

Université des Antilles et de la Guyane – Hyacinthe Bastaraud

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2012

N° **2012AGUY0550**

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux le 22 Octobre 2012 par

Rabih HAGE

Né le 4 février 1983 à HARET SAKHR

**FONCTION VISUELLE ET EPAISSEUR DES FIBRES NERVEUSES RETINIENNES PERI-PAPILLAIRE
DANS LA NEUROMYELITE OPTIQUE : UNE ETUDE LONGITUDINALE ET COMPARATIVE**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Harold MERLE

Rapporteur de Thèse : Madame le Docteur Catherine VIGNAL-CLERMONT

Membres de Jury :

Monsieur le Professeur Jean-François KOROBELNIK	Président
Monsieur le Professeur Joseph COLIN	Jury
Monsieur le Professeur Thierry DAVID	Jury
Monsieur le Professeur Bruno BROCHET	Jury
Madame le Docteur Marie-Bénédicte ROUGIER	Jury
Monsieur le Docteur Philippe CABRE	Jury
Monsieur le Docteur Harold MERLE	Jury

A mes parents,

Vous avez consacré votre vie à notre réussite avec courage, ténacité et persévérance. Il fallait au moins toutes ces qualités pour supporter le stress et le caractère de votre aîné. Je n'aurai jamais assez d'une vie pour vous témoigner mon admiration et ma reconnaissance pour tout ce que vous avez accompli et ce que vous faites encore aujourd'hui. Merci de m'avoir permis de parvenir jusqu'ici. Le chemin est encore long pour vous arriver à la cheville.

A Notre Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Jean-François KOROBELNIK

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef d'Unité Médicale, Service Ophtalmologie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Vous me faites l'immense honneur d'accepter de présider ce jury. La réputation de votre dextérité chirurgicale dépasse les frontières et traverse les océans. Mais cela n'a en rien entamé l'étonnement que j'ai pu éprouver en vous secondant. Vous êtes pour moi un modèle de travail rigoureux, d'investissement personnel et de justesse aussi bien sur le plan médical qu'humain. Vous savez fédérer une équipe entière et entretenir parfaitement l'équilibre précaire qui existe entre la crainte et le respect. Merci de m'avoir fait partager vos connaissances avec tant de générosité et de m'avoir maintes fois accordé votre inestimable confiance. Veuillez recevoir ici le témoignage de ma plus sincère reconnaissance et de ma plus grande admiration.

Au rapporteur

Madame le Docteur Catherine VIGNAL-CLERMONT

Praticien Hospitalier

Chef de Service en Ophtalmologie, Fondation Rothschild, Paris.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Vos conseils et encouragements à la poursuite de ces passionnantes recherches m'ont beaucoup touché, d'autant plus qu'ils émanent d'une grande figure de la Neuro-Ophtalmologie. J'ai appris cette spécialité dans les livres et articles que vous avez signés et c'est un immense honneur pour moi que de pouvoir estampiller ce travail de votre nom. Soyez assurée de mon profond respect.

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Joseph COLIN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de Service en Ophtalmologie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Même s'il s'avère qu'un autre sujet vous tenait à cœur, je sais que vous ne m'en tiendrez pas rigueur. En travaillant 6 mois au sein de votre équipe, j'ai pu apprécier l'intelligence et la force avec laquelle vous saviez mettre les cerveaux en ébullition pour tirer le meilleur de chacun d'entre nous. Vous êtes pour moi un modèle de grandeur et d'humilité. Votre esprit de répartie et votre sens de l'humour renforcent ce charisme emblématique qui participe à faire de vous un grand Personnage de l'ophtalmologie. Soyez assuré de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Thierry DAVID

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de Service en Ophtalmologie, CHU Pointe-à-Pitre

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vous m'avez appris l'ophtalmologie, tenu la main lors de mes premières chirurgies. La confiance que vous m'avez accordée, votre patience à toute épreuve et surtout votre esprit didactique m'ont permis d'avancer à un rythme que je ne me soupçonnais pas capable d'assumer. Votre précision chirurgicale, votre rigueur clinique ainsi que votre infinie disponibilité pour les jeunes internes sont un exemple pour moi. Soyez assuré de ma plus grande reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Bruno BROCHET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de Service en Neurologie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Vous m'avez fait découvrir et aimer la Neurologie au travers de sa sémiologie alors que je n'étais encore qu'un jeune étudiant. Cette passionnante spécialité ne m'a jamais quitté depuis et je suis heureux aujourd'hui de pouvoir apporter, par des chemins détournés, à défaut d'une pierre, mon modeste grain de sable à l'édifice de la prise en charge des pathologies neurologiques inflammatoires que vous construisez avec tant de talent. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marie-Bénédicte ROUGIER

Praticien Hospitalier

Service Ophtalmologie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Travailler avec vous est un pur bonheur. La clarté de votre démarche diagnostique, ponctuée par des remarques extrêmement pertinentes et souvent très drôles, fait de vous une référence que l'interne averti n'a pas intérêt à contester. Ou sinon, au prix d'un pari qu'il est sûr de perdre. Soyez assurée de ma grande admiration.

A Monsieur le Docteur Philippe CABRE

Praticien Hospitalier

Service Neurologie, Hôpital Pierre Zobda-Quitman, CHU Fort-de-France

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de vous être déplacé aujourd'hui jusqu'à Bordeaux. Vous m'avez donné toutes les clés pour comprendre la maladie inflammatoire neurologique. Travailler à vos côtés pendant 6 mois a été une expérience inoubliable et extrêmement enrichissante. De l'examen au lit du malade à la réflexion physiopathologique en passant par les plus précis détails neuro-anatomiques, vous êtes un puits de connaissance dont on ne voit jamais le fond. J'espère que ce travail de coopération n'est que le premier d'une longue liste. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Harold MERLE

Praticien Hospitalier

Chef de Service en Ophtalmologie, Hôpital Pierre Zobda-Quitman, CHU Fort-de-France

Vous m'avez fait confiance dès le premier jour, au point de me confier ce travail que vous aviez si talentueusement initié. Le plus dur quand on travaille à vos côtés c'est de ne pas décevoir car même si vous ne les formalisez pas, vos attentes sont grandes, à la hauteur de votre accomplissement. Vous êtes le praticien le plus polyvalent que j'ai rencontré. Qui peut se vanter de publier sur les brûlures oculaires, les uvéites à HTLV1 et les névrites optiques avant de greffer une cornée et de réappliquer une rétine avec une déconcertante facilité empreinte d'humilité? Vous êtes mon modèle, mon mentor. J'espère sincèrement que cette thèse ne représente que les prémises d'une longue et passionnante collaboration. Recevez ici l'expression de ma grande admiration et de mon entier dévouement.

A mes Maîtres d'internat,

Madame le Docteur Angélique DONNIO

Si la rigueur devait porter un nom ce serait indiscutablement le tien. Malheur à l'interne qui n'a pas relu dix fois son observation avant de te demander un avis. Tes hypothèses diagnostiques toujours plus surprenantes les unes que les autres sont souvent très justes. Ta prise en charge chirurgicale impeccable et réfléchie force l'admiration et le respect. Merci pour tes conseils avisés aussi bien sur le plan médical que professionnel. Tu es en quelque sorte le petit ange gardien des internes. Sois assurée de ma grande reconnaissance et de mon indéfectible amitié.

Monsieur le Docteur Albert JEAN-CHARLES

Merci de m'avoir fait partager votre passion pour la rétine médicale. Je retiendrai toujours votre infinie disponibilité, vos conseils et votre rigueur, surtout quand il s'agissait de l'utilisation du matériel. Les longues soirées devant l'angiographe et l'OCT ont été pour moi très formatrices. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Sadri CHAHED

Tu m'as fait découvrir et surtout aimer la pathologie rétinienne et sa prise en charge. Après m'avoir fait très rapidement confiance, tu as accepté sans ambages de m'ouvrir les portes de l'AP-HP que j'avais refermées un an plus tôt. Merci pour la générosité et la patience dont tu as fait preuve tout au long de ce difficile semestre. Sois assuré de ma plus grande gratitude.

Monsieur le Docteur Cédric SCHWEITZER

Tu m'as appris la précision et la persévérance, pierres angulaires de la pratique des meilleurs glaucomatologues. Ton sens de l'organisation, ta pertinence et l'étendue de tes connaissances sont un exemple pour moi. Tu m'as fait confiance dès le premier jour. Je t'adresse ici mes plus sincères remerciements.

Aux PH et chefs avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, de près ou de loin,

Didier SMADJA, Raymond RICHER, Lucas AYEBOUA, Aïssatou SIGNATE, Séverine JEANNIN, Marie-Noëlle DELYFER, David TOUBOUL, Florence MALET, Clément LEMAIRE, Jérôme GUYOMARCH, Julien JOUX, Nicolas MESPLIE, Olivier CHATOUX, Sandy LEONIE et surtout Marion BLAIZEAU (je serai toujours ton petit plancton).

A toute ma Famille, au LIBAN, en MARTINIQUE, au CANADA et ailleurs pour leur amour infini,

Mes Frères, Jonathan et Jérémy que j'ai beaucoup taquiné dans leur enfance. Je vous aime très fort.
Ma Cousine chérie d'amour Vanessa qui me manque et qui s'est bien occupée de moi en P1.
Mes Grands-Mères Nehill et Adma. Mes défunts Grands-Pères Merched et Favez.
Mes Tantes Denise, Mona, Imane, Elham, Taghrid, Bassma, Ibtissam, Nina, Soussou, Sanaa, Tatïe Dany...
Mes Oncles Joseph, Tony, Nabil, Jojo, Elie, Bassam, Scandar...
Mes Cousin(e)s Steeve, Alain, Rémi, Fabo, Lello, Fabien, Fred, Nadine, Christy, Sabine, Léa, Mélissa...

A mes amis,

A David et « Sergent-Chef » Kidö et leurs merveilleuses femmes Alicia et Chaï. Merci pour votre indéfectible soutien depuis 15 ans et votre compréhension lorsque je donne peu de nouvelles.
A Mathieu, mon anti-thèse, toujours à faire la fête, j'espère te revoir bientôt.
A Laurent V. et Boris, le globe-trotter, j'espère vous retrouver en Martinique.
A Laurent N., un gars exceptionnel !
A Nicolas Saint-Val et West Indies Chirurgie pour leur soutien moral et financier.

A Cynthia, merci pour tous les sacrifices que tu as consentis avant et bien après que nos chemins se séparent. Une chose est sûre, je n'en serai pas là sans Sabine, Sohan et toi.

A mes Co-internes, Qiuhua, Delphine N, Edel (dite Edelou) qui m'ont tenu la main quand je faisais mes premiers pas en ophtalmologie ; Olivier ; Juju le co-interne de rêve, toujours de bonne humeur ; Clémence, Emilie (la maman d'Hortense) grâce à vous je suis incollable sur les sièges auto et autres poussettes ; Lémy, Laury et surtout Nella et Loïc pour votre générosité et votre sincérité.

Aux Orthoptistes de Fort-de-France, Eric et Karen pour leur implication dans les études du service y compris et surtout celle-ci, leur motivation, leurs connaissances, leur disponibilité et leur joie de vivre!
Aux Orthoptistes de Bordeaux (Brigitte, Arnaud, Corinne, Valérie) et aux élèves de l'école d'orthoptie.

Aux Equipes Infirmières : Mme Esposito, Céline, Anne-Marie, Sylvie, Jean-Baptiste, Cathy, Christine, Annick, Brigitte, Raphaëlle, Mélanie, Sylvie, Juju, Nathalie, Xavier, Marie-Pierre, Nicole, Sylvie, Camille... pour Bordeaux ; Franciane, Nicole, France, Patricia, Ena, Cindy, Delphine et surtout Christel... pour Pointe-à-Pitre ; Mme Conné-Bizy, Alex et M. Kabyle, Maryse, Roselyne et Shirley, Annette, Sophie et Mme Roselmack pour Fort-de-France...

Aux secrétaires pour leur fastidieux travail de fourmi qu'on ne souligne que trop rarement, surtout s'il est bien exécuté : Muriel, Isabelle, Fabienne, Frédérique, Delphine... pour Bordeaux ; Marly pour Pointe-à-Pitre ; Johan, Géraldine, Maryse, Marie-Jo, Josiane et Carole pour Fort-de-France. Tchimbé Raid !

Aux patients qui, malgré la lourdeur de leur pathologie, ont accepté de faire partie de cette aventure.

Liste des Abréviations et des Acronymes

AQP4 :	Aquaporine-4
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
CAM :	Complexe d'attaque membranaire
CCG :	Couche des cellules ganglionnaires
CFNR :	Couche des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaire
CGL :	Corps géniculé latéral
DFA :	Départements Français d'Amérique
EAE :	Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
ECH :	Echelle de cotation du handicap
EDSS :	Expanded Disability Status Scale
EMAD :	Encéphalomyélite aiguë disséminée
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
Ig :	Immunoglobuline
Ig-NMO:	Anticorps anti-Aquaporine 4
IRM:	Imagerie en résonance magnétique
LB:	Lymphocytes B
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
LT-M :	Lymphocytes T spécifiques de la myéline
MLE :	Myélite longitudinale extensive
NMO :	Neuromyérite optique
NO :	Nerf optique
NORB:	Névrite optique rétro-bulbaire
ON :	Oxyde nitrique

PGFA :	Protéines gliale fibrillaire acide
SCI :	Syndrome cliniquement isolé
SEP :	Sclérose en plaque
SEP-SP :	Sclérose en plaque secondairement progressive
SNC :	Système nerveux central
TAAE2 :	Transporteurs des acides aminés excitateurs 2
TCO :	Tomographie en cohérence optique
TCO-DS :	TCO dans le « domaine spectral »
TCO-DT :	TCO dans le « domaine du temps »
TDF:	Périmétrie à technologie à doublement de fréquence
TDF-DM :	Déviations moyennes au TDF

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	14
2. TOMOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE (TCO) et MALADIES DEMYELINISANTES	16
2.1 Généralités	16
2.2 A quoi correspond l'épaisseur de la CFNR ?	16
2.3 TCO et SEP	17
2.3.1 Diminution de l'épaisseur de la CFNR dans la SEP	17
2.3.2 Evolution de la CFNR dans la SEP	20
2.3.3 Epaisseur maculaire dans la SEP.....	20
2.3.4 TCO et NMO.....	21
3. MATERIEL ET METHODE	22
3.1 Patients	22
3.1.1 Inclusion	23
3.1.2 Exclusion.....	24
3.1.3 Groupe témoin.....	24
3.2. Acuité visuelle et sensibilité aux contrastes	25
3.3 TCO	26
3.3. Champ visuel TDF (périmétrie en fréquence doublée)	27
3.4. Analyse statistique	27
4. RESULTATS	29
4.1 Population initiale	29
4.2 Population suivie	31
4.2.1 Comparaison des patients inclus et exclus	31
4.2.2 Comparaison des patients SEP et NMO à l'inclusion	34
4.2.3 CFNR initiale	35
4.2.4 Délai de réalisation de la consultation de contrôle	36
4.2.5 Evolution de la fonction visuelle.....	37
4.2.6 Evolution de la CNFR	40
4.2.7 Corrélation structure-fonction	43
5. DISCUSSION	43
5.1 Physiopathologie	44
5.1.1 Physiopathologie de la SEP.....	44
5.1.2 Physiopathologie de la NMO	52
5.1.3 Physiopathologie comparée	60
5.2 Cohorte initiale	60

5.3	Groupe SEP	61
5.3.1	Evolution de la CFNR et de la fonction visuelle	61
5.3.2	CFNR et atrophie cérébrale.....	65
5.3.3	SEP et TCO maculaire	65
5.3.4	CFNR et traitement de la SEP	66
5.3.5	SEP secondairement progressive.....	67
5.4	Groupe NMO	68
5.4.1	Evolution de la CFNR et de la fonction visuelle	68
5.4.2	Comparaison des yeux indemnes de poussée	70
5.5	Biais et limites	71
5.6	Conséquences sur la prise en charge	74
5.6.1	Neuroprotection dans la SEP	74
5.6.2	Neuroprotection dans la NMO	75
6.	CONCLUSION	76
7.	ANNEXES	77
7.1	Névrite optique : SEP ou NMO ?	77
7.2	Echelles de mesure d'acuité visuelle	78
7.2.1	Contrastes élevés	78
7.2.2	Faibles contrastes	79
7.3	Critères diagnostiques	81
7.3.1	SEP.....	81
7.3.2	NMO	83
7.4.	Résultats complémentaires	84
8.	REFERENCES	88

1. INTRODUCTION

La neuromyéélite optique (NMO) est une pathologie démyélinisante du système nerveux central (SNC) évoluant par poussées et touchant préférentiellement les nerfs optiques et la moëlle épinière. Cousine de la sclérose en plaque (SEP) avec laquelle elle a souvent été confondue, notamment au travers de la forme optico-médullaire chez l'Asiatique, la NMO dévoile peu à peu des caractéristiques cliniques, radiologiques et biochimiques qui lui sont propres et en font une entité nosologique à part entière [1, 2]. C'est ainsi qu'a été découvert en 2004 un autoanticorps spécifique de la maladie, l'anticorps anti-Aquaporine-4 (Ig-NMO) [3]. Cette découverte immunologique est venue conforter des constatations cliniques spécifiques de la NMO à l'image de poussées plus sévères que dans la SEP. De nombreux travaux cliniques ont ainsi mis en évidence une disparité pronostique des poussées survenant dans les 2 maladies, notamment au niveau des nerfs optiques. Ainsi, une neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) cécitante inaugurale d'une SEP a 8,7 fois plus de chance de récupérer un champ visuel normal que si celle-ci marque le début d'une NMO [4]. De la même façon, l'évolution naturelle de la NMO mène à la cécité légale chez 50% des patients à 10 ans contre 2% dans la SEP [5]. Cette évolution vers la cécité est souvent secondaire à des poussées récurrentes de neuropathies optiques. En effet, à l'inverse de la SEP, les formes secondairement progressives de NMO sont rares puisqu'elle évolue par poussées dans 90% des cas [6]. Des études longitudinales évaluant la fonction visuelle et le nerf optique (NO) dans la SEP montrent une diminution à la fois fonctionnelle (vision des contrastes) et structurelle (épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes), ce en dehors de toute poussée cliniquement significative [7]. Aucune étude ne fait état à ce jour de ce que

pourrait être cette évolution dans la NMO. Notre objectif est donc ici de déterminer s'il existe une aggravation à bas bruit de la fonction visuelle chez ces patients en réalisant une étude longitudinale et comparative entre 2 groupes de patients SEP et NMO.

2. TOMOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE (TCO) et MALADIES DEMYELINISANTES

2.1 Généralités

La TCO est une technique non invasive permettant de réaliser une imagerie des différentes structures oculaires avec une précision de l'ordre de 4 micromètres pour les machines les plus récentes [8]. Son intérêt indiscutable pour l'exploration des pathologies rétiniennes et du NO lui a permis un succès grandissant depuis les années 90. La TCO est aujourd'hui devenu un examen incontournable en ophtalmologie. Les nouvelles machines utilisent la technologie du « domaine spectral » (TCO-DS) et permettent d'obtenir une image quasi-histologique de la rétine. Elles sont peu à peu amenées à supplanter les TCO dans le « domaine du temps » (TCO-DT) qui fournissent des images d'une résolution spatiale moindre.

Les premières études portant sur l'atteinte du NO et son retentissement sur l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires (CFNR) concernaient la pathologie glaucomateuse [9]. Ce n'est qu'en 1999 que la première étude prouvant une corrélation entre la fonction visuelle et l'épaisseur de la CFNR mesurée par TCO dans la SEP est publiée [10].

2.2 A quoi correspond l'épaisseur de la CFNR ?

La tête du NO est formée de la conjonction de l'ensemble des axones des cellules ganglionnaires. Sa partie pré-laminaire qui se situe, comme son nom l'indique, en avant de la lame criblée, correspond au disque papillaire, limité par le canal choroïdo-scléral. Elle contient les fibres optiques non myélinisées. Cette particularité permet donc d'étudier le retentissement

des pathologies neurologiques sur les axones des cellules nerveuses en s'affranchissant de la myéline. La TCO mesure donc l'épaisseur des axones des cellules ganglionnaires en péri-papillaire. Une diminution de la CFNR correspond à une perte en axone au niveau rétinien. Contrairement à la démyélinisation, la perte axonale n'est pas réversible. Dans une pathologie comme la SEP où la perte en axone a été identifiée comme un important facteur de progression du handicap, la TCO constitue un outil indispensable pour le suivi de la maladie [11].

2.3 TCO et SEP

2.3.1 Diminution de l'épaisseur de la CFNR dans la SEP

L'épaisseur de la CFNR a largement été étudiée dans la SEP. Elle est en règle générale diminuée après une NORB. En conséquence, la CFNR constitue un marqueur d'antécédent de NORB mais limiter son utilité à cet aspect serait une erreur. La CFNR donne non seulement de nombreuses informations sur le NO mais elle renseigne également sur l'état cérébral sous-jacent de ces patients victimes d'atrophie cérébrale chronique. En effet, même en l'absence de neuropathie optique, il existe une dégénérescence axonale rétrograde des cellules ganglionnaires rétiniennes secondaire aux lésions cérébrales situées sur le trajet des voies visuelles. Cette dégénérescence Wallérienne existe pour des lésions situées aussi bien sur le trajet du deuxième neurone des voies visuelles (dont la CFNR fait partie intégrante) que sur les radiations optiques (Figure 1). Elles entraîneraient donc une diminution de l'épaisseur de la CFNR en l'absence de toute NORB. Une diminution qui reflèterait également l'évolution progressive de la pathologie par l'intermédiaire d'une perte axonale chronique. La CFNR des yeux de patients SEP non

atteints de NORB est diminuée par rapport à celle des contrôles sains mais dans une moindre mesure si on la compare à celle des yeux ayant présenté une NORB [12].

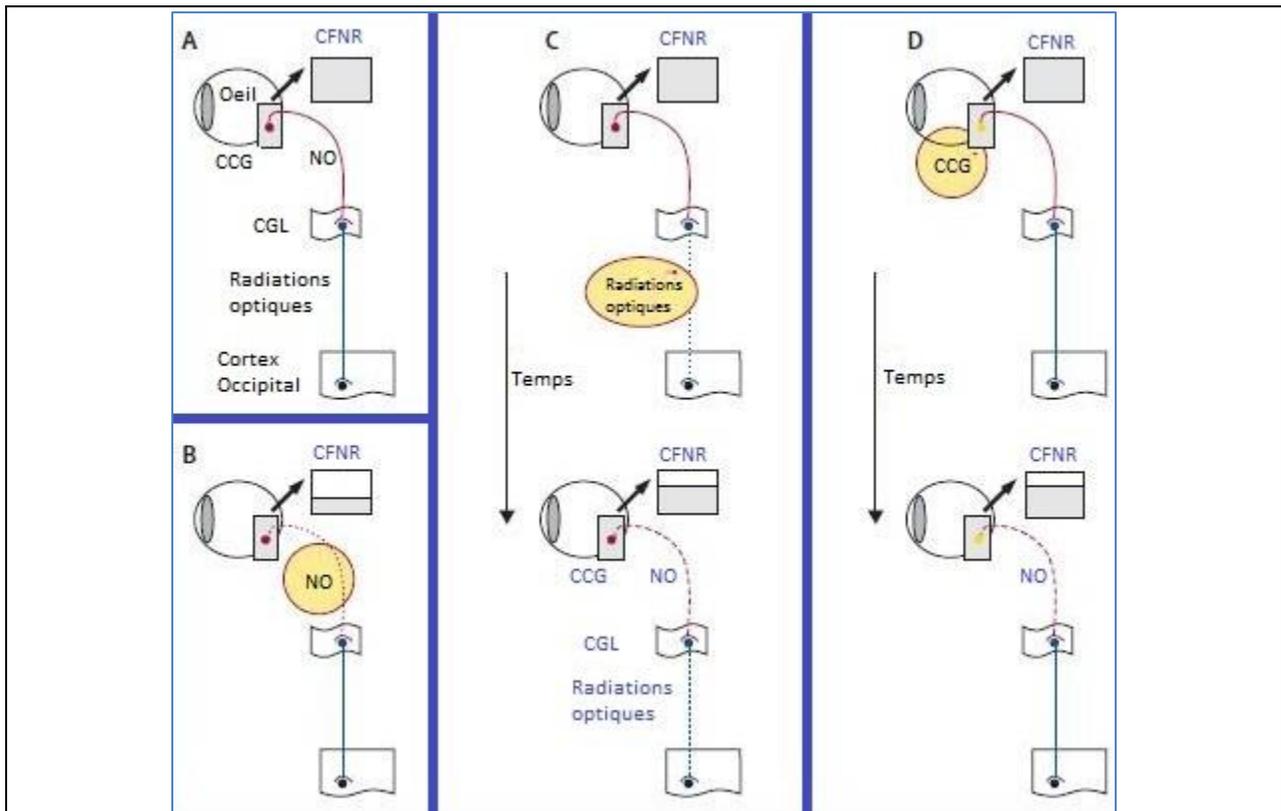


Figure 1: Relation entre CFNR et SEP (selon Petzold et al. [12])

A : Représentation simplifiée des voies visuelles. Les cellules ganglionnaires (CCG) envoient des axones non myélinisés vers la papille où ils forment la CFNR (carré gris), traversent le disque optique et deviennent myélinisés après la lame criblée pour former le NO. Après le chiasma, où croisent les fibres nasales, on les appelle les bandelettes optiques. Ces dernières continuent leur trajet jusqu'au corps géniculé latéral (CGL) où elles font synapse. Les voies visuelles se poursuivent alors en radiations optiques au sein de la substance blanche jusqu'au cortex visuel.

B : Dans la SEP, la NORB entraîne une perte axonale au niveau du NO qui a une répercussion directe sur la CFNR.

C : Des lésions de SEP sur les radiations optiques n'entraînent pas d'amincissement direct de la CFNR. Il semblerait qu'il s'agisse d'une conséquence à long terme de la dégénérescence axonale trans-synaptique à travers le CGL. Avec le temps, cette dégénérescence axonale trans-synaptique entraîne un amincissement moindre de la CFNR comparativement à celui observé dans la NORB.

D : La perte progressive des cellules ganglionnaires est probablement le résultat de l'inflammation chronique des voies visuelles antérieures dans la SEP.

A noter que la diminution de la CFNR dans les cas C et D survient en l'absence de toute NORB.

Il existe de plus une corrélation entre l'épaisseur de la CFNR et la durée d'évolution de la SEP [13]. La corrélation est moins franche avec l'Echelle de Cotation du Handicap (ECH) ou Expanded Disability Status Scale (EDSS), qui est l'échelle de mesure du handicap de la SEP consensuellement utilisée par les Neurologues pour évaluer l'évolution clinique de la maladie. Certaines études retrouvent une association significative de l'ECH avec la CFNR [14] alors que d'autres non [15]. La majorité des études sont cependant réalisées avec des OCT-TD.

Enfin, la CFNR est davantage diminuée chez les patients ayant eu une NORB dans le cadre d'une SEP définie (rémittente ou progressive) que chez les patients ayant eu une NORB dans le cadre d'un syndrome cliniquement isolé (SCI). Cela prouve encore une fois que l'évolution progressive de la maladie est une composante non négligeable de l'aggravation du handicap et que cette composante a une traduction anatomique décelable à la TCO qui permettrait également de différencier les différentes formes cliniques de SEP [16].

Tableau 1: Causes de Diminution de la CFNR dans la SEP

1/ NORB

- Diminution CFNR de 20,38 μm par rapport à un œil sain [12].

2/ Dégénérescence axonale chronique (yeux sans antécédent de NORB)

- Diminution CFNR de 7,08 μm par rapport à un œil sain [12].
- Différence CFNR entre yeux patients SCI et yeux patients SEP avérée à la défaveur de ces derniers.
- Diminution progressive de la CFNR avec la durée d'évolution de la maladie, de l'ordre de 2 μm par an [7].
- CFNR diminué dans les yeux de SEP rémittente > SEP primaire progressive > SEP secondairement progressive > SCI > patients sains [17].

2.3.2 Evolution de la CFNR dans la SEP

Des études longitudinales ont été réalisées dans la SEP pour caractériser l'évolution de la CFNR au cours du temps. Talman et al. ont suivi 299 patients SEP (593 yeux) pendant une durée moyenne de 18 mois. Une diminution de la CFNR de 2 μm par année d'évolution de la SEP a été retrouvée. Cette perte axonale progressive était mise en évidence que les yeux aient eu ou non des antécédents de NORB.

2.3.3 Epaisseur maculaire dans la SEP

L'étude de l'épaisseur maculaire dans les maladies démyélinisantes est une notion bien plus récente puisque la première référence bibliographique sur le sujet date seulement de 2008. Elle retrouve, en comparant 15 patients SEP à un groupe contrôle sain, une diminution significative de l'épaisseur maculaire dans les yeux avec un antécédent de NORB [18]. Une autre étude prouve que cette diminution du volume maculaire est corrélée avec celle de la CFNR. Ainsi, dans la SEP, une réduction de la CFNR de 10 μm s'accompagne d'une perte de 0,2 mm^3 du volume maculaire, qu'il y ait ou non un antécédent de poussée inflammatoire [19]. Avec la nouvelle génération de TCO-DS, un nouveau paramètre est apparu. Il s'agit de la mesure de l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires (CCG) maculaires. Celle-ci, diminuée chez les patients glaucomateux, a été étudiée pour la première fois dans la SEP en 2011. Une équipe de Baltimore (USA) a en effet démontré qu'il existait, quelle que soit leur forme clinique (rémittente ou progressive), une diminution de la CFG chez les patients SEP. De plus, la corrélation entre la

CFG et la fonction visuelle serait même plus significative que celle existant avec la CFNR moyenne [20].

2.3.4 TCO et NMO

En raison d'une prévalence bien moins importante dans les pays développés, la littérature est très pauvre en ce qui concerne la CFNR dans la NMO. Alors que la première référence bibliographique sur CFNR et SEP remonte à 1999, il a fallu attendre 2008 pour qu'une étude similaire sur la NMO soit publiée. Celle-ci montre que la CFNR des patients NMO est inférieure en moyenne de près de 20 μm à celle mesurée chez les patients SEP et qu'elle est corrélée à la fonction visuelle ainsi qu'au nombre de poussées par patient [21]. Ces résultats sont en accord avec une clinique plus agressive dans la NMO puisqu'une seule poussée optique dans cette maladie peut mener à la cécité [5]. Ratchford et al. estiment qu'une perte de plus de 15 μm de CFNR associée à une faible récupération visuelle après une poussée de NORB est fortement évocatrice de NMO [22].

Aucune étude à ce jour ne fait état de l'évolution longitudinale de la CFNR dans la NMO.

3. MATERIEL ET METHODE

Cette étude s'est déroulée au CHU de Fort-de-France de Juillet 2007 à Juin 2012. Les inclusions ont eu lieu de Juillet 2007 à Mai 2011.

3.1 Patients

Une file active de 94 patients parmi lesquels 30 sont atteints d'une NMO définie selon les critères de Wingerchuk 1999 ou 2006, 16 ont une pathologie appartenant au « spectre NMO » et 48 présentent une SEP (selon les critères de McDonald 2005) est suivie dans le service d'ophtalmologie du CHU de Fort-de-France (Annexe 2). Il s'agit de patients originaires des 3 Départements Français d'Amérique (DFA) (Martinique, Guadeloupe et Guyane), et de la collectivité de Saint-Martin.

Chacun d'entre eux bénéficie d'une évaluation ophtalmologique comprenant :

- une mesure de l'acuité visuelle,
- une évaluation de la vision des contrastes,
- un examen du segment antérieur,
- une mesure de la pression intra-oculaire,
- un examen du fond d'œil,
- un champ visuel automatisé par technologie à doublement de fréquence (TDF) et
- une mesure de la CFNR par TCO.

Ce bilan est systématiquement réalisé au diagnostic puis 6 mois après chaque NORB (ou papillite) et enfin répété, en l'absence de nouvel épisode inflammatoire clinique, à un intervalle d'au moins un an. Le délai de 6 mois permet de s'affranchir de tout œdème papillaire a minima, fréquent dans les NORB, et permet de recueillir des données cliniques a priori fixées, c'est-à-dire indépendantes de l'épisode inflammatoire aigu. Dans le cas de la survenue d'une nouvelle poussée, le bilan est ajourné et réalisé 6 mois plus tard.

L'anamnèse est également retracée, les données suivantes étant relevées : lieu de naissance, âge de début de la maladie, sémiologie de la poussée inaugurale, date, sémiologie et traitement de chacune des poussées oculaires, nombre total de poussées, délai entre l'atteinte ophtalmologique et médullaire (délai optico-médullaire), nombre de poussées les 2 premières années, statut sérologique vis-à-vis de l'Ig-NMO et traitement de fond éventuel.

Pour les patients SEP, le type d'évolution (rémittente, primaire progressive, secondairement progressive) est précisé.

3.1.1 Inclusion

Les patients SEP (selon les critères de McDonald 2005) et NMO (selon les critères de Wingerchuk 1999 ou 2006) ayant eu au moins 2 évaluations ophtalmologiques à une année d'intervalle pendant laquelle aucune poussée clinique n'a été enregistrée ont été inclus dans cette analyse. Les patients avec une pathologie appartenant au « spectre NMO » ont également été inclus.

3.1.2 Exclusion

Les yeux des patients présentant une pathologie oculaire chronique sans lien avec le tableau neurologique (principalement glaucome, décollement de rétine et myopie forte) ont été exclus de l'analyse.

La survenue d'une névrite optique entre 2 évaluations entraînait l'exclusion de la première. Le patient était maintenu dans l'étude à condition qu'une troisième évaluation 1 an après la seconde ait pu être réalisée.

Les yeux dont l'acuité visuelle était trop faible pour réaliser les examens (strictement inférieure à 1/20ème) ont été exclus de l'analyse de la performance visuelle mais pas de celle de la CFNR, la fixation de l'œil controlatéral permettant une mesure sur l'œil avec la plus faible acuité.

Les patients dont le suivi était inférieur à 1 an, ceux dont la fonction motrice ne permettait pas la station assise et ceux perdus de vue avant la seconde évaluation ont également été exclus.

3.1.3 Groupe témoin

Un groupe de sujets sains a été établi lors de l'initiation de l'étude. Ce groupe, établi pour le compte d'un autre travail n'a fait l'objet que d'une seule évaluation ophtalmologique. Il est composé de sujets sans antécédent notable, avec un examen ophtalmologique sans anomalie, et une réfraction comprise entre -4 et +4 dioptries. Étant donné l'absence de seconde évaluation, l'analyse du suivi n'était pas possible. En revanche, ce groupe a été utilisé pour la comparaison avec les 2 autres, à l'entrée dans l'étude.

3.2. Acuité visuelle et sensibilité aux contrastes (Annexe)

A chaque visite, la meilleure acuité visuelle corrigée était mesurée à l'aide d'une échelle de Monoyer et d'une échelle ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

La vision des contrastes était évaluée avec rétro-illumination à l'aide de 2 échelles différentes: Pelli-Robson et Sloan.

L'échelle de Sloan est composée de plusieurs planches se présentant selon le même format que celle de l'ETDRS (5 lettres par ligne), utilisée classiquement dans les essais cliniques en ophtalmologie. Chaque planche correspond à un niveau de contraste plus ou moins élevé. Le score établi correspond au nombre de lettres lues correctement par le patient. Ce format permet d'obtenir un score sous la forme d'une variable continue, moyennable et sensible à de petites variations de sensibilité au contraste. Pour notre étude, nous avons utilisé les planches de faible contraste, soit 2,5 et 1,25% qui sont celles couramment utilisées dans la littérature pour caractériser la sensibilité des patients SEP. En effet, il a été démontré que ces patients ont une sensibilité au contraste diminuée pour les caractères de petite taille ce que l'échelle de Sloan permet de mettre en évidence. Celle-ci permet donc d'établir une acuité visuelle pour différents niveaux de contrastes contrairement à l'ETDRS qui établit une acuité visuelle pour les contrastes élevés (correspondant au Sloan 100%) [23].

L'échelle de Pelli-Robson se présente différemment. Elle est constituée d'une seule planche présentant 15 triplets de lettres classés du contraste le plus élevé (100%) au plus faible (<1%). En effet, toutes les lettres ont la même taille sur cette échelle. La planche est présentée à 1 mètre du patient, ce qui représente une acuité de 2,86 minutes d'arc. Les lettres sont lues de haut en bas et de gauche à droite. Le patient obtient un score de 0,15 (unités logarithmique) pour

chaque triplet lu correctement (une erreur d'une lettre sur 3 est tolérée), ce qui donne un score allant de 0 pour une acuité visuelle nulle à 2,25 pour une sensibilité au contraste maximale [24].

La sensibilité et la reproductibilité de ces échelles dans l'estimation de la fonction visuelle sont démontrées [25]. Il existe cependant une marge d'erreur intra-individuelle estimée à 5 lettres pour l'ETDRS et à 7 lettres pour le Sloan. Ainsi un patient ayant un score de +/- 5 pour la première et de +/- 7 pour la seconde lors de la seconde évaluation a peu de risque d'avoir une réelle modification de sa fonction visuelle [26, 27]. Il s'agit d'une notion à prendre en compte pour l'interprétation de la mesure de la couche des CFNR et la relation structure/fonction.

Notre objectif principal étant d'évaluer la fonction visuelle et non la qualité de vision globale du patient, les différentes acuités ont été mesurées individuellement pour chaque œil, soit de façon monoculaire, et non binoculaire.

3.3 TCO

La mesure de la CFNR a été réalisée par 2 praticiens entraînés chez tous les patients avec une acuité visuelle supérieure ou égale à $1/20^{\text{ème}}$ sur au moins 1 œil à l'aide du TCO Stratus (Carl Zeiss Meditec). Le protocole « fast Retinal Nerve Fiber Layer » a été utilisé. Trois mesures consécutives étaient réalisées. Celle avec le meilleur signal (≥ 6 sur une échelle allant jusqu'à 10, selon les recommandations du constructeur) a été retenue pour l'analyse. Si la dilatation pupillaire en ambiance scotopique ne permettait pas d'obtenir un signal d'une qualité suffisante, une goutte de mydriatique (Tropicamide 1%) était instillée dans chaque œil. Les valeurs moyennes totales et de chaque cadran (supérieur, temporal, inférieur et nasal) de l'épaisseur de la CFNR ont été enregistrées.

3.3. Champ visuel TDF (périmétrie en fréquence doublée)

Le champ visuel TDF (Carl Zeiss Meditech, Dublin, CA, USA) est réalisé en présentant au patient des stimuli carrés faits de barres lumineuses verticales, présentées alternativement avec des barres sombres. Ces stimuli sont répartis en 18 zones qui couvrent les 20° centraux. Le stimulus fovéolaire est circulaire et teste les 5° centraux. La fréquence spatiale est basse (0,25 cycle par degré) et la fréquence temporelle haute (25 Hz). Il se crée donc un phénomène d'illusion optique appelé « doublage de fréquence » car les barres verticales apparaissent 2 fois plus nombreuses. Ce phénomène est engendré par les cellules ganglionnaires M de la voie magnocellulaire. Nous avons utilisé le programme N-30 [28]. Il s'agit d'un test de seuil permettant de déterminer le contraste minimum qui déclenche une réponse du patient. Les résultats indiquent les limites de sensibilité en décibels pour chaque stimulus. Comme les champs visuels automatisés conventionnels, des indices sont calculés. L'indice « MD » pour « Mean Deviation » ou « déviation moyenne » (DM) correspond à la sensibilité moyenne du champ visuel, en comparaison avec une population considérée comme normale. Un chiffre positif signifie que le sujet présente une sensibilité supérieure à la moyenne de la population alors qu'un chiffre négatif signifie qu'il est en-dessous. L'indice PSD pour « Pattern Standard Deviation » ou « modèle de déviation standardisé » correspond à la somme des irrégularités du champ visuel.

3.4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel StatView (SAS Cary, NC). Le test de χ^2 a été utilisé pour comparer les fréquences avec la correction de Yates pour les petits échantillons, le test t de Student a permis de comparer les moyennes entre les différents groupes et le test de Spearman, le calcul des corrélations. Pour chacun des tests, une valeur de $p \leq 0,05$

était considérée comme significative. Les intervalles de confiance à 95% sont notés entre crochets. Les résultats significatifs signalés par un astérisque.

4. RESULTATS

4.1 Population initiale

La cohorte initiale était composée de l'ensemble des patients SEP ou NMO ayant eu un bilan ophtalmologique comprenant AV ETDRS, vision des contrastes, vision des couleurs, TCO CFNR, examen à la lampe à fente et fond d'œil. Elle était constituée de 94 patients (46 patients « spectre NMO » et 48 patients SEP). Le tableau 2 donne l'ensemble des critères qui ont mené à l'exclusion des patients de l'étude.

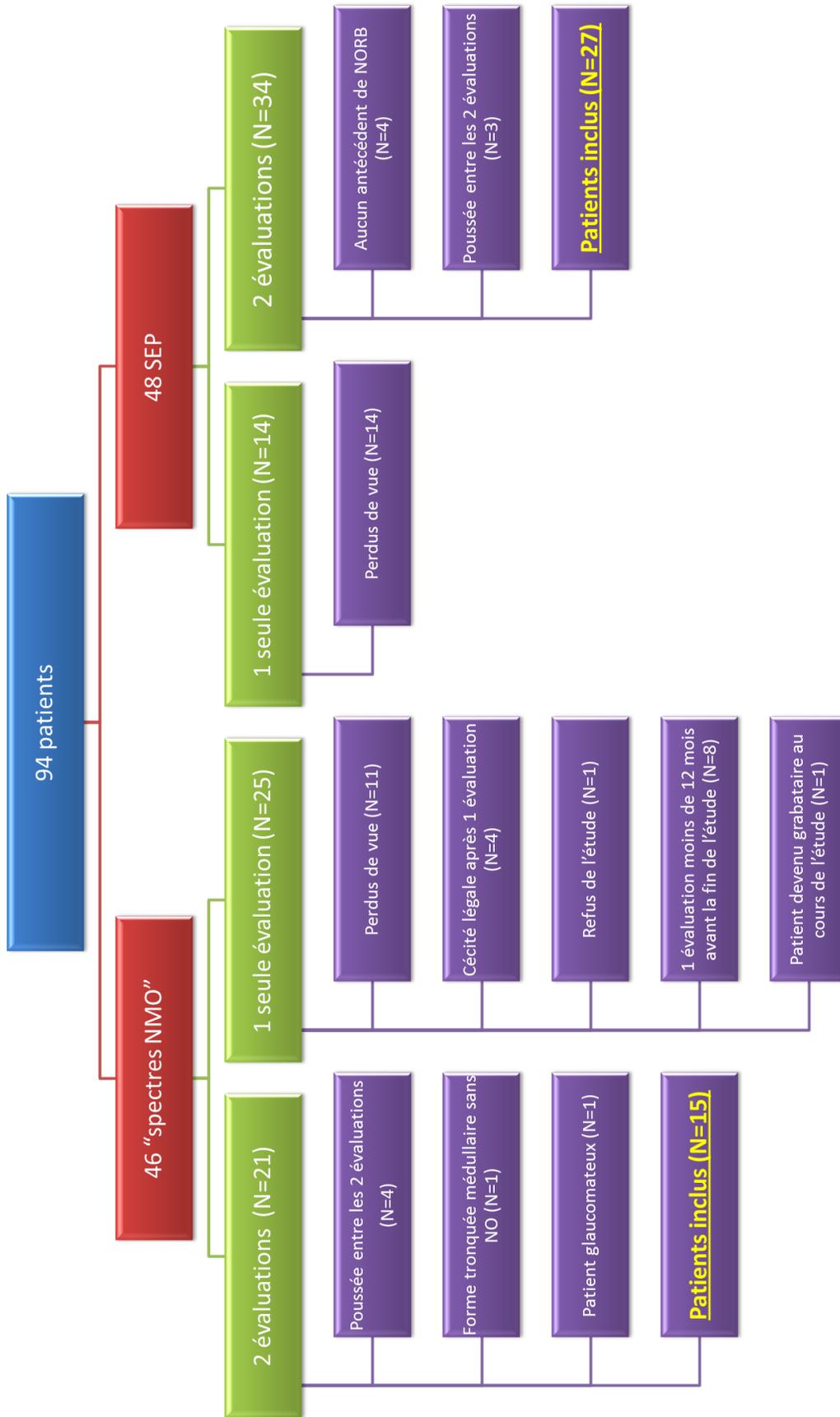


Tableau 2: Devenir des patients de la cohorte initiale

4.2 Population suivie

4.2.1 Comparaison des patients inclus et exclus

Vingt-sept patients SEP et 15 patients NMO ont été inclus. A noter qu'une patiente SEP a présenté un décollement de rétine de l'œil gauche au cours de l'étude. Cet œil a été exclu de l'analyse. Au total, la population suivie comportait donc un total de 30 yeux NMO et 53 yeux SEP. Parmi les patients NMO, 11 avaient une NMO définie (selon les critères de Wingerchuk 1999 ou 2006) et 4 un syndrome à haut risque optique, entrant dans l'entité « spectre NMO ». Le tableau 3 compare les patients inclus et les patients exclus de l'étude.

Tableau 3: Comparaisons Inclus/Exclus

	<u>Inclus (N=42)</u>	<u>Exclus (N=52)</u>	p
Age (années)	44,67	45	0,89
Sexe (Hommes/Femmes)	4/38	9/43	0,28
Diagnostic (SEP/NMO)	27/15	21/31	0,02*(χ^2)
Nombre de poussées oculaires	1,59	1,32	0,29
Age de début de la maladie	31,5	35,77	0,07
CFNR (épaisseur moyenne)	82,68	86,18	0,32
ETDRS	46,01	45,33	0,82
Ancienneté de la maladie	13,17	9,23	0,008*
Sloan 2.5	19,01	19,49	0,7
Sloan 1.25	9,46	9,99	0,73
TDF-DM	-4,11	-4,35	0,76

On ne retrouve pas de différence significative entre les 2 populations en ce qui concerne l'âge, le sexe, le nombre de poussées oculaires, l'âge de début de la maladie, l'épaisseur moyenne de la CFNR, l'acuité visuelle ETDRS et la vision des contrastes.

Il existe en revanche une différence significative de diagnostic entre les 2 populations. En effet, les 2/3 des patients « spectre NMO » ont été exclus contre un peu moins de la moitié des patients SEP. Ceci s'explique d'une part par la plus forte prévalence de NORB dans la population NMO et d'autre part par le caractère cécitant et parfois définitif de ces NORB. En effet, 9 patients NMO ont été exclus pour avoir présenté une NORB entre les 2 évaluations contre seulement 2 patients SEP. Parmi ces 9 patients, 4 ont présenté une cécité légale après la poussée et 1 est devenue grabataire (poussée optico-médullaire), rendant impossible la réalisation des examens ophtalmologiques.

On retrouve également une différence significative en ce qui concerne l'ancienneté de la maladie. Les patients inclus ont une maladie qui évolue depuis plus longtemps que les patients exclus. Ceci s'explique par les critères d'inclusion de l'étude. En effet, les patients ayant un suivi inférieur à un an étaient systématiquement exclus. Leur nombre s'élève à 8 uniquement dans le groupe NMO, ce qui fait chuter la moyenne de durée d'évolution de la pathologie dans le groupe exclus.

En ce qui concerne les patients SEP, tous ont débuté leur maladie par une forme rémittente. Cinq d'entre eux ont eu un passage en forme progressive (SEP secondairement progressive [SEP-SP]), toujours avant l'inclusion. Le tableau 4 résume les caractéristiques de ce sous-groupe de patients.

Tableau 4: Caractéristiques des patients SEP en fonction de leur forme clinique

	SEP Rémittente	SEP Secondairement Progressive	p
Nombre d'yeux	43	10	
Age de début de la maladie (ans)	30,2	24,6	0.09
Age à l'inclusion (ans)	39,64	40,63	0.76
Durée d'évolution de la maladie (années)	9,25	16,47	0.008*
Délai moyen de passage à la forme progressive	N/A	11 ans	
Comparaison CFNR moyen entre les 2 consultations	-4.47 p = 0.0002	-3.35 p = 0.21	
Nombre de NORB	1,26	1,6	0,14

Les patients ayant eu une forme progressive étaient en moyenne plus jeunes à l'entrée dans la maladie que les patients avec une forme rémittente mais cette différence n'est pas significative. Les SEP-SP avaient cependant une durée d'évolution de la maladie significativement plus longue et un passage à la progressivité après 11 ans d'évolution alors que le groupe de SEP rémittente avait une durée d'évolution de seulement 9,25 ans en moyenne à l'inclusion. Enfin, le nombre de NORB n'était pas différent entre les 2 groupes.

4.2.2 Comparaison des patients SEP et NMO à l'inclusion

Tableau 5: Comparaison NMO/SEP à l'inclusion

	NMO (N=15)	SEP (N=27)	p
Age à l'entrée dans l'étude (ans)	42,4	39,82	0,25
Age de début de la maladie (ans)	35,6	28,78	0,041*
Nombre de poussées	1,93	1,35	0,035*
ETDRS	38	50,16	4,6x10 ⁻³ *
Pelli-Robson	1,08	1,44	0,0039*
Sloan 1.25	6,11	10,92	0,035*
Sloan 2.5	15	20,82	0,082
Durée de la maladie à l'entrée dans l'étude	6,73	10,61	0,019*

On ne retrouve pas de différence significative en ce qui concerne l'âge à l'entrée dans l'étude. Les patients NMO ont cependant un début plus tardif de la maladie (35,6 ans en moyenne contre 28,92 pour les patients SEP). Ce résultat confirme des données déjà publiées qui rapporte un âge début plus tardif de la NMO par rapport à la SEP (39 vs 29 ans) [29]. Par conséquent, étant donné que les âges sont comparables à l'entrée dans l'étude, la durée d'évolution de la pathologie à cette même date est significativement différente. En effet, les patients NMO étaient diagnostiqués depuis 6,73 ans alors que les patients SEP en étaient à 10,61 ans d'évolution en moyenne lors de la première évaluation de la fonction visuelle. Conformément aux données de la littérature, le nombre de poussées oculaires est significativement plus important dans le groupe

NMO. Les yeux NMO ont fait en moyenne 1,93 poussée contre 1,35 pour les patients SEP avant d'être inclus dans l'étude [6]. Les mesures d'acuité visuelle à contraste élevé ou à faible contraste (Sloan 2.5) étaient elles aussi significativement différentes, toujours en faveur des patients SEP.

4.2.3 CFNR initiale

Etant donnés les antécédents de NORB dans les 2 groupes, la CFNR initiale était diminuée par rapport à notre population de référence de patients sains. La CFNR moyenne était de plus significativement différente entre les 2 groupes, bien plus diminuée dans le groupe NMO (71,76 μ m vs 87,99 μ m ; $p=1,3 \times 10^{-3}$). Dans le détail, cette différence significative se retrouvait uniquement pour les cadrans supérieur et inférieur (Annexe).

L'épaisseur de la CFNR est significativement plus faible dans les 2 groupes s'il existe un antécédent de NORB. De plus, l'épaisseur de la CFNR initiale semblait corrélée au nombre de poussée de NORB dans les 2 groupes (NMO : $p=0,0035$ et SEP : $p=0,0156$) même si la représentation graphique ne le fait pas apparaître dans le groupe SEP ; en effet, le groupe des yeux SEP ayant fait 2 NORB a un effectif trop faible pour être significatif.

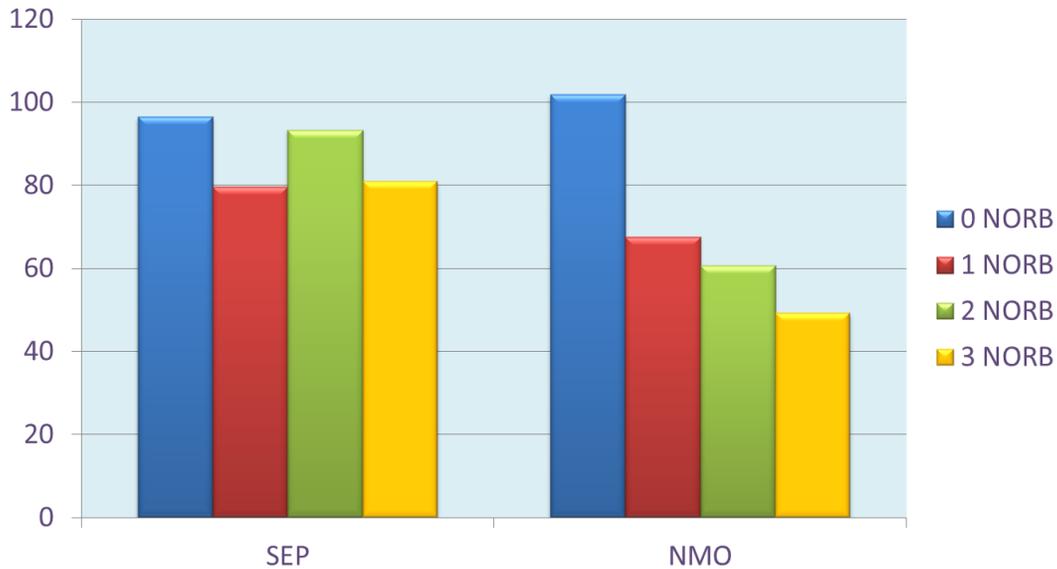


Figure 2: CFNR moyen en fonction du nombre d'antécédent de NORB, par diagnostic

4.2.4 Délai de réalisation de la consultation de contrôle

Le délai moyen de suivi entre les 2 groupes SEP et NMO n'était pas significativement différent (2,79 ans vs 2,47 ans ; $p=0,098$). Cependant, seul un patient du groupe SEP a été contrôlé dans un délai de moins de 2 ans contre 6 patients du groupe NMO. Quand on répartit les délais de réalisation des OCT par classe de durée avec un pas d'une année et qu'on réalise un tableau de contingence (Tableau 6), on se rend compte que la répartition des groupes est tout de même légèrement différente ($\chi^2=10,23$; $p=0,017$).

Tableau 6 : Délai de réalisation de la consultation de contrôle

	NMO	SEP	Totaux
1 à 2 ans	6	1	7
2 à 3 ans	3	13	16
3 à 4 ans	6	12	18
4 à 5 ans	0	1	1
Totaux	15	27	42

4.2.5 Evolution de la fonction visuelle (Annexes)

4.2.5.1 Acuité visuelle

4.2.5.1.1 ETDRS

L'acuité visuelle ETDRS initiale des patients NMO était significativement plus basse que celle des patients SEP (38 vs 50,16, respectivement et en moyenne, $p=4.6 \times 10^{-3}$). Ceci s'explique par le nombre plus élevé de NORB avant l'inclusion dans le groupe NMO. Il n'a pas été mis en évidence de diminution de l'acuité ETDRS entre les 2 évaluations que ce soit chez dans le groupe SEP ou le groupe NMO, qu'il y ait ou non un antécédent de NORB.

4.2.5.1.2 Faibles contrastes (Pelli-Robson, Sloan 2.5, Sloan 1.25)

Comme pour l'acuité visuelle à contraste élevée, les mesures relevées pour les faibles contrastes sont toutes significativement plus basses chez les patients NMO que chez les patients SEP à l'inclusion (tableau 2), exception faite du Sloan 2.5 où la différence est moins évidente (SEP : 20,82 ; NMO : 15 ; $p=0,08$). Cependant, l'étude de l'évolutivité permet ici de retrouver une différence au niveau des acuités des très faibles contrastes. En effet, alors que le Pelli-Robson

et le Sloan 2.5 semblent inchangés dans les 2 groupes, on retrouve un résultat à la limite de la significativité dans le groupe de patients SEP pour le Sloan 1.25. Dans ce groupe, il a diminué de 2,33 [0 ; 4,7] si on considère tous les yeux (p=0,053). La significativité se majore lorsque que l'on sépare les yeux avec antécédent de NORB qui, paradoxalement sont moins enclins à diminuer leur acuité. En effet, dans le groupe d'yeux SEP sans antécédent, le Sloan 1.25 diminue de 4,81 [0,21 ; 9,4] en moyenne (p=0,04) alors que ceux avec un antécédent de NORB restent relativement stable avec une diminution de 0,6 [-1,88 ; 3,08].

4.2.4.1.3 Evolution de l'acuité en fonction du nombre de lettres (marge d'erreur intra-individuelle) (26,27)

Les pourcentages d'yeux ayant perdu de l'acuité (en considérant la marge d'erreur intra-individuelle) dans notre étude sont représentés dans le tableau suivant (à noter que ne sont considérés que les yeux ayant, à l'inclusion une AV ETDRS ≥ 5 et/ou une AV Sloan ≥ 7) :

Tableau 7: Pourcentage de patients ayant une baisse d'acuité visuelle en considérant la marge d'erreur intra-individuelle

Type de mesure (Critère de diminution)	NMO	SEP	p
ETDRS (≥ 5 lettres)	6,67% (2 yeux sur 30)	7,5% (4 yeux sur 53)	NS
Sloan 2.5 (≥ 7 lettres)	33% (5 yeux sur 15)	26,67% (8 yeux sur 30)	NS
Sloan 1.25 (≥ 7 lettres)	22% (2 yeux sur 9)	41% (12 yeux sur 29)	NS

4.2.5.2 *Champ visuel TDF*

4.2.5.2.1 *Population initiale*

A l'instar des autres évaluations de la fonction visuelle (à l'exception du Sloan 2.5), la TDF-DM était significativement différente entre les groupes SEP et NMO à l'inclusion dans l'étude. Une fois de plus, les patients NMO avaient une TDF-DM inférieure à celle des patients SEP (respectivement -6.95 vs -3.14 ; $p= 0.003$). Le champ visuel TDF a été divisé en 3 secteurs supérieur, central et inférieur, qui ont été analysés de façon indépendante. Une différence significative est retrouvée sur la moyenne des seuils des 3 secteurs.

4.2.5.2.2 *Evolution*

La TDF-DM diminue de façon significative chez les patients SEP, uniquement dans les yeux n'ayant pas d'antécédent de NORB connu. Aucune modification n'est retrouvée au sein du groupe NMO.

Lorsque l'on s'intéressait au découpage du champ visuel par secteur, on ne retrouvait cependant pas de différence significative quel que soit le secteur, dans les 2 groupes de patients, avec ou sans antécédent de NORB.

Tableau 8: TDF initial

	SEP	NMO	p
TDF-DM	-3,14	-6,95	0,003
Central TDFP	27,70	22,33	0,001
Sup TDFP	26	21,12	0,011
Inf TDFP	28,36	21,87	0,011

Tableau 9: Evolution de la TDF-DM

	NMO	SEP
NORB +	-2,48 (p=0,1)	-1,06 (p=0,066)
NORB -	+2,27 (p=0,09)	-1,85 (p=0,039)*
Total	-1,34 (p=0,27)	-1,40 (p=0,005)*

4.2.6 Evolution de la CNFR

A la consultation de suivi, on retrouve les mêmes valeurs significativement différentes entre les 2 groupes SEP et NMO, à savoir, la CFNR moyenne et les cadrans supérieur et inférieur (Annexes).

Tableau 10: Comparaisons CFNR moyen initial et de suivi : Données brutes

	Ecart moyen (microns)	Nombre d'yeux	t	p
SEP	-4,56	53	4,25	<0,0001*
NMO	-3,36	30	1,7	0,14
Total	-3,49	83	4,37	<0,0001*

Tableau 11: Comparaisons CFNR moyen initial et de suivi : En fonction du délai entre les TCO

	Délai entre les examens	Ecart moyen (microns)	Nombre d'yeux	t	p
SEP	1-2 ans	-6,04	2	2,80	NS
	2-3 ans	-4,53	30	2,96	0.006
	> 3 ans	-4,46	21	2,72	0.013
NMO	1-2 ans	-3,36	12	1,7	NS
	2-3 ans	+3,53	6	-2,34	NS
	> 3 ans	-2,46	12	1,88	NS

Tableau 12: Comparaisons CFNR moyen initial et de suivi : En fonction des antécédents de NORB

	Antécédent de NORB	Ecart moyen (microns)	Nombre d'yeux	t	p
SEP	Non	-5,51	21	3,58	0,002
	Oui	-3,93	32	2,67	0,012
NMO	Non	-2,77	6	0,80	NS
	Oui	-1,32	24	1,23	NS

Tableau 13: Comparaisons CFNR moyen initial et de suivi : En fonction du nombre de NORB

Nombre de NORB	Ecart moyen (microns)	Nombre d'yeux	t	p
----------------	-----------------------	---------------	---	---

SEP	0	-5,39	22	3,65	0,0015*
	1	-4,40	26	2,47	0,02*
	2 ou plus	-1,75	5	1,08	0,34
NMO	0	-2,77	6	0,80	0,46
	1	-1,55	16	0,99	0,34
	2 ou plus	-0,84	6	1,02	0,34

4.2.6.1 Patients SEP

En comparant les mesures réalisées lors de la consultation initiale et le suivi, on retrouve une diminution significative de l'épaisseur moyenne de la CFNR (-4,56 μm ; $p < 0.0001$, [-1,9 ; -5,08]) dans le groupe de patients SEP entre les 2 consultations. Cette différence existe dans tous les yeux, qu'ils aient ou non un antécédent de NORB, même si la différence était plus significative chez les yeux indemnes de poussée inflammatoire. Parmi les yeux avec un antécédent de NORB, la diminution de l'épaisseur de la CFNR avait la même significativité chez les yeux ayant eu 1 poussée (-4.4 microns ; $p=0.021$) que chez les yeux ayant eu 2 poussées (-3,28 microns ; $p=0.020$). Lorsque les TCO sont répartis selon le délai de réalisation entre les 2 examens, on ne retrouve de différence significative de la CFNR moyen que pour les TCO réalisées au moins 2 ans après le premier examen mais le nombre d'yeux SEP ayant eu l'examen de contrôle dans un délai inférieur à 2 ans est trop faible (N=2) pour en tirer des conclusions (Tableau 11). Parmi les yeux de patients SEP-SP, on ne retrouve pas diminution significative du CFNR moyen (Tableau 4).

4.2.6.2 Patients NMO

Aucune différence significative n'a été retrouvée sur la mesure de la CFNR moyenne entre la première et la seconde évaluation chez les yeux de patients NMO, qu'ils aient ou non présenté un épisode inflammatoire préalable. En moyenne, ce paramètre a diminué de 1.6 μm [-0.586 ; 3.80] chez ces patients ($p=0.145$). Rapporté au nombre de NORB précédant l'inclusion, on ne fait toujours pas apparaître de différence significative (Tableau 13). En examinant le Tableau 11, on met en évidence un épaissement paradoxal de la CFNR, bien que non significatif, chez les patients NMO ayant eu leur réévaluation entre 2 et 3 ans. On se rend compte en examinant les 3 patients de ce groupe que leur CFNR initiale était déjà très diminuée.

On ne retrouve pas non plus de différence en examinant l'épaisseur de la CFNR cadran par cadran.

4.2.7 Corrélation structure-fonction

La corrélation entre les modifications de la CFNR et celle du TDF d'une part et de l'acuité visuelle d'autre part, sont représentées sur les tableaux en annexe.

Quel que soit le paramètre étudié, aucune corrélation significative n'est retrouvée chez les patients NMO. En revanche, en ce qui concerne les patients SEP, la diminution de la CFNR moyen semble corrélée aux modifications de leur acuité visuelle ETDRS, même si celle-ci ne semblait pas significativement abaissée entre les 2 évaluations. Il en est de même pour la CFNR temporelle et la TDF-DM, ainsi que pour la CFNR sup avec le TDF inférieur.

5. DISCUSSION

Nous réalisons ici la première étude longitudinale sur l'évolution de l'acuité visuelle et de la CFNR dans la NMO en dehors des poussées. Les résultats démontrent que, dans la NMO, contrairement à la SEP, il n'existe pas de diminution de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes lors des phases cliniquement silencieuses de la maladie et que la performance visuelle reste stable. Il n'y a donc pas de perte axonale infra-clinique dans la NMO qui se distingue une fois de plus de la SEP. Les traitements neuro-protecteurs prisés dans cette dernière ne trouveraient donc pas d'indication dans la NMO.

5.1 Physiopathologie

Bien que des progrès considérables aient été réalisés ces dernières années dans la connaissance de la NMO, sa physiopathologie garde des aspects obscurs et reste sujette à de vifs débats. Il est cependant clairement admis que les mécanismes qui mènent à la démyélinisation dans la NMO sont radicalement différents de ceux des autres pathologies démyélinisantes, parmi lesquelles les plus fréquentes sont bien entendu la SEP et l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD). Les singularités cliniques de chacune de ces 3 entités sont la traduction d'une réaction immunitaire aberrante précise et surtout extrêmement spécifique [30].

Après quelques brefs rappels généraux indispensables, nous nous intéresserons ici aux aspects immunologiques et physiopathologiques en dehors des poussées cliniquement évolutives.

5.1.1 Physiopathologie de la SEP [31]

La SEP est une pathologie auto-immune du SNC. Elle se traduit par une démyélinisation, une inflammation, une gliose et une perte en axones et en cellules de soutien.

Initialement considérée comme une maladie inflammatoire intéressant en premier lieu la substance blanche, des études récentes ont permis de mettre en évidence une atteinte de la substance grise et ce, dès les stades précoces. Cette atteinte s'aggrave avec les temps allant parfois jusqu'à surpasser les « classiques » lésions de la substance blanche, notamment dans les formes progressives [32].

Dans 80% des cas, la SEP suit une évolution clinique par poussées entrecoupées de phases asymptomatiques, elle est dite rémittente. Chaque poussée peut soit évoluer vers la résolution complète des symptômes soit entraîner un handicap résiduel malgré un traitement précoce par bolus de corticoïdes [33]. Dans 65% des cas et après plusieurs années d'évolution, il existe aspect progressif surajouté, avec une aggravation du handicap fonctionnel en dehors des poussées, le terme de SEP secondairement progressive est donc employé. Cette évolution progressive apparaît d'emblée chez 20% des patients, on parle alors de SEP progressive primaire. Une 4^{ème} forme de SEP combine une évolution progressive émaillée de poussées surajoutées. Cette diversité évolutive trouve son explication physiopathologique au niveau immunitaire.

5.1.1.1 Rôle des CD4 : Démyélinisation

Le primum movens de la démyélinisation dans la SEP est l'activation exagérée, pour une raison encore inconnue (suspectée infectieuse chez des patients au terrain génétique prédisposé), de lymphocytes T-CD4 spécifiques de la myéline (LT-M) [34]. En effet, les LT-M sont retrouvées aussi bien chez les sujets sains que chez les patients SEP, mais à un degré d'activation bien supérieur chez ces derniers [35]. Ces cellules, présentes initialement dans la circulation

périphérique, doivent, pour entrer en contact avec les antigènes de la myéline contre lesquelles elles sont dirigées, traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les LT-M possèdent en effet à leur surface une intégrine qui leur permet d'interagir avec une molécule d'adhésion des cellules endothéliales de la BHE et permettre ainsi leur extravasation. Ce mécanisme est d'ailleurs la cible d'action du Natalizumab (Tysabri®) qui permet de prévenir les poussées de SEP en inhibant la migration des cellules immunitaires vers le SNC [36].

Une fois dans le SNC, les LT-M vont entraîner une réaction inflammatoire dirigée spécifiquement contre la myéline, ce qui entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires et l'arrivée de nombreuses autres cellules immunitaires par chimiotactisme.

L'implication des LT-CD4 dans la dégénérescence axonale n'a jamais été prouvée de façon formelle. Cependant, plusieurs hypothèses qui incriminent les LT-helper1 ont été évoquées: une augmentation de la production d'interleukine 12 [37], une augmentation de la production de l'Interféron γ (gamma) qui entraîne une exacerbation des poussées [38], un défaut de régulation de leurs fonctions pro-inflammatoires.

5.1.1.2 Rôle des CD8

5.1.1.2.1 Démyélinisation

Des LT-CD8 ont été retrouvés lors d'analyses anatomopathologiques des lésions inflammatoires aiguës, souvent même dans des proportions supérieures à celles des LT-CD4 [39]. Tout comme pour les LT-CD4, il existe des LT-CD8 spécifiques de protéines de la myéline. Selon de nombreux modèles animaux, ces dernières auraient un rôle dans l'initiation de la cascade inflammatoire débouchant sur la démyélinisation [40].

5.1.1.2.2 Progressivité

Plusieurs travaux ont montré une implication des LT-CD8, via plusieurs mécanismes. Les LT-CD8 ont la capacité de perdurer dans le SNC pendant plusieurs années après la poussée, ce qui pourrait expliquer la propension à la progressivité de certaines SEP, ces cellules jouant un rôle non négligeable dans la perméabilisation de la BHE [41]. Enfin, l'importance de la perte axonale semble être corrélée au nombre de CD8 présents dans la lésion [42]. Les LT-CD8 semblent donc également intervenir dans la chronicisation de la réponse inflammatoire locale.

5.1.1.3 Rôle des Lymphocytes B : Démyélinisation et progressivité

Les lymphocytes B (LB) jouent un rôle important dans la physiopathologie de la SEP. En effet, leur nombre est augmenté de façon non négligeable dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients SEP et il existe de plus une production d'immunoglobuline (Ig) intra-thécale, critère diagnostic de la pathologie.

Les LB pourraient jouer un rôle direct en sécrétant une Ig dirigée contre les oligodendrocytes ou contre la myéline, soit par exposition des antigènes de ces composants du SNC, soit par mimétisme avec un antigène environnemental, probablement infectieux [43]. Un agent infectieux pourrait également rompre la BHE et entraîner une exposition des antigènes du SNC et donc entraîner une formation d'anticorps monoclonaux dirigés contre la myéline, par exemple.

Dans les formes progressives, des agrégats de LB sont retrouvés dans les méninges des patients [44]. Enfin, l'efficacité des anticorps monoclonaux tels que le Rituximab (Mabthera®) qui permet une déplétion en cellule B naïves (CD20) dans la prévention des poussées est un argument fort pour appuyer leur implication.

5.1.1.4 *Rôle de la BHE*

Comme précisé plus haut, les LT activés sont capables de se fixer sur des récepteurs au niveau de l'endothélium des vaisseaux de la BHE. A ce niveau, ils sécrètent des métalloprotéinases matricielles qui sont capables de digérer la fibronectine et faciliter leur migration [45].

5.1.1.5 *Rôle des astrocytes*

Alors qu'ils prolifèrent et deviennent hypertrophiques dans les lésions récentes, la cicatrisation des astrocytes a tendance à freiner les mécanismes de régénération axonale dans les lésions chroniques. De plus, l'expression de leurs récepteurs β -2 adrénergiques membranaires s'effondre au niveau des lésions. Elles expriment alors le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 qui fait d'elles de nouvelles cellules présentatrices d'antigène capables de créer un chimiotactisme à l'origine d'une amplification de la réaction inflammatoire [46]. Les astrocytes ont par ailleurs un rôle trophique pour les cellules qui les entourent. L'absence de sécrétion de leurs facteurs de croissance empêche d'une part la reformation des cellules endommagées par l'inflammation et entraîne d'autre part une souffrance de cellules indemnes [47].

5.1.1.6 *Rôle des canaux sodiques*

La dégénérescence axonale dans la substance blanche n'est pas le seul fait de mécanismes inflammatoires cellulaires dans le cadre d'une auto-immunité. Elle est également médiée par des mécanismes moléculaires faisant intervenir les canaux ioniques, notamment sodiques et l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Il a même été prouvé que le blocage de ces canaux transporteurs d'ions

freinait la dégénérescence axonale dans un modèle animal de syndrome de Guillain-Barré par la diminution de production d'oxyde nitrique (ON) [48]. En effet, l'ON est présent dans les plaques et est à l'origine d'un bloc de conduction et d'une dégénérescence axonale en inhibant la production énergétique cellulaire par inactivation mitochondriale [49, 50]. Ce déficit énergétique cellulaire induirait une accumulation de Ca^{2+} intracellulaire par une cascade enzymatique représentée sur la Figure 1 [51].

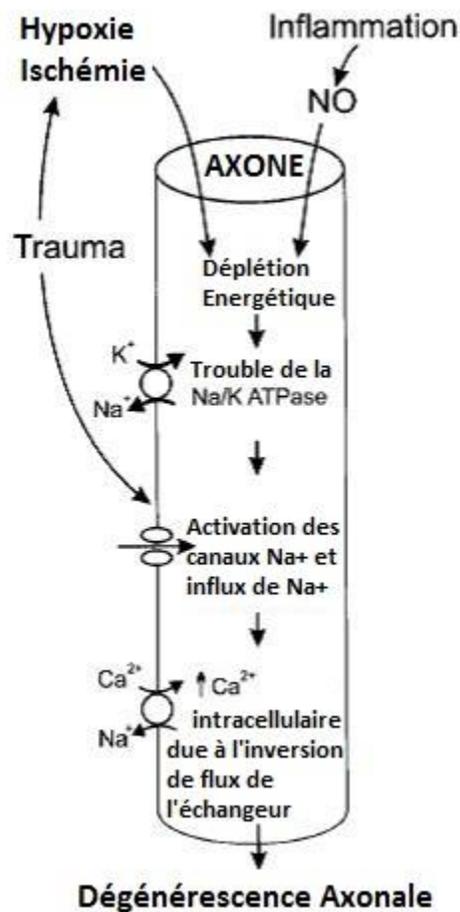


Figure 3: Cascade enzymatique de la dégénérescence axonale

Cascade enzymatique menant à une augmentation du calcium intracellulaire, qui peut provoquer une dégénérescence axonale. L'anoxie, l'ischémie, les traumatismes et l'ON peuvent chacun entraîner cette succession d'évènements qui implique les canaux sodiques et l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ dans la cascade de la dégénérescence axonale.

5.1.1.7 Mécanismes de progression

Plusieurs des aspects physiologiques ci-dessus expliquent la tendance à l'évolutivité de la SEP en dehors des phases de poussée. Si dans la phase aiguë les mécanismes de démyélinisation prédominent, dans sa composante progressive la SEP se manifeste cliniquement par une dégénérescence axonale chronique. Celle-ci est irréversible et à l'origine de déficits neurologiques permanents, contrairement à la démyélinisation qui est le plus souvent suivie d'un processus de remyélinisation contribuant à une récupération fonctionnelle potentiellement complète [31]. Ces deux composantes semblent être indépendantes, au moins pour partie, l'une de l'autre [42]. En effet, s'il existe de nombreuses lésions axonales secondaires à la réaction inflammatoire au sein des plaques de démyélinisation, la dégénérescence axonale continue au sein des plaques inactives, comme si l'absence de myéline et de cellules de soutien entraînaient une dégénérescence Wallerienne [52]. Enfin, ces deux composantes semblent exister conjointement depuis le début de la maladie. La perte axonale devant atteindre un seuil pour être cliniquement significative, elle évolue de façon insidieuse mais serait bien présente, probablement même bien avant la première poussée. En effet, ces dernières années, la composante dégénérative de la SEP a pris une importance considérable dans la compréhension de sa physiopathologie.

Plusieurs hypothèses ont été soulevées [53]:

- L'inflammation est le *primum movens* à l'origine de toutes les lésions ;

- La dégénérescence axonale est le premier évènement et l'inflammation serait sa conséquence ;
- L'inflammation et la dégénérescence axonale contribuent tous deux à l'évolution de la maladie mais sont indépendants ;
- L'inflammation expose à une susceptibilité dégénérative intrinsèque qui rend les axones vulnérables à la moindre agression.

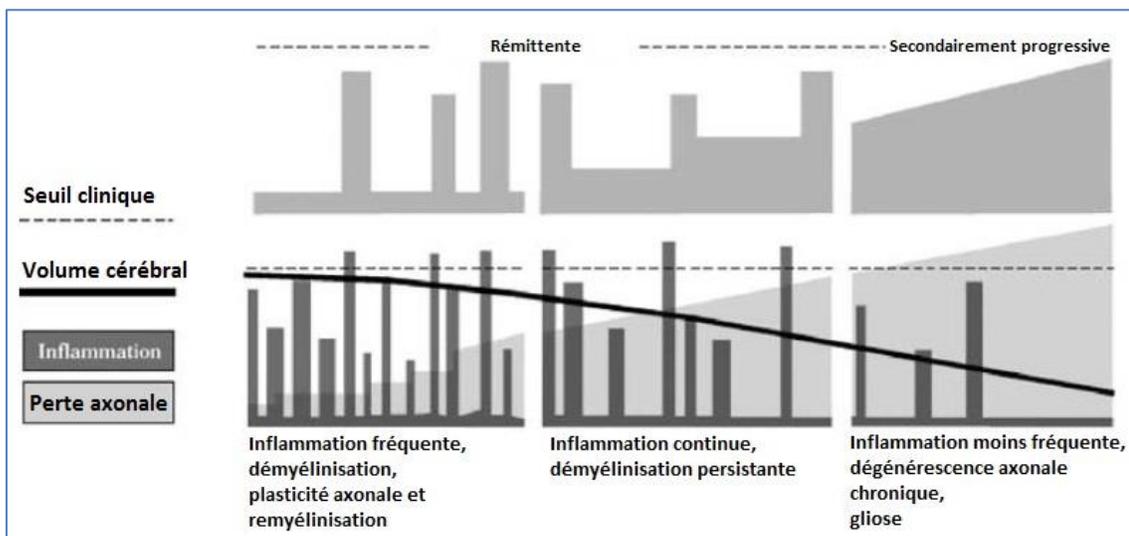


Figure 4: Evolution de la perte axonale et de l'atrophie cérébrale au cours de l'histoire naturelle de la SEP (Adapté d'après Vollmer [54])

La perte axonale existe depuis le début de la maladie. Elle ne se traduit pas cliniquement du fait de la plasticité cérébrale. Après plusieurs années d'évolution, elle atteint un seuil qui fait basculer le malade en phase dite « secondairement progressive ». La dégénérescence axonale, à l'origine de la composante dite progressive de la maladie car elle n'évolue pas par « à coups » est donc secondaire à plusieurs facteurs :

- Les lésions inflammatoires actives au sein desquelles les axones sont en souffrance ;
- La cicatrice de la lésion, inactive, qui continue d'entretenir une inflammation locale avec les LT-CD8 ;
- La cicatrisation des astrocytes qui exercent un rôle trophique sur les axones ;
- La dégénérescence axonale rétrograde ;
- La perméabilité chronique de la BHE ;
- La possible sécrétion d'un auto-anticorps par les LB dirigé contre les oligodendrocytes ;
- La toxicité directe de l'oxyde nitrique sur les axones.

Par conséquent, la progression dans la SEP serait due à l'accumulation d'une perte axonale, initiée et maintenue par des réponses inflammatoires complexes intervenant chez des patients au terrain prédisposé. L'extension de ces lésions est secondaire à la précarité de l'équilibre qui existe entre l'inflammation active, la neuro-dégénérescence existante et la vulnérabilité des axones sains [53].

5.1.2 Physiopathologie de la NMO

Malgré une clinique particulière, une histoire naturelle plus fulgurante et des thérapeutiques usuelles inefficaces, la NMO a longtemps été assimilée à une forme de SEP. Avec les découvertes immunologiques récentes faisant d'elle la première maladie démyélinisante à autoanticorps spécifique, la NMO forme aujourd'hui une entité clinique à part entière.

5.1.2.1 Une médiation humorale

La NMO semble avoir une base immunitaire humorale [55], hypothèse renforcée par son association prouvée avec des pathologies auto-immunes [56], l'efficacité thérapeutique des plasmaphérèses [57] et bien entendu la découverte de l'Ig-NMO. Alors que la SEP se traduit anatomopathologiquement par une démyélinisation, une inflammation, une gliose et une perte en axones et en cellules de soutien, la NMO se caractérise par des lésions de nécrose et de cavitation secondaires à une inflammation et une démyélinisation sévères [55]. Les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles prédominent au sein de l'infiltrat inflammatoire qui a une disposition circulaire et en rosacée autour des vaisseaux sanguins alors que celui de la SEP se localise préférentiellement au niveau des gaines de myéline [58, 59].

L'Ig-NMO a une sensibilité de 73% et une spécificité de 90% pour la NMO définie [3]. Elle est dirigée contre les canaux aqueux Aquaporine-4, les plus importants en nombre dans le SNC, et dont le rôle est de maintenir l'homéostasie durant les phases de stress oxydatif (ischémie, inflammation) [60]. L'aquaporine-4 n'est pas exprimée sur les gaines de myéline ou les oligodendrocytes. On la retrouve au niveau de pieds des astrocytes entourant les micro-vaisseaux.

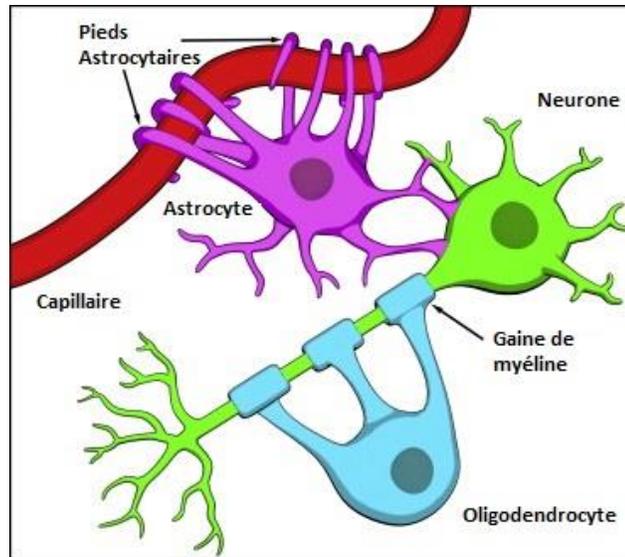


Figure 5: Représentation simplifiée des interactions cellulaires dans le SNC

5.1.2.2 Rôle de l'Ig-NMO

Depuis la découverte de l'Ig-NMO, de nombreux travaux ont prouvé, parfois indirectement, son implication dans la physiopathologie de la NMO.

En effet, il a été démontré que le titre de l'Ig-NMO est corrélé à l'activité de la maladie, allant jusqu'à tripler chez un même patient pendant les phases de poussée. De plus l'utilisation d'immunosuppresseur tel que le Rituximab qui entraîne une déplétion en Lymphocytes B CD19 a pour conséquence une diminution du titre de l'Ig-NMO et une réduction du nombre de poussées [61].

Des études sur l'animal permettent d'étayer cette hypothèse : du sérum humain contenant des IgNMO est capable d'entraîner des lésions de NMO chez des rats avec une encéphalomyélite auto-immune expérimentale [62].

Les lésions actives de la NMO ont la particularité de présenter un important déficit en Aquaporine 4 (AQP4) et en protéines gliales fibrillaires acides (GFAP) qui est un marqueur des cellules astrocytaires. Le GFAP est considérablement augmenté dans le LCR des patients NMO par rapport à celui des patients SEP [63]. Des dépôts de compléments sont également retrouvés, suggérant une activation de ce dernier par la liaison de l'Ig-NMO à l'AQP4 [55].

L'Ig-NMO est produite au niveau de la circulation périphérique. Une brèche de la BHE est donc nécessaire à la pathogénicité de cet auto-anticorps. Bien que certaines zones de la BHE soient plus perméables voire inexistantes (area postrema), même dans des conditions physiologiques, il est surprenant de noter que certains patients avec une Ig-NMO+ (à un titre parfois élevé) ne présentent aucun symptôme clinique lors des phases de rémission [64, 65]. Cette donnée a été étayée par une étude chez le jeune rat chez qui l'inoculation de sérum humain contenant de l'IgNMO n'a pas induit de poussée alors que leur BHE est connue pour être perméable. Chez la majorité des patients tout de même, le titre de l'Ig-NMO augmente parallèlement avec le nombre de lymphocytes B CD-19 lors des poussées cliniques. Il semblerait donc que la présence de l'Ig-NMO et la perméabilité de la BHE soient des conditions nécessaires mais, parfois, non suffisantes à la genèse d'une poussée de NMO [61].

L'Ig-NMO entraîne une nécrose des astrocytes en se liant à l'AQP4 et en activant ainsi le complément. La non-activation de ce dernier pourrait expliquer l'absence de poussée chez le faible nombre de patients asymptomatiques malgré un titre d'Ig-NMO élevé.

L'immunofluorescence indirecte observée dans les lésions de NMO a une distribution centrée sur les vaisseaux, ce qui prouve que la cible de l'auto-anticorps est localisée au niveau de la BHE. L'Ig-NMO se fixe sur la partie extracellulaire du canal AQP4. Les conséquences de cette

fixation sont controversées : la notion d'une internalisation du canal et ainsi la rupture des échanges aqueux entre l'endothélium et l'astrocyte, largement prouvée in vitro, ne serait pas un mécanisme déterminant in vivo dans la physiopathologie de la NMO [66, 67]. De quelque manière que ce soit, la liaison IgNMO-AQP4 inhibe l'activité de cette dernière, menant à une altération de l'unité neuro-vasculaire et à une ouverture des jonctions serrées et donc une hyperperméabilité de la BHE [68]. L'atteinte de l'AQP4 a donc un fort retentissement sur l'homéostasie du SNC et mène à un œdème cérébral ou médullaire. L'œdème cérébral serait la première atteinte secondaire à la liaison IgNMO-AQP4.

5.1.2.3 Mécanismes de démyélinisation

Comme nous l'avons précédemment souligné, la liaison IgNMO-AQP4 permet également l'activation du complément et la libération d'anaphylatoxines C3a et C5a. Ces dernières ont un fort pouvoir chimiotactique et entraînent l'arrivée de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles qui infiltrent la lésion et détruisent les astrocytes.

La souffrance astrocytaire serait à l'origine de la démyélinisation extensive ainsi que des lésions axonales irréversibles. In vitro, la lyse astrocytaire entraîne une augmentation du glutamate extracellulaire, habituellement internalisé par les astrocytes grâce à leurs récepteurs « Transporteurs des Acides Aminés Excitateurs 2 » (TAAE2) [69]. L'accumulation de glutamate dans le secteur extracellulaire aurait selon Marignier et al. une toxicité oligodendrogliale directe [70].

Ce mécanisme de démyélinisation, « secondaire », est fondamentalement différent de celui observé dans la SEP, « primaire », faisant intervenir des lymphocytes T spécifiques de la myéline et des auto-anticorps dirigés contre cette protéine [71].

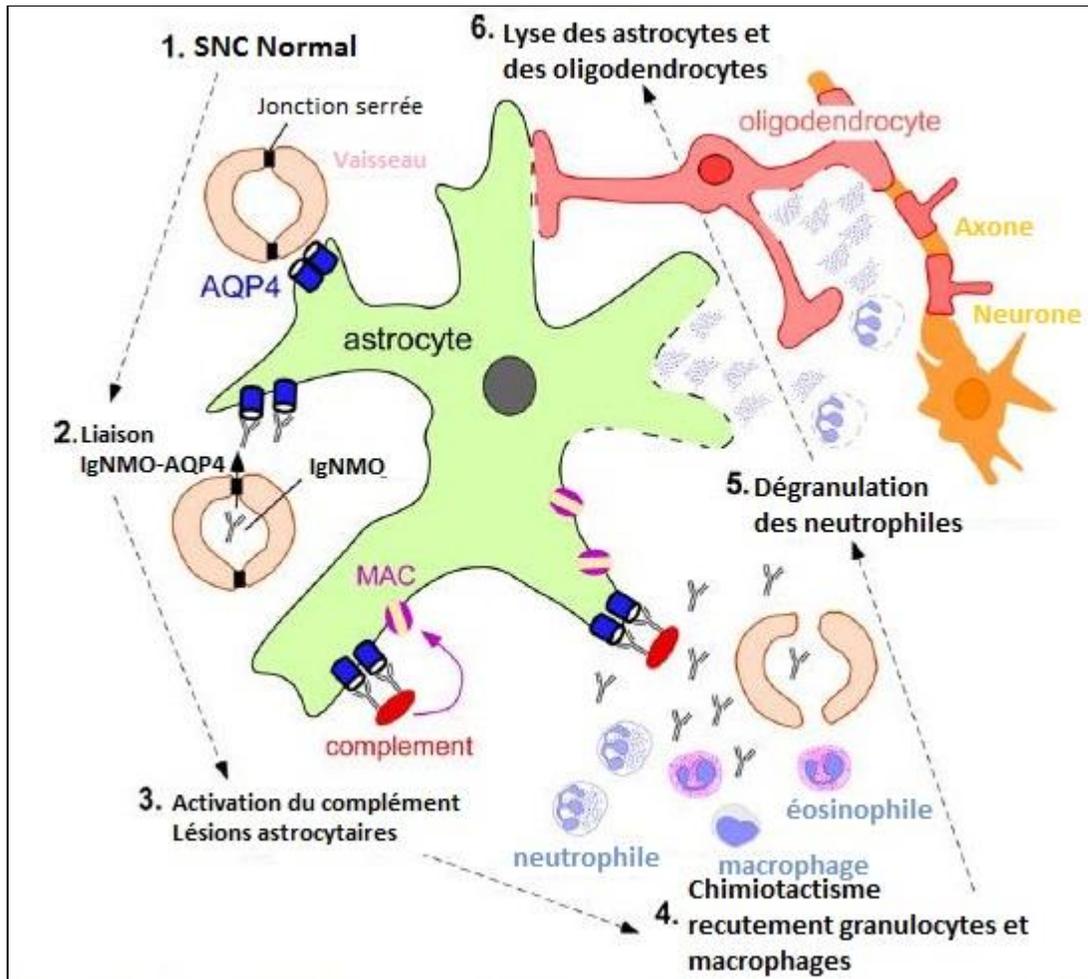


Figure 6 Mécanisme pathogénique de la NMO. Adapté d'après Ratelade et al.[67]

Dans le SNC, l'AQP4 est exprimée sur les pieds des astrocytes, au niveau de la BHE formée par les cellules endothéliales connectées par des jonctions serrées (1). Dans la NMO, par un mécanisme inconnu, l'Ig-NMO circulante traverse la BHE et se lie à l'AQP4 des astrocytes (2). Cela entraîne une activation du complément et la formation d'un complexe d'attaque membranaire (CAM), lésant les astrocytes. L'activation du complément et la sécrétion de cytokines par les astrocytes entraînent l'arrivée de cellules inflammatoires (éosinophiles, neutrophiles et macrophages) par chimiotactisme. Celles-ci entraînent une rupture de la BHE, permettant à davantage d'Ig-NMO de se frayer un passage vers le SNC (4). La dégranulation des cellules inflammatoires (5) et les anomalies astrocytaires entraînent secondairement des lésions des oligodendrocytes, une démyélinisation et une dégénérescence axonale (6).

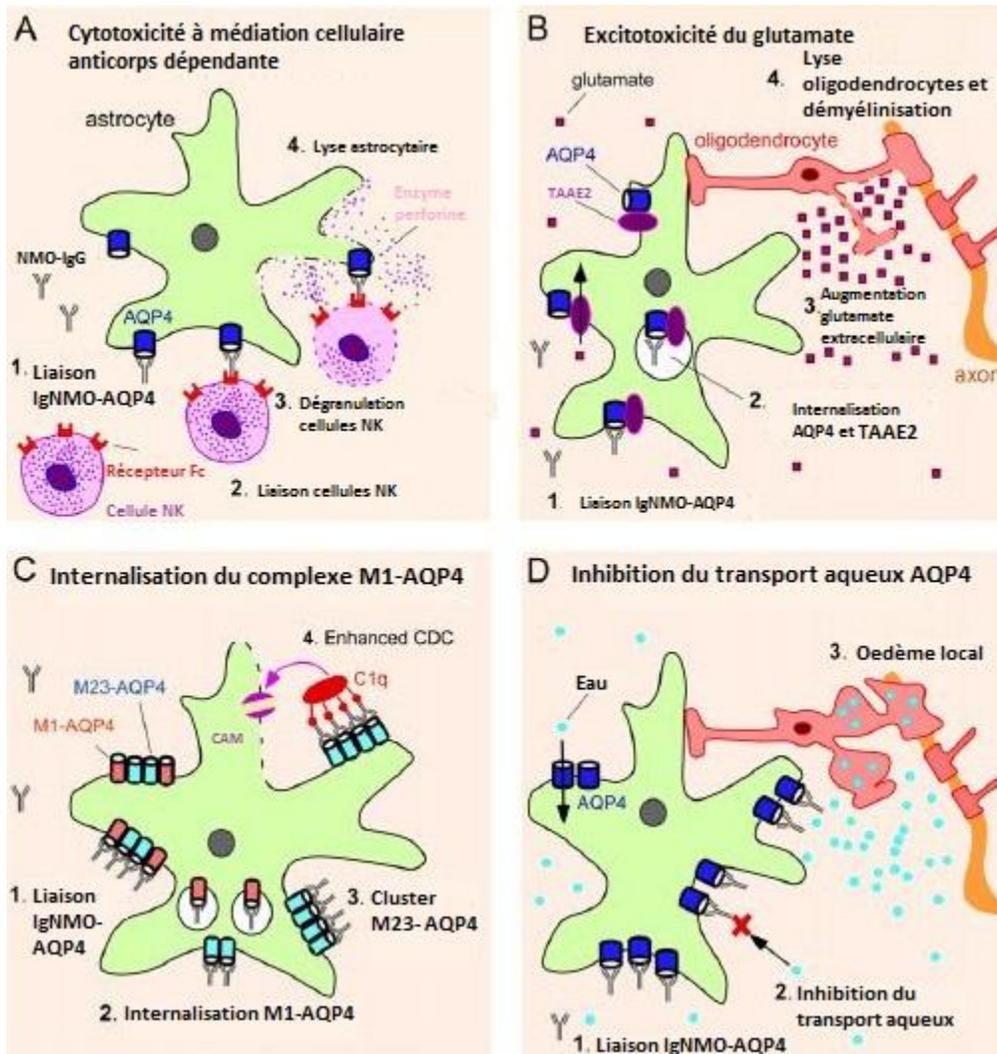


Figure 7 : Hypothèses alternatives concernant la physiopathologie de la NMO

A : Cytotoxicité à médiation cellulaire, anticorps dépendante

B : Excitotoxicité du glutamate

C : Internalisation du complexe M1-AQP4

D : inhibition du transport aqueux AQP4

5.1.2.4 Mécanismes de progression

Peut-on parler de progression dans la NMO ? Dans une étude réalisée par Wingerchuk et al. , 91 patients avec une NMO définie par les critères de 2006 ont été suivis en moyenne pendant 73 mois [6]. Seuls 2 patients sur les 91 ont présenté une aggravation de leur handicap, mesurée par l'EDSS, pouvant être attribuée à une évolution progressive de la maladie. Même si l'on peut douter de la fiabilité de l'EDSS pour l'évaluation du handicap dans la NMO, cette échelle ayant été élaborée spécifiquement pour le suivi de la SEP, sa stabilité est un argument pour le faible risque de progression dans la NMO. L'argument avancé par les auteurs pour expliquer cette différence de progressivité entre la SEP et la NMO est le suivant : la SEP serait une pathologie affectant le SNC dans sa globalité entraînant une inflammation chronique et une perte axonale même dans le parenchyme cérébral apparemment sain alors que les lésions de NMO sont plutôt focales, localisées dans les régions de forte expression de l'AQP4.

Dans une autre étude de l'équipe de la Mayo Clinic, les analyses anatomopathologiques et immunohistochimiques de tissus cérébraux issus de l'autopsie de 19 patients NMO montraient l'absence de démyélinisation au niveau cortical alors qu'elle s'accumule avec la durée d'évolution de la SEP progressive [72].

L'imagerie cérébrale oppose également les 2 maladies de ce point de vue en mettant en évidence une atrophie cérébrale dans la SEP alors qu'elle est inexistante dans la NMO [73].

L'autre différence anatomopathologique majeure de la NMO avec la SEP est la présence d'une astroglie, c'est-à-dire d'une transformation astrocytaire à des fins de cicatrisation du tissu de soutien. Il est intéressant de noter qu'au sein de ces plages cicatricielles d'astroglie qui se développent entre les véritables foyers inflammatoires, l'immunoréactivité de la myéline et de

l'AQP4 est normale. Enfin, on n'observe pas dans la NMO de ballonnisation des neurones au sein du cortex cérébral, aspect attendu lors de la dégénérescence Wallérienne rétrograde [72].

5.1.3 Physiopathologie comparée

Les mécanismes physiopathologiques des 2 maladies concordent avec leur présentation clinique. L'atrophie cérébrale s'amplifie et de nombreuses lésions surviennent voire évoluent dans la SEP en l'absence de toute poussée cliniquement significative. Dans la NMO, au contraire, tout semble se jouer pendant la phase de poussée. L'analyse anatomopathologique des lésions montre de la nécrose alors que le parenchyme cérébral contigu reste sain. En dehors des poussées, le handicap de ces patients reste stable.

5.2 Cohorte initiale

Notre cohorte est issue des 3 DFA (Guadeloupe, Martinique et Guyane). Le service de Neurologie du CHU de Fort-de-France concentre l'essentiel de la pathologie inflammatoire neurologique de ces 3 départements. Tout patient suspect de NMO ou diagnostiqué comme tel dans l'un des 3 DFA est initialement examiné et évalué à Fort-de-France, puis pris en charge par la suite en cas de nouvelle poussée cortico-résistante. Ce n'est pas le cas des patients SEP pour lesquels notre cohorte rassemble essentiellement des patients Martiniquais, seulement quelques Guadeloupéens (N=2) et une patiente Métropolitaine. Les 3 DFA restent très proches sur le plan climatique et épidémiologique avec une population à grande majorité Afro-Caribéenne, très métissée. Tous les patients de cette étude étaient d'ailleurs Afro-Caribéens à l'exception de 2 Caucasiennes, l'une dans le groupe SEP et l'autre dans le groupe NMO. De ce fait, les 2 groupes

restent comparables en termes d'environnement global mais sont non représentatifs de la population Française Métropolitaine. En effet, le nombre de NMO suivies en France Hexagonale est estimé à 125 sujets pour 64 millions d'habitants [74]. Aux Antilles-Guyane, nous en suivons près d'une centaine pour 1 million d'habitants, ce qui donne une prévalence de 1/10000 habitants dans les 3 DFA. De plus, au-delà de l'origine ethnique et géographique, les 2 populations, hexagonale et ultra-marine, semblent avoir une expression différente de la NMO. Ainsi les patients d'ascendance Africaine seraient plus enclins à développer une forme plus sévère de NMO comparés aux patients Européens, avec un taux de mortalité jusqu'à 8 fois supérieur chez les premiers [75]. Cette différence de présentation a amené certains auteurs à se poser la question de l'existence d'une forme bénigne de NMO touchant préférentiellement les Caucasiens. Mais le fait que de graves poussées puissent survenir, parfois après plusieurs années d'inactivité, et ce quelle que soit l'ethnie, chez des patients avec un début peu sévère, compromet la pertinence même de cette entité clinique [74].

5.3 Groupe SEP

5.3.1 Evolution de la CFNR et de la fonction visuelle

5.3.1.1 *Analyse des résultats : CFNR*

Dans la population étudiée, les patients SEP ont une évolution comparable à celle décrite dans la littérature, avec une diminution moyenne de la CFNR de $-4,56 \mu\text{m}$ sur une durée moyenne de suivi de 2,79 ans [7]. Cette différence significative entre les 2 consultations était indépendante de la présence ou non d'un antécédent de NORB, voire même du nombre de poussée inflammatoire. En effet, la CFNR moyenne diminuait de $5,39 \mu\text{m}$ ($p=0,0015$) dans les yeux indemnes de NORB, de $4,40 \mu\text{m}$ ($p=0,02$) et de $3,28 \mu\text{m}$ ($p=0,02$) dans les yeux avec 1 ou 2

poussées, respectivement. On s'aperçoit que plus le nombre de poussées précédant les évaluations est important, plus la différence de CFNR entre les 2 consultations s'atténue. Ceci est probablement dû à la CFNR de départ, supérieure dans les yeux sans antécédent inflammatoire (96,44 μ m vs 81,95 μ m), donc plus enclins à perdre davantage d'épaisseur que les yeux ayant déjà une réduction de la couche des fibres nerveuses. Lorsqu'on examine la perte de CFNR en fonction du délai de réalisation de la TCO de contrôle, on retrouve une diminution dès la première année de suivi. En effet, même si seul un patient a eu sa seconde évaluation dans un délai inférieur à 2 ans dans le groupe SEP, ce dernier a perdu en moyenne 6,04 microns sur les 2 yeux, ceci alors qu'un seul de ses 2 yeux avait eu un épisode unique de NORB et en l'absence de toute poussée inflammatoire entre les évaluations.

5.3.1.2 Analyse des résultats : fonction visuelle

Cette perte en fibres axonales n'a pas qu'un impact anatomique sur la CFNR. Il existe en plus un retentissement sur la fonction visuelle. En effet, ces mêmes patients SEP qui ont vu leur épaisseur de fibre diminuer présentent également une diminution de la vision des contrastes objectivée par une diminution significative de la TDF-DM et de l'acuité mesurée par l'échelle de Sloan 1.25. L'acuité visuelle sur les contrastes élevées ne s'est quant à elle pas sensiblement modifiée. Cette diminution de l'AV sur les faibles contrastes est cependant limitée aux yeux SEP sans antécédent de NORB (TDF-DM : -1,85 ; p=0,039 ; Sloan 1.25 : -4.81 ; p=0,041), même si la différence concernant le groupe avec des antécédents de poussée(s) inflammatoire(s) est proche de la significativité (TDF-DM : -1.06, p=0.066).

Ces résultats sont toutefois en contradiction avec ceux de Talman et al. qui retrouvent une diminution significative des différentes mesures de l'AV (contrastés élevés et faibles contrastés - Sloan 2.5 et 1.25), qui se majore avec le temps [7]. La différence est, de plus, moins

marquée pour le Sloan 1.25 dans leur étude que pour les 2 autres échelles de mesure. Leur méthode de suivi de l'acuité est cependant différente de la nôtre. En effet, n'étaient considérés comme ayant perdu de l'acuité les yeux dont le score ETDRS diminuait d'au moins 5 lettres par rapport à l'inclusion et d'au moins 7 lettres pour la vision des faibles contrastes. Les pourcentages étaient ensuite comparés.

Selon le tableau 7, les comparaisons entre les pourcentages des patients SEP et NMO ne donnent jamais de différence significative dans cette configuration. Cependant, cette analyse de la vision des faibles contrastes est biaisée par le faible nombre de patients NMO qui répondent au critère initial d'acuité supérieure à 7 lettres. On remarque toutefois que chez les patients SEP, 41% des yeux diminuent de façon conséquente leur AV aux faibles contrastes mesurée par le Sloan 1.25 sur une série de 29 yeux, ce qui va dans le sens des comparaisons de moyenne d'acuités réalisées précédemment.

5.3.1.3 Hypothèses physiopathologiques

La SEP est une pathologie inflammatoire auto-immune démyélinisante touchant le SNC. Ses mécanismes physiopathologiques, encore mal élucidés, mettent en jeu principalement la réaction à médiation cellulaire. Comme nous l'avons montré précédemment, chacune des cellules de la cascade inflammatoire a un rôle à jouer aussi bien dans la démyélinisation des cellules nerveuses que dans l'atteinte axonale chronique. C'est cette réaction inflammatoire sous-jacente, silencieuse et insidieuse qui serait à l'origine de la perte lente et progressive des fibres nerveuses du nerf optique. En conséquence, la diminution de l'épaisseur de la CFNR ne serait que la partie émergée de l'iceberg, accessible à la mesure, de l'atrophie cérébrale progressive de ces patients,

dont beaucoup évoluent non seulement vers des handicaps majeurs mais également vers une démence à des stades avancés.

L'autre principale hypothèse consiste à dire que la diminution de la CFNR pourrait être la conséquence d'une dégénérescence axonale Wallerienne secondaire à une lésion inflammatoire cérébrale sur le trajet du premier neurone des voies visuelles. On peut supposer que cette hypothèse entraînerait des atrophies optiques bien plus spectaculaires, comme celles que l'on observe par exemple chez les patients avec une tumeur chiasmatique. Chez ces derniers, la papille optique est rapidement blanchâtre et le champ visuel considérablement altéré jusqu'à atteindre des seuils de décibels proches de zéro voire nuls dans les zones de compression tumorale. Mais il s'agit là d'un exemple extrême car une plaque inflammatoire ne saurait exercer une compression mécanique aussi importante qu'une tumeur cellulaire.

Les 2 mécanismes sont donc vraisemblablement imbriqués, potentialisant cette perte axonale.

Nous confirmons donc ici, avec notre groupe de patients SEP, plusieurs données connues de la littérature : il existe une association significative entre la baisse d'acuité visuelle et la diminution de l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes au cours du temps dans la SEP et cette évolution survient chez tous les yeux de patients SEP, qu'ils aient ou non un antécédent de NORB, et même dans les formes cliniques non progressives de la maladie. Ces données ont un retentissement majeur sur la prise en charge des patients. En effet, la perte axonale au niveau du nerf optique peut être le reflet de la perte axonale cérébrale et donc la mesure de la CFNR pourrait être un marqueur de l'atrophie cérébrale sous-jacente, et donc permettre le suivi et l'évaluation des traitements neuroprotecteurs.

5.3.2 CFNR et atrophie cérébrale

L'atrophie cérébrale progressive est une notion connue et évaluée principalement par des mesures par imagerie en résonance magnétique (IRM) chez les patients SEP. Cette neurodégénérescence cérébrale survient chez tous les patients SEP, même en l'absence de toute manifestation clinique [76]. Ainsi, les patients SEP perdraient 0.5 à 1.2% de leur volume cérébral chaque année contre 0.1 à 0.3% pour les contrôles sains [77]. Il existerait même une corrélation entre la diminution de la CFNR et celle du volume cérébral mesurée par IRM dans la SEP [78, 79].

Bien qu'elle ne fût que récemment introduite dans la définition de la maladie, les patients NMO peuvent également présenter une atteinte cérébrale dans les zones de forte expression de l'Aquaporine-4. Une atrophie cérébrale, souvent associée à une démence peut également être mise en évidence chez ces patients [80]. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a démontré une évolution de cette atrophie en dehors des poussées cliniques de la maladie comme cela a été prouvé dans la SEP.

5.3.3 SEP et TCO maculaire

Il a été récemment démontré que l'épaisseur de la rétine maculaire mesurée par TCO était diminuée dans la SEP par rapport à la population générale [19]. Cette notion récente est apparue avec les nouveaux appareils de mesure TCO-DS qui ont une résolution spatiale et une définition leur permettant de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres ganglionnaires au niveau maculaire. La diminution du volume maculaire est liée à celle de l'épaisseur de la CFNR dans la SEP. Ainsi une diminution de 10 μ m de la CFNR s'associe à une perte de 0.2 mm³ de volume maculaire. Ces mesures n'ont pas été réalisées dans notre étude, principalement pour des

questions de performances matérielles. Le TCO Stratus ne permet pas d'individualiser les différentes couches rétinienne afin de réaliser des mesures spécifiques de la couche de fibres ganglionnaires. Une mesure du simple volume maculaire aurait pu être envisagée mais à l'heure où les inclusions ont commencé (2007), aucune référence dans la littérature ne faisait état de cette notion.

5.3.4 CFNR et traitement de la SEP

Notre étude n'a pas été construite pour évaluer le retentissement du traitement sur la diminution de la CFNR. Les patients SEP avaient d'ailleurs une prise en charge très hétérogène, allant de l'absence de thérapeutique au long cours jusqu'au traitement immunosuppresseur intraveineux mensuel. Vingt-et-un patients n'ont pas eu de modification de traitement au cours de l'étude. Dix d'entre eux n'ont reçu aucun traitement de fond entre l'inclusion et la consultation de contrôle. Parmi les onze patients restant, 4 étaient et sont restés sous Natalizumab (Tysabri®), 5 sous Interféron Béta (Rebif®, Avonex®, Bétaféron®) et 1 sous Cyclophosphamide (Endoxan®). Sur ces faibles effectifs, on ne mettait pas en évidence de différence significative de la CFNR moyenne chez les patients dont le traitement avait été modifié ou arrêté. Cependant, les patients traités par Tysabri ou Endoxan ont vu leur épaisseur de fibre diminuer malgré le traitement de fond. Ainsi, les 4 patients sous Tysabri ont vu leur CFNR moyenne diminuer de $10,06\mu\text{m}$ ($p=0.015$) et ceux sous Interféron B de $4,97\mu\text{m}$ ($p=0.019$) sur une durée de 3 ans.

A la vue de ces résultats, on peut penser à juste titre que les patients traités sont ceux qui ont les maladies les plus sévères et donc ceux dont la perte axonale infra-clinique est plus marquée. Cependant, il semble que les traitements instaurés, bien qu'efficaces dans la prévention des poussées (du moins oculaire) ne permettent pas d'arrêter la perte axonale. La littérature sur le

sujet est très pauvre. Une seule étude d'une équipe espagnole a évalué la CFNR de patients SEP en fonction de leur traitement, à un an d'intervalle [81]. Quatre groupes ont été suivis et comparés : le premier groupe ne prenait aucun traitement, le second de l'interféron bêta-1a, le troisième de l'interféron bêta-1b et le dernier de l'acétate de glatiramer. Aucune différence significative n'avait été mise en évidence entre les 4 groupes en ce qui concerne la CFNR moyenne. Cependant, il existait une perte plus importante, bien que non statistiquement significative, dans le cadran temporal des patients non traités par rapport à ceux traités ($-4.97\mu\text{m}$ vs $-1.08\mu\text{m}$; $p=0,08$). Une autre étude de Talman et al. évaluant de façon longitudinale la CFNR et la fonction visuelle de 299 patients SEP n'a pas non plus mis en évidence de lien entre le traitement utilisé par les patients et leur diminution de CFNR mais cette étude, tout comme la nôtre, n'a pas été mise en place initialement pour étudier cette différence [7]. Les auteurs en concluent toutefois que les traitements immunomodulateurs actuellement utilisés dans la SEP ne permettent pas la prévention de la perte axonale chronique et que de nouveaux traitements neuroprotecteurs restent probablement à découvrir.

5.3.5 SEP secondairement progressive

Il n'y avait pas dans notre cohorte de patient avec une SEP progressive primaire. Cinq patients présentant initialement une forme rémittente étaient en phase secondairement progressive lors de l'inclusion. Aucun patient n'a changé de forme évolutive au cours de l'étude. La performance visuelle n'était pas significativement différente entre les 2 évaluations dans le sous-groupe de patient SEP secondairement progressive. Leur faible nombre peut expliquer ce résultat. Cependant, dans une étude d'Henderson et al. comparant l'évolution de la CFNR d'un groupe de patients SEP secondairement progressif à un groupe contrôle, il n'a pas non plus été mis en évidence de diminution significative de la CFNR sur un délai moyen de 1,58 an [82]. On peut

supposer ce délai trop court pour mettre en évidence une différence significative importante. L'autre hypothèse est que les patients dont la maladie a une évolution secondairement progressive ont déjà traversé une phase de poussées plus ou moins longue pendant laquelle la CFNR a pu diminuer de façon significative, puis avoir une évolution logarithmique difficile à mettre en évidence. En effet, dans notre groupe SEP, les formes SP avaient une durée d'évolution de la maladie significativement plus longue que les formes rémittentes.

5.4 Groupe NMO

5.4.1 Evolution de la CFNR et de la fonction visuelle

5.4.1.1 Analyse des résultats

Aucun des paramètres relevés chez les patients NMO n'a diminué au cours de la phase de suivi. L'acuité visuelle à contraste élevé, la vision des faibles contrastes ainsi que les champs visuels n'ont pas, contrairement au groupe SEP, subi de diminution infra-clinique, tout comme la CFNR, et ce, quel que soit le cadran étudié.

Il s'agit ici des premières données longitudinales sur la fonction visuelle dans la NMO. Ce sont des résultats auxquels on pouvait s'attendre au vu de la physiopathologie de la maladie, de sa présentation clinique rémittente et de la grande rareté de formes cliniquement progressives.

En effet, plusieurs indicateurs soutiennent l'hypothèse d'une maladie silencieuse et en quelque sorte inoffensive en dehors des poussées :

a/ Le handicap résiduel serait lié aux poussées [74] ;

b/ Il n'a jamais été démontré d'atrophie cérébrale progressive dans la NMO [80] ;

c/ Il existe une moindre atteinte cérébrale que dans la SEP donc un risque plus faible de dégénérescence axonale rétrograde [83].

5.4.1.2 Biais des faibles CFNR de départ

Toutefois, ces résultats sont à considérer avec précaution, notamment en ce qui concerne la CFNR de départ. En effet, la plupart des patients NMO avaient, à l'inclusion, présenté une voire plusieurs NORB sur un même œil, entraînant une diminution importante de la CFNR allant jusqu'à 39,37 μm pour la plus faible d'entre elles. La question d'un seuil se pose alors car il paraît évident qu'après une NORB, un œil avec une CFNR de 100 μm et un autre de 39 μm ne peuvent pas voir leur épaisseur de fibre diminuer avec la même importance. Il a été démontré par Fisher et al. que la fonction visuelle des patients SEP était corrélée à la CFNR [84]. Ainsi pour chaque ligne de vision de faible contraste perdue, la CFNR diminuerait de 4 μm . Or, un œil aveugle n'a pas une CFNR nulle puisque, telle qu'elle est mesurée par la TCO, la CFNR tient compte non seulement des fibres nerveuses mais également des cellules gliales et des vaisseaux, ce qui implique que même une atrophie optique totale ne conduit pas à la perte totale de la CFNR [85]. La CFNR moyenne d'un œil sans perception lumineuse après une neuropathie optique glaucomateuse ou non est d'environ 45 μm [86, 87]. Or pas moins de 7 yeux NMO sur les 30 que compte notre groupe avaient une CFNR moyenne inférieure à 50 μm , donc déjà avec un faible potentiel de diminution. Parmi ces 7 yeux, 3 avaient une AV limitée à la perception lumineuse et les 4 autres une AV ETDRS inférieure à 30. Lorsqu'on s'intéresse à l'évolution de ces faibles CFNR, on s'aperçoit qu'en moyenne, ils gagnent en épaisseur contrairement aux autres. En effet, même si on ne retrouve pas de significativité, la CFNR moyenne augmente de 3,09 μm dans ces yeux ($p=0,087$) alors que leur acuité n'augmente pas. Cette augmentation de la CFNR est probablement liée à une gliose péri-papillaire, les cellules de soutien remplaçant progressivement

l'espace laissé libre par les axones morts et lysés. La conséquence de cette augmentation de la CFNR est une possible interprétation erronée de la « non-diminution » générale. En effet, lorsqu'on écarte ces yeux avec une faible CFNR et que l'on compare l'évolution de ceux avec une CFNR $>50\mu\text{m}$, on retrouve alors une diminution de $3,04\mu\text{m}$ en moyenne qui laisse apparaître une significativité ($p= 0,017$) bien que celle-ci soit moins importante que pour le groupe SEP ($p<0,0001$).

Cette significativité peut s'expliquer par le fait que les patients NMO ont eux aussi des lésions cérébrales sur le trajet des voies visuelles. On peut supposer que cette diminution traduit la dégénérescence rétrograde des axones qui traversent ces lésions, et non pas une atteinte inflammatoire chronique comme celle qui entraîne la perte axonale dans la SEP, où les 2 mécanismes sont intriqués.

En ce qui concerne les paramètres de la performance visuelle, les yeux à acuités nulles ont été initialement exclus et il n'y a donc pas lieu de faire cette distinction pour les différentes mesures de l'acuité et du champ visuel dont les modifications sont non significatives dans le groupe NMO.

5.4.2 Comparaison des yeux indemnes de poussée

Dans l'hypothèse d'une dégénérescence neuronale infra-clinique, on pourrait se poser la question d'une différence de la CFNR entre les SEP et NMO sans antécédent de poussée. Quand on compare les données des yeux indemnes de poussée inflammatoire, on retrouve une moyenne de CFNR plus faible chez les patients SEP mais cette différence est loin d'être significative : $101,82\mu\text{m}$ vs $96,44\mu\text{m}$ ($p=0,47$).

En revanche, lorsque l'on compare ces yeux avec la cohorte de sujets sains établie dans le service pour le besoin d'une autre étude et dont les mesures ont été réalisées dans la même période que la première évaluation, on retrouve une nette différence entre les yeux des contrôles sains (106,50 μ m) et ceux des patients SEP sans antécédant de NORB (96,44 μ m) ; p=0,0058. Cette différence n'est pas retrouvée lorsque l'on en compare ces mêmes volontaires sains aux yeux indemnes des patients NMO (101,82 μ m ; p=0,39)

5.5 Biais et limites

Notre étude présente quelques biais qui doivent nous amener à considérer les résultats avec précautions.

a/ Les patients n'étaient pas appariés selon leur âge. Nous étions en présence de maladies très rares, ce qui ne nous permettait pas de réaliser ce type d'analyse.

b/ Les délais dans lesquels les consultations de suivi ont été réalisés ne sont pas uniformes et peuvent altérer la pertinence des comparaisons entre les 2 groupes.

En effet, même si le délai moyen de suivi entre les 2 groupes SEP et NMO n'était pas significativement différent (2.79 ans vs 2.47 ans ; p=0.098), seul un patient du groupe SEP a été contrôlé dans un délai de moins de 2 ans contre 6 patients du groupe NMO. De plus, quand on répartit les délais de réalisation des OCT par classe de durée avec un pas d'une année et qu'on réalise un tableau de contingence (Tableau 7), on se rend compte que la répartition des groupes est légèrement différente ($\chi^2=10.23$; p=0.017).

c/ Plusieurs patients de la cohorte initiale ont été perdus de vue, la situation géographique de notre centre faisant qu'il est parfois difficile de revoir un patient à distance. Certains patients Guadeloupéens ou Guyanais dont l'état de santé ne justifiait pas un transport vers la Martinique n'ont ainsi pas pu être contrôlés. D'autres, Martiniquais, ont été exclus soit parce qu'ils ont développé une poussée alors qu'ils passaient leurs vacances dans la région, ce qui fait que leur suivi n'a pu être assuré par l'un des 3 centres hospitaliers, soit parce qu'ils ont déménagé vers l'Hexagone au cours du suivi.

d/ La mesure de la CFNR par le TCO Stratus a des limites. En effet, cet outil fait partie de la famille des TCO-DT dont il a été prouvé que la reproductibilité des examens, bien que fiable et performante, reste inférieure à celle des OCT de nouvelle génération TCO-DS pour la mesure, entre autres, de la CFNR [88, 89]. Ces études ont été initialement réalisées chez des patients glaucomateux puis chez des patients SEP mais on peut raisonnablement penser que leurs conclusions restent vraies pour toutes les neuropathies optiques inflammatoires et donc extrapoler leur conclusion à la NMO. Selon Budenz DL et al., une variation inférieure à $6,6\mu\text{m}$ de la CFNR moyenne mesurée sur un œil glaucomateux avec le TCO Status peut être considérée comme non pathologique et secondaire à la relative faible résolution de l'appareil comparée à celle des OCT-SD [90]. En ce qui concerne les mesures des différents cadrans, leur variabilité serait encore plus prononcée.

Si l'on considère ce palier pour notre étude, 5 yeux NMO sur 30 (16,67%) ont eu une diminution de plus de $6,6\mu\text{m}$ entre les 2 évaluations contre 18 yeux SEP sur 53 (33,96%). Il n'y aurait pas de différence significative entre ces 2 pourcentages ($\chi^2=2,86$; $p=0,09$) mais il est intéressant de noter que cette diminution concerne, en proportion, 2 fois plus d'yeux SEP que d'yeux NMO.

Enfin, bien que la résolution et la reproductibilité soient en faveur du TCO-DS, les mesures rendues par les différentes machines, ne sont pas comparables. En effet, si l'on considère le TCO-Cirrus de Zeiss, qui est le successeur DS de notre Stratus DT, on se rend compte que les mesures de l'épaisseur des fibres rétinienne péri-papillaires sont toujours plus élevées avec le second [91]. En conséquence, étant donné que les TCO-DS en étaient à leur balbutiement en 2007 lors de l'initiation de cette étude, il n'était pas possible de réaliser ce travail avec cette nouvelle génération d'appareils, les mesures des consultations de suivi devant toujours être reproduites avec les mêmes instruments. Dans le futur, les TCO-DS sont amenés à remplacer les TCO-DT. Les comparaisons ne seront pas possibles et on peut supposer qu'il sera nécessaire, pendant une période de transition relativement longue d'évaluer les patients conjointement sur les 2 appareils.

e/ L'absence de groupe contrôle sain est une limite importante dans ce travail. Ce potentiel 3ème groupe aurait permis de trancher entre une diminution minime peu significative de la fonction visuelle et une absence pure et simple de modification liée à la NMO. Toutefois, un groupe de patients sains a été étudié en 2007 afin de comparer les données transversales de 3 groupes SEP, NMO et contrôle. Ce groupe nous a permis de mettre en évidence l'absence de diminution de la fonction visuelle chez les yeux NMO indemnes de poussée inflammatoire, alors que les yeux SEP sans antécédent de NORB affichaient déjà une CFNR relativement altérée. Cette notion donne un argument supplémentaire en faveur de l'innocuité de la NMO lors des phases cliniquement silencieuses. Elle apparaît tout de même contradictoire avec les résultats précédemment publiés par Merle et al. retrouvant une différence faiblement significative ($p=0,04$) entre les yeux SEP et NMO sans antécédent de NORB et les yeux sains mais il semble que la

comparaison n'ait été faite qu'entre, d'une part, les yeux de patients et, d'autre part, les yeux sains sans distinction de diagnostic (SEP ou NMO) parmi les sujets malades [21].

f/ Les mesures de chaque évaluation ont été appariées mais nous n'avons pas établi de facteur de pondération pour les 2 yeux d'un même patient qui ont été évalués comme s'il s'agissait de 2 patients différents ce qui peut introduire un biais dans l'interprétation des résultats.

5.6 Conséquences sur la prise en charge

Aucune donnée de la littérature à ce jour ne rapporte l'existence ou non d'une dégradation de la fonction visuelle lors des phases silencieuses de la NMO. La question est pourtant cruciale puisqu'elle peut être à l'origine d'une modification de la prise en charge de la pathologie dont le traitement repose uniquement sur le traitement et la prévention des poussées.

5.6.1 Neuroprotection dans la SEP

Aucun traitement n'a à ce jour prouvé son efficacité dans la prévention de la neurodégénérescence dans la SEP. En effet, les principales molécules utilisées ont une action immunomodulatrice (Interférons, Acétate de Glatiramer) et agissent toutes sur la composante inflammatoire de la SEP. Leur association avec un traitement neuroprotecteur aurait pourtant un bénéfice certain. En effet, l'élément neurodégénératif de la sclérose en plaques, longtemps considéré comme un processus tardif secondaire à la démyélinisation, est maintenant reconnu comme un élément majeur du processus pathogénique sur lequel les efforts de recherche et thérapeutique se concentrent de plus en plus. Le déficit fonctionnel lié à l'inflammation et à la

démyélinisation a un potentiel de réversibilité élevé, surtout au début de la maladie. Il n'en est pas de même en ce qui concerne la perte axonale qui est permanente et directement corrélée au handicap clinique [92]. Ce déficit axonal n'est pas forcément associé à un déficit fonctionnel au début du processus puisque la «réserve» du SNC est relativement grande. On considère ainsi qu'un déficit symptomatique permanent n'est atteint qu'à partir d'une perte axonale d'environ 60%. Il n'en demeure pas moins que ce processus de neurodégénérescence est irréversible et évolue progressivement vers un seuil symptomatique puis une aggravation du déficit clinique [93].

5.6.2 Neuroprotection dans la NMO

Il n'y a pas de donnée justifiant à ce jour de l'intérêt de l'utilisation des neuroprotecteurs dans la NMO. Une équipe Taiwanaise a récemment émis l'hypothèse d'une efficacité de l'acétate de glatiramer dans la NMO. Selon les auteurs, cette molécule, qui permettrait l'augmentation du facteur neurotrophique dérivé du cerveau produit par les LT, aurait un rôle bénéfique dans le contrôle de l'évolution défavorable de la NMO [94]. Encore faudrait-il prouver l'existence de cette évolution défavorable...

6. CONCLUSION

L'objectif de la prise en charge de la NMO semble pouvoir se limiter à la prévention et la prise en charge en urgence des poussées qui peuvent entraîner un handicap majeur irréversible, parfois même si un traitement anti-inflammatoire est introduit.

La fonction visuelle des patients NMO, bien que fortement diminuée par les NORB à répétition ne semble que peu voire pas du tout s'aggraver en dehors des phases cliniquement actives. Il s'agit là d'un argument fort pour la prise en charge en urgence des NORB car contrairement à celles de la SEP, elles ne récupèrent que rarement l'acuité visuelle précédant la poussée. En effet, la réaction inflammatoire dans la NMO a pour finalité la destruction axonale alors que la myéline, avec sa faculté de régénération, est la principale impactée dans la SEP.

Les résultats de l'étude longitudinale de la fonction visuelle des patients NMO que nous présentons ici sont en accord avec cette physiopathologie. Cependant, le faible nombre de patients amène à considérer les résultats avec précaution.

Bien que la rareté, la gravité et l'imprédictibilité de ces pathologies rendent difficile la réalisation d'un protocole de recherche prospectif, d'autres études, utilisant notamment les TCO-DS, sont nécessaires pour appuyer ou infirmer ces données.

7. ANNEXES

7.1 Névrite optique : SEP ou NMO ?

Tableau 14: Névrite optique: SEP ou NMO

	SEP	NMO
TERRAIN	Caucasien	Asiatique Africain
SEX RATIO (F/M)	2/1	9/1
AGE	29 ans en moyenne Rare chez les enfants, et après 70 ans	39 ans en moyenne Survient à tout âge
COMORBIDITE	Parfois antécédent d'infection	Terrain auto-immun
BAISSE D'ACUITE VISUELLE	Moyenne à modérée	Modérée à profonde
PRESENTATION	Monosymptomatique	Monosymptomatique Parfois poussée optico- médullaire Parfois NORB bilatérale simultanée
FOND D'OEIL	Le plus souvent normal Atrophie optique sectorielle	Le plus souvent normal Papillite Atrophie optique totale
HANDICAP RESIDUEL	Aucun à faible	Modéré à sévère
EVOLUTION	85% rémittente, la plupart développant une progression secondaire 15% progressive primaire	>90% rémittente
CHAMPS VISUEL	Scotome caeco-central	Souvent scotome caeco-central Parfois scotome altitudinal [95]
POTENTIELS EVOQUES VISUELS	Retard de latence Diminution amplitude	Diminution amplitude voire plat Retard de latence rare [96]
TCO	En aigu, CFNR normal A 6 mois, Atrophie optique minime à modérée	En aigu, CFNR normal ou augmenté A 6 mois, Atrophie optique modérée à sévère
IMAGERIE CEREBRALE	Lésions périventriculaires,	Lésions dans les zones de forte expression de l'AQP-4
Ig-NMO	Exceptionnellement positive	Positive dans 70% des cas

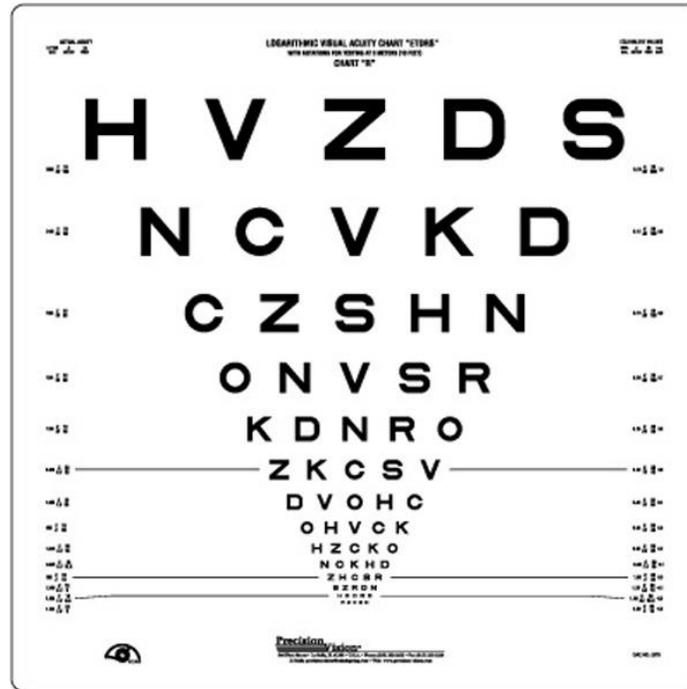
7.2 Echelles de mesure d'acuité visuelle

7.2.1 Contrastes élevés

7.2.1.1 Monoyer

M R T V F U E N C X O Z D	10/10
D L V A T B K U E R S N	9/10
R C Y H O F M E S P A	8/10
E X A T Z H D W N	7/10
Y O E L K S F D I	6/10
O X P H B Z D	5/10
N L T A V R	4/10
O H S U E	3/10
M C F	2/10
Z U	1/10

7.2.1.2 ETDRS

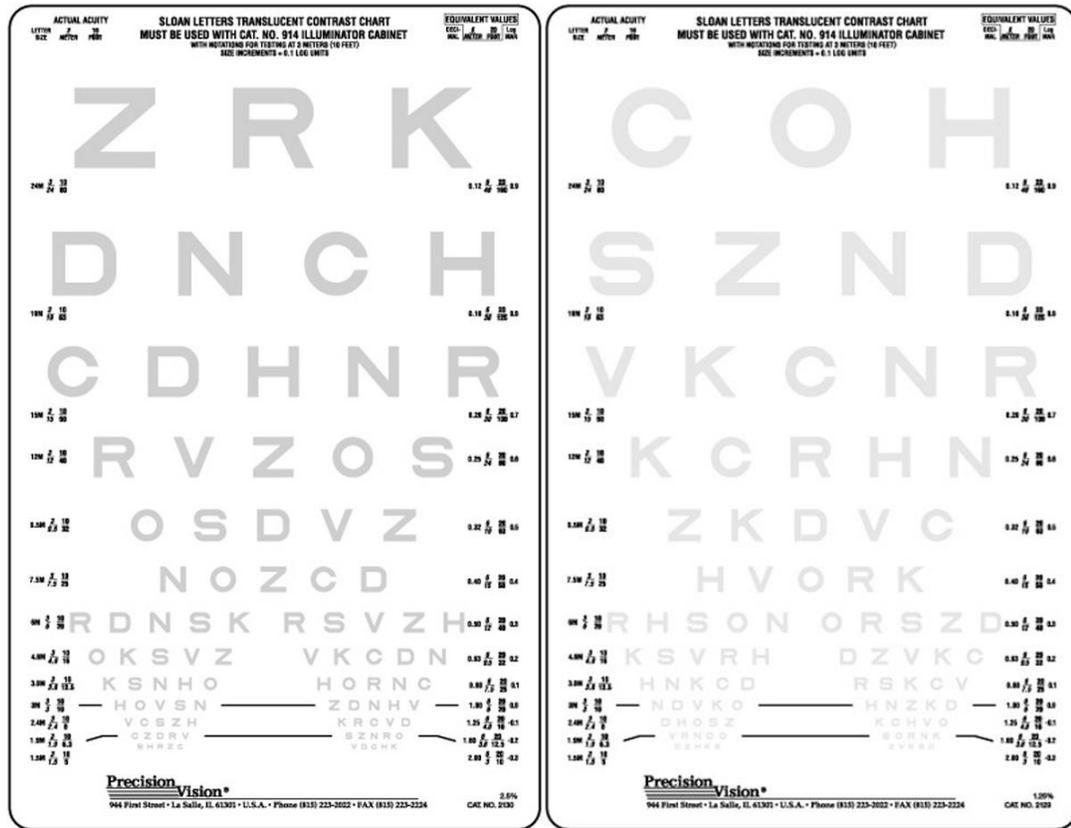


7.2.2 Faibles contrastes

7.2.2.1 Pelli-Robson



7.2.2 Sloan 2.5 et 1.25



7.3 Critères diagnostiques

7.3.1 SEP

7.3.1.1 Critères de Mac Donald

Nombre de poussées	Signe de localisation clinique	Critères additionnels pour établir le diagnostic de SEP
2 ou plus	2 ou plus	Aucun
2 ou plus	1	<ol style="list-style-type: none"> Dissémination dans l'espace par l'IRM (3 des 4 critères de Barkhof) ou LCR positif (bande oligoclonales ou élévation de l'index IgG du LCR) et au moins 2 lésions à l'IRM suggestives de SEP
1	2 ou plus	Dissémination dans le temps par IRM (prise de Gadolinium sur une

		IRM réalisée à 3 mois de distance du début de la poussée ou nouvelle lésion en T2 sur une IRM supplémentaire à encore au moins 3 mois de distance de la précédente IRM)
1 (monosymptomatique)	1	<p>1. Dissémination dans l'espace par IRM ou LCR positif et 2 lésions à l'IRM</p> <p style="text-align: center;"><u>Et</u></p> <p>2. Dissémination dans le temps par IRM</p>
0 (progression primaire)	1	<p>1. LCR positif</p> <p style="text-align: center;"><u>Et</u></p> <p>2. Dissémination dans l'espace :</p> <p>Au moins 9 lésions en T2 sur l'IRM cérébrale</p> <p>Ou 2 lésions sur l'IRM médullaire</p> <p>Ou 1 lésion médullaire et 4 à 8 lésions cérébrales en IRM</p> <p>Ou positivité des PEV, 1 lésion médullaire et moins de 4 lésions cérébrales à l'IRM</p> <p style="text-align: center;"><u>Et</u></p> <p>3. Dissémination dans le temps par l'IRM ou progression clinique sur plus d'un an</p>

7.3.1.2 Critères de Barkhof

Au moins 3 des 4 critères

1 lésion T1 Gado+ ou 9 lésions T2

Au moins 3 lésions péri-ventriculaires

Au moins 1 lésion sous-tentorielle

Au moins 1 lésion juxta-corticale

7.3.2 NMO

7.3.2.1 *Wingerchuk 1999*

Critères de Wingerchuk 1999 :

- 3 critères absolus :
 - Neuropathie optique rétrobulbaire
 - et Myélite aiguë
 - et Absence d'autre atteinte neurologique
- plus
 - au moins 1 critère majeur
IRM encéphalique initiale normale (ou non évocatrice de SEP) ;
IRM médullaire avec 1 lésion étendue sur au moins 3 segments vertébraux ;
LCR: pléiocytose > 50 globules blancs et/ou présence de Polynucléaires Neutrophiles > 5
 - ou au moins 2 critères mineurs
NORB bilatérale ;
Déficit moteur sévère et permanent d'au moins un membre ;
Atteinte visuelle sévère et permanente d'au moins un œil (<1/10)

7.3.2.2 *Wingerchuk 2006*

- Neuropathie optique rétrobulbaire
- Et Myélite transverse aiguë
- Et au moins deux des trois critères suivants :
 - IRM encéphalique initiale normale (ou non évocatrice de SEP)
 - IRM médullaire avec 1 lésion étendue sur au moins 3 segments vertébraux
 - Séropositifs pour le test NMO-IgG

7.3.2.3 *Spectre NMO*

Pathologies entrant dans le spectre NMO

- NMO définie
- Formes limitées de NMO
 - Myélite longitudinale extensive (MLE) simple ou récurrente (lésion concernant au moins trois segments vertébraux sur l'IRM)
 - Névríte optique récurrente ou bilatérale simultanée
- SEP optico-spinale de l'Asiatique
- NORB ou MLE associée à une pathologie systémique auto-immune
- NORB ou myélite associée à des lésions cérébrales typiques de NMO (hypothalamus, corps calleux, périventriculaires, tronc cérébral)

7.4. Résultats complémentaires

Tableau 15: CFNR à l'entrée dans l'étude en fonction du diagnostic

	NMO (N=30 yeux)	SEP (N=53 yeux)	P
E moyen	71,76	87,99	1,3x10 ^{-3*}
E temporal	45,3	51,68	0,097
E supérieur	88,9	114,20	7x10 ^{-4*}
E nasal	62,13	69,87	0,15
E inférieur	90,77	116,15	2x10 ^{-4*}

Tableau 16: CFNR à l'entrée dans l'étude en fonction des antécédents de NORB

	NMO N = 30 yeux			SEP N = 53 yeux		
	0 N= 6	1 N= 16	2 N= 8	0 N= 22	1 N= 26	2 N= 5
Antécédent de NORB						
E moy	101,82	67,5	57,72	96,46	79,68	90,79
E temp	66,33	42,31	35,50	59,14	45,92	46,2
E sup	129,33	85,75	64,87	122,59	105	121,60
E nas	79	59,12	55,50	76,54	63,80	72,60
E inf	130,17	83,81	75,12	127,59	103,77	123

Tableau 17 Comparaison de la CFNR des 2 groupes en fonction des antécédents de NORB

Nombre de NORB	E moy	E temp	E sup	E nas	E inf
0	p= 0,46	p= 0,37	p= 0,56	p= 0,80	p= 0,77
1	p= 0,08	p= 0,41	p= 0,07	p= 0,56	p= 0,02
2	p= 0,0019	p= 0,12	p= 0,0016	p= 0,26	p= 0,01
Total	p= 0,0017	p= 0,11	p= 0,0009	p= 0,15	p= 0,0002

Tableau 18: Modification moyenne de l'acuité en fonction des différentes échelles :ETDRS

	Antécédent de NORB	ETDRS
SEP	Oui	+1 [-0,15 ; +2,52]
	Non	+0,14 [-2,66 ; +2,95]
	Total	+0,65 [-0,94 ; 2,2]
NMO	Oui	+ 1,83 [-1,44 ; +5,11]
	Non	+3,83 [-0,97 ; +8,6]
	Total	+2,33 [-0,25 ; +4,9]

Tableau 19: Modifications de l'acuité à contrastes faibles : Pelli-Robson

	Antécédent de NORB	Pelli-Robson
SEP	Oui	+0,045 [-0,02 ; +0,11]
	Non	+0,040 [-0,46 ; +0,12]
	Total	0,04 [-0,08 ; +0,09]
NMO	Oui	-0,58 [-0,32 ; +0,20]
	Non	+0,37 [-0,41 ; +1,16]
	Total	0,05 [-0,20 ; +0,30]

Tableau 20: Modifications de l'acuité à contrastes faibles : Sloan 2.5

	Antécédent de NORB	Sloan 2.5
SEP	Oui	+1,07 [-2,17 ; +4,30]
	Non	-1,57 [-5,12 ; +1,97]
	Total	-0,02 [-2,37 ; +2,32]
NMO	Oui	-1,50 [-5,88 ; +2,88]
	Non	+1,50 [-4,65 ; +7,65]
	Total	-0,80 [-4,31 ; +2,69]

Tableau 21 Modifications de l'acuité à contrastes faibles : Sloan 1.25

Yeux	Antécédent de NORB	Sloan 1.25
SEP	Oui	-0,60 [-3,08 ; +0,48]
	Non	-4,81 [-9,40 ; -0,21] *
	total	-2,33 [-4,70 ; +0,03]
NMO	Oui	-0,30 [-3,20 ; +2,60]
	Non	+3,50 [-6,58 ; +13,58]
	total	+0,58 [-2,29 ; +3,44]

*Significatif p=0,041

Tableau 22: CFNR moyenne lors de la consultation de suivi en fonction de la pathologie

	NMO (N=30 yeux)	SEP (N=53 yeux)	p
E moy	70,15	83,13	0,0057*
E temp	46,07	50,75	0,22
E sup	87,80	105,24	0,01*
E nas	60,33	66,06	0,26

E inf	87,63	111,58	0,002*
--------------	-------	--------	--------

Tableau 23: CFNR moyen lors de la consultation de suivi en fonction des antécédents de NORB

	NMO			SEP		
	N = 30 yeux			N = 53 yeux		
Antécédent de NORB	0	1	≥ 2	0	1	≥ 2
	N= 6	N= 16	N= 8	N= 22	N= 26	N= 5
E moy	99,05	65,94	56,88	91,07	75,27	89,03
E temp	61,83	45,18	36	57,72	45,73	46,2
E sup	122,50	82,87	71,62	113,91	95,50	117,80
E nas	82,50	56,62	51,12	68,73	60,08	85,40
E inf	129,33	80,50	70,62	125,68	97,54	122,60

Tableau 24: Corrélation Structure-Fonction : modification du TDF et modification de la CFNR

	CFNR moyen		CFNR sup		CFNR temp		CFNR inf	
	SEP	NMO	SEP	NMO	SEP	NMO	SEP	NMO
TDF-DM	r= -0.72 p=0.62	r=- 0.008 p=0.97			r=-0.29 p=0.04*	r=0.17 p=0.42		
TDF Sup	r=-0.15 p=0.33	r=-0.01 p=0.96					r=0.027 p=0.86	r=- 0.08 p=0.72

TDF Central	r=-0.11 p=0.49	r=0.08 p=0.73			r=-0.13 p=0.37	r=0.12 p=0.60
TDF Inf	r=-0.37 p=0.01*	r=0.27 p=0.21	r=-0.42 p=0.003*	r=0.12 p=0.58		

Tableau 25: Corrélation entre modification de l'AV et modification de la CFNR

Modifications	CFNR moyenne		CFNR temp	
	SEP	NMO	SEP	NMO
ETDRS	r=0.31 p=0.025*	r=0.087 p=0.69	r=0.073 p=0.61	r=-0.25 p=0.24
Pelli-Robson	r=-0.09 p=0.56	r=-0.28 p=0.18	r=-0.025 p=0.86	r=-0.21 p=0.33
Sloan 2.5	r=0.029 p=0.84	r=-0.24 p=0.91	r=0.025 p=0.86	r=-0.19 p=0.35
Sloan 1.25	r=0.33 p=0.82	r=-0.18 p=0.37	r=0.15 p=0.28	r=-0.32 p=0.10

8. REFERENCES

1. Kira J., *Neuromyelitis optica and asian phenotype of multiple sclerosis*. Ann N Y Acad Sci 2008. **1142**: 58-71.
2. Kikuchi S. and Fukazawa T., "OSMS is NMO, but not MS": confirmed by NMO-IgG? Lancet Neurol 2005. **4**: 594-5.
3. Lennon V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J. et al., *A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis*. Lancet 2004. **364**: 2106-12.
4. Fernandes D.B., Ramos Rde I., Falcochio C. et al., *Comparison of visual acuity and automated perimetry findings in patients with neuromyelitis optica or multiple sclerosis after single or multiple attacks of optic neuritis*. J Neuroophthalmol 2012. **32**: 102-6.
5. Merle H., Olindo S., Bonnan M. et al., *Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica*. Ophthalmology 2007. **114**: 810-5.
6. Wingerchuk D.M., Pittock S.J., Lucchinetti C.F. et al., *A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica*. Neurology 2007. **68**: 603-5.
7. Talman L.S., Bisker E.R., Sackel D.J. et al., *Longitudinal study of vision and retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis*. Ann Neurol 2010. **67**: 749-60.
8. Wolf-Schnurrbusch U.E., Ceklic L., Brinkmann C.K. et al., *Macular thickness measurements in healthy eyes using six different optical coherence tomography instruments*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009. **50**: 3432-7.

9. Schuman J.S., Hee M.R., Arya A.V. et al., *Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis*. *Curr Opin Ophthalmol* 1995. **6**: 89-95.
10. Parisi V., Manni G., Spadaro M. et al., *Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999. **40**: 2520-7.
11. Noval S., Contreras I., Munoz S. et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an update*. *Mult Scler Int* 2011. **2011**: 472790.
12. Petzold A., de Boer J.F., Schippling S. et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Neurol* 2010. **9**: 921-32.
13. Trip S.A., Schlottmann P.G., Jones S.J. et al., *Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis*. *Ann Neurol* 2005. **58**: 383-91.
14. Sepulcre J., Murie-Fernandez M., Salinas-Alaman A. et al., *Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS*. *Neurology* 2007. **68**: 1488-94.
15. Pueyo V., Ara J.R., Almarcegui C. et al., *Sub-clinical atrophy of the retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis*. *Acta Ophthalmol* 2010. **88**: 748-52.
16. Costello F., Hodge W., Pan Y.I. et al., *Using retinal architecture to help characterize multiple sclerosis patients*. *Can J Ophthalmol* 2010. **45**: 520-6.
17. Albrecht P., Frohlich R., Hartung H.P. et al., *Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis*. *J Neurol* 2007. **254**: 1595-6.
18. Gugleta K., Mehling M., Kochkorov A. et al., *Pattern of macular thickness changes measured by ocular coherence tomography in patients with multiple sclerosis*. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008. **225**: 408-12.
19. Burkholder B.M., Osborne B., Loguidice M.J. et al., *Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis*. *Arch Neurol* 2009. **66**: 1366-72.
20. Saidha S., Syc S.B., Durbin M.K. et al., *Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness*. *Mult Scler* 2011. **17**: 1449-63.
21. Merle H., Olindo S., Donnio A. et al., *Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008. **49**: 4412-7.
22. Ratchford J.N., Quigg M.E., Conger A. et al., *Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies*. *Neurology* 2009. **73**: 302-8.
23. Balcer L.J., Baier M.L., Cohen J.A. et al., *Contrast letter acuity as a visual component for the Multiple Sclerosis Functional Composite*. *Neurology* 2003. **61**: 1367-73.
24. Owsley C., *Contrast sensitivity*. *Ophthalmol Clin North Am* 2003. **16**: 171-7.
25. Rosser D.A., Cousens S.N., Murdoch I.E. et al., *How sensitive to clinical change are ETDRS logMAR visual acuity measurements?* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003. **44**: 3278-81.
26. Beck R.W., Maguire M.G., Bressler N.M. et al., *Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases*. *Ophthalmology* 2007. **114**: 1804-9.
27. Balcer L.J., Baier M.L., Pelak V.S. et al., *New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis*. *Mult Scler* 2000. **6**: 163-71.
28. Merle H., Olindo S., Donnio A. et al., *Anatomic and functional correlation of frequency-doubling technology perimetry (FDTP) in multiple sclerosis*. *Int Ophthalmol* 2011. **31**: 263-70.
29. Wingerchuk D.M., Hogancamp W.F., O'Brien P.C. et al., *The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)*. *Neurology* 1999. **53**: 1107-14.
30. Wingerchuk D.M. and Lucchinetti C.F., *Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis*. *Curr Opin Neurol* 2007. **20**: 343-50.

31. Comabella M. and Khoury S.J., *Immunopathogenesis of multiple sclerosis*. Clin Immunol 2012. **142**: 2-8.
32. Fisher E., Lee J.C., Nakamura K. et al., *Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study*. Ann Neurol 2008. **64**: 255-65.
33. Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M. et al., *Multiple sclerosis*. N Engl J Med 2000. **343**: 938-52.
34. Salvetti M., Giovannoni G., and Aloisi F., *Epstein-Barr virus and multiple sclerosis*. Curr Opin Neurol 2009. **22**: 201-6.
35. Frohman E.M., Racke M.K., and Raine C.S., *Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis*. N Engl J Med 2006. **354**: 942-55.
36. Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E. et al., *A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med 2006. **354**: 899-910.
37. Balashov K.E., Smith D.R., Khoury S.J. et al., *Increased interleukin 12 production in progressive multiple sclerosis: induction by activated CD4+ T cells via CD40 ligand*. Proc Natl Acad Sci U S A 1997. **94**: 599-603.
38. Panitch H.S., Hirsch R.L., Haley A.S. et al., *Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon*. Lancet 1987. **1**: 893-5.
39. Crawford M.P., Yan S.X., Ortega S.B. et al., *High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay*. Blood 2004. **103**: 4222-31.
40. Huseby E.S., Huseby P.G., Shah S. et al., *Pathogenic CD8 T cells in multiple sclerosis and its experimental models*. Front Immunol 2012. **3**: 64.
41. Skulina C., Schmidt S., Dornmair K. et al., *Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+ T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood*. Proc Natl Acad Sci U S A 2004. **101**: 2428-33.
42. Bitsch A., Schuchardt J., Bunkowski S. et al., *Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation*. Brain 2000. **123 (Pt 6)**: 1174-83.
43. Levin M.C., Lee S.M., Kalume F. et al., *Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease*. Nat Med 2002. **8**: 509-13.
44. Magliozzi R., Howell O., Vora A. et al., *Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology*. Brain 2007. **130**: 1089-104.
45. Vajkoczy P., Laschinger M., and Engelhardt B., *Alpha4-integrin-VCAM-1 binding mediates G protein-independent capture of encephalitogenic T cell blasts to CNS white matter microvessels*. J Clin Invest 2001. **108**: 557-65.
46. De Keyser J., Zeinstra E., and Frohman E., *Are astrocytes central players in the pathophysiology of multiple sclerosis?* Arch Neurol 2003. **60**: 132-6.
47. Viehover A., Miller R.H., Park S.K. et al., *Neuregulin: an oligodendrocyte growth factor absent in active multiple sclerosis lesions*. Dev Neurosci 2001. **23**: 377-86.
48. Bechtold D.A., Yue X., Evans R.M. et al., *Axonal protection in experimental autoimmune neuritis by the sodium channel blocking agent flecainide*. Brain 2005. **128**: 18-28.
49. Kapoor R., Davies M., Blaker P.A. et al., *Blockers of sodium and calcium entry protect axons from nitric oxide-mediated degeneration*. Ann Neurol 2003. **53**: 174-80.
50. Dutta R., McDonough J., Yin X. et al., *Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients*. Ann Neurol 2006. **59**: 478-89.
51. Waxman S.G., *Nitric oxide and the axonal death cascade*. Ann Neurol 2003. **53**: 150-3.

52. Kornek B., Storch M.K., Weissert R. et al., *Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions*. Am J Pathol 2000. **157**: 267-76.
53. Compston A. and Coles A., *Multiple sclerosis*. Lancet 2008. **372**: 1502-17.
54. Vollmer T., *The natural history of relapses in multiple sclerosis*. J Neurol Sci 2007. **256 Suppl 1**: S5-13.
55. Lucchinetti C.F., Mandler R.N., McGavern D. et al., *A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica*. Brain 2002. **125**: 1450-61.
56. Leite M.I., Coutinho E., Lana-Peixoto M. et al., *Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients*. Neurology 2012. **78**: 1601-7.
57. Merle H., Olindo S., Jeannin S. et al., *Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica*. Arch Ophthalmol 2012. **130**: 858-62.
58. Correale J. and Fiol M., *Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica*. Neurology 2004. **63**: 2363-70.
59. Lucchinetti C., Bruck W., Parisi J. et al., *Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination*. Ann Neurol 2000. **47**: 707-17.
60. Agre P. and Kozono D., *Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases*. FEBS Lett 2003. **555**: 72-8.
61. Jarius S., Aboul-Enein F., Waters P. et al., *Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica*. Brain 2008. **131**: 3072-80.
62. Bradl M., Misu T., Takahashi T. et al., *Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo*. Ann Neurol 2009. **66**: 630-43.
63. Misu T., Takano R., Fujihara K. et al., *Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009. **80**: 575-7.
64. Popescu B.F., Lennon V.A., Parisi J.E. et al., *Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications*. Neurology 2011. **76**: 1229-37.
65. Jarius S., Paul F., Franciotta D. et al., *Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica*. Nat Clin Pract Neurol 2008. **4**: 202-14.
66. Vincent T., Saikali P., Cayrol R. et al., *Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment*. J Immunol 2008. **181**: 5730-7.
67. Ratelade J., Bennett J.L., and Verkman A.S., *Evidence against cellular internalization in vivo of NMO-IgG, aquaporin-4, and excitatory amino acid transporter 2 in neuromyelitis optica*. J Biol Chem 2011. **286**: 45156-64.
68. Zhou J., Kong H., Hua X. et al., *Altered blood-brain barrier integrity in adult aquaporin-4 knockout mice*. Neuroreport 2008. **19**: 1-5.
69. Zeng X.N., Sun X.L., Gao L. et al., *Aquaporin-4 deficiency down-regulates glutamate uptake and GLT-1 expression in astrocytes*. Mol Cell Neurosci 2007. **34**: 34-9.
70. Marignier R., Nicolle A., Watrin C. et al., *Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury*. Brain 2010. **133**: 2578-91.
71. Kira J., *Neuromyelitis optica and opticospinal multiple sclerosis: Mechanisms and pathogenesis*. Pathophysiology 2011. **18**: 69-79.
72. Popescu B.F., Parisi J.E., Cabrera-Gomez J.A. et al., *Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica*. Neurology 2010. **75**: 2103-9.
73. Rocca M.A., Agosta F., Mezzapesa D.M. et al., *Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica*. Neurology 2004. **62**: 476-8.

74. Collongues N., Cabre P., Marignier R. et al., *A benign form of neuromyelitis optica: does it exist?* Arch Neurol 2011. **68**: 918-24.
75. Papais-Alvarenga R.M., Miranda-Santos C.M., Puccioni-Sohler M. et al., *Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002. **73**: 429-35.
76. Rudick R.A., Fisher E., Lee J.C. et al., *Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS.* Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology 1999. **53**: 1698-704.
77. Barkhof F., Calabresi P.A., Miller D.H. et al., *Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials.* Nat Rev Neurol 2009. **5**: 256-66.
78. Siger M., Dziegielewska K., Jasek L. et al., *Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy.* J Neurol 2008. **255**: 1555-60.
79. Gordon-Lipkin E., Chodkowski B., Reich D.S. et al., *Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis.* Neurology 2007. **69**: 1603-9.
80. Blanc F., Noblet V., Jung B. et al., *White matter atrophy and cognitive dysfunctions in neuromyelitis optica.* PLoS One 2012. **7**: e33878.
81. Garcia-Martin E., Pueyo V., Fernandez J. et al., *[Effect of treatment in loss of retinal nerve fibre layer in multiple sclerosis patients].* Arch Soc Esp Oftalmol 2010. **85**: 209-14.
82. Henderson A.P., Trip S.A., Schlottmann P.G. et al., *A preliminary longitudinal study of the retinal nerve fiber layer in progressive multiple sclerosis.* J Neurol 2010. **257**: 1083-91.
83. Jeantroux J., Kremer S., Lin X.Z. et al., *Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in neuromyelitis optica.* J Neuroradiol 2011.
84. Fisher J.B., Jacobs D.A., Markowitz C.E. et al., *Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis.* Ophthalmology 2006. **113**: 324-32.
85. Ogden T.E., *Nerve fiber layer of the primate retina: thickness and glial content.* Vision Res 1983. **23**: 581-7.
86. Sihota R., Sony P., Gupta V. et al., *Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage.* Invest Ophthalmol Vis Sci 2006. **47**: 2006-10.
87. Chan C.K. and Miller N.R., *Peripapillary nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with no light perception from long-standing nonglaucomatous optic neuropathies.* J Neuroophthalmol 2007. **27**: 176-9.
88. Cettomai D., Pulicken M., Gordon-Lipkin E. et al., *Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis.* Arch Neurol 2008. **65**: 1218-22.
89. Vizzeri G., Weinreb R.N., Gonzalez-Garcia A.O. et al., *Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness.* Br J Ophthalmol 2009. **93**: 775-81.
90. Budenz D.L., Fredette M.J., Feuer W.J. et al., *Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes.* Ophthalmology 2008. **115**: 661-6 e4.
91. Hong S., Seong G.J., Kim S.S. et al., *Comparison of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by spectral vs. time domain optical coherence tomography.* Curr Eye Res 2011. **36**: 125-34.
92. Bjartmar C., Kidd G., Mork S. et al., *Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients.* Ann Neurol 2000. **48**: 893-901.
93. Lalive P.H., Schluep M., Chofflon M. et al., *[Immunity and neurodegeneration: new concepts in multiple sclerosis].* Rev Med Suisse 2006. **2**: 1166-8, 70.

94. Wang K.C., Lee C.L., Chen S.Y. et al., *Glatiramer acetate could be a hypothetical therapeutic agent for neuromyelitis optica*. Med Hypotheses 2011. **76**: 820-2.
95. Nakajima H., Hosokawa T., Sugino M. et al., *Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis*. BMC Neurol 2010. **10**: 45.
96. Neto S.P., Alvarenga R.M., Vasconcelos C.C. et al., *Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica*. Mult Scler 2012.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: Relation entre CFNR et SEP (selon Petzold et al. [12])	18
Figure 2: CFNR moyen en fonction du nombre d'antécédent de NORB, par diagnostic	36
Figure 3: Cascade enzymatique de la dégénérescence axonale.....	49
Figure 4: Evolution de la perte axonale et de l'atrophie cérébrale au cours de l'histoire naturelle de la SEP (Adapté d'après Vollmer [54])	51
Figure 5: Représentation simplifiée des interactions cellulaires dans le SNC	54
Figure 6 Mécanisme pathogénique de la NMO. Adapté d'après Ratelade et al.[67]	57
Figure 7 : Hypothèses alternatives concernant la physiopathologie de la NMO.....	58
Tableau 1: Causes de Diminution de la CFNR dans la SEP.....	19
Tableau 2: Devenir des patients de la cohorte initiale.....	30
Tableau 3: Comparaisons Inclus/Exclus	31
Tableau 4: Caractéristiques des patients SEP en fonction de leur forme clinique	33
Tableau 5: Comparaison NMO/SEP à l'inclusion.....	34
Tableau 6: Délai de réalisation de la consultation de contrôle	37
Tableau 7: Pourcentage de patients ayant une baisse d'acuité visuelle en considérant la marge d'erreur intra-individuelle	38
Tableau 8: TDF initial	39
Tableau 9: Evolution de la TDF-DM	40
Tableau 10: Comparaisons CFNR moyen initial et de suivi : Données brutes	40
Tableau 11: Comparaisons CFNR moyen initial et de suivi : En fonction du délai entre les TCO	41
Tableau 12: Comparaisons CFNR moyen initial et de suivi : En fonction des antécédents de NORB.....	41
Tableau 13: Comparaisons CFNR moyen initial et de suivi : En fonction du nombre de NORB	41
Tableau 14: Névrite optique: SEP ou NMO.....	77
Tableau 15: CFNR à l'entrée dans l'étude en fonction du diagnostic.....	84
Tableau 16: CFNR à l'entrée dans l'étude en fonction des antécédents de NORB	84
Tableau 17 Comparaison de la CFNR des 2 groupes en fonction des antécédents de NORB	85
Tableau 18: Modification moyenne de l'acuité en fonction des différentes échelles :ETDRS.....	85
Tableau 19: Modifications de l'acuité à contrastes faibles : Pelli-Robson.....	85
Tableau 20: Modifications de l'acuité à contrastes faibles : Sloan 2.5	86
Tableau 21 Modifications de l'acuité à contrastes faibles : Sloan 1.25.....	86
Tableau 22: CFNR moyenne lors de la consultation de suivi en fonction de la pathologie.....	86
Tableau 23: CFNR moyen lors de la consultation de suivi en fonction des antécédents de NORB	87
Tableau 24: Corrélation Structure-Fonction : modification du TDF et modification de la CFNR	87
Tableau 25: Corrélation entre modification de l'AV et modification de la CFNR	88

SERMENT D'HIPPOCRATE

En la présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je jure et je promets d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

FONCTION VISUELLE ET EPAISSEUR DES FIBRES NERVEUSES RETINIENNES PERI-PAPILLAIRE DANS LA NEUROMYELITE OPTIQUE : UNE ETUDE LONGITUDINALE ET COMPARATIVE

Objectif: Décrire l'évolution de la fonction visuelle en dehors des poussées dans la Neuromyéélite optique (NMO) et la comparer à celle de la sclérose en plaque (SEP) afin de déterminer s'il existe une composante progressive dans l'aggravation de l'acuité visuelle de ces patients.

Méthode : Une étude longitudinale a inclus l'ensemble des patients SEP et NMO ayant eu au moins 2 évaluations de leur fonction visuelle à au moins un an d'intervalle sans aucune poussée inflammatoire entre les visites. Les données suivantes ont été recueillies : Acuité visuelle, Vision des contrastes, Champ visuel automatisé par technologie à doublement de fréquence (TDF), Epaisseur des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires (CFNR). Les patients, issus des 3 départements français d'outre-mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane) et de la collectivité de Saint-Martin, ont été suivis au CHU de Fort-de-France du mois de juillet 2007 au mois de mai 2012.

Résultats : 83 yeux de 42 patients parmi lesquels 15 NMO et 27 SEP ont été inclus. L'analyse longitudinale de leur acuité visuelle n'a pas montré de diminution significative sur les acuités des contrastes élevés. En revanche, les yeux de patients SEP sans antécédent de névrite optique diminuaient de façon significative leur sensibilité au contraste sur la période de suivi (Sloan 1.25 :-4,81 ; $p=0,04$) ainsi que la déviation moyenne de leur champ visuel TDF (-1,85 ; $p=0,039$). L'épaisseur de la CFNR était également significativement plus faible lors de la consultation de suivi chez les patients SEP qui accusaient une perte de 4,56 μm ($p<0,0001$). En ce qui concerne le groupe NMO, aucun des paramètres relevés n'a diminué de façon significative entre les 2 évaluations.

Conclusion : Alors qu'il existe une aggravation infra-clinique de la fonction visuelle dans la SEP, étayée par les données structurelles de la CFNR, les patients NMO maintiennent une acuité stable pendant les phases silencieuses de la maladie. Cette nouvelle donnée jamais démontrée jusqu'alors est en accord avec l'absence d'inflammation chronique qui différencie sa physiopathologie de celle de la SEP. Il en résulte que le traitement de la NMO doit s'attacher au traitement des poussées et à leur prévention, la neuroprotection n'ayant ici qu'un intérêt limité.

Titre en anglais : Visual function and retinal nerve fiber layer in neuromyelitis optica : a longitudinal and comparative study.

Discipline: Ophtalmologie

Mots clés: Neuromyéélite optique, sclérose en plaque, névrite optique, fonction visuelle, épaisseur des fibres rétiniennes péri-papillaires

**VISUAL FUNCTION AND RETINAL NERVE FIBER LAYER THICKNESS IN NEUROMYELITIS OPTICA:
A LONGITUDINAL AND COMPARATIVE STUDY**

Purpose: Longitudinal studies in multiple sclerosis (MS) show that visual function decreases as a function of time and is correlated with a thickening of the retinal nerve fiber layer (RNFL) measured by optical coherence tomography (OCT). We determined the outcome of visual acuity and RNFL thickness in Neuromyelitis optica (NMO) in the lack of clinical relapse.

Setting: Department of Ophthalmology, University Hospital of Fort-de-France, Martinique, FWI

Methods: Patients underwent high and low-contrast visual acuity (2.5%, 1.25%), frequency doubling technology perimetry (FDTP) and OCT measurement of RNFL thickness at baseline and at least a year later.

Results: Among 42 patients with ≥ 1 year follow-up, 15 (30 eyes) were diagnosed with NMO and 27 (53 eyes) with MS. While every assessment in NMO eyes did not show any decrease, MS eyes without history of optic neuritis (ON) showed a worsening of 1.25% low contrast visual acuity (-4,81; $p=0,04$) and FDT median deviation (-1.85; $p=0.039$). Furthermore, the whole MS eyes exhibited a significant loss of RNFL thickness (-4.56 μm ; $p<0.0001$).

Conclusion: While visual function in NMO patient remain stable, progressive RNFL thinning occurs as a function of time in patients with MS, even in the absence of ON, and is associated with clinically significant visual loss. These findings are consistent with sub-clinical axonal loss in MS and the absence of chronic inflammation in NMO. Consequently, NMO therapeutic strategies would have been limited to the acute relapses treatment and prevention. Neuroprotection would not have any effectiveness in this disease.