



HAL
open science

Évaluation de l'atteinte ophtalmologique dans une cohorte de patients traités pour neuromyéélite optique et comparaison en fonction du type d'auto-anticorps

Matthieu Gonzalvez

► To cite this version:

Matthieu Gonzalvez. Évaluation de l'atteinte ophtalmologique dans une cohorte de patients traités pour neuromyéélite optique et comparaison en fonction du type d'auto-anticorps. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02173483

HAL Id: dumas-02173483

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02173483>

Submitted on 4 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Evaluation de l'atteinte ophtalmologique dans une cohorte de patients
traités pour neuromyéélite optique et comparaison en fonction du type
d'auto-anticorps.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Avril 2019

Par Monsieur Matthieu GONZALVEZ

Né le 1^{er} octobre 1990 à Marseille 05^{ème} (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DENIS Danièle

Président

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean

Assesseur

Monsieur le Professeur MATONTI Frédéric

Assesseur

Monsieur le Docteur GASCON Pierre

Directeur

Madame le Docteur HO WANG YIN Gaëlle

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix*Marseille Université

**Evaluation de l'atteinte ophtalmologique dans une cohorte de patients
traités pour neuromyéélite optique et comparaison en fonction du type
d'auto-anticorps.**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Avril 2019

Par Monsieur Matthieu GONZALVEZ

Né le 1^{er} octobre 1990 à Marseille 05^{ème} (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'OPHTALMOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur DENIS Danièle

Président

Monsieur le Professeur PELLETIER Jean

Assesseur

Monsieur le Professeur MATONTI Frédéric

Assesseur

Monsieur le Docteur GASCON Pierre

Directeur

Madame le Docteur HO WANG YIN Gaëlle

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
 MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)
 COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

À mon Maître et Président du jury

Madame le Professeur Danièle DENIS

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, acceptez pour cela mes plus sincères remerciements.

Je me souviens encore de notre première rencontre au congrès de Marseille en octobre 2014 où, timidement, j'étais venu me présenter avant de rejoindre votre service. Je vous remercie de m'y avoir accueilli chaleureusement. Vous consacrez votre vie aux yeux des enfants avec beaucoup d'attention, de compassion et d'affection. Merci de m'avoir transmis votre savoir au service de ces petits patients dont vous sauvez la vue, la vie. Je vous remercie également de m'avoir toujours soutenu et de me permettre de poursuivre ma collaboration avec vous.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect et de ma profonde admiration.

À mon Maître et Membre du jury

Monsieur le Professeur Jean PELLETIER

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ce travail et je vous en remercie.

Merci de m'avoir si bien accueilli au sein de votre service. Votre soutien et vos conseils ont été déterminants dans le choix de ce sujet de thèse, qui aura été pour moi l'occasion de découvrir et de m'intéresser à la neuro-ophtalmologie. Ce travail n'est qu'un début, j'espère qu'il sera poursuivi et approfondi. Je serais ravi de pouvoir continuer cette collaboration entre nos services au cours des années à venir.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À mon Maître et Membre du jury

Monsieur le Professeur Frédéric MATONTI

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je pense à l'heure actuelle que je ne recroiserai jamais un tel de puits de science, je ne trouve pas d'expression plus adaptée. C'est non sans une certaine nostalgie que je me souviens de vos cours sur l'OCT de l'hôpital Nord. Une connaissance aussi poussée de la physiopathologie globale non limitée à l'ophtalmologie m'a toujours fasciné. Je pourrais citer tellement de fois où vous m'avez impressionné que je n'aurais pas assez de place. J'aurais vraiment aimé passer quelques mois en binôme avec vous.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon admiration.

À mon Maître et Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Pierre GASCON

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail de thèse. Te choisir comme directeur de thèse était pour moi une évidence. Ta rigueur, ton sérieux ainsi que ton sens de l'organisation ne sont plus à prouver. Ta capacité de relecteur a été un atout majeur pour écrire cet ouvrage qui servira au plus grand nombre je l'espère. J'ai eu également l'occasion de te côtoyer en tant que co-interne, travailler ensemble a toujours été un réel plaisir pour moi. Je n'oublie pas non plus que tu m'as toujours apporté ton soutien sans faille en toutes circonstances, et t'en sais gré. J'espère que nous aurons l'occasion de poursuivre cette collaboration et cette amitié de nombreuses années encore.

Avec toute ma gratitude et mon respect.

À mon Maître et Membre du jury

Madame le Docteur Gaëlle HO WANG YIN

Tu me fais l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury. Te proposer d'y siéger était naturel tant tu m'as apporté au cours de mon internat. Cette année passée en ta compagnie à la Timone fut à la fois enrichissante et sympathique. Merci pour tout ce que tu m'as apporté professionnellement, ta rigueur et ton panel de compétences en cornée font de toi un professionnel hors pair que j'ai la chance de connaître. Merci encore d'avoir toujours été disponible dans le service pour aider les internes, jamais avare d'avis quand le besoin s'en fait sentir. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta carrière.

Avec toute ma gratitude et mon respect.

À mes chefs,

Au Pr Louis Hoffart, je n'ai malheureusement pas eu la chance de vous côtoyer davantage à mon grand regret. Merci de m'avoir fait découvrir le domaine de la cornée, qui était complètement inconnu pour moi auparavant. J'ai eu également la chance de toujours pouvoir compter sur vous et votre disponibilité pour organiser les différents choix de stage des internes.

Au Dr Hélène Proust, au cours de cette année passée en votre compagnie je n'ai cessé de progresser. Votre immense expérience est un atout majeur pour notre service. D'autre part votre bienveillance envers moi m'a toujours beaucoup touché.

Au Dr Isabelle Rendu, bien que je vous connaisse depuis mon premier passage à l'hôpital Nord, c'est en ayant été récemment en binôme avec vous que j'ai pu apprécier toutes vos qualités et en bénéficier. Je vous remercie pour votre patience et le temps que vous m'avez accordé.

Au Dr Emilie Zanin, c'est non sans une certaine émotion que je me souviendrai toute ma vie que j'ai réalisé ma première cataracte en entier avec toi. Ceci n'étant qu'une part infime de tout ce que j'ai pu apprendre notamment en pédiatrie. Je me souviendrai de toi comme un médecin toujours à l'écoute et d'une grande réassurance pour tes jeunes patients parfois très sévèrement atteints. Ces derniers ont vraiment de la chance d'être soignés par toi.

Au Dr Aurore Aziz-Alessi, la première chose qui me vient à l'esprit est ta capacité à garder ton calme dans toutes les situations. Toujours patiente aussi bien avec tes internes qu'avec tes jeunes patients, cette qualité est à mon avis essentielle pour un médecin. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris.

Au Dr Laurent Coupier, travailler à l'Hôpital d'Aix a toujours été pour moi un plaisir sauf peut-être lors de quelques gardes ! Fort heureusement ceci n'est qu'anecdotique et ce stage a été pour moi un véritable tournant où j'ai pu passer un cap chirurgical. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et pour votre attitude toujours bienveillante envers moi.

Au Dr Grégoire Alessi, je te rejoins dans le clan très fermé des internes qui ont préparé une thèse de neuro-ophtalmologie ! D'une grande patience au bloc tu as toujours été disponible pour nous faire partager ton savoir médico-chirurgical. Apprendre avec toi est une chance.

Au Dr Benjamin Donnadiou, nous nous sommes connus internes il y a maintenant quelques années. Par la suite j'ai eu la chance de pouvoir être en binôme avec toi. Tu es un vrai modèle de relation médecin-malade pour moi. Je me souviens que le Pr Denis t'avait décrit le jour de ta thèse comme « un vrai gentil » il n'y a pas mieux pour te décrire.

Au Dr Magali Sampo, de notre expérience en binôme je ne garde que des bons souvenirs. Merci pour tout ce que tu m'as appris en rétinologie, des connaissances essentielles pour tout ophtalmologiste.

Au Dr Alban Comet, ta bonne humeur est toujours un vrai plus pour l'ambiance d'un service. Derrière cette image se cache un praticien compétent et dynamique qui sous de faux airs de plaisantins donne toujours le meilleur de lui-même.

Au Dr Sébastien Guigou, ce premier semestre passé dans votre service aura été le métronome de mon internat tant vous m'avez enseigné des méthodes de travail essentielles dans notre métier : rigueur, organisation, rapidité, compétence. Je les ai par la suite toujours appliquées dans mes différents stages.

Au Dr Anna Francoz, une très grande professionnelle toujours patiente avec moi. Merci pour tout ce que tu m'as enseigné au cours de ces six mois passés ensemble loin de Dijon où nous nous étions rencontrés alors que tu étais interne et moi externe.

Au Pr Bernard Riddings, au Dr Caroline Marc, au Dr Céline Boulicot, au Dr Audrey Rico, au Pr Bertrand Audoin, au Dr Héléna Guigue, au Dr Clémence Boutière, au Dr Silvia Soare, au Dr Jean-Christophe Courjaret, au Dr Joséphine Altayrac, au Dr Emilie Granget, au Dr Virginie Donnadiou, au Dr Amélie Dornadin, au Dr Marie Boulze. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris.

À mes co-internes,

À Michael Cohen-Salmon, de co-internes nous sommes devenus amis en quelques semaines sans plus jamais nous quitter depuis. Merci pour tous ces francs moments de rigolade et pour ta bonne humeur. Tu pourras toujours compter sur moi.

Au Dr Francesco Esposito, notre relation va désormais bien au-delà du cadre professionnel. L'internat est une réelle chance pour rencontrer de nouveaux amis. Je te remercie pour tous ces bons moments passés ensemble et te souhaite le meilleur avec toute ta petite famille.

Au Dr Valentine Bautrant, comme tu l'as si bien dit dans ta thèse notre rencontre au cours d'un stage difficile n'a fait que renforcer notre entente qui depuis perdure et ce, malgré ton éloignement. Discuter avec toi est toujours une source de conseils et motivation pour moi.

Au Dr Maeva Chardavoine, ma petite Maé, merci d'avoir toujours été là pour moi au cours de ces années. Nous n'avons jamais été en stage ensemble ce qui ne nous a pas empêché de nous côtoyer et de nous apprécier. Merci pour tes petites attentions, je te souhaite le meilleur avec Philippe.

À Loic Dambricourt, ta bonne humeur n'a d'égale que ta patience. Travailler avec toi a toujours été un plaisir.

Au Dr Jeremie Benichou, de la Timone à Nord nos chemins se sont souvent croisés pour notre plus grand plaisir.

À Thibault Ruiz, mon fidèle acolyte de consultation. Ta bonne humeur et tes blagues ont ensoleillé un semestre d'été dont je ne garde que des bons souvenirs.

À Charles Delaporte, travailleur, sérieux, honnête, sympathique, dire que tu es un équipier modèle n'a rien d'aberrant (tu me comprendras).

À Hugo Voisin, « je dédie cette phrase à toi » (tu me comprendras) et te remercie d'être le modèle de style de la Timone !

À Florence Dupessey, toujours volontaire et sérieuse même dans des situations parfois difficiles, tu es un modèle de courage et d'abnégation.

À Kévin Mairot, alias Mr Mairot. Tes idées improbables et ton côté parfois décalé t'apportent une forte côte de sympathie. Discuter avec toi est toujours aussi divertissant qu'intéressant.

À Allan Assouline, discret mais efficace, me semble être la description qui te correspond le plus. Tes petits mots d'humour sont toujours bien pensés.

À Victoire Ducam, ton sourire et ton attitude toujours positive sont des qualités rares.

Au Dr Franck Amouyal, j'aurai appris à tes côtés ce qu'est d'être zen en toutes circonstances sans pouvoir dépasser le maître en la matière !

Au Dr Lauren Sauvan, compétente et patiente sont les premiers mots qui me viennent à l'esprit.

Au Dr Lauriane Salinas, souriante et sympathique depuis toujours, tu dois être un petit rayon de soleil en Suisse.

Au Dr Nicolas Moineau, j'ai parfois l'impression que nous faisons partie des derniers vestiges de l'ancien monde Timonien, le temps passe si vite...

À Prithvi Ramtohul, tes longues heures passées dans le bureau de Madame Denis prouvent ta persévérance et ton sérieux ; avoir été co-interne avec toi a été un plaisir.

Au Dr Juliette Hugo, une efficacité à toute épreuve et dans toutes les situations !

À Marie Callet, je n'ai jamais essayé de t'envoyer à Dijon^^ (tu me comprendras), nous n'avons été co-internes que 6 mois, mais ce fut un plaisir.

À Natacha Stolowy, toujours prête à remplir ta fameuse « banque de données », ton abnégation et ta détermination seront des atouts majeurs au cours de ces prochains mois.

À tous mes co-internes pour certains déjà devenus chefs : Sophie, Kader, Clémentine, Marie P, Marie B, Anne, Natanaël, Florian, Marion, Thomas, Emmanuelle, Céline, Chafic, Ruben.

À mes amis,

À Pablo Sanchez mon meilleur ami depuis toujours et pour toujours, tout simplement.

À David Aziza, t'avoir à mes côtés depuis toutes ces années est une chance, Clémence et moi pouvons en témoigner.

À Anthony Berthelot, nous n'avons que des centres d'intérêts partagés et je suis sûr qu'une partie de notre avenir est commune.

À Justin Gillet, dédicace à notre « Padre » qui veille sur tout le monde quand il en est encore capable !

À Jean-Baptiste Buzens, mon surfeur préféré, les années passent, la distance géographique augmente et malgré tout cela, nous continuons toujours à nous voir. J'espère que nous nous croiserons cet été à Tahiti.

À Olivier Massaviol, toujours prêt à organiser des évènements festifs ou sportifs, retrouver ta bonne humeur est toujours un plaisir.

À Julien Birraux-Fontimpe, je remercie encore une fois David de m'avoir emmené dans ce petit camping de Marseillan, j'ai non seulement passé de supers vacances mais je t'ai surtout rencontré, un lyonnais au top, incroyable !

À Sébastien Boissonneau, ta présence en ce jour m'honore. Peu de médecins peuvent se targuer d'avoir une telle dévotion envers leurs patients. Une très belle carrière t'attend.

À Sébastien Vansteenkiste, toujours disponible pour nos délires les plus fous, te connaître est une chance pour Pamela (tu me comprendras).

À Antoine Bruzel, mon compère du Vélodrome toujours disponible pour quelques verres d'avant-match au fair-play. Nous trinquerons à la santé de l'OM en ce 26/04/19.

À tous les autres, je ne peux tous vous citer mais je ne vous oublie pas pour autant.

À mes parents, Marie-France et Martin. Je dois en quelques lignes résumer ce qui pourrait me prendre des pages à dire. Je n'ai pas l'ombre d'un doute que si je suis là aujourd'hui pour soutenir ma thèse, c'est grâce à vous. Vous m'avez toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, très souvent en m'aidant, m'accompagnant jusqu'à réviser avec moi à des heures tardives ! Évidemment je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour mes frère et sœurs et moi. Vous êtes un modèle et une source d'inspiration pour tous vos enfants.

À mes frère et sœurs, Géraldine, Victor et Alice. Cette thèse doit avoir une certaine signification pour vous qui avez supporté mes humeurs pendant toutes ces années. Réjouissez-vous aujourd'hui car en ce jour symbolique ces interminables études se finissent, vous ne m'entendrez plus râler ! Merci de m'avoir supporté et je souhaite le meilleur à chacun d'entre vous.

À toute ma famille, et ma famille agrandie. À mes grands-parents, Nicole et Claude, à mes grands-parents partis trop tôt mais qui seront toujours dans mon cœur, Marcelle et François. À mes oncles et tantes, Jean-Régis, Simone, Bénédicte, Bruno. À tous mes cousins et cousines. Aux familles Bourrelly et Sanchez. Certains d'entre vous m'ont vu naître et c'est au cours de ce genre d'évènement que l'on peut mesurer le temps qui passe si vite. Je vous remercie tous pour tout ce que vous m'avez apporté, chacun à votre manière.

À Myriam et Bruno les parents de Clémence. Tout gendre rêverait de vous avoir. Simples, accessibles et par-dessus tout, profondément gentils. Merci de m'avoir laissé emmener et épouser votre fantastique fille.

À Sarah, Cyprien et Léa, les frères et sœurs de Clémence. Si je me suis toujours senti comme chez moi dans l'impasse du Vernois c'est aussi grâce à vous.

À Stéphane le conjoint de Sarah. Merci pour tout ce que tu as fait pour Clémence et moi, tes attentions au cours du 25 août 2018 nous ont beaucoup touchés. Discuter avec toi est toujours un plaisir.

À ma femme Clémence,

Ces quelques lignes ne suffiront jamais assez pour te remercier tant tu as compté, tu comptes, et compteras dans ma vie. Bien que ta patience ne soit pas légendaire, tu as su m'accompagner et me soutenir pendant toutes ces longues années d'internat. Tu ne peux pas imaginer à quel point tu m'as été d'un précieux secours pendant les périodes difficiles. Toujours prête à m'écouter, me conseiller, me réconforter. Vivre à tes côtés est une chance que je mesure chaque jour.

Nous retiendrons que c'est pendant cette période que nous avons eu la chance de nous marier et vivre un jour inoubliable. Cette thèse est aussi ta réussite et c'est encore une nouvelle page de notre histoire qui s'écrit.

Merci pour tout, mon amour.

Table des matières

I. Introduction	2
1. Généralités	2
2. Description clinique	3
3. Description radiologique.....	4
4. Description sérologique sur plasma	5
5. Biologie du liquide céphalorachidien.....	7
6. Examen ophtalmologique.....	8
6.1. <i>Patients atteints de neuromyéélite optique adressés à l'ophtalmologiste</i>	8
6.2. <i>Patients consultant leur ophtalmologiste en urgence</i>	11
7. Suivi des patients	13
8. Traitements	13
9. Objectif de notre étude	14
II. Matériel et méthode.....	15
1. Patients	15
2. Analyse des fibres du nerf optique en OCT RNFL.....	15
3. Analyse de l'acuité visuelle	16
4. Analyse des données	16
III. Résultats	17
1. Effectif total.....	17
2. Caractéristiques de la population.....	17
3. Analyse de la couche des fibres du nerf optique en OCT RNFL	18
4. Analyse de l'atrophie optique sévère (RNFL \leq 75 μ m)	19
5. Analyse de l'acuité visuelle moyenne au sein de l'effectif total	20
6. Analyse de l'acuité visuelle moyenne au sein des yeux pathologiques AV < 0 LogMar (10/10 ^{ème}) .	20
7. Analyse des critères secondaires	21
IV. Discussion.....	23
1. Population	23
2. Analyse des nerfs optiques	24
3. Analyse de l'acuité visuelle	26
4. Limites et biais.....	26
4.1. <i>Différences entre les deux groupes</i>	26
4.2. <i>Limites de l'analyse en RNFL</i>	27
4.3. <i>Atteinte du champ visuel</i>	28
V. Conclusion	29
VI. Références bibliographiques.....	30
VII. Abréviations	34
VIII. Annexe 1	35

I. Introduction

1. Généralités

Les neuropathies optiques forment un groupe de pathologies hétérogènes et fréquentes, qui amènent les patients à consulter leur ophtalmologiste en raison de la baisse d'acuité visuelle ressentie et souvent de douleurs oculaires associées. Dans certaines étiologies les patients peuvent être complètement asymptomatiques et les découvertes sont alors fortuites. Les causes sont nombreuses et variées :

- dégénératives (glaucome chronique à angle ouvert, hypertonie oculaire chronique, hypertonie oculaire aiguë par crise de fermeture de l'angle)
- inflammatoires (sclérose en plaque, neuromyéélite optique, sarcoïdose...)
- infiltratives (tumeurs du nerf optique, granulomatoses, maladie de surcharge...)
- infectieuses (maladie de Lyme, Syphilis, rétinites virales, Tuberculose...)
- ischémiques (neuropathie optique ischémique antérieure ou postérieure)
- compressives (tumeurs intra-orbitaires bénignes ou malignes, hématomes intra-orbitaires..)
- toxiques (alcool, éthambutol, méthanol...)
- génétiques (maladie de Leber, atrophie optique dominante...)
- carencielles (déficit en vitamine B et ses dérivées principalement mais aussi déficit en acide folique)
- hypertension intracrânienne avec œdème papillaire prolongé provoquant une atrophie optique
- idiopathiques

Elles peuvent être uni ou bilatérales et évoluer de manière aiguë ou chronique. Selon la cause, des récurrences peuvent être observées.

La maladie de Devic ou neuromyéélite optique est connue depuis la fin du vingtième siècle. Initialement elle a été décrite comme une variante de la sclérose en plaque en raison de similitudes entre les histoires cliniques, notamment l'évolution par poussées. Cette entité était décrite comme une forme atypique, en raison de la différence des symptômes des poussées qui ne comprennent que des tableaux de myélite aiguë (dont l'examen clinique dépend du niveau de l'atteinte médullaire) et névrites optiques rétrobulbaires (NORB).

À ce jour sa classification au sein des atteintes inflammatoires du système nerveux central (SNC) reste discutée, mais doit être bien distinguée de la sclérose en plaques en tant qu'entité [1,2,3,4]. Au cours des années 1990, et avec l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le terme maladie de Devic a été remplacé par neuromyéélite optique, s'appuyant sur des arguments cliniques et radiologiques.

Puis c'est au cours des années 2000 que la présence d'autoanticorps dans le sang des patients a été décrite (cf infra).

Les neuromyérites optiques représentent environ 1 % des pathologies inflammatoires du SNC chez les patients de type caucasien. Dans la littérature il est décrit que certaines populations non caucasiennes sont plus à risque de présenter cette forme de maladie inflammatoire du SNC [5]. Ainsi il semblerait qu'il existe un gradient nord sud avec une plus forte prévalence au sein de populations non caucasiennes notamment chez les hispaniques [5].

Une nette prédominance féminine a été mise en évidence dans certaines études (sex ratio 3/1) [6,7]. Il semble toutefois que le sex ratio soit différent en fonction du type d'autoanticorps retrouvé dans le sérum des patients. La pathologie peut débuter à tout âge, la médiane de survenue est de 39 ans [6,7]. Cette maladie auto-immune peut être associée à d'autres affections auto-immunes ou survenir de manière isolée [8].

La physiopathologie suspectée est une atteinte inflammatoire démyélinisante du système nerveux central mais atteignant de façon sélective les nerfs optiques et la moelle épinière [9,10]. On observe au sein de ces tissus la présence de dépôts d'immunoglobulines, de macrophages et de fragments de complément activé au niveau des lésions inflammatoires qui peuvent être différentes selon le type d'autoanticorps retrouvé [11,12,13]. De récentes publications suggèrent qu'une atteinte encéphalique pourrait être associée mais cette atteinte doit avant tout faire évoquer des diagnostics différentiels [14].

2. Description clinique

Cliniquement la maladie évolue comme la sclérose en plaques dans sa forme la plus classique (forme récurrente rémittente) avec des successions de poussées. Ces dernières peuvent être de deux types :

- des myérites avec paraplégie ou tétraplégie dans les formes les plus sévères [15,16]. Le tableau clinique dépend directement du niveau d'atteinte médullaire. A noter que les troubles vésico-sphinctériens sont fréquents et peuvent être invalidants.

- des névrites optiques rétrobulbaires (NORB) [15,16,17,18,19]. Les NORB sont dans leur forme classique : unilatérales, douloureuses avec une acuité visuelle variable mais souvent effondrée. Les névrites optiques bilatérales aiguës sont plus fréquentes dans cette pathologie et doivent en premier lieu la faire suspecter. Le traitement comporte en général en urgence une corticothérapie intraveineuse ou des échanges plasmatiques (cf infra).

Toute atteinte associée autre qu'une myélite ou une NORB doit faire évoquer des diagnostics différentiels en priorité [9].

La récupération après ces poussées est variable et des séquelles peuvent persister, ce qui fait la gravité de la pathologie.

3. Description radiologique

L'imagerie du système nerveux central par IRM est fondamentale et permet d'orienter le diagnostic étiologique d'une myélite ou NORB. Les imageries cérébrales et médullaires retrouvent classiquement l'absence de lésion à l'étage cérébral, et la présence de lésions médullaires dont la spécificité doit faire évoquer le diagnostic. Il s'agit de lésions inflammatoires de la moelle, habituellement en hypersignal sur les séquences T2 et rehaussées par le gadolinium sur les séquences T1 après injection. Ces lésions ont pour particularité d'être plus étendues que celles des myélites observées au cours de la sclérose en plaques ; leur longueur est en général de plus de 3 corps vertébraux, mais ce critère n'est pas obligatoire [20]. Dans de rares cas, des myélites moins étendues peuvent être observées [20]. Des lésions d'âge différent peuvent coexister au sein de la moelle épinière, les lésions récentes sont rehaussées par l'injection de produit de contraste tel que le gadolinium [20]. Les lésions plus anciennes n'apparaissent plus rehaussées mais il persiste un hypersignal intra-médullaire (séquence T2) au niveau de la lésion.

Les IRM des nerfs optiques retrouvent classiquement, en cas de NORB aiguë, un hypersignal T2, qui peut s'étendre sur une grande partie du nerf optique (plus de 50 %) [9,16,18,21,23,24]. Une atteinte des voies visuelles jusqu'au chiasma est également possible. Comme pour la moelle épinière, des lésions d'âge différent peuvent coexister y compris sur le nerf optique controlatéral.

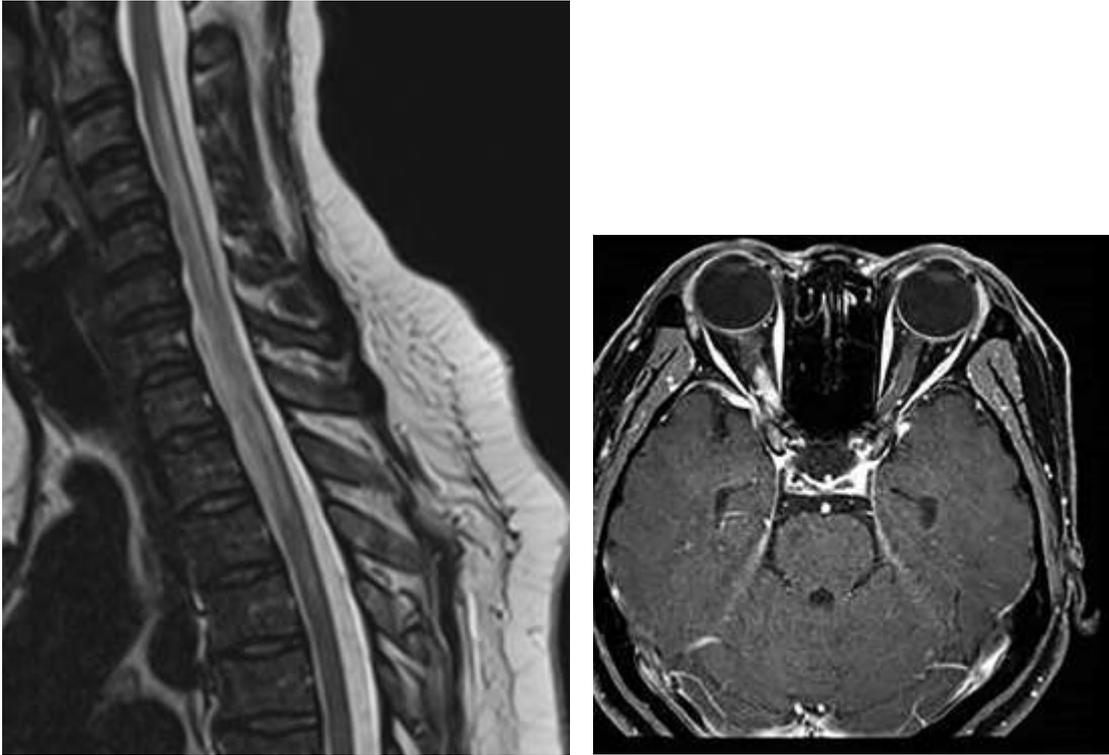


Figure 1 : À gauche myélite cervicale étendue sur une longueur de plus de 3 corps vertébraux (séquence T2). À droite NORB droite avec lésion en hypersignal rehaussée par gadolinium (séquence T1 après injection).

4. Description sérologique sur plasma

Les anticorps anti-aquaporine 4 (anti-AQP4) :

Le canal aquaporine 4 (AQP4) est le principal canal régulant l'homéostasie de l'eau dans le SNC, il joue aussi un rôle dans la cicatrisation gliale et la transduction du signal. Les canaux AQP4 sont des protéines transmembranaires permettant le passage de l'eau du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire. On retrouve ces canaux en nombre sur la membrane astrocytaire ainsi que sur les cellules endothéliales et épendymaires, en revanche ils sont absents des neurones et des oligodendrocytes. Ils sont les plus nombreux au niveau de l'extrémité de la membrane astrocytaire en contact avec la barrière hématoencéphalique ce qui explique leur rôle très important dans les échanges entre liquide céphalorachidien et plasma. Au niveau macro-anatomique ils sont ubiquitaires au sein du SNC, mais certaines zones en contiennent plus que d'autres (moelle épinière, nerfs optiques, zones péri-épendymaires, hypothalamus) [10,14,15,19]. Ceci explique que des publications récentes aient décrit la présence de lésions inflammatoires hémisphériques et du tronc cérébral au cours de neuromyérites optiques [21,22]. On retrouve ces canaux ailleurs dans l'organisme notamment dans les néphrons [1,2,10,12,13,26,27].

Au milieu des années 2000 des anticorps ont été isolés dans le sang de ces patients. Il s'agit d'immunoglobulines de type IgG dirigées contre certains types de canaux aquaporines (Aquaporines 4). En pratique courante, ils sont mis en évidence par immunofluorescence

indirecte même si d'autres techniques peuvent être utilisées. Ils sont identifiés pour la première fois en 2004 sous le nom de NMO IgG avant qu'en 2005 leur cible (canal AQP4) ne soit identifiée et le nom d'anticorps anti-aquaporine 4 donné.

Les anticorps anti myéline-oligo-dendrocyt (anti-MOG) :

Connu de longue date, un second autoanticorps est désormais relié au spectre de neuromyérite optique depuis 2012. Les oligodendrocytes des gaines de myéline présentent une glycoprotéine de surface dénommée *myelin oligodendrocyt glycoprotein* (MOG), qui est la cible d'autres autoanticorps dans les formes séropositives présentant des immunoglobulines IgG spécifiques de ces protéines. Ces protéines sont à la surface de la myéline et jouent plusieurs rôles : adhésions cellulaires, intégrité de la myéline et maturation des oligodendrocytes. Pour ces autoanticorps, la sensibilité (58-76 %) et la spécificité (85-99 %) sont variables en fonction des études [4,11,12,15,16,23,25,26,28,29].

Les patients anti-MOG positifs (MOG+) pourraient présenter un phénotype différent des patients anti-AQP4 positifs (AQP4+). Une étude n'a pas retrouvé de prédominance féminine dans le groupe MOG+ et les névrites optiques sembleraient plus fréquentes par rapport aux patients AQP4+ [21].

La recherche initiale de ces anticorps (anti-MOG ou anti-AQP4) est parfois négative et les prélèvements doivent être répétés surtout en cas de poussée où la sensibilité du test est alors plus importante [4,23,26,28].

Spectre NMO à anticorps négatifs :

La présence d'autoanticorps est un argument fort en faveur de la pathologie et fait partie des critères diagnostiques depuis 2006. La présence d'anticorps anti-AQP4 fait partie des critères de Wingerchuk [29] sans être un critère obligatoire (cf Figure 2). Ainsi on estime à environ 30 % le nombre de cas séronégatifs pour les 2 autoanticorps et qui répondent aux critères diagnostiques. On parle alors de spectre NMO à anticorps négatifs.

Les patients à autoanticorps négatifs n'ont pas été inclus dans notre étude car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion.

Anti-AQP4 positifs	Anti-AQP4 négatifs
Au moins 1 atteinte clinique caractéristique	Au moins 2 atteintes cliniques caractéristiques dont : - Au moins un épisode de NO, LETM ou Syndrome de l'area postrema - Dissémination dans l'espace (au moins 2 territoires caractéristiques) - Caractéristiques IRM remplies.
Test positif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection (cell-based assay fortement recommandée)	Test négatif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection ou test non disponible.
Exclusion des diagnostics différentiels	Exclusion des diagnostics différentiels.

Atteintes cliniques caractéristiques
<ol style="list-style-type: none"> 1. Névrite optique 2. Myélite aiguë 3. Syndrome de l'area postrema 4. Syndrome du tronc cérébral aigu. 5. Narcolepsie symptomatique ou syndrome diencephalique clinique. 6. Syndrome encéphalitique symptomatique

Figure 2 Critères de Wingerchuk 2015 [29]

5. Biologie du liquide céphalorachidien

L'examen du liquide céphalorachidien obtenu par ponction lombaire est effectué de manière systématique dans le cadre du bilan diagnostique initial. On retrouve des bandes oligoclonales dans seulement 15 à 30 % des cas, à la différence de la sclérose en plaques où elles sont fréquemment observées. L'hyperprotéinorachie est retrouvée dans 75 % des cas et peut être expliquée par l'état inflammatoire du tissu nerveux ; elle est non spécifique. On observe une hyper-cellularité dans le liquide céphalo-rachidien chez 14 à 79 % des patients selon les études ; la plupart du temps des lymphocytes sont majoritaires et plus rarement des formes panachées avec des polynucléaires neutrophiles sont observées [10,16]. Les patients MOG+ pourraient avoir moins de probabilité de présenter des bandes oligoclonales d'IgG que les patients AQP4+ [21]. L'examen du liquide céphalorachidien obtenu par la ponction lombaire est également important pour éliminer les diagnostics différentiels avec notamment la réalisation de PCR à la recherche d'ADN de germes infectieux (virus de l'herpès notamment).

6. Examen ophtalmologique

Du point de vue de l'ophtalmologiste, la neuromyéélite optique est un motif de consultation rare mais non exceptionnel. L'ophtalmologiste peut être amené à examiner ces patients dans deux contextes complètement différents.

6.1. *Patients atteints de neuromyéélite optique adressés à l'ophtalmologiste*

Les patients peuvent être déjà diagnostiqués et adressés pour une évaluation de l'atteinte ophtalmologique au cours de la maladie [15,27,30]. Le bilan chez ces malades comprend alors habituellement :

- l'évaluation de l'acuité visuelle en vision de loin par l'échelle Monoyer, et de près par l'échelle de Parinaud. Cette évaluation est effectuée après correction de toute amétropie ;

- un examen du fond d'œil pour examiner les nerfs optiques en appréciant notamment la pâleur et l'excavation, qui feront suspecter une atrophie optique qui peut être l'évolution des NORB ;

- une évaluation des réflexes photomoteurs directs et consensuels des deux yeux, à la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif, à effectuer avant dilatation ;

- un examen par tomographie à cohérence optique (OCT) pour évaluer le nombre de fibres nerveuses rétiniennes de chaque nerf optique et l'épaisseur maculaire totale [15,16,27,30,31]. Il permet de comptabiliser les fibres des nerfs optiques des patients par l'analyse du Retinal Nerve Fibre Layer (RNFL). En tomographie à cohérence optique, l'image reconstituée dépend de l'absorption et de la réflexion de la lumière utilisée par les tissus biologiques. La mesure des temps de propagation très rapides de la lumière (aller et retour) sur les distances micrométriques qui séparent les structures postérieures de l'œil est possible, et permet de différencier les différentes structures.

La mesure est quantitative et objective, donc essentielle pour le suivi des patients. L'OCT utilisée était le Spectralis (Heidelberg Engineering GmbH Inc®, Heidelberg, Germany) comportant un système d'eye tracker actif permettant une reproductibilité des données optimale avec une acquisition des données en temps réel. La résolution est de l'ordre de 4 µm à 8 µm selon les structures. La diminution de l'épaisseur maculaire totale est liée à une altération de la couche des fibres des cellules ganglionnaires, on retrouve également fréquemment la présence de microkystes œdémateux intra-rétiniens. Ces kystes accompagnent l'altération de la couche des cellules ganglionnaires et peuvent être observés quelle que soit la cause de l'atrophie.

Il s'agit d'un examen clef dans le suivi des patients, car il est plus sensible que le fond d'œil pour mettre en évidence une progression de l'atrophie optique au cours du temps. Dans

certains cas l'atrophie optique peut être infra-clinique et révélée uniquement par cet examen, les diagnostics différentiels doivent alors être écartés. La présence d'une atrophie du nerf optique induit une baisse d'acuité visuelle et une amputation du champ visuel. On peut également observer une augmentation de l'épaisseur des fibres du nerf optique qui est la conséquence de la présence d'un œdème papillaire.

Cet œdème peut accompagner les NORB à la phase aiguë et régresse au cours du temps, il peut laisser place à une atrophie du nerf optique [9,15,27,32]. L'augmentation de l'épaisseur du nerf optique au cours du suivi n'est pas normale et doit faire rechercher une inflammation de la tête du nerf optique par une IRM cérébro-orbitaire (annexe 1).

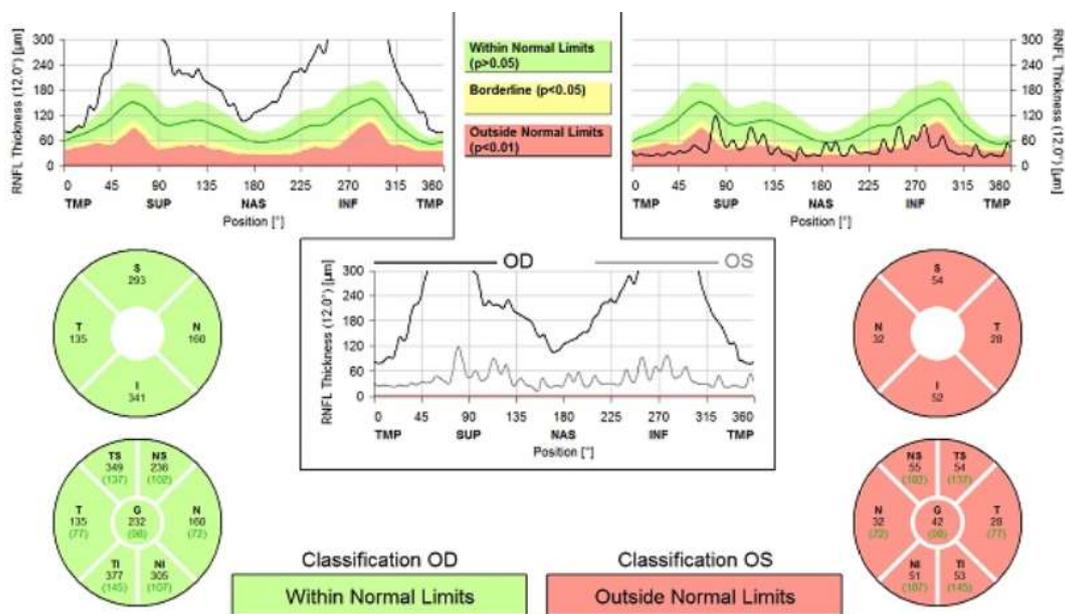


Figure 3 Présentation des résultats du RNFL par l'OCT (œil droit à gauche et œil gauche à droite)

La figure 3 montre l'exemple d'un RNFL d'un patient suivi dans le service. On observe que le RNFL est effondré dans tous les quadrants à gauche ce qui est secondaire à l'atrophie post NORB. La moyenne à gauche met en évidence une atrophie optique sévère. Cet examen a été réalisé car le patient se plaignait d'une baisse d'acuité visuelle droite récente, on peut observer que le RNFL est augmenté dans tous les quadrants ce qui se traduit par un RNFL moyen extrêmement élevé (232 µm). Ceci est expliqué par la présence d'un œdème papillaire qui augmente l'épaisseur en fibre de manière artificielle. À distance, et après résorption de l'œdème, il existe un risque élevé d'évolution vers l'atrophie. Le patient a bénéficié d'un traitement par bolus intraveineux de méthylprednisolone en urgence devant ce tableau de NORB aiguë droite, l'évolution est présentée en annexe 1.

Avant d'évoquer un œdème papillaire qui peut faire suspecter une poussée, il faut d'abord éliminer un « faux œdème papillaire » correspondant à la présence de drusen dans la tête du nerf optique et pouvant mimer un aspect d'œdème (Figure 4).

L'examen par autofluorescence du nerf optique permet de mettre en évidence des drusen calcifiés, il peut être effectué sur le même appareil que l'OCT.

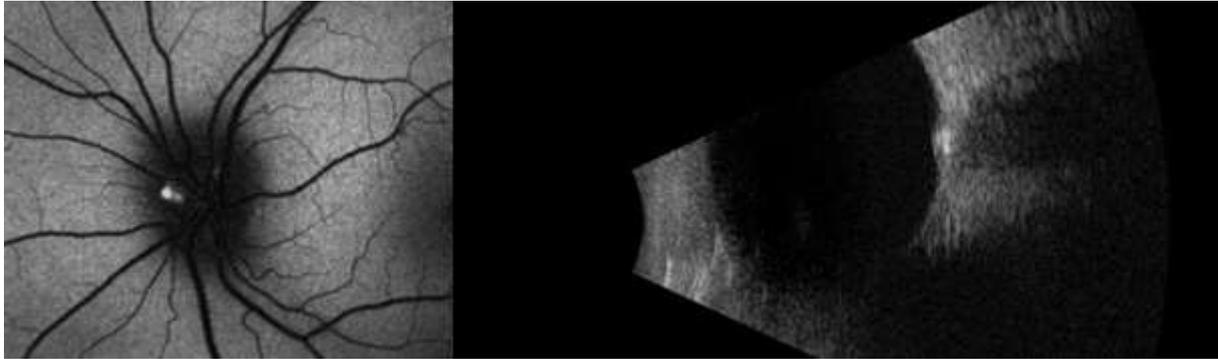


Figure 4 Drusen calcifiés de la tête du nerf optique gauche, également visibles sur l'échographie en mode B (hyperéchogénicité)

En cas de doute une angiographie à la fluorescéine peut être réalisée qui confirmera la présence de l'œdème (Figure 5).

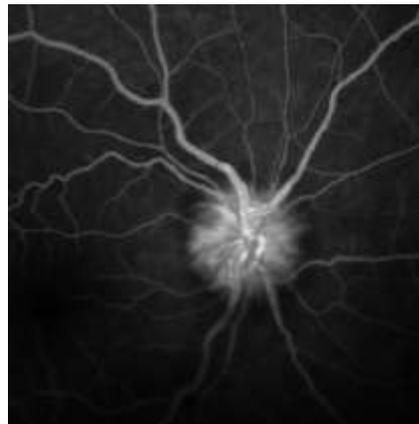


Figure 5 Œdème papillaire en angiographie à la fluorescéine au cours d'une NORB droite chez un patient atteint d'une neuromyéélite optique

En effet les drusen peuvent initialement être non calcifiés et invisibles aux examens, le diagnostic est alors difficile et repose sur un faisceau d'arguments cliniques et l'élimination des diagnostics différentiels.

- le bilan peut être complété par l'examen du champ visuel (statique ou dynamique). Le champ visuel dynamique ou de Goldman est habituellement intéressant en cas de névrite aiguë et permet de mettre en évidence un élargissement de la tâche aveugle ou un scotome cæcocentral. Ces signes évoquent fortement une atteinte du nerf optique.

Le champ visuel statique est intéressant à distance d'une poussée de névrite aiguë et permet de grader l'atteinte du champ visuel périphérique. En cas de névrite aiguë sévère ou

de récurrences multiples, des zones déficitaires peuvent être observées au sein du champ visuel périphérique et avoir des répercussions sur la qualité de vie des patients (figure 6).

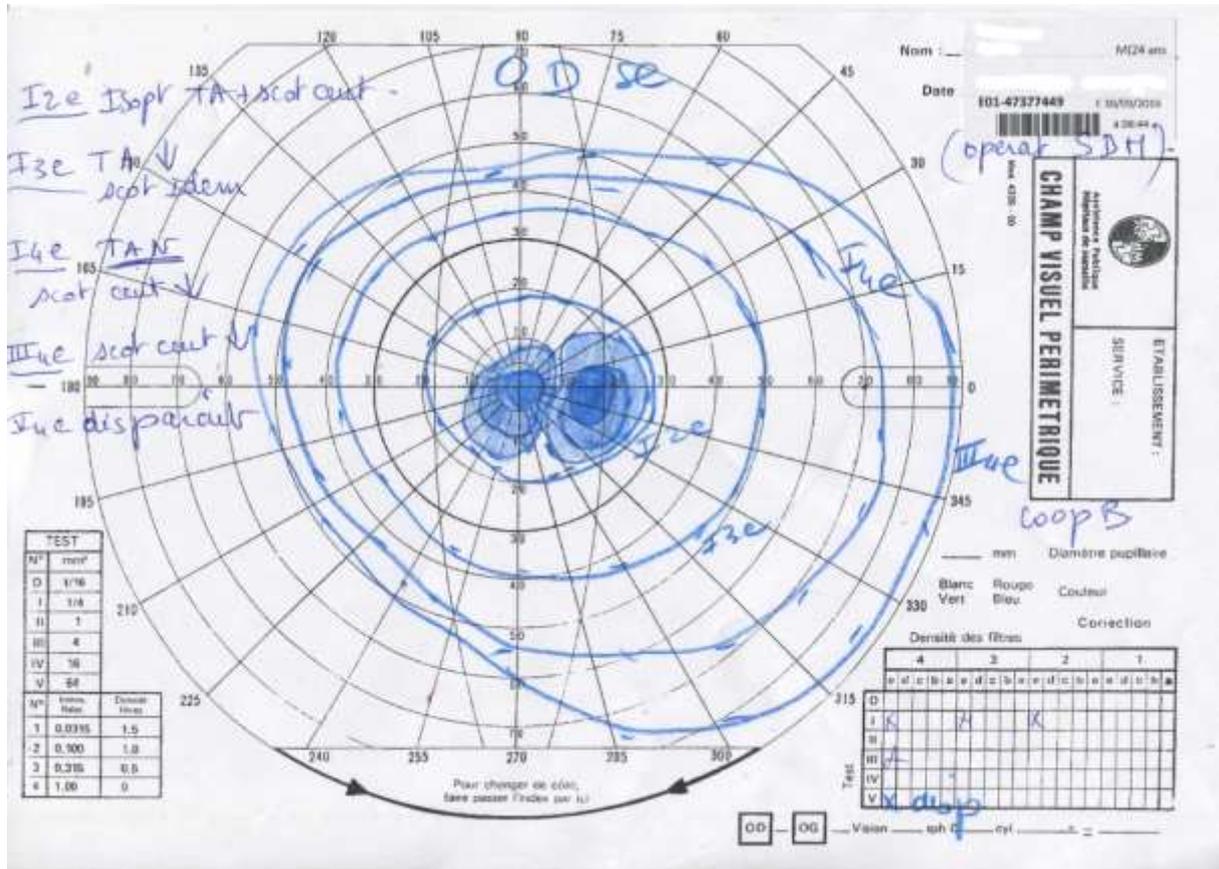


Figure 6 Scotome cæocentral droit et élargissement de la tâche aveugle au cours d'une NORB droite compliquant une neuromyéélite optique à AQP4

- l'examen peut être complété par des potentiels évoqués visuels en cas de doute diagnostique, ils permettent d'affirmer avec certitude une dysfonction sur la voie optique, sans toutefois pouvoir en préciser le niveau.

- l'examen de la vision des couleurs peut avoir un intérêt en cas de doute diagnostique. Une perturbation de l'examen est un argument en faveur d'une atteinte des voies visuelles mais non spécifique. Le classique axe rouge-vert peut être retrouvé mais n'est pas spécifique.

6.2. Patients consultant leur ophtalmologiste en urgence

Le patient peut également consulter en premier lieu son ophtalmologiste en raison d'une baisse d'acuité visuelle souvent associée à des douleurs, mais pas obligatoirement. Les

douleurs accompagnant les NORB sont rétro-orbitaires et doivent orienter vers la recherche de ce diagnostic.

L'absence d'antécédents particuliers est fréquente dans cette population jeune. Parfois un terrain auto-immun personnel ou familial est présent.

Dans ce cas l'examen ophtalmologique est habituellement normal hormis une baisse d'acuité visuelle, variable selon les cas. L'examen attentif des pupilles est primordial et doit être effectué avant toute dilatation, la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif du côté atteint doit être systématique. Sa présence permet de suspecter une atteinte sur la voie afférente. Mais il n'est pas spécifique et peut être observé en cas de pathologie rétinienne profonde associée (dégénérescence maculaire liée à l'âge avancée, glaucome agonique, atrophie maculaire avancée...). Son absence n'exclut pas le diagnostic notamment en cas de baisse d'acuité visuelle modérée. L'examen du segment antérieur est sans particularité chez ces patients, on ne retrouve notamment pas d'inflammation intraoculaire, la tension oculaire est normale.

L'examen du fond d'œil est essentiel et habituellement normal sauf en cas d'antécédents d'épisodes de névrites aiguës où peut être observée une atrophie. Dans 15 % des névrites optiques aiguës on peut observer un œdème papillaire, toutefois sa présence est aspécifique et doit faire rechercher des diagnostics différentiels (dont les papillites infectieuses en priorité) étant donné la contre-indication des bolus de corticoïdes dans certaines pathologies. Un champ visuel dynamique mettant en évidence un scotome cæcocentral est un argument important (mais d'autres types d'atteintes peuvent être observés). Des potentiels évoqués visuels pathologiques et une vision des couleurs perturbée sont des arguments supplémentaires pour poser le diagnostic de névrite aiguë optique rétrobulbaire. Une fois ce diagnostic confirmé et les éventuels diagnostics différentiels écartés, le patient doit être adressé en urgence dans un centre de référence afin qu'il bénéficie d'un bilan étiologique et d'un traitement.

L'angiographie à la fluorescéine n'est pas forcément nécessaire mais peut être utile pour éliminer des diagnostics différentiels notamment en cas d'œdème papillaire.

Une association à une vascularite est à rechercher systématiquement (fond d'œil et angiographie) lorsque la NORB est accompagnée d'un œdème papillaire.

7. Suivi des patients

L'examen ophtalmologique est un élément essentiel pour le suivi de ces patients, leur prise en charge se doit d'être pluridisciplinaire avec neurologues et médecins généralistes. Il a un triple intérêt : diagnostique, pronostique et thérapeutique (en cas de poussée). Il n'existe pas de recommandations officielles concernant le rythme à suivre mais une consultation semestrielle au cours des premières années semble pertinente. Le patient doit être sensibilisé et consulter en urgence en cas de baisse d'acuité visuelle.

8. Traitements

Il n'existe à ce jour pas de recommandations officielles concernant le traitement. De très nombreuses études montrent l'amélioration du pronostic par des traitements immunosuppresseurs [6,20,21,33]. Il faut distinguer le traitement de la crise aiguë ou poussée, myélite ou névrite optique, et le traitement de fond qui a pour but de prévenir les poussées.

Le traitement des poussées :

Il existe deux possibilités admises par les sociétés savantes pour traiter une poussée de neuromyérite optique. Comme dans la sclérose en plaque, on peut proposer un traitement par corticoïdes intraveineux à forte dose pendant 3 ou 5 jours selon les cas. La dose varie de 500 mg à 1 g par jour selon les habitudes des services, les patients, le type d'atteinte. Il existe une alternative avec les échanges plasmatiques, à raison d'une séance par jour et dont la durée dépend de l'évolution clinique. Le but est de filtrer le plasma pour retirer les autoanticorps responsables de la poussée. Ce traitement peut être utilisé en première intention ou en cas d'échec du traitement par corticoïdes intraveineux. Les patients peuvent développer des complications multiples au cours des plasmaphèreses et doivent être surveillés : infections, hémorragies, désordres ioniques. De même les corticothérapies à fortes doses s'accompagnent de nombreux effets secondaires qu'il est nécessaire de prévenir.

La récupération après traitement de la poussée est variable et des séquelles à distance peuvent persister chez ces patients [33]. À ce jour aucune cohorte prospective n'a comparé l'évolution sans et avec traitement de la poussée. Les sociétés savantes recommandent de traiter les poussées.

Le traitement de fond :

Il n'existe aucune recommandation à ce jour. Son introduction est laissée au choix du praticien et dépend de nombreux paramètres : âge du patient, comorbidités, antécédents, nombre de poussées.

Le traitement doit être immunosuppresseur et non immunomodulateur, aussi les habituels traitements de fond de première intention dans la sclérose en plaque ne sont pas utilisés (interférons, natalizumab, acétate de glatiramère...). Dans notre service la grande majorité des patients sont traités par un anticorps monoclonal de type rituximab intraveineux. Le traitement d'attaque comprend 2 cures de 1 g/jour à 15 jours d'intervalle puis 1 g tous les 6 mois en traitement d'entretien. En raison d'un risque allergique majoré lors des premières cures, des mesures adjuvantes avec notamment la prescription d'antihistaminiques et corticoïdes sont systématiques. En parallèle de l'administration du traitement une surveillance de la ré-ascension des lymphocytes B mémoires est effectuée tous les 3 mois. D'autres traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés : aziathioprine, mitoxantrone cyclophosphamide...

Ces traitements ont pour but de prévenir les poussées et de conserver la qualité de vie des patients.

9. Objectif de notre étude

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'atteinte ophtalmologique de patients traités pour une neuromyéélite optique MOG+ ou AQP4+ et de rechercher si l'atteinte était plus sévère dans l'un des deux groupes.

II. Matériel et méthode

1. Patients

Il s'agissait d'une étude multicentrique dans les CHU de Marseille Nord et Timone. Les patients étaient suivis conjointement dans les services d'Ophtalmologie et de Neurologie.

Le suivi de notre cohorte était prospectif. Nous avons procédé à l'inclusion des patients entre le 02 mai 2016 et le 31 décembre 2017.

Les critères d'inclusion étaient :

- Âge supérieur à 18 ans ;
- Présence d'une histoire clinique évocatrice de neuromyéélite optique (poussées à type de myélite et/ou de névrite optique) ;
- Présence de lésions radiologiques médullaires évocatrices ;
- Présence d'anticorps de type anti-MOG ou anti-AQP4 ;
- Un délai d'au moins 6 mois après la dernière poussée.

Les critères d'exclusion étaient :

- Doute diagnostique ;
- Absence d'autoanticorps spécifique ;
- Tout antécédent ophtalmologique considéré comme facteur de confusion (glaucome, traumatisme crânien, anisométrie >2 dioptries d'équivalent sphérique pouvant être responsable d'amblyopie, anomalies congénitales du nerf optique, myopie forte, décollement de rétine, occlusions vasculaires ophtalmologiques...).

Les données démographiques recueillies étaient l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la maladie depuis le diagnostic, le type de traitement reçu.

2. Analyse des fibres du nerf optique en OCT RNFL

Un même opérateur était chargé de récolter et d'analyser les données relevées par l'OCT lors de l'inclusion des patients au sein de la cohorte. Les patients déjà suivis au sein du centre ont tous été inclus lors du premier mois de l'étude (mai 2016). L'OCT analyse les fibres ganglionnaires contenues dans la tête du nerf optique dans 4 secteurs : temporal, nasal, inférieur et supérieur. Il effectue la moyenne pour obtenir le RNFL moyen.

Un calcul de la moyenne prenant en compte ces 4 paramètres permet d'obtenir le RNFL moyen. Une perte en fibres ou atrophie était considérée pour chaque patient pour un RNFL moyen inférieur ou égal à 90 μm (par rapport à la base de donnée de l'OCT spectralis). Le seuil d'atrophie optique sévère était défini par un RNFL < 75 μm et a fait l'objet d'une analyse particulière. Ce seuil signifie dans la majorité des cas qu'on retrouve une atteinte du champ visuel avec des répercussions sur la qualité de vie. Les mesures OCT n'étant plus fiables en dessous de 50 μm , cette valeur était utilisée comme seuil minimum. En effet, en cas de perte en fibres trop importante, les mesures sont prises à défaut et ne peuvent être utilisées ou risquent de sur ou sous-estimer le nombre réel de fibres ganglionnaires dans le nerf optique.

L'épaisseur des fibres nerveuses au niveau maculaire a aussi été relevée ; son analyse fera l'objet d'une autre publication.

3. Analyse de l'acuité visuelle

L'examen ophtalmologique comprenait aussi une évaluation de l'acuité visuelle de loin corrigée des 2 yeux par l'échelle de Monoyer convertie en logMar. La mesure de l'acuité visuelle était effectuée après correction optimale d'une éventuelle amétropie. Les conditions de mesures étaient standardisées avec une distance entre l'œil et l'écran de 5 mètres. Une acuité visuelle était considérée comme anormale si supérieure ou égale à 10/10^{ème}. Les mesures d'acuité visuelle étaient effectuées le même jour que l'OCT (lors de l'inclusion du patient).

4. Analyse des données

Les données étaient consignées puis analysées statistiquement à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 20. Les comparaisons de moyennes de variables quantitatives ont été analysées grâce au test de Mann-Whitney en raison d'écarts types élevés.

Compte tenu de la taille de l'échantillon, c'est le test non paramétrique de Mann-Whitney qui est utilisé pour comparer les deux groupes pour les variables quantitatives et le test exact de Fisher pour les pourcentages. Pour l'analyse des critères secondaires et la recherche de corrélation, nous avons utilisé la corrélation de Spearman (relation monotone).

III. Résultats

1. Effectif total

Quarante-trois patients (86 yeux) ont été inclus de façon prospective. 24 dans le groupe AQP4+ et 19 dans le groupe MOG+. Il s'agissait de patients déjà suivis dans le service pour une neuromyéélite optique (MOG+ ou AQP4+) ou de patients nouvellement diagnostiqués et débutant le suivi au sein de notre centre (Figure 7). Le recueil des données a été effectué dès leur inclusion dans l'étude.

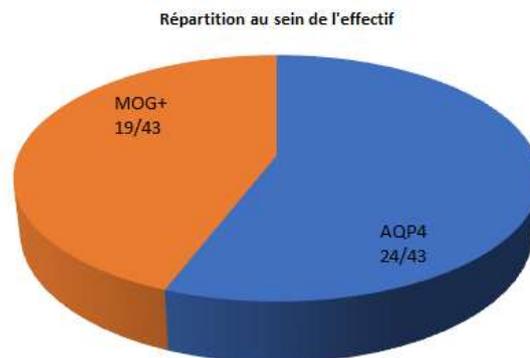


Figure 7 Répartition des patients selon le type d'autoanticorps au sein de l'effectif

2. Caractéristiques de la population

Sex ratio : On retrouvait comme dans la littérature une nette prédominance féminine (33/43 soit 76 % vs 10/43 soit 24 % d'hommes, $p=0,0131$). On retrouvait 2 hommes/24 (8 %) dans le groupe AQP4 et 8 hommes/19 (24 %) dans le groupe MOG+. Il existait une différence significative concernant le sex ratio entre les deux groupes ($p=0,0131$) avec un nombre d'hommes plus important dans le groupe MOG+.

Traitement de fond : 39 de nos 43 patients étaient traités par perfusion de rituximab intraveineux (1 g) à raison d'une cure tous les 6 mois après un traitement d'attaque. Un patient était traité par perfusion d'azathioprine et un patient était traité par perfusion de mitoxantrone selon des protocoles spécifiques, un patient était traité par corticoïdes per os en traitement de fond, et enfin un patient ne recevait pas de traitement de fond.

Âge des patients et durée d'évolution de la pathologie : l'analyse des caractéristiques démographiques des deux populations retrouvait que les patients du groupe AQP4+ étaient significativement plus âgés : $47,29 \pm 13,23$ ans versus $33,11 \pm 10,75$ ans ($p=0,0007$) que dans le groupe MOG+. Au sein du groupe AQP4+ l'écart type était de 13,23 et au sein du

groupe MOG+ 10,75. Le patient le plus jeune était âgé de 20 ans et le plus âgé de 62,5 ans. On retrouvait aussi que les patients du groupe AQP4+ étaient plus âgés que les patients du groupe MOG+ au moment du diagnostic (41,50 ans dans le groupe AQP4+ versus 29,18 ans dans le groupe MOG+ $p=0.0047$) (cf Tableau 1).

La durée d'évolution de la pathologie était légèrement plus longue dans le groupe AQP4+ (5,79 ans) versus MOG+ (4,08 ans) sans différence significative.

Mode d'entrée dans la maladie : 23 (53 %) patients ont eu pour poussée inaugurale une névrite optique (dont 5 qui avaient présenté une NORB bilatérale). 20 patients ont eu pour poussée inaugurale une myélite aiguë.

Tableau 1

	Groupe AQP4+	Groupe MOG+	p
Âge (années)	47,29	33,11	0,0007
Durée d'évolution de la pathologie depuis le diagnostic (ans)	5,79	4,08	0,179
Âge au diagnostic de la maladie	41,50	29,18	0,0047
Ratio Homme/Femmes	0,083	0,45	0,0131
Première poussée à type de NORB	12/24 (50 %)	11/22 (50 %)	0,457

3. Analyse de la couche des fibres du nerf optique en OCT RNFL

L'analyse des OCT RNFL mettait en évidence un amincissement de la couche des fibres optiques lors de l'inclusion ($RNFL \leq 90 \mu m$) pour 48 yeux/86 au sein de la cohorte (27 dans le groupe AQP4+ et 21 dans le groupe MOG+). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes $p=0,678$. L'analyse des moyennes des OCT RNFL des deux groupes ne retrouvait pas de différence significative entre les deux yeux (yeux droits (75,54 μm dans le groupe AQP4+ et 79,37 μm dans le groupe MOG+ $p=0,432$), yeux gauches (80,38 μm dans le groupe AQP4+ et 77,74 μm dans le groupe MOG+ $p=0,461$)) (cf Tableau 2).

Il n'existait pas de différence significative pour les moyennes OCT RNFL entre les groupes AQP4+ et MOG+.

Tableau 2

		Moyenne OCT RNFL	Ecart-type RNFL	p
OD	AQP4+	75,54	21,51	0,432
	MOG+	79,37	21,70	
OG	AQP4+	80,38	19,45	0,461
	MOG+	77,74	21,16	

Répartition des atteintes :

On retrouvait au sein du groupe AQP4+ 8 patients indemnes de toute atteinte, 5 présentaient une atteinte unilatérale et 11 étaient atteints aux 2 yeux.

Au sein du groupe MOG + on retrouvait 7 patients indemnes de toute atteinte, 3 présentaient une atteinte unilatérale et 9 étaient atteints aux 2 yeux (Tableau 3). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes.

Tableau 3

Patients	AQP4+	MOG+	p
Aucun œil atteint	8	7	0,653
1 œil atteint	5	3	0,542
2 yeux atteints	11	9	0,435
Total	24	19	0,259

4. Analyse de l'atrophie optique sévère (RNFL \leq 75 μ m)

Parmi les 48 yeux présentant un amincissement du RNFL, 36 présentaient une atrophie optique sévère (36/86) dont 20/48 (41 %) dans le groupe AQP4+ et 16/38 (42 %) dans le groupe MOG+ (p=0.578).

L'atrophie optique sévère était bilatérale chez 6 patients/24 du groupe AQP4+ et 6 patients/19 du groupe MOG+. Plus de 50 % des patients atteints de manière bilatérale souffrent d'atrophie optique sévère (6/11 dans le groupe AQP4+ et 6/9 dans le groupe MOG+, p=0.176). L'analyse entre les yeux droits et gauches ne retrouvait pas de différence significative (p=0.632).

5. Analyse de l'acuité visuelle moyenne au sein de l'effectif total

L'acuité visuelle moyenne de l'ensemble de la cohorte était de 0,16 LogMar \pm 0,27 (8/10^{ème}). On retrouvait une acuité visuelle moyenne d'environ de 0,165 LogMar \pm 0,31 (7/10^{ème}) parmi les yeux droits et de 0,095 LogMar \pm 0,22 (8/10^{ème}) parmi les yeux gauches. Il n'existait pas de différence significative entre les yeux droits et gauches, $p=0,758$.

L'analyse comparative de l'acuité visuelle moyenne entre les 2 groupes ne retrouvait pas de différence significative mais une tendance d'acuité visuelle moins bonne dans le groupe AQP4+ pour les yeux droits.

Pour les yeux droits : l'acuité visuelle moyenne était de 0,25 LogMar \pm 0,37 (5 à 6/10^{ème}) pour les AQP4+ et de 0,08 LogMar \pm 0,18 (8/10^{ème}) pour les MOG+ ($p=0,056$).

Pour les yeux gauches : l'acuité visuelle moyenne était de 0,13 LogMar \pm 0,26 (6 à 8/10^{ème}) pour les AQP4+ et de 0,06 LogMar \pm 0,16 (8 à 10/10^{ème}) pour les MOG+ ($p=0,2396$) (Tableau4).

Tableau 4

		Moyenne AV	AV (Monoyer)	Ecart-type AV	p
OD	AQP4+	0,25	6/10 ^{ème}	0,37	0,056
	MOG+	0,08	8/10 ^{ème}	0,18	
OG	AQP4+	0,13	8/10 ^{ème}	0,26	0,2396
	MOG+	0,06	8/10 ^{ème}	0,16	

6. Analyse de l'acuité visuelle moyenne au sein des yeux pathologiques AV < 0 LogMar (10/10^{ème})

L'analyse entre les yeux droits et gauches au sein des deux groupes AQP4+ et MOG+ ne retrouvait pas de différence significative. 31 yeux présentaient une atteinte de l'acuité visuelle. Au sein de ce groupe l'acuité visuelle moyenne était de 0,37 LogMar \pm 0,26 (entre 4 et 5/10^{ème}).

Au sein du groupe AQP4+ l'acuité visuelle moyenne des yeux atteints était de 0,35 LogMar \pm 0,29 (entre 4 et 5/10^{ème}). On retrouvait 0,45 LogMar \pm 0,40 (entre 3 et 4/10^{ème}) pour les yeux droits, et 0,24 LogMar \pm 0,31 (5/10^{ème}) pour les yeux gauches ($p=0,556$). 8 patients présentaient une baisse d'acuité visuelle bilatérale.

Au sein du groupe MOG+ l'acuité visuelle des yeux atteints était de 0,21 LogMar \pm 0,16 (6,3/10^{ème}). On retrouvait 0,23 LogMar \pm 0,27 (6,3/10^{ème}) pour les yeux droits et 0,18 LogMar \pm 0,26 (5/10^{ème}) pour les yeux gauches ($p=0,348$). 2 patients présentaient une atteinte bilatérale.

Lorsque l'on comparait les yeux droits entre eux on observait une tendance à une acuité visuelle moins bonne dans le groupe AQP4+ avec une acuité visuelle de 0,45 LogMar \pm 0,40 (3 à 4/10^{ème}), que dans le groupe MOG+ avec une acuité visuelle de 0,23 LogMar \pm 0,27 (6,3/10^{ème}) $p=0,0574$.

Cette tendance n'est pas retrouvée dans le groupe des yeux gauches avec dans le groupe AQP4+ avec une acuité visuelle de 0,24 LogMar \pm 0,31 (5/10^{ème}), et dans le groupe MOG+ acuité visuelle de 0,18 LogMar \pm 0,26 (5/10^{ème}) $p=0,1753$ (Tableau 5).

Tableau 5

		Moyenne AV	AV (Monoyer)	Ecart-type AV	p
OD	AQP4+	0,45	3 à 4/10 ^{ème}	0,40	0,0574
	MOG+	0,23	6,3/10 ^{ème}	0,27	
OG	AQP4+	0,24	5/10 ^{ème}	0,31	0,1753
	MOG+	0,18	5/10 ^{ème}	0,26	

7. Analyse des critères secondaires

Âge

Concernant l'âge des patients au moment de l'inclusion, il existait une association significative entre l'âge élevé et l'acuité visuelle diminuée. En revanche aucune corrélation n'était retrouvée entre l'âge élevé et le RNFL altéré (tableau 6).

Tableau 6

	rho	p (value)
RNFL OD	0,30	0,0544
RNFL OG	0,17	0,2717
RNFL Moyen	0,25	0,1014
AV OD	0,38	0,0128
AV OG	0,35	0,0223
AV Moyenne	0,38	0,0112

Âge de début de la maladie :

L'âge élevé au moment du diagnostic de la pathologie était associé significativement à une acuité visuelle moins bonne mais pas à un RNFL inférieur (*tableau 7*).

Tableau 7

	rho	p value
RNFL OD	0,21	0,1766
RNFL OG	0,14	0,3763
RNFL Moyen	0,19	0,2187
AV OD	0,32	0,0376
AV OG	0,32	0,0395
AV Moyenne	0,32	0,0337

Durée de la maladie :

En revanche, on ne retrouvait aucune association entre les paramètres étudiés (RNFL et acuité visuelle) et la durée de la maladie (*tableau 8*).

Tableau 8

	rho	p value
RNFL_Dt	0,13	0,4009
RNFL_G	0,15	0,3296
RNFL_moy	0,02	0,9185
AV_D	0,14	0,3810
AV_G	0,02	0,8963
AV_moy	0,11	0,4635

IV. Discussion

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'atteinte ophtalmologique de patients diagnostiqués et traités pour une neuromyéélite optique à anti-MOG (MOG+) ou anti-AQP4 (AQP4+). L'objectif secondaire était de rechercher une atteinte ophtalmologique plus sévère dans l'un des deux groupes et d'éventuelles corrélations entre atteinte ophtalmologique et caractéristiques de la population. Les neuromyéélites optiques peuvent être particulièrement sévères et altérer la qualité de vie des patients. En cas d'atrophie optique sévère l'acuité visuelle peut être abaissée et les atteintes du champ visuel contre-indiquer la conduite automobile par exemple. De même les séquelles de poussées médullaires peuvent former une autre source de handicap et de perte d'autonomie : paraplégie, paraparésie, tétraplégie, tétraparésie, troubles vésico-sphinctériens. S'agissant dans la plupart des cas de patients jeunes et actifs les répercussions médico-économiques peuvent être importantes.

1. Population

L'analyse des caractéristiques démographiques des deux populations retrouvait que les patients du groupe AQP4+ étaient significativement plus âgés (47,29 ans versus 33,11 ans $p=0.0007$) que ceux du groupe MOG+.

On retrouvait également que les patients du groupe AQP4+ étaient plus âgés que les patients du groupe MOG+ au moment du diagnostic (41,50 ans dans le groupe AQP4+ versus 29,18 ans dans le groupe MOG+ $p=0.047$). Il s'agit d'une des limites de l'étude car il existe une perte physiologique en fibres au cours du temps indépendamment de la pathologie [34]. Toutefois cette limite est peu importante en raison de la perte limitée à cet âge et de la faible différence d'âge entre les deux groupes (14 ans) [34]. Une perte en fibres ne peut être imputée à la différence d'âge. On pourrait penser qu'il est logique que les patients AQP4+ soient plus âgés car ces anticorps sont dosés en clinique courante depuis une dizaine d'années contrairement aux MOG, qui ne sont dosés que depuis moins de 5 ans. Cette hypothèse est invalidée par la durée de la maladie qui n'était pas significativement différente entre les deux groupes (5,79 ans pour les AQP4 versus 4,08 ans $p=0,179$), en effet on aurait pu penser qu'étant plus âgés ils seraient suivis depuis plus longtemps. Cette différence n'est pas retrouvée au sein des grandes études de la littérature [19,36,37].

La très nette prédominance féminine au sein de l'échantillon correspond à ce qu'on retrouve dans la littérature, y compris le fait que le sex ratio soit plus partagé chez les patients MOG+. Une étude espagnole dont l'échantillon MOG+ était composé de 50 % de femmes confirme

cela [11]. Ou une étude anglaise de 2014 dans laquelle les femmes ne représentaient que 44 % de l'échantillon MOG (9 patients) [18].

La plupart de nos patients étaient traités par perfusion de rituximab selon un protocole spécifique. Comme décrit plus haut, aucune recommandation officielle n'existe pour le traitement de fond de ces patients, même si les sociétés savantes préconisent l'utilisation de traitements immunosuppresseurs et non immunomodulateurs. Ce traitement fait consensus au sein de notre centre de référence et les patients font l'objet d'un suivi clinique, biologique, radiologique régulier. À ce jour, aucune complication majeure de type sepsis sévère, pathologie cardiovasculaire, néoplasie n'a été décrite dans notre population. En revanche des événements infectieux mineurs comme des récurrences herpétiques et des infections urinaires (notamment en cas de troubles vésico-sphinctériens associés) ont été observés sans être comptabilisés. L'objectif de l'étude n'était pas d'évaluer l'efficacité de ce traitement en raison d'un design non compatible avec ce genre d'analyse. Il nous a cependant semblé nécessaire d'évoquer les traitements reçus par nos patients.

2. Analyse des nerfs optiques

Dans presque 2/3 des cas on retrouvait un RNFL altéré traduisant une atteinte structurelle chez ces patients. 15 patients/43 (34 %) présentaient un RNFL considéré comme normal. Le choix d'un seuil relativement haut pour définir la normalité a été effectué après une analyse attentive de la littérature. En effet ce choix a été guidé par la nécessité d'avoir une forte sensibilité de l'examen OCT RNFL et de ne pas méconnaître une éventuelle atteinte ophtalmologique. Le choix du seuil sera toujours discutable mais avoir une forte sensibilité au sein de l'étude nous a paru être le critère le plus important.

L'analyse OCT en RNFL ne montrait pas de différence significative entre les groupes AQP4+ et MOG+ mais des moyennes inférieures à celles de la population générale du même âge conformément à ce qui est retrouvé dans la littérature [11,19,27,30,31,35,36]. En effet le RNFL moyen dans une population de même âge non pathologique et de même ethnie est d'environ 100 µm [34].

Près de 20/43 patients (47 %) souffraient d'une atteinte bilatérale, qui est habituelle dans cette pathologie et bien décrite dans la littérature [11,19,27,30,31,35,36].

Dans notre étude on retrouvait que dans ces cas l'atteinte était sévère dans plus de la moitié des cas (6/11 dans le groupe AQP4+ et 6/9 dans le groupe MOG+). Ces patients étant jeunes et actifs, la perte d'autonomie comme par exemple l'impossibilité de conduire peut être extrêmement invalidante et les conséquences économiques importantes.

Une atteinte structurelle (perte en fibres) s'explique par une dégénérescence des axones

secondaire à l'atteinte inflammatoire démyélinisante. Les lésions de la gaine de myéline induites par les anticorps anti-aquaporines 4 montrent notamment l'activation locale de la cascade du complément menant à la mort cellulaire des astrocytes. Les anticorps anti-MOG semblent eux aussi entraîner l'activation du complément sur des modèles in vitro et sont sources de lésions démyélinisantes sur modèles animaux. La différence majeure entre les deux atteintes réside dans le fait que pour les AQP4+, il s'agit d'une astrocytopathie contrairement aux MOG+ [37]. Cette destruction affecte les fibres maculaires sur l'ensemble de leur longueur, ce qui peut expliquer chez ces patients une épaisseur maculaire diminuée [19]. L'OCT est la méthode de choix pour évaluer ce paramètre [30,31]. Cet examen permet une évaluation objective et un suivi dans le temps. La présence d'une dégradation de l'OCT RNFL au cours du temps permet de suspecter un contrôle non optimal de la pathologie et peut amener à guider les choix thérapeutiques pour ces patients. À ce jour, le suivi ophtalmologique de ces patients doit être régulier et comporter une analyse de la densité de fibres papillaires en OCT. Cet outil permet le suivi objectif avec pour principale limite l'impossibilité de relever des mesures fiables en dessous d'un certain seuil. En effet en cas d'atrophie avec un RNFL < 50 µm l'outil n'est plus capable de différencier les fibres résiduelles de la lame criblée qui est la structure sous-jacente.

Ces pertes en fibres optiques ne sont pas étonnantes en raison de la sévérité de cette pathologie. La récupération après poussée est incertaine malgré un traitement bien conduit [11,32,37,38]. Au cours du temps la dégradation peut survenir en raison d'une succession de poussées ou accompagner de rares formes dites progressives. Ces formes ne sont pas associées à des poussées aiguës classiques mais sont caractérisées par une progression des déficits cliniques et des images radiologiques. On pourrait également observer une perte en fibres sur l'OCT RNFL en l'absence de poussée clairement identifiée ; ceci est bien décrit dans la littérature [11,19,27].

On retrouve très peu d'études dans la littérature ayant comparé l'atteinte RNFL entre les patients MOG+ et AQP4+. Dans une étude allemande de 2017 on ne retrouvait pas non plus de différence significative concernant l'analyse des fibres optiques en OCT RNFL entre ces 2 groupes mais les effectifs étaient faibles (20 patients dans le groupe AQP4 et seulement 7 dans le groupe MOG) [19]. Dans l'étude internationale de Pache et al de 2016, 32 patients ont été inclus, 16 dans chaque groupe, et comme dans notre étude, le RNFL était altéré dans les deux groupes sans différence significative [36]. Une étude japonaise de 2015 retrouvait quant à elle un RNFL significativement diminué dans le groupe AQP4+ versus MOG+ (90 µm versus 74 µm sur un OCT différent du nôtre) pour un échantillon de 19 patients MOG+ et 9 patients AQP4+ [37].

Les résultats sont donc débattus et à ce jour, il n'existe pas d'arguments pour affirmer que l'un de ces groupes est plus à risque de présenter une atrophie optique.

3. Analyse de l'acuité visuelle

L'acuité visuelle moyenne de l'ensemble de la cohorte était de 0,16 LogMar \pm 0,27 (6 à 8/10^{ème}). On retrouvait une acuité visuelle moyenne de 0,165 LogMar \pm 0,31 (6 à 8/10^{ème}) pour les yeux droits et de 0,095 LogMar \pm 0,22 (8/10^{ème}) pour les yeux gauches. 21 patients (48 % de l'effectif) avaient au moins un œil atteint, et 10 d'entre eux souffraient d'une atteinte bilatérale. Parmi les yeux atteints, l'acuité visuelle moyenne des 2 yeux était de 0,37 LogMar \pm 0,26 (4 à 5/10^{ème}).

On ne retrouvait pas de différence significative mais une tendance d'acuité visuelle moins bonne pour les yeux droits dans le groupe AQP4+ versus MOG+, l'acuité visuelle moyenne des yeux droits était de 0,25 LogMar \pm 0,37 (5 à 6/10^{ème}) pour les AQP4+ et de 0,08 LogMar \pm 0,18 (8/10^{ème}) pour les MOG+ (p=0.056). Cette tendance était également observée quand on se limitait aux yeux atteints avec dans le groupe AQP4+ une acuité visuelle de 0,45 LogMar \pm 0,40 (3 à 4/10^{ème}) et dans le groupe MOG+ acuité visuelle de 0,23 LogMar \pm 0,27 (6,3/10^{ème}) p=0.0574.

La tendance observée pour l'acuité visuelle moins bonne des patients AQP4+ est retrouvée dans de nombreuses études [11,24,35,37,38]. Cette atteinte plus sévère chez les patients AQP4+ pourrait s'expliquer par une fréquence plus élevée des névrites optiques rétrobulbaires. D'autres études ont mis en évidence une atteinte plus sévère dans le cas de patients AQP4+. Les séquelles pourraient être plus sévères en raison d'un nombre de névrites plus important et une récupération moins bonne après traitement des poussées [11,24,35,37,38].

Plusieurs études présentent des résultats contradictoires notamment l'absence de différences significatives entre les groupes AQP4+ et MOG+ [36,39,40].

4. Limites et biais

4.1. *Différences entre les deux groupes*

Comme déjà discuté, il existait deux différences significatives entre nos deux groupes AQP4+ et MOG+. L'âge plus élevé dans le groupe AQP4+ au moment du diagnostic laisse penser à un diagnostic de la pathologie plus tardif et un retard de traitement par rapport au groupe MOG+. L'hypothèse la plus probable pour expliquer la tendance observée pour l'acuité visuelle moins bonne du groupe AQP4+ serait un retard de diagnostic. Dans ce cas,

les patients pourraient souffrir d'un plus grand nombre de poussées à type de NORB. Il existe au cours de la vie une perte en fibres traduisant la dégénérescence physiologique des cellules ganglionnaires. Dans notre étude on ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes. Une des limites de notre étude était le faible effectif qui explique la faible puissance statistique et l'absence de résultats significatifs. Les neuromyéélites optiques sont rares et représentent seulement 1 % des pathologies inflammatoires du système nerveux central. Cette très faible prévalence explique la difficulté d'inclure des patients et l'effectif relativement faible de notre étude. On retrouvait également un sex ratio différent entre les deux groupes avec une proportion d'hommes beaucoup plus importante dans le groupe MOG+. Il n'existe à ce jour à notre connaissance pas d'explication concernant cette différence entre les deux groupes qui est également retrouvée dans la littérature de manière récurrente.

4.2. Limites de l'analyse en RNFL

L'analyse du RNFL était réduite au RNFL moyen qui ne prend pas en compte certaines pertes en fibres localisées. Toutefois ces mesures étaient assujetties à de nombreux biais ; il nous a semblé plus intéressant de ne prendre en compte que le RNFL moyen afin de nous assurer d'une atrophie optique réelle. En effet au sein de la population générale, il peut exister des zones d'atrophie sectorielle sans cause retrouvée, avec des patients strictement asymptomatiques. Il pourrait être intéressant d'analyser les mesures des 4 quadrants nasal, temporal, supérieur et inférieur et de rechercher une atteinte prédominante sur l'un des quadrants. L'étude de Pache et al a procédé à un relevé des 4 quadrants (nasal, temporal, supérieur et inférieur) sans retrouver de zones d'atrophie de prédilection dans aucun des deux groupes (AQP4+ et MOG+) [36]. À ce jour le suivi de notre cohorte se poursuit, les relevés d'analyse du RNFL sont effectués sur les 4 quadrants.

Le choix du seuil de 90 μm est également critiquable, car il est possible que nous ayons sous-estimé des atteintes très précoces, en effet il existe une variabilité interindividuelle importante et nous ne disposons pas des épaisseurs RNFL moyennes avant la déclaration de la pathologie chez les patients. Nous avons considéré comme normalité 100 μm pour parler de RNFL normal conformément aux données de la littérature validées. L'intervalle de 10 μm entre 90 et 100 μm que nous avons considéré comme normal ne l'est pas forcément pour tous les patients. Ce biais était toutefois limité par l'analyse bilatérale et comparative de la symétrie entre les 2 yeux, une asymétrie importante ($> 10 \mu\text{m}$ entre les 2 yeux) permettait de suspecter une atrophie optique pour le nerf optique le moins épais. Nous n'avons rencontré ce cas de figure pour aucun des 43 patients. A contrario le choix du seuil de 90 μm peut également nous avoir fait surestimer l'atteinte en considérant des patients comme

atteints, alors qu'ils présentaient un déficit en fibres congénital non lié à la déclaration de la neuromyéélite optique. Dans notre étude, un seul patient pourrait correspondre à ce profil. Il s'agit d'un homme de 41 ans du groupe AQP4+ présentant un RNFL aux 2 yeux d'une épaisseur de 84 μm et qui n'avait pas d'antécédent de NORB.

4.3. Atteinte du champ visuel

Le but de la prise en charge de ces patients est la préservation de la fonction visuelle et de la qualité de vie. L'examen du champ visuel (ou périmétrie) permet une mesure de la sensibilité lumineuse différentielle, ou la capacité du sujet à distinguer un stimulus d'une certaine luminosité sur un fond lumineux. Le but de cette étude était d'évaluer l'atteinte ophtalmologique chez les patients atteints de neuromyéélites optiques. En l'occurrence notre étude s'est intéressée à la double atteinte fonctionnelle (acuité visuelle) et structurelle (atteinte anatomique du nerf optique). Cette évaluation est incomplète car l'atteinte ophtalmologique d'un patient ne peut être réduite à seulement 2 paramètres aussi importants soient-ils. Nous n'avons pas pu étudier les atteintes du champ visuel de ces patients, la description de ces atteintes fera l'objet d'une autre publication. En cas d'atrophie importante, il est primordial de quantifier l'atteinte du champ visuel, car peuvent en découler des conséquences pour les patients : notamment une éventuelle contre-indication à la conduite automobile. Au cours des atrophies post-NORB tous les types d'atteintes du champ visuel ont été décrits sans atteinte préférentielle. L'atteinte du champ visuel doit être évaluée à distance de toute poussée car la NORB aiguë est accompagnée dans la majorité des cas d'un scotome cæcocentral qui peut être majeur. Dans certains cas on peut également retrouver seulement un élargissement de la tâche aveugle. L'évaluation d'une atrophie et des défauts du champ visuel qui l'accompagnent ne peut donc être faite en cas de NORB aiguë. Après l'acuité visuelle et l'atrophie optique, l'analyse du champ visuel est primordiale pour ces patients et doit être répétée dans le temps au cours du suivi.

V. Conclusion

Notre étude a permis de mettre en évidence au sein de cette population de neuromyélie optique une atteinte ophtalmologique à type d'atrophie du nerf optique dans plus de la moitié des cas (48 yeux/86). Cette atrophie est considérée comme sévère pour 36 yeux/86. Ces résultats sont concordants avec la littérature et permettent de confirmer une atteinte ophtalmologique fréquente et souvent sévère chez ces patients. La répercussion sur l'acuité visuelle est variable selon les cas. L'acuité visuelle moyenne de toute la population était de $0,16 \text{ LogMar} \pm 0,27$ (8/10^{ème}) ce qui est compatible avec la majeure partie des activités de la vie quotidienne. En revanche lorsqu'on se limite aux yeux atteints l'acuité visuelle moyenne n'était que de $0,37 \text{ LogMar} \pm 0,26$ (5/10^{ème}) avec potentiellement des conséquences comme l'interdiction de la conduite automobile dans certains cas. La forte prévalence de NORB est la principale hypothèse pour expliquer cette atteinte atrophique du nerf optique. D'autant plus que dans cette population la prévalence de NORB bilatérale est plus importante que dans d'autres atteintes inflammatoires du système nerveux central comme la sclérose en plaques. Les résultats de notre étude sont concordants avec le reste de la littérature sur le sujet.

En effet aucune différence significative entre les deux groupes AQP4+ et MOG+ pour le RNFL moyen n'a été retrouvée. On ne retrouvait pas non plus de différence significative pour l'acuité visuelle entre les deux groupes. Mais une tendance à une acuité moins bonne dans le groupe AQP4+, et uniquement pour les yeux droits, a été observée.

Ces résultats sont à confirmer sur une cohorte de plus forte puissance statistique.

Les patients souffrant de neuromyélie optique peuvent être rapidement atteints de manière sévère. Ils doivent être informés et sensibilisés sur les signes devant les amener à consulter en urgence un ophtalmologiste : toute baisse d'acuité visuelle associée ou non à des douleurs rétro-orbitaires.

VI. Références bibliographiques

1. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Feb;2(1):e62.
2. Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T, Blanco Y, et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler*. 2015 Jun;21(7):866–74.
3. Kim S-M, Woodhall MR, Kim J-S, Kim S-J, Park KS, Vincent A, et al. Antibodies to MOG in adults with inflammatory demyelinating disease of the CNS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Dec;2(6):e163.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 Dec 11–17;364(9451):2106–12.
5. Papais-Alvarenga RM, Vasconcelos CCF, Carra A, de Castillo IS, et al. Central Nervous System Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders in South Americans: A Descriptive, Multicenter, Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0127757.
6. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 27;13(1):280.
7. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1084–8.
8. Reindl M, Rostasy K. MOG antibody-associated diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Feb;2(1):e60.
9. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 Jan 19;9:14.
10. Saadoun S, Waters P, Owens GP, Bennett JL, Vincent A, Papadopoulos MC. Neuromyelitis optica MOG-IgG causes reversible lesions in mouse brain. *Acta Neuropathol Commun*. 2014 Mar 31;2:35.

11. Martinez-Hernandez E, Sepulveda M, Rostásy K, Höftberger R, Graus F, et al. Antibodies to aquaporin 4, myelin-oligodendrocyte glycoprotein, and the glycine receptor $\alpha 1$ subunit in patients with isolated optic neuritis. *JAMA Neurol.* 2015 Feb;72(2):187–93.
12. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain.* 2002 Jul;125(Pt 7):1450–61.
13. Mader S, Gredler V, Schanda K, Rostasy K, Dujmovic I, Pfaller K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation.* 2011 Dec 28;8:184.
14. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, Pitarokoili K, Borisow N, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation.* 2016 Nov 1;13(1):281.
15. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2015 May;21(6):678–88.
16. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin Exp Immunol.* 2014 May;176(2):149–64.
17. Chalmoukou K, Alexopoulos H, Akrivou S, Stathopoulos P, Reindl M, Dalakas MC. Anti-MOG antibodies are frequently associated with steroid-sensitive recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015 Aug;2(4):e131.
18. Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, Parratt JDE, Barnett M, Gatt PN, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2014 Dec;1(4):e40.
19. Schmidt F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Oertel FC, Pache F, Weinhold M, et al. Severe structural and functional visual system damage leads to profound loss of vision-related quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2017 Jan;11:45–50.
20. Flanagan EP, Weinshenker BG, Krecke KN, Lennon VA, Lucchinetti CF, McKeon A, et al. Short myelitis lesions in aquaporin-4-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *JAMA Neurol.* 2015 Jan;72(1):81–7.

21. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 Jul 14;85(2):177–89.
22. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):805–15.
23. Jarius S, Wildemann B. Aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG) as a serological marker of neuromyelitis optica: a critical review of the literature. *Brain Pathol*. 2013 Nov;23(6):661–83.
24. Akaishi T, Sato DK, Nakashima I, Takeshita T, Takahashi T, Doi H, et al. MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2016 Apr;87(4):446–8.
25. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis Spectrum Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):663–79.
26. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 Aug 15;202(4):473–7.
27. Sotirchos ES, Saidha S, Byraiah G, Mealy MA, Ibrahim MA, Sepah YJ, et al. In vivo identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013 Apr 9;80(15):1406–14.
28. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 26;13(1):279.
29. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015 Jul 14;85(2):177-89.
30. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, et al. Optical Coherence Tomography Reveals Distinct Patterns of Retinal Damage in Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66151.
31. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology*. 2009 Jul 28;73(4):302–8.

32. Galetta SL, Villoslada P, Levin N, Shindler K, Ishikawa H, Parr E, et al. Acute optic neuritis: Unmet clinical needs and model for new therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Aug;2(4):e135.
33. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol*. 2014 Jan;261(1):1–16.
34. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* [Internet]. 2007 Jun
35. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474–81.
36. Pache F, Zimmermann H, Mikolajczak J, Schumacher S, Lacheta A, Oertel FC, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 4: Afferent visual system damage after optic neuritis in MOG-IgG-seropositive versus AQP4-IgG-seropositive patients. *J Neuroinflammation*. 2016 Nov 1;13(1):282.
37. Ikeda K, Kiyota N, Kuroda H, Sato DK, Nishiyama S, Takahashi T, et al. Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody. *Mult Scler*. 2015 Apr;21(5):656–9.
38. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):276–83.
39. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoili K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016 Sep 27;13(1):280.
40. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Fontaine B, Blanc F, et al. Long-term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology*. 2010 Sep 21;75(12):1084–8.

VII. Abréviations

AQP4 : aquaporine 4

AQP4+ : patients présentant une sérologie positive aux anticorps anti-aquaporines 4

DPAR : déficit pupillaire afférent relatif

IRM : imagerie par résonance magnétique

MOG : myéline-oligo-dendrocyte

MOG+ : patients présentant une sérologie positive aux anticorps anti-MOG

NORB : névrite optique rétrobulbaire

OCT : tomographie à cohérence optique

RNFL : Retinal Nerve Fibre Layer

SNC : système nerveux central

VIII. Annexe 1

À travers l'histoire clinique d'un patient, l'annexe 1 présente un exemple des complications ophtalmologiques typiques de neuromyéélite optique.

Il s'agit d'un patient de 32 ans (au moment du diagnostic initial) atteint d'une neuromyéélite optique MOG+. Le patient présente en juillet 2017 un tableau de myélite aiguë résolutive après une cure de 3 g de méthylprednisolone intraveineuse sur 3 jours. À la suite du bilan, des anticorps anti-MOG sont retrouvés dans le sang du patient. Le diagnostic de neuromyéélite optique est posé, et un traitement de fond par rituximab débuté. L'examen ophtalmologique initial est normal (acuité visuelle 10/10^{ème} aux 2 yeux et pas d'atrophie optique). En octobre 2017, il présente une baisse d'acuité visuelle gauche brutale (1/10^{ème} à gauche) avec un signe de Marcus Gunn positif, le reste de l'examen ophtalmologique est normal. L'OCT RNFL (Figure 9) réalisé pour la première fois dans notre service est normal. L'IRM cérébro-orbitaire réalisée en urgence retrouve une NORB gauche. Le patient bénéficie à nouveau d'un traitement par corticothérapie intraveineuse en urgence.

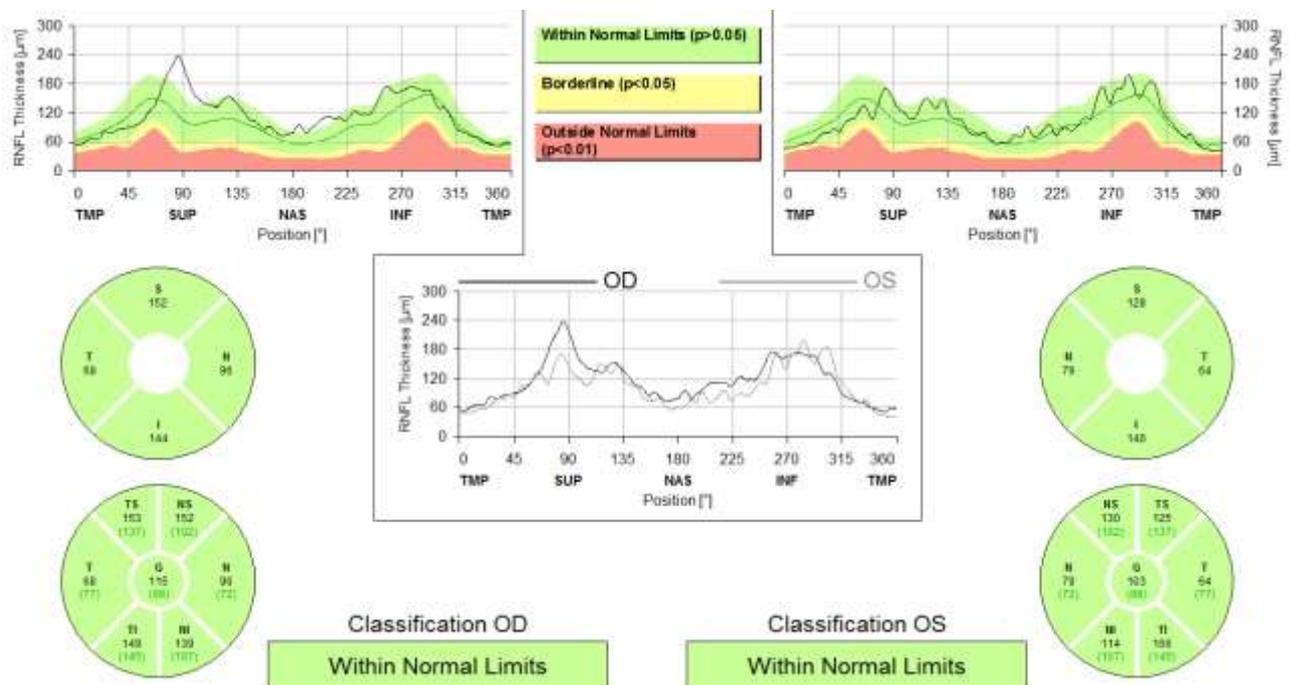


Figure 9 OCT RNFL du 19/10/2017

En février 2018, le patient se plaint d'une baisse d'acuité visuelle brutale droite. L'examen ophtalmologique retrouve une acuité visuelle de 2/10^{ème} à droite et 6/10^{ème} à gauche, il n'existe pas de signe de Marcus Gunn et on note la présence d'un œdème papillaire droit ainsi qu'une pâleur au niveau du nerf optique gauche.

L'examen OCT RNFL (Figure 10) réalisé en urgence objective la présence d'un œdème papillaire droit se traduisant par une augmentation très importante du RNFL moyen (232 μm) et retrouve malheureusement une atrophie optique sévère gauche avec un RNFL moyen < 50 μm d'épaisseur. La présence d'une atrophie optique gauche est secondaire au premier épisode de NORB survenu 4 mois auparavant. À nouveau un traitement par corticothérapie intraveineuse est décidé en urgence.

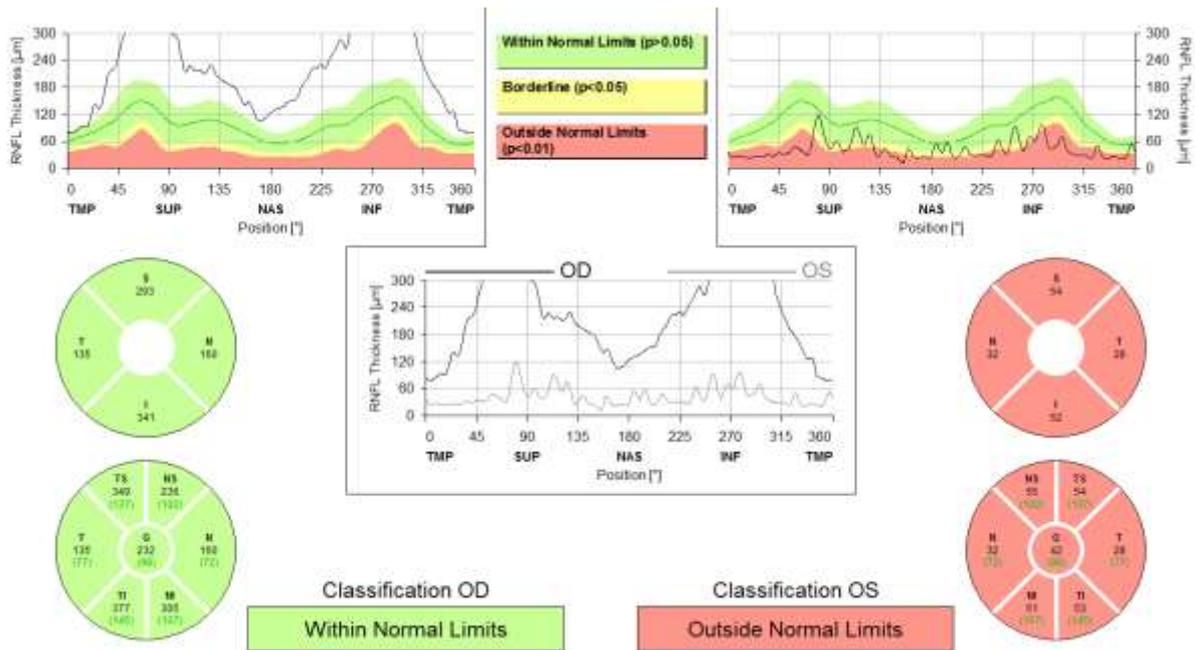


Figure 10 OCT RNFL du 06 02 2018

Le contrôle systématique de mai 2018 retrouve une acuité visuelle limitée à 6/10^{ème} aux 2 yeux. Le fond d'œil ne retrouve plus d'œdème papillaire mais une atrophie optique gauche et une pâleur papillaire droite débutante. L'examen OCT RNFL (Figure 11) retrouve un RNFL normalisé à droite (traduisant la disparition de l'œdème papillaire) et atrophique à gauche.

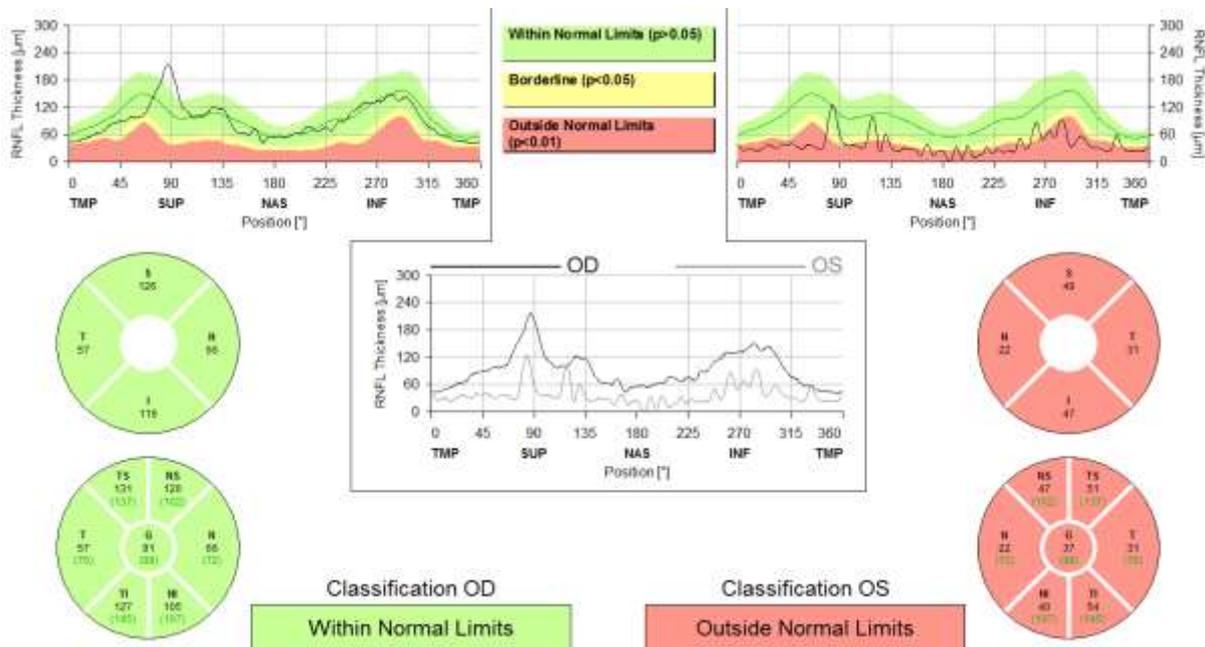


Figure 11 OCT RNFL du 09 05 2018

Le contrôle systématique réalisé 4 mois plus tard retrouve un examen ophtalmologique inchangé. L'OCT RNFL (Figure 12) retrouve à droite un début d'atrophie avec un amincissement temporel pouvant être lié à l'épisode de NORB droite.

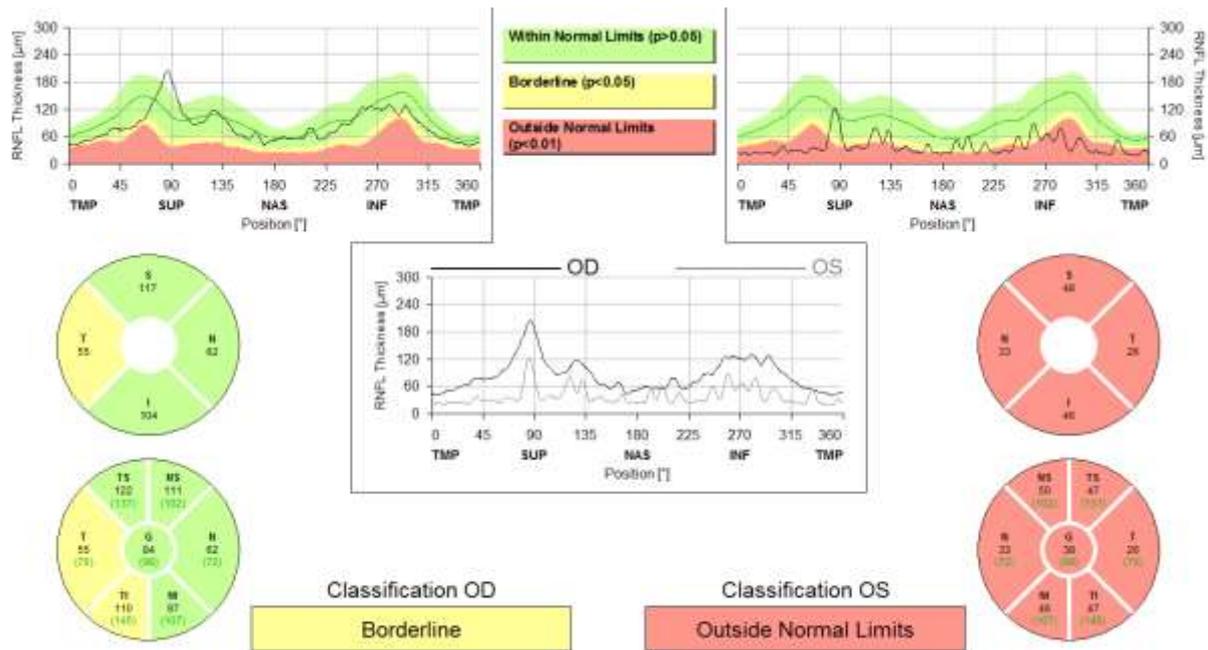


Figure 12 OCT RNFL du 06 09 2018

Entre le diagnostic et le dernier examen se sont écoulés 14 mois. Le patient a bénéficié, dès le diagnostic, de l'instauration d'un traitement de fond et chaque poussée a été traitée en urgence. Ceci permet d'avoir un aperçu de la sévérité de la pathologie et ce malgré une prise en charge adaptée. Les patients doivent être informés du pronostic potentiellement sévère et de la récupération incertaine après poussées, malgré un traitement bien conduit.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Evaluation de l'atteinte ophtalmologique dans une cohorte de patients traités pour neuromyéélite optique et comparaison en fonction du type d'auto-anticorps

Objectif : L'objectif de notre étude était d'évaluer l'atteinte ophtalmologique de patients traités pour une neuromyéélite optique MOG+ ou AQP4+ et de rechercher si l'atteinte était plus sévère dans l'un des deux groupes.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude multicentrique aux CHU de Nord et de la Timone. Les patients étaient suivis dans les services d'Ophtalmologie et Neurologie. Le suivi de notre cohorte était prospectif avec une inclusion entre le 02 mai 2016 et le 31 décembre 2017. Les patients étaient traités par immunosuppresseurs pour une neuromyéélite optique à anti-MOG ou anti-AQP4. Leur évaluation ophtalmologique comprenait une analyse de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) par tomographie en cohérence optique (OCT), et une analyse de l'acuité visuelle par l'échelle de Monoyer.

Résultats : 86 yeux de 43 patients ont été inclus.

48 yeux dans le groupe AQP4+ et 38 yeux dans le groupe MOG+.

On retrouvait une majorité de femmes (33/43), 2/24 chez les AQP4+ et 8/19 chez les MOG avec une différence significative. L'analyse des OCT RNFL mettait en évidence un amincissement de la couche des fibres optiques lors de l'inclusion (RNFL $\leq 90 \mu\text{m}$) pour 48 yeux/86 au sein de la cohorte (27 dans le groupe AQP4+ et 21 dans le groupe MOG+). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes $p=0,678$. Cette atrophie est considérée comme sévère (RNFL $< 75\mu\text{m}$) pour 36 yeux/86 sans différence significative entre les deux groupes. On retrouvait pour l'atrophie sévère 20 yeux/48 (41%) dans le groupe AQP4+ et 16/38 (42%) dans le groupe MOG+ ($p=0,578$).

L'acuité visuelle moyenne de l'ensemble de la cohorte était de $0,16 \text{ LogMar} \pm 0,27$ (8/10^{ème}).

L'analyse comparative de l'acuité visuelle moyenne entre les 2 groupes ne retrouvait pas de différence significative mais une tendance d'acuité visuelle moins bonne dans le groupe AQP4+ pour les yeux droits. Pour les yeux droits : l'acuité visuelle moyenne était de $0,25 \text{ LogMar} \pm 0,37$ (5 à 6/10^{ème}) pour les AQP4+ et de $0,08 \text{ LogMar} \pm 0,18$ (8/10^{ème}) pour les MOG+ ($p=0.056$).

Conclusion : Notre étude permet de mettre en évidence au sein de cette population une atteinte ophtalmologique à type d'atrophie du nerf optique dans plus de la moitié des cas (48 yeux/86). L'acuité visuelle moyenne de toute la cohorte était de 8/10^{ème}.

Notre étude ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes AQP4+ et MOG+ pour le RNFL moyen. On ne retrouvait pas non plus de différence significative pour l'acuité visuelle mais une tendance à une acuité moins bonne dans le groupe AQP4+ et uniquement pour les yeux droits.

Mots clés : neuromyéélite optique, AQP4, MOG, atrophie optique, NORB, maladie de Devic, névrite optique.