP-P toucherait de façon plus importante la SB et la SG du SNC.

Concernant les valeurs d'ITM qui sont sensibles à la quantité de myéline, il n'y a pas de différence entre les deux groupes dans les LCs, mais cela n'est pas le cas dans les lésions de la SB, où les lésions de SEP-P montrent des valeurs significativement plus basses, ce qui traduit une démyélinisation plus sévère, ou, peut-être, un processus de démyélinisation différent.

CHAPITRE 3. Discussion et conclusion

Ce travail de recherche est une étude comparative ayant pour objectif de comparer deux maladies récurrentes qui font partie des SDA pédiatriques, soit la maladie SEP, déjà bien connue, et la maladie MOG+. Cette dernière affection a été récemment reconnue comme maladie distincte grâce à l'évolution des tests sérologiques et les recherches des antigènes candidats à induire une réponse auto-immunitaire. Les anticorps MOG ont été découverts et étudiés longitudinalement grâce aux tests cellulaires de haute spécificité (*cell-based assay*) (López-Chiriboga et al., 2018), ce qui a permis de conclure qu'il y a un groupe de patients, de présentation clinique très diversifiée (EMDA, NO, MT, encéphalite, etc.), qui partagent le fait d'avoir des titres élevés de MOG-IgG ne disparaissant pas avec le temps (sérologie MOG-IgG persistante). Ces patients sont considérés aujourd'hui comme étant atteints de la maladie MOG+ qui présente certaines caractéristiques semblables à celles de la SEP (de Mol et al., 2020).

Dans cette étude nous avons décrit et comparé des caractéristiques de la SEP-P récurrente avec les caractéristiques de la maladie MOG+, dont le type pédiatrique récurrent n'a pas encore été assez étudié. Par conséquent, notre étude est parmi les premières qui décrivent des aspects spécifiques de la maladie MOG+ à début pédiatrique. Jusqu'à présent, la seule caractéristique qui est spécifique à la maladie MOG+ est l'existence des MOG-IgG dans le sérum des patients. Dans notre étude, on cherche à établir d'autres caractéristiques différentielles entre ces deux maladies. En effet, nous avons comparé des variables démographiques, cliniques, et d'IRM, afin de mieux comprendre la maladie MOG+.

Caractéristiques démographiques et cliniques des populations:

Certaines variables démographiques que nous avons traitées ont déjà été présentées par d'autres études, par exemple, l'âge au début de la maladie, le sexe, la durée de la maladie et les valeurs de EDSS.

Concernant l'âge au début de la maladie, notre étude montre que la médiane pour la maladie MOG+ est de 9,1 ans (3,0-15,3 ans). Ce résultat concorde avec la plupart des études. À titre d'exemple, dans le travail de Fernandez-Carbonell et al. (Fernandez-Carbonell et al., 2016), l'âge au début de la maladie pour la MOG+ pédiatrique est de $9,9 \pm 5,7$. Dans l'étude de Mol et al. (de Mol et al., 2020), l'âge médian d'apparition chez les enfants est de 8,7 ans. Selon Wegener-Panzer et al. (Wegener-Panzer et al., 2020), l'âge d'apparition chez les enfants est de 8,0 ans. Ceci

confirme la conclusion de Mao et al. (Mao et al., 2019) que les cas pédiatriques se produisent généralement chez les préadolescents (enfants de moins de 12 ans).

Pour la SEP-P, nos résultats montrent une médiane d'âge au début de la maladie de $15,6 \pm 1,5$, ce qui est comparable à d'autres études qui placent l'âge au début de la maladie autour de 15 ans, comme celle de Chitnis (Chitnis, 2019). Selon une étude de Filippi et Rocca, et une autre par Otallah et Banwell (Filippi & Rocca, 2020; Otallah & Banwell, 2018), l'âge au début de la SEP-P se situe entre 11 et 13 ans. Selon Nikolic et al. (Nikolić et al., 2020), l'âge au début de la maladie est de $14,30 \pm 2,69$ ans. En fait, le sexe féminin et l'apparition après l'âge de 11 ans sont associés à une forte probabilité diagnostique de SEP (Waldman et al., 2014).

Les enfants atteints de SEP-P de moins de 12 ans diffèrent cliniquement des adolescents atteints de SEP-P. En effet, ces jeunes enfants sont plus susceptibles d'avoir une première crise de type EMDA, ils peuvent aussi avoir de grandes lésions mal définies au début de l'évolution de la maladie, et ils sont moins susceptibles d'avoir des bandes oligoclonales dans le LCR (Alroughani & Boyko, 2018; Banwell et al., 2016). Ces lésions ressemblent à celles présentes dans la maladie MOG+ (Wynford-Thomas et al., 2019) qui peut, elle aussi, se présenter ou commencer comme une crise de EMDA (Wynford-Thomas et al., 2019). Dans notre étude, il y avait une différence statistique significative sur la médiane d'âge au début de la maladie entre les deux groupes, avec un âge de début plus tardif dans la SEP-P. En conséquence, si l'on soupçonne qu'il y a un plus grand risque d'avoir la maladie MOG+ avant l'âge de 11 ans, il est important de faire le test sérologique pour les MOG-IgG pour tous les enfants de moins de 12 ans qui se présentent avec un SCI, même s'ils répondent aux critères de McDonald.

En ce qui concerne la durée de la maladie, il a été constaté qu'elle est plus courte dans le groupe SEP-P, avec une médiane de 1,3 ans contre 7,6 du groupe MOG+. Cette différence est statistiquement significative sans correction pour comparaisons multiples ($p=0,03$), mais elle perd sa signification statistique avec une correction de type Bonferroni. Des études futures, avec des échantillons plus larges, pourraient établir si cette différence se maintient.

Quant à la proportion des filles et garçons atteints par ces maladies, le ratio femme/homme dans la SEP-P des adolescents est semblable au ratio de la SEP chez les adultes : 2-3 :1. Cependant, le ratio femme/homme de la SEP-P varie selon l'âge. Chez les enfants de moins de 11 ans, ce ratio est de 1 :1 (Filippi & Rocca, 2020; Waldman et al., 2014) (Banwell et al., 2011; Renoux et al.,

2007; Salpietro, Polizzi, Recca, & Ruggieri, 2018). En ce qui concerne la maladie MOG+ pédiatrique, il y a peu d'études montrant le ratio femme/homme, et elle semble affecter légèrement plus les femmes que les hommes : ratio femme/hommes entre 1,1/1 (Denève et al., 2019; Mao et al., 2019) et 1,5/1 (Ramanathan et al., 2018). En revanche, il n'y a pas d'étude comparant ce ratio avant et après l'âge de la puberté pour étudier l'influence hormonale, comme dans le cas de la SEP-P.

Malheureusement, notre échantillon de la maladie MOG+ n'est pas assez nombreux pour former deux groupes d'enfants, avant et après l'âge de 12 ans, ce qui permettrait de comparer le ratio entre les patients pré- et postpubertaires.

Dans notre étude il n'y a pas de différences significatives dans la distribution des sexes entre les deux maladies. Dans la population de la maladie MOG +, nous avons observé un rapport femme/homme de 2.25/1. Ce rapport, plus élevé que dans les études d'autres groupes (Denève et al., 2019; Mao et al., 2019), peut être en relation avec certaines différences dans les échantillons : par exemple, l'étude de Mao et al. (Mao et al., 2019) inclut des cas monophasiques MOG+, au lieu de cas exclusivement récurrents, comme dans notre étude. Finalement, le ratio femme/homme de notre échantillon de SEP-P montre une plus grande proportion de femmes, comme il arrive dans la SEP des adolescents, ce qui concorde avec notre groupe d'étude de SEP-P montrant un début de la maladie principalement dans l'adolescence ($15,6 \pm 1,5$ ans).

En ce qui concerne les valeurs de l'échelle EDSS de nos deux groupes, elles n'étaient pas significativement différentes au moment de l'IRM. La médiane des valeurs d'EDSS des participants atteints de SEP-P était de 2 (0 - 4,5) contre 1 (0 - 3) pour les participants atteints de la maladie MOG+. Dans la SEP-P, les scores médians d'EDSS rapportés par d'autres groupes sont inférieurs à 1 deux ans après le début de la maladie, 1,2 après dix ans et 2,5 après quinze ans (Huppke et al., 2014). Pour la maladie MOG+, la majorité des études qui présentent les valeurs de l'échelle EDSS le font soit au début de la maladie, soit dans un groupe ciblé, comme l'encéphalite ou l'EMDA (Matthias Baumann et al., 2016; Ramanathan et al., 2018). Par conséquent, les valeurs rapportées dans la littérature ne sont pas tout à fait comparables à nos résultats.

Caractéristiques radiologiques des populations:

La maladie MOG+ présente des caractéristiques radiologiques semblables à celles de la SEP (de Mol et al., 2020), cependant, on ignore si le nombre des lésions, le volume des lésions, et la sévérité du processus démyélinisant sont similaires dans les deux maladies (Kim et al., 2015).

Concernant les caractéristiques des lésions de la SEP-P, il s'agit de lésions qui peuvent survenir dans n'importe quelle région du SNC, avec une charge lésionnelle plus importante dans la SB (Banwell et al., 2016). Dans la maladie MOG+, les résultats radiologiques varient selon les patients ciblés et les études. Chez les adultes, les lésions touchent à la fois la SB et la SG, cette dernière comprenant le cortex et les noyaux gris centraux (Hegen & Reindl, 2020). Les études d'IRM cérébrales sont anormales chez environ 45 % des patients au début, ce pourcentage augmentant jusqu'à 77% plus tard, au cours de la maladie, pour la forme récurrente (Wynford-Thomas et al., 2019). Chez les enfants, la majorité des études ciblent un groupe avec une présentation clinique spécifique, comme pour les cas d'EMDA ou de NO, où les lésions de la SB arrivent jusqu'à 67% au début de la maladie (Waters et al., 2020). Ces lésions sont peu nombreuses (trois ou moins) et peuvent être mal délimitées (« pelucheuses ») sur les images de l'IRM (Wynford-Thomas et al., 2019). En revanche, dans notre étude, les lésions cérébrales de la maladie MOG+ ont un aspect semblable à celles présentes dans la SEP-P (lésions petites, bien délimitées), voir la Figure 4 à la page 44. Ceci dit, le volume total des lésions de la SB dans notre étude s'avère significativement plus élevé dans le groupe SEP-P, avec une médiane de $5,4\text{cc} \pm (0,2-26,5)$ contre $0,04\text{cc} \pm (0-0,9)$ dans le groupe MOG+.

Quant aux LCs, même si dans la SEP-P les lésions focales sont plus prédominantes dans la SB, les LCs sont présentes jusque dans 79% des patients SEP-P (J. Maranzano, Dadar, et al., 2019). Dans la maladie MOG+, les LCs sont rapportées chez 57% des patients adultes (Salama, Khan, Shanechi, Levy, & Izbudak, 2020). Chez les enfants, les résultats sont variés et contradictoires. Selon l'étude de Fernandez-Carbonell et al. (Fernandez-Carbonell et al., 2016), il n'y a pas de LCs chez les patients pédiatriques avec des anticorps MOG-IgG. Cependant, on décrit des LCs chez les enfants présentant une encéphalite associée à des anticorps MOG-IgG (Wegener-Panzer et al., 2020). Ces résultats sont distincts de l'EMDA associée à des anticorps MOG-IgG, qui ne présente pas de LCs. (M Baumann et al., 2015) Dans notre étude, qui inclut des cas de maladie MOG+ initialement considérés comme patients atteints de SEP-P atypique, l'analyse d'IRM montre des LCs qui varient en nombre, de 0 à 29. Le nombre de LCs est significativement plus élevé dans le groupe SEP-P : médiane de 13 LCs (entre 0 et 98). Nos résultats décrivent les lésions pour un petit

échantillon, nous avons donc besoin d'études avec un plus grand nombre de sujets pour être en mesure de décrire avec certitude les aspects radiologiques distincts de la maladie MOG+.

Un aspect original et intéressant de notre étude est l'utilisation de l'ITM qui est un moyen pour évaluer l'intégrité de la myéline, et ainsi, caractériser les lésions de la SB et les LCs. Les valeurs normalisées d'ITM sont sensibles et corrélées avec la quantité de myéline ou le processus de démyélinisation. Les valeurs d'ITM sont diminuées dans les lésions démyélinisées par rapport à la SB normale, et elles augmentent avec la remyélinisation. À notre connaissance, notre étude est la première qui explore cet aspect dans la maladie MOG+.

Notre étude a montré que les valeurs normalisées d'ITM des LCs n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. La valeur moyenne d'ITM normalisée dans les LCs était similaire dans les deux groupes : $0,8 \pm 0,04$ versus $0,8 \pm 0,04$. En revanche, les valeurs d'ITM dans les lésions de la SB des cas de SEP-P étaient significativement inférieures à celles des lésions de la SB de la maladie MOG+, avec une moyenne de $0,8 \pm 0,04$ contre $0,9 \pm 0,04$. Nous attribuons cette différence à un processus de démyélinisation plus sévère dans la SEP-P par rapport à la maladie MOG+, et nous spéculons qu'il serait possible qu'il y ait des différences dans les mécanismes de démyélinisation entre les lésions de la SB et les LCs, et entre les lésions de la SB des deux maladies.

Conclusion :

Il est confirmé maintenant que la maladie MOG+ est une maladie distincte avec un profil clinico-radiologique spécifique. Les caractéristiques démographiques et radiologiques sur des scans IRM du cerveau nous aident à différencier la maladie MOG+ de la SEP-P, notamment quand on fait l'analyse de groupe. Des études comptant un plus grand nombre de sujets sont nécessaires pour mieux préciser les caractéristiques cliniques et radiologiques qui pourraient être appliquées afin de distinguer les deux maladies à l'échelle individuelle, à partir du premier épisode symptomatique. Ceci est crucial puisque le pronostic et le traitement de ces deux maladies sont différents.

3.1 Limites

Ce projet de maîtrise a certaines limites. Évidemment, la première limite de notre projet est le petit nombre de patients atteints de la maladie MOG+, pour que nos résultats soient représentatifs de la population totale. Pourtant, les résultats de notre recherche constituent une étude pilote d'exploration d'une maladie récemment reconnue, dont le nombre de patients ne cesse d'augmenter. L'analyse de futures études d'IRM qui s'ajouteront à la base de données du Réseau canadien des maladies démyélinisantes pédiatriques, permettra une meilleure caractérisation des patients atteints de la maladie MOG+.

Une autre limite de notre étude est le fait que les scans d'IRM considérés représentent un point donné dans le continuum de l'évolution temporelle de la maladie, point qui est différent pour chaque patient. En d'autres mots, chaque patient est à un moment différent de son évolution. Cette limite est due au besoin d'IRM 3T avec une résolution d'image assez élevée pour identifier les LCs. Quand le Réseau canadien des maladies démyélinisantes pédiatriques a été créé, plusieurs centres utilisaient des scanners 1.5T avec une résolution d'image plus basse; avec le temps ces centres ont fait la transition aux scanners 3T, ce qui favorise l'acquisition d'images de plus haute résolution où l'analyse des LCs est possible. Nous avons sélectionné tous les patients qui avaient au moins une étude d'IRM faite avec un scanner 3T et une résolution d'images appropriée. Cette situation a déterminé que la comparaison individuelle des variables qui sont affectées par l'évolution de la maladie dans le temps (par exemple, le nombre ou volume des lésions) soit plus compliquée. Par conséquent, afin d'augmenter la fiabilité de notre étude, un modèle linéaire généralisé a été appliqué pour le nombre de LCs, le volume des lésions de la SB, et les valeurs d'ITM, en prenant en considération deux covariables : l'âge au début de la maladie et la durée de la maladie. De cette façon, les variables d'IRM qui montrent des caractéristiques des lésions cérébrales susceptibles d'être affectées par le temps, ont été comparées entre les deux maladies, avec correction pour l'âge et pour la durée de la pathologie.

Finalement, le milieu de recrutement des patients représente une autre limite, car toutes les images appartiennent aux patients qui ont fréquenté les hôpitaux, souvent le service d'urgence, pour des consultations spontanées. Cela crée un biais de sévérité de l'affection parce que les patients présentent forcément des formes graves des deux maladies.

3.2 Avenir de cette recherche

Pour réduire le potentiel biais du petit nombre de cas et augmenter la fiabilité de nos résultats, nous prévoyons compléter l'analyse des cas de SEP-P (N=62) et de travailler avec un modèle statistique qui contrôle la comparaison entre un groupe réduit et un groupe étendu (comparaison 13 contre 62). De plus, une étude longitudinale sera appliquée pour étudier l'évolution des lésions dans la maladie MOG+. On envisage également d'étudier et de comparer la fréquence et l'impact des troubles cognitifs dans ces deux maladies. Finalement, le recrutement continu de patients atteints de MOG+ permettra aussi d'augmenter cet échantillon pour une comparaison plus fiable avec les 62 patients de SEP-P.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- Absoud, M., Lim, M. J., Chong, W. K., De Goede, C. G., Foster, K., Gunny, R., . . . Wassmer, E. (2013). Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler*, *19*(1), 76-86. doi:10.1177/1352458512445944
- Alroughani, R., & Boyko, A. (2018). Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurology*, *18*(1), 27. doi:10.1186/s12883-018-1026-3
- Amato, M. P., Goretti, B., Ghezzi, A., Lori, S., Zipoli, V., Portaccio, E., . . . Trojano, M. (2008). Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*, *70*(20), 1891-1897. doi:10.1212/01.wnl.0000312276.23177.fa
- Bakshi, R., Ariyaratana, S., Benedict, R. H., & Jacobs, L. (2001). Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesions. *Arch Neurol*, *58*(5), 742-748. doi:10.1001/archneur.58.5.742
- Banwell, B., Arnold, D. L., Tillema, J. M., Rocca, M. A., Filippi, M., Weinstock-Guttman, B., . . . Sormani, M. P. (2016). MRI in the evaluation of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*, *87*(9 Suppl 2), S88-96. doi:10.1212/wnl.0000000000002787
- Banwell, B., Bar-Or, A., Arnold, D. L., Sadovnick, D., Narayanan, S., McGowan, M., . . . Marrie, R. A. (2011). Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*, *10*(5), 436-445. doi:10.1016/s1474-4422(11)70045-x
- Banwell, B., Tenenbaum, S., Lennon, V. A., Ursell, E., Kennedy, J., Bar-Or, A., . . . Pittock, S. J. (2008). Neuromyelitis optica-IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology*, *70*(5), 344-352. doi:10.1212/01.wnl.0000284600.80782.d5
- Baumann, M., Bartels, F., Finke, C., Adamsbaum, C., Hacohen, Y., & Rostásy, K. (2020). E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 2 - Neuroimaging features of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*, *29*, 14-21. doi:10.1016/j.ejpn.2020.10.002
- Baumann, M., Hennes, E.-M., Schanda, K., Karenfort, M., Kornek, B., Seidl, R., . . . Strautmanis, J. (2016). Children with multiphasic disseminated encephalomyelitis and

- antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG): extending the spectrum of MOG antibody positive diseases. *Multiple Sclerosis Journal*, 22(14), 1821-1829.
- Baumann, M., Sahin, K., Lechner, C., Hennes, E., Schanda, K., Mader, S., . . . Eisenkölbl, A. (2015). Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(3), 265-272.
- Baumann, N., & Pham-Dinh, D. (2001). Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol Rev*, 81(2), 871-927.
doi:10.1152/physrev.2001.81.2.871
- Belman, A. L., Krupp, L. B., Olsen, C. S., Rose, J. W., Aaen, G., Benson, L., . . . Casper, T. C. (2016). Characteristics of Children and Adolescents With Multiple Sclerosis. *Pediatrics*, 138(1). doi:10.1542/peds.2016-0120
- Bergles, D. E., & Richardson, W. D. (2016). Oligodendrocyte development and plasticity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 8(2), a020453.
- Betts, J. G., Desaix, P., Johnson, E., Johnson, J., Koral, O., Kruse, D., . . . Young, K. (2013). Anatomy & physiology.(2013). *Open Stax College*.
- Blink, E. J. (2004). *MRI: Physics*.
- Bø, L., Vedeler, C. A., Nyland, H. I., Trapp, B. D., & Mørk, S. J. (2003). Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*, 62(7), 723-732. doi:10.1093/jnen/62.7.723
- Boison, D., Büssow, H., D'Urso, D., Müller, H. W., & Stoffel, W. (1995). Adhesive properties of proteolipid protein are responsible for the compaction of CNS myelin sheaths. *J Neurosci*, 15(8), 5502-5513. doi:10.1523/jneurosci.15-08-05502.1995
- Brunner, C., Lassmann, H., Waehnel, T. V., Matthieu, J. M., & Linington, C. (1989). Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin/oligodendroglial glycoprotein, and 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats. *J Neurochem*, 52(1), 296-304. doi:10.1111/j.1471-4159.1989.tb10930.x
- Campagnoni, A. T. (1988). Molecular biology of myelin proteins from the central nervous system. *J Neurochem*, 51(1), 1-14. doi:10.1111/j.1471-4159.1988.tb04827.x

- Chabas, D., Ness, J., Belman, A., Yeh, E. A., Kuntz, N., Gorman, M. P., . . . Waubant, E. (2010). Younger children with MS have a distinct CSF inflammatory profile at disease onset. *Neurology*, *74*(5), 399-405. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ce5db0
- Chitnis, T. (2013). Pediatric demyelinating diseases. *Continuum (Minneap Minn)*, *19*(4 Multiple Sclerosis), 1023-1045. doi:10.1212/01.Con.0000433285.84973.43
- Chitnis, T. (2019). Pediatric Central Nervous System Demyelinating Diseases. *Continuum (Minneap Minn)*, *25*(3), 793-814. doi:10.1212/con.0000000000000730
- Ciotti, J. R., Eby, N. S., Wu, G. F., Naismith, R. T., Chahin, S., & Cross, A. H. (2020). Clinical and laboratory features distinguishing MOG antibody disease from multiple sclerosis and AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord*, *45*, 102399. doi:10.1016/j.msard.2020.102399
- Collongues, N., Marignier, R., Zéphir, H., Papeix, C., Fontaine, B., Blanc, F., . . . de Seze, J. (2010). Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology*, *75*(12), 1084-1088. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39a66
- Cortese, R., Collorone, S., Ciccarelli, O., & Toosy, A. T. (2019). Advances in brain imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, *12*, 1756286419859722. doi:10.1177/1756286419859722
- Dawe, R. J., Bennett, D. A., Schneider, J. A., Vasireddi, S. K., & Arfanakis, K. (2009). Postmortem MRI of human brain hemispheres: T2 relaxation times during formaldehyde fixation. *Magn Reson Med*, *61*(4), 810-818. doi:10.1002/mrm.21909
- De Meo, E., Meani, A., Moiola, L., Ghezzi, A., Veggiotti, P., Filippi, M., & Rocca, M. A. (2019). Dynamic gray matter volume changes in pediatric multiple sclerosis: A 3.5 year MRI study. *Neurology*, *92*(15), e1709-e1723. doi:10.1212/wnl.00000000000007267
- de Mol, C. L., Wong, Y., van Pelt, E. D., Wokke, B., Siepmann, T., Neuteboom, R. F., . . . Hintzen, R. Q. (2020). The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler*, *26*(7), 806-814. doi:10.1177/1352458519845112
- Dendrou, C. A., Fugger, L., & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*, *15*(9), 545-558. doi:10.1038/nri3871

- Denève, M., Biotti, D., Patsoura, S., Ferrier, M., Meluchova, Z., Mahieu, L., . . . Bonneville, F. (2019). MRI features of demyelinating disease associated with anti-MOG antibodies in adults. *J Neuroradiol*, *46*(5), 312-318. doi:10.1016/j.neurad.2019.06.001
- Djemal, N., Ben Salah, M., Ben Hlima, N., Ben Rhomdhane, W., Ben Ammar, H., Chaabouni, M., . . . Karray, A. (2007). [Devic's neuromyelitis optica in children: a case report and review of the literature]. *Arch Pediatr*, *14*(11), 1337-1340. doi:10.1016/j.arcped.2007.08.004
- Dolbec, K., Chalkley, J., & Sudhakar, P. (2020). Atypical MOG antibody disease presenting with typical multiple sclerosis lesions. *Mult Scler Relat Disord*, *44*, 102342. doi:10.1016/j.msard.2020.102342
- Duignan, S., Wright, S., Rossor, T., Cazabon, J., Gilmour, K., Ciccarelli, O., . . . Hacothen, Y. (2018). Myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies are highly specific in children with acquired demyelinating syndromes. *Dev Med Child Neurol*, *60*(9), 958-962. doi:10.1111/dmcn.13703
- Erol, I., Ozkale, Y., Alkan, O., & Alehan, F. (2013). Acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents: a single center experience. *Pediatr Neurol*, *49*(4), 266-273. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2013.03.021
- Esposito, S., Di Pietro, G. M., Madini, B., Mastrolia, M. V., & Rigante, D. (2015). A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev*, *14*(10), 923-929. doi:10.1016/j.autrev.2015.06.002
- Fadda, G., Brown, R. A., Longoni, G., Castro, D. A., O'Mahony, J., Verhey, L. H., . . . Banwell, B. (2018). MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, *2*(3), 191-204. doi:10.1016/s2352-4642(18)30026-9
- Fernandez-Carbonell, C., Vargas-Lowy, D., Musallam, A., Healy, B., McLaughlin, K., Wucherpfennig, K. W., & Chitnis, T. (2016). Clinical and MRI phenotype of children with MOG antibodies. *Mult Scler*, *22*(2), 174-184. doi:10.1177/1352458515587751
- Filippi, M., Brück, W., Chard, D., Fazekas, F., Geurts, J. J., Enzinger, C., . . . Rovira, À. (2019). Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, *18*(2), 198-210.

- Filippi, M., & Rocca, M. A. (2020). *White Matter Diseases: An Update for Neurologists*: Springer.
- Gorman, M. P., Healy, B. C., Polgar-Turcsanyi, M., & Chitnis, T. (2009). Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, *66*(1), 54-59. doi:10.1001/archneurol.2008.505
- Hegen, H., & Reindl, M. (2020). Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*, *13*, 1756286420945135. doi:10.1177/1756286420945135
- Hendrikse, J. (2017). *This is Our Brain*: Springer.
- Hintzen, R. Q. (2018). Paediatric multiple sclerosis: early diagnosis as a first step. *Lancet Child Adolesc Health*, *2*(3), 161-162. doi:10.1016/s2352-4642(18)30028-2
- Hintzen, R. Q., Dale, R. C., Neuteboom, R. F., Mar, S., & Banwell, B. (2016). Pediatric acquired CNS demyelinating syndromes: Features associated with multiple sclerosis. *Neurology*, *87*(9 Suppl 2), S67-73. doi:10.1212/wnl.0000000000002881
- Huh, S. Y., Min, J. H., Kim, W., Kim, S. H., Kim, H. J., Kim, B. J., . . . Lee, K. H. (2014). The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, *20*(6), 695-704. doi:10.1177/1352458513506953
- Huppke, B., Ellenberger, D., Rosewich, H., Friede, T., Gärtner, J., & Huppke, P. (2014). Clinical presentation of pediatric multiple sclerosis before puberty. *European journal of neurology*, *21*(3), 441-446.
- Hyun, J. W., Woodhall, M. R., Kim, S. H., Jeong, I. H., Kong, B., Kim, G., . . . Kim, H. J. (2017). Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *88*(10), 811-817. doi:10.1136/jnnp-2017-315998
- Jarius, S., Ruprecht, K., Kleiter, I., Borisow, N., Asgari, N., Pitarokoili, K., . . . Wildemann, B. (2016). 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*, *13*(1), 280. doi:10.1186/s12974-016-0718-0

- Jarius, S., Ruprecht, K., Stellmann, J. P., Huss, A., Ayzenberg, I., Willing, A., . . . Wildemann, B. (2018). MOG-IgG in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a multicenter study of 200 patients and review of the literature. *J Neuroinflammation*, *15*(1), 88. doi:10.1186/s12974-018-1108-6
- Jiao, Y., Fryer, J. P., Lennon, V. A., Jenkins, S. M., Quek, A. M., Smith, C. Y., . . . Pittock, S. J. (2013). Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*, *81*(14), 1197-1204. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a6cb5c
- Johns, T. G., & Bernard, C. C. (1999). The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem*, *72*(1), 1-9. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.0720001.x
- Julian, L., Serafin, D., Charvet, L., Ackerson, J., Benedict, R., Braaten, E., . . . Krupp, L. B. (2013). Cognitive impairment occurs in children and adolescents with multiple sclerosis: results from a United States network. *J Child Neurol*, *28*(1), 102-107. doi:10.1177/0883073812464816
- Karussis, D., & Petrou, P. (2014). The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*, *13*(3), 215-224. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.003
- Kerbrat, A., Aubert-Broche, B., Fonov, V., Narayanan, S., Sled, J. G., Arnold, D. A., . . . Collins, D. L. (2012). Reduced head and brain size for age and disproportionately smaller thalami in child-onset MS. *Neurology*, *78*(3), 194-201. doi:10.1212/WNL.0b013e318240799a
- Kim, S. M., Woodhall, M. R., Kim, J. S., Kim, S. J., Park, K. S., Vincent, A., . . . Waters, P. (2015). Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, *2*(6), e163. doi:10.1212/nxi.0000000000000163
- Krupp, L. B., Banwell, B., & Tenenbaum, S. (2007). Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*, *68*(16 Suppl 2), S7-12. doi:10.1212/01.wnl.0000259422.44235.a8
- Krupp, L. B., Tardieu, M., Amato, M. P., Banwell, B., Chitnis, T., Dale, R. C., . . . Wassmer, E. (2013). 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*, 19(10), 1261-1267.

doi:10.1177/1352458513484547

Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444

Kutzelnigg, A., Lucchinetti, C. F., Stadelmann, C., Brück, W., Rauschka, H., Bergmann, M., . . . Lassmann, H. (2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, 128(Pt 11), 2705-2712. doi:10.1093/brain/awh641

Langer-Gould, A., Brara, S. M., Beaber, B. E., & Koebnick, C. (2013). Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, 80(6), 548-552. doi:10.1212/WNL.0b013e31828154f3

Lassmann, H. (2018). Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(3). doi:10.1101/cshperspect.a028936

Leake, J. A., Albani, S., Kao, A. S., Senac, M. O., Billman, G. F., Nespeca, M. P., . . . Bradley, J. S. (2004). Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J*, 23(8), 756-764. doi:10.1097/01.inf.0000133048.75452.dd

Lecouturier, K. (1985). *Névrites optiques aiguës : Comparaison de deux populations AQP4 + et MOG +*. Université Pierre et Marie Curie.,

Lecouturier, K. (2016). *Névrites optiques aiguës: comparaison de deux populations AQP 4 et MOG*. éditeur inconnu,

Lee, Y. J. (2011). Acute disseminated encephalomyelitis in children: differential diagnosis from multiple sclerosis on the basis of clinical course. *Korean J Pediatr*, 54(6), 234-240. doi:10.3345/kjp.2011.54.6.234

Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Lucchinetti, C. F., Fujihara, K., . . . Weinshenker, B. G. (2004). A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 364(9451), 2106-2112. doi:10.1016/s0140-6736(04)17551-x

Li, C., Tropak, M. B., Gerlai, R., Clapoff, S., Abramow-Newerly, W., Trapp, B., . . . Roder, J. (1994). Myelination in the absence of myelin-associated glycoprotein. *Nature*, 369(6483), 747-750. doi:10.1038/369747a0

- López-Chiriboga, A. S., Majed, M., Fryer, J., Dubey, D., McKeon, A., Flanagan, E. P., . . . Pittock, S. J. (2018). Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol*, *75*(11), 1355-1363.
doi:10.1001/jamaneurol.2018.1814
- Louapre, C. (2018). Conventional and advanced MRI in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*, *174*(6), 391-397. doi:10.1016/j.neurol.2018.03.009
- Love, S. (2006). Demyelinating diseases. *J Clin Pathol*, *59*(11), 1151-1159.
doi:10.1136/jcp.2005.031195
- Mantero, V., Abate, L., Balgera, R., La Mantia, L., & Salmaggi, A. (2018). Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*, *14*(3), 387-392. doi:10.3988/jcn.2018.14.3.387
- Mao, L., Yang, L., Kessi, M., He, F., Zhang, C., Wu, L., . . . Peng, J. (2019). Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody Diseases in Children in Central South China: Clinical Features, Treatments, Influencing Factors, and Outcomes. *Front Neurol*, *10*, 868. doi:10.3389/fneur.2019.00868
- Maranzano, J. (2018). *Elucidating Cortical Lesion Evolution in Multiple Sclerosis*. McGill university,
- Maranzano, J., Dadar, M., Rudko, D. A., De Nigris, D., Elliott, C., Gati, J. S., . . . Narayanan, S. (2019). Comparison of Multiple Sclerosis Cortical Lesion Types Detected by Multicontrast 3T and 7T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*, *40*(7), 1162-1169.
doi:10.3174/ajnr.A6099
- Maranzano, J., Dadar, M., Zhernovaia, M., Arnold, D. L., Collins, D. L., & Narayanan, S. (2020). Automated separation of diffusely abnormal white matter from focal white matter lesions on MRI in multiple sclerosis. *Neuroimage*, *213*, 116690.
doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116690
- Maranzano, J., Rudko, D. A., Arnold, D. L., & Narayanan, S. (2016). Manual Segmentation of MS Cortical Lesions Using MRI: A Comparison of 3 MRI Reading Protocols. *AJNR Am J Neuroradiol*, *37*(9), 1623-1628. doi:10.3174/ajnr.A4799
- Maranzano, J., Till, C., Assemlal, H. E., Fonov, V., Brown, R., Araujo, D., . . . Narayanan, S. (2019). Detection and clinical correlation of leukocortical lesions in pediatric-onset

- multiple sclerosis on multi-contrast MRI. *Mult Scler*, 25(7), 980-986.
doi:10.1177/1352458518779952
- Matthews, P. M., Roncaroli, F., Waldman, A., Sormani, M. P., De Stefano, N., Giovannoni, G., & Reynolds, R. (2016). A practical review of the neuropathology and neuroimaging of multiple sclerosis. *Pract Neurol*, 16(4), 279-287. doi:10.1136/practneurol-2016-001381
- Mazziotta, J. C., Toga, A. W., & Frackowiak, R. S. (2000). *Brain Mapping: The Disorders: The Disorders*: Elsevier.
- Micheva, K. D., Wolman, D., Mensh, B. D., Pax, E., Buchanan, J., Smith, S. J., & Bock, D. D. (2016). A large fraction of neocortical myelin ensheathes axons of local inhibitory neurons. *Elife*, 5. doi:10.7554/eLife.15784
- Miller, D. H., Chard, D. T., & Ciccarelli, O. (2012). Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*, 11(2), 157-169. doi:10.1016/s1474-4422(11)70274-5
- Mowry, E. M., Krupp, L. B., Milazzo, M., Chabas, D., Strober, J. B., Belman, A. L., . . . Waubant, E. (2010). Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 67(5), 618-624. doi:10.1002/ana.21972
- Neema, M., Stankiewicz, J., Arora, A., Guss, Z. D., & Bakshi, R. (2007). MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox? *Neurotherapeutics*, 4(4), 602-617.
doi:10.1016/j.nurt.2007.08.001
- Neuteboom, R., Wilbur, C., Van Pelt, D., Rodriguez, M., & Yeh, A. (2017). The Spectrum of Inflammatory Acquired Demyelinating Syndromes in Children. *Semin Pediatr Neurol*, 24(3), 189-200. doi:10.1016/j.spen.2017.08.007
- Nikolić, B., Ivančević, N., Zaletel, I., Rovčanin, B., Samardžić, J., & Jančić, J. (2020). Characteristics of pediatric multiple sclerosis: A tertiary referral center study. *PLoS One*, 15(12), e0243031. doi:10.1371/journal.pone.0243031
- Otallah, S., & Banwell, B. (2018). Pediatric Multiple Sclerosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 18(11), 76. doi:10.1007/s11910-018-0886-7
- Panicker, J. N., Nagaraja, D., Koor, J. M., & Subbakrishna, D. K. (2010). Descriptive study of acute disseminated encephalomyelitis and evaluation of functional outcome predictors. *J Postgrad Med*, 56(1), 12-16. doi:10.4103/0022-3859.62425
- Papp, V., Illes, Z., Magyari, M., Koch-Henriksen, N., Kant, M., Pflieger, C. C., . . . Petersen, T. (2018). Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum

- disorder in Denmark. *Neurology*, 91(24), e2265-e2275.
doi:10.1212/wnl.0000000000006645
- Parrish, J. B., & Yeh, E. A. (2012). Acuted disseminated encephalomyelitis. *Adv Exp Med Biol*, 724, 1-14. doi:10.1007/978-1-4614-0653-2_1
- Petrides, M. (2012). *The human cerebral cortex: an MRI atlas of the sulci and gyri in MNI stereotaxic space*: Elsevier/Academic Press.
- Pfeifenbring, S., Bunyan, R. F., Metz, I., Röver, C., Huppke, P., Gärtner, J., . . . Brück, W. (2015). Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*, 77(4), 655-667. doi:10.1002/ana.24364
- Pfriege, F. W., & Barres, B. A. (1995). What the fly's glia tell the fly's brain. *Cell*, 83(5), 671-674. doi:10.1016/0092-8674(95)90178-7
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . . Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58(6), 840-846. doi:10.1002/ana.20703
- Quarles, R. H., Macklin, W. B., & Morell, P. (2006). Myelin formation, structure and biochemistry. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*, 7, 51-71.
- Ramanathan, S., Mohammad, S., Tantsis, E., Nguyen, T. K., Merheb, V., Fung, V. S., . . . Vucic, S. (2018). Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(2), 127-137.
- Renoux, C., Vukusic, S., Mikaeloff, Y., Edan, G., Clanet, M., Dubois, B., . . . Confavreux, C. (2007). Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*, 356(25), 2603-2613. doi:10.1056/NEJMoa067597
- Roach, A., Takahashi, N., Pravtcheva, D., Ruddle, F., & Hood, L. (1985). Chromosomal mapping of mouse myelin basic protein gene and structure and transcription of the partially deleted gene in shiverer mutant mice. *Cell*, 42(1), 149-155. doi:10.1016/s0092-8674(85)80110-0
- Salama, S., Khan, M., Shanechi, A., Levy, M., & Izbudak, I. (2020). MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1854-1865.

- Salpietro, V., Polizzi, A., Recca, G., & Ruggieri, M. (2018). The role of puberty and adolescence in the pathobiology of pediatric multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 3(1), 2. doi:10.1186/s40893-017-0032-4
- Schild, H. H. (1990). *l'IRM apprivoisée (... enfin, presque)*. : Berlex Canada inc.
- Schluesener, H. J., Sobel, R. A., Linington, C., & Weiner, H. L. (1987). A monoclonal antibody against a myelin oligodendrocyte glycoprotein induces relapses and demyelination in central nervous system autoimmune disease. *J Immunol*, 139(12), 4016-4021.
- Sethi, V., Yousry, T. A., Muhlert, N., Ron, M., Golay, X., Wheeler-Kingshott, C., . . . Chard, D. T. (2012). Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(9), 877-882. doi:10.1136/jnnp-2012-303023
- Solomon, A. J., Naismith, R. T., & Cross, A. H. (2019). Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*, 92(1), 26-33. doi:10.1212/wnl.00000000000006583
- Strominger, N. L., Demarest, R. J., & Laemle, L. B. (2012). *Noback's human nervous system: structure and function*. Springer Science & Business Media.
- Tenembaum, S., Chitnis, T., Nakashima, I., Collongues, N., McKeon, A., Levy, M., & Rostasy, K. (2016). Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*, 87(9 Suppl 2), S59-66. doi:10.1212/wnl.00000000000002824
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., . . . Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17(2), 162-173. doi:10.1016/s1474-4422(17)30470-2
- Till, C., Ghassemi, R., Aubert-Broche, B., Kerbrat, A., Collins, D. L., Narayanan, S., . . . Banwell, B. L. (2011). MRI correlates of cognitive impairment in childhood-onset multiple sclerosis. *Neuropsychology*, 25(3), 319-332. doi:10.1037/a0022051
- Tillema, J. M., & Pirko, I. (2013). Neuroradiological evaluation of demyelinating disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 6(4), 249-268. doi:10.1177/1756285613478870
- Tosello, B., Halbert, C., Mancini, J., Chabrol, B., Boucraut, J., & Milh, M. (2012). [Neuromyelitis optica in children. Two case reports]. *Arch Pediatr*, 19(8), 827-831. doi:10.1016/j.arcped.2012.05.019

- van Munster, C. E., & Uitdehaag, B. M. (2017). Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*, *31*(3), 217-236. doi:10.1007/s40263-017-0412-5
- Verhey, L. H., Branson, H. M., Shroff, M. M., Callen, D. J., Sled, J. G., Narayanan, S., . . . Banwell, B. (2011). MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*, *10*(12), 1065-1073. doi:10.1016/s1474-4422(11)70250-2
- Waldman, A., Ghezzi, A., Bar-Or, A., Mikaeloff, Y., Tardieu, M., & Banwell, B. (2014). Multiple sclerosis in children: an update on clinical diagnosis, therapeutic strategies, and research. *Lancet Neurol*, *13*(9), 936-948. doi:10.1016/s1474-4422(14)70093-6
- Waters, P., Fadda, G., Woodhall, M., O'Mahony, J., Brown, R. A., Castro, D. A., . . . Bar-Or, A. (2020). Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*, *77*(1), 82-93. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2940
- Wegener-Panzer, A., Cleaveland, R., Wendel, E. M., Baumann, M., Bertolini, A., Häusler, M., . . . Rostásy, K. (2020). Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, *7*(4). doi:10.1212/nxi.0000000000000731
- Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., Cabre, P., Carroll, W., Chitnis, T., . . . Weinshenker, B. G. (2015). International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, *85*(2), 177-189. doi:10.1212/wnl.0000000000001729
- Wingerchuk, D. M., Lennon, V. A., Lucchinetti, C. F., Pittock, S. J., & Weinshenker, B. G. (2007). The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*, *6*(9), 805-815. doi:10.1016/s1474-4422(07)70216-8
- Wynford-Thomas, R., Jacob, A., & Tomassini, V. (2019). Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol*, *266*(5), 1280-1286. doi:10.1007/s00415-018-9122-2
- Xiong, C. H., Yan, Y., Liao, Z., Peng, S. H., Wen, H. R., Zhang, Y. X., . . . Zhang, L. (2014). Epidemiological characteristics of acute disseminated encephalomyelitis in Nanchang, China: a retrospective study. *BMC Public Health*, *14*, 111. doi:10.1186/1471-2458-14-111

Zarei, S., Eggert, J., Franqui-Dominguez, L., Carl, Y., Boria, F., Stukova, M., . . . China, A. (2018). Comprehensive review of neuromyelitis optica and clinical characteristics of neuromyelitis optica patients in Puerto Rico. *Surg Neurol Int*, 9, 242.
doi:10.4103/sni.sni_224_18