



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt des Potentiels Évoqués Visuels pour le diagnostic de
neuropathie optique alcool-tabagique : étude de 65 cas.**

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2024 à 18 heures
au Pôle Recherche
par Julia BLIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Pierre LABALETTE*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Olivier COTTENCIN*

Monsieur le Docteur *Louis BEAL*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Vasily SMIRNOV*

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ADH	Alcool déshydrogénase
ADNmt	Acide DésoxyriboNucléique mitochondrial
ALDH	Aldéhyde déshydrogénase
AMR	Angle Minimum de Résolution
ATP	Adénosine TriPhosphate
AVI	Acuité visuelle initiale
AVF	Acuité visuelle finale
CCI	<i>Color Confusion Index</i>
CGL	Corps géniculés latéraux
CGR	Cellules ganglionnaires rétiniennes
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
cpd	Cycle par degré
CV	Champ visuel
db	Décibel
DMC	Déficit Moyen Corrigé
EDTRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
ERG	Électrorétinogramme
EVNO	Explorations Visuelles et Neuro-Ophtalmologie
GCC	<i>Ganglion cell complex</i> ; complexe des cellules ganglionnaires
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISCEV	<i>International Society for Clinical Electrophysiology of Vision</i>
LogMAR	Logarithme de l'angle minimal de résolution
MDPH	Maison Départementale pour les Personnes Handicapées
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide (+ : oxydé ; H : réduit)
NFL	<i>Nerve Fiber Layer</i>
NO	Neuropathie optique
NOHL	Neuropathie optique héréditaire de Leber
OPA1	Atrophie optique héréditaire dominante
OCT	<i>Optical coherence tomography</i> ; tomographie à cohérence optique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds-Ratio
PA	Paquet-Année
PEV	Potentiels évoqués visuels
PIO	Pression intra-oculaire
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
RNFL	<i>Retinal nerve fiber layer</i> ; couches des fibres nerveuses péripapillaires
TAA	<i>Tobacco-Alcohol Amblyopia</i>
TON	<i>Tobacco Optic Neuropathy</i>

Table des matières

Avertissement.....	2
Remerciements	Error! Bookmark not defined.
Liste des abréviations.....	3
Table des matières	4
Résumé	6
Introduction.....	8
1 Preamble.....	8
2 Historique	10
3 Épidémiologie.....	13
4 Anatomie et physiologie des voies visuelles.....	16
5 La neuropathie optique alcool-tabagique.....	22
5.1 Physiopathologie	22
5.2 Présentation clinique	26
5.3 Évolution et traitement.....	33
6 Grands principes de la corrélation entre l'acuité visuelle et les Potentiels Évoqués Visuels.....	38
6.1 Introduction sur les PEV	38
6.2 Méthode d'estimation de l'acuité visuelle par le PEV	43
7 Légitimité et objectifs de l'étude	46
Matériels et méthodes	48
1 Patients et données.....	48
2 Extraction de caractéristiques	49
3 Méthodologie des examens et analyse de données.....	50
4 Analyse statistique	52
5 Cadre réglementaire.....	53
Résultats.....	54
1 Description des patients à l'inclusion.....	54
2 Potentiels évoqués visuels et acuité visuelle.....	61
3 Récupération visuelle chez les patients revus.....	62
Discussion	65
1 Principaux résultats	65
1.1 Objectif principal	65
1.2 Objectifs secondaires	67

2	Discussion des résultats.....	69
2.1	Validité interne.....	69
2.2	Comparaison avec les données de la littérature sur les PEV et la NO alcoolo-tabagique.....	69
3	Discussion de la méthode.....	70
3.1	Principales forces de notre étude.....	70
3.2	Limites et biais.....	71
4	Perspectives / pertinence clinique.....	72
	Conclusion.....	74
	Annexe.....	75
	Bibliographie.....	82

Résumé

Contexte : La neuropathie optique (NO) alcoolo-tabagique est une pathologie peu décrite dans la littérature. Comme dans la plupart des atteintes du nerf optique, il peut exister une modification des potentiels évoqués visuels (PEV), mais il semblerait qu'il existe une discordance entre la sévérité de l'atteinte de ceux-ci par rapport à la baisse d'acuité visuelle. Cette particularité paraclinique pourrait être un argument important dans la démarche diagnostique, parfois difficile en cas d'anamnèse non contributive ou de présentation atypique.

Objectifs : L'objectif principal de ce travail était d'observer la profonde atteinte des PEV, notamment lorsque l'acuité visuelle est relativement préservée. Nos objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques de notre cohorte, ainsi que d'évaluer la potentielle récupération visuelle et d'identifier d'éventuels facteurs pronostics.

Matériels et Méthodes : 127 yeux de 65 patients ayant été suivis dans le service d'Explorations Visuelles et Neuro-Ophtalmologie (EVNO) ont été inclus et décrits. Ils ont été classés selon leur acuité visuelle initiale (AVI), et leurs PEV aux damiers 60' et 15' ont été interprétés. Concernant le sous-groupe de 17 patients (33 yeux) revus en contrôle, le taux de récupération visuelle significative a été étudié selon le délai et le type de la prise en charge.

Résultats : 64.22% des PEV 60' étaient déstructurés alors que l'acuité visuelle était supérieure à 1/20^{ème} ; de même, 95.35% des PEV 15' n'étaient pas enregistrables pour une acuité pourtant supérieure à 2/10^{ème}. De plus, il n'a pas été mis en évidence d'association entre la baisse d'acuité visuelle et l'altération des PEV 60' (OR 0.2926 ; p=0.0006) ; il n'a pas pu être effectué d'analyse statistique pour les PEV 15'. Concernant les patients traités, 70.59% présentaient une amélioration visuelle significative ; chez ces 12 patients, le délai de prise en charge moyen était relativement court (9.7 ± 8.0 mois) par rapport aux patients sans récupération (21.2 ± 17.7 mois). De plus, la prise en charge consistait majoritairement en un sevrage, ou bien juste une diminution de la consommation, associé à une supplémentation vitaminique.

Conclusion : D'après notre présente étude, l'absence d'onde P100 discernable est extrêmement fréquente au cours des NO alcoolo-tabagiques : cela pourrait constituer un argument diagnostique décisif lorsque l'acuité visuelle est relativement conservée. Enfin, en ce qui concerne la prise en charge, il semble primordial d'intervenir le plus rapidement possible et d'obtenir du patient un sevrage de l'alcool, ou bien au minimum une réduction de la consommation.

Introduction

1 Préambule

A l'échelle mondiale, l'alcool est la substance toxique engendrant le plus haut taux de morbidité. Les relevés de 2018 estiment que près de 237 millions d'hommes et 46 millions de femmes souffrent de troubles associés à la consommation d'alcool, ce chiffre étant nettement plus élevé dans les pays occidentaux dont la France (1).

Parallèlement, le tabac, tout aussi largement répandu avec 1,74 milliards de consommateurs parmi la population mondiale en 2020 (2), est également reconnu pour son impact néfaste sur la santé.

Toutefois, l'attention portée à l'association entre une consommation excessive de ces substances et les neuropathies optiques reste limitée. La neuropathie optique (NO) alcoolo-tabagique, ou *Tobacco-Alcohol Amblyopia* (TAA), se caractérise par une atteinte visuelle progressive et bilatérale, sans douleur apparente, accompagnée d'altérations morphologiques de la tête du nerf optique et de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (3). Ces changements résultent de la dégradation des axones des cellules ganglionnaires de la rétine (CGR), tout particulièrement au niveau du faisceau inter-papillo-maculaire. Intégrée dans le spectre des NO mitochondriales, la pathogénèse précise de cette maladie reste mal connue.

Bien que considérée rare, la NO alcoolo-tabagique est la plus répandue parmi les neuropathies toxiques, et sa fréquence demeure probablement sous-estimée. En l'absence de prise en charge adéquate, elle peut évoluer jusqu'à provoquer un handicap visuel grave et irréversible, touchant des individus déjà fragilisés.

L'identification documentée ainsi que le traitement de la NO alcoolo-tabagique doivent donc être le plus précoce possible puisqu'il existe une possibilité de récupération grâce au sevrage et à la supplémentation vitaminique. Lorsque l'interrogatoire est contributif et la clinique classique, le diagnostic est simple ; néanmoins il peut exister une sous-estimation ou une défiance du patient avec une déclaration de la quantité de substances consommées inexacte (4,5), ou encore des présentations atypiques (6,7). Dans ces cas en particulier, les potentiels évoqués visuels (PEV) pourraient être un examen clé, mais cette notion a été très peu étudiée dans la littérature. De manière générale, peu d'études sont consacrées à cette pathologie, que ça soit l'intérêt des PEV, ou la possibilité de récupération.

La présente étude a pour but de démontrer l'intérêt des PEV au diagnostic, via la discordance entre la sévérité de leur atteinte par rapport à la baisse d'acuité visuelle, dans un groupe de 65 patients des Hauts-De-France suivis dans le service des Explorations de la Vision et de Neuro-Ophtalmologie (EVNO) du CHU de Lille.

Après un bref rappel des NO mitochondriales d'origine toxique et des méthodes d'exploration du nerf optique (dont les PEV), nous exposerons les résultats d'une cohorte de patients présentant une NO alcoolo-tabagique, ainsi qu'un sous-groupe de patients revus en contrôle après explication du diagnostic et de son traitement.

2 Historique

L'alcool, de l'arabe *äl-kühl*, est sans doute la plus ancienne substance consommée pour ses effets psychotropes. Selon les historiens, son usage remonterait à la période Néolithique, où l'éthanol était obtenu par fermentation spontanée de produits alimentaires tel que les fruits. Des boissons comme la bière et le vin, puis les spiritueux obtenus par distillation, ont ensuite suivi permettant à l'alcool de s'ancrer dans notre civilisation. Au fil du temps, son image dans la société a évolué : de médium divin chez les Romains (Figure 1) à remède aux multiples vertus prescrit par les médecins au Moyen-Âge, en passant par sa diabolisation pendant la Prohibition (8,9). Tantôt valorisé, tantôt réprouvé, la tendance ira finalement vers une généralisation progressive de son usage. Initialement considéré comme un problème relevant de la justice ou de la morale, ce n'est que vers la fin du XVIIIe siècle, avec l'avènement de l'industrialisation et de l'urbanisation, que l'abus d'alcool a été appréhendé comme un danger pour la santé (10). Néanmoins, l'État français s'engagera tardivement ; il faudra attendre la loi Evin de 1991 (11) pour que les effets délétères de l'alcool soient reconnus comme un enjeu majeur de santé publique.



Figure 1 « Satyre jouant de l'Aulos en l'honneur de Dionysos », intérieur d'une kylix en terre cuite, -480 av. J.C. ; Altes Museum, Berlin.



Figure 2 « L'alcool, voilà l'ennemi », tableau mural d'anti-alcoolisme par le Dr Galtier-Boissière, 1900 ; écomusée Le Creusot Montceau.

En ce qui concerne le tabac, son usage s'est répandu en Europe après la découverte des Amériques par Christophe Colomb en 1492. Auparavant, seuls les Indiens d'Amérique connaissaient cette plante, le *petum* (Figure 3), ou *tabacos* lorsque ses feuilles étaient roulées en forme de cigare. A l'origine, le tabac est un médicament universel en Europe, *Nicotina Tabacum*, nommé ainsi en l'honneur de Jean Nicot, un ambassadeur de France à Lisbonne qui en procura à la reine de France, Catherine de Médicis, pour traiter les migraines de son fils. L'engouement rapidement mondial pour le tabac, associé à la difficulté à s'en sevrer, auront pour conséquence une épidémie tabagique avec l'apparition de la cigarette au XXe siècle (12). Les premières observations de médecins sur les méfaits du tabac remontent au XVIIe siècle, mais il faudra attendre les années 1950 pour que les premières études épidémiologiques prouvent indiscutablement sa toxicité (Figure 4). La première loi française de lutte contre le tabagisme instaurée en 1976 sous le nom de loi Veil, sera régulièrement renforcée en raison des conséquences dévastatrices qu'il engendre pour les usagers (13).



Figure 3 « Plantes de tabac », 1677 ; De Prade, *Histoire du tabac*, Paris.

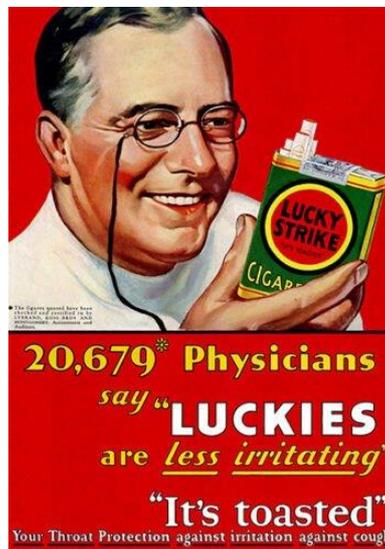


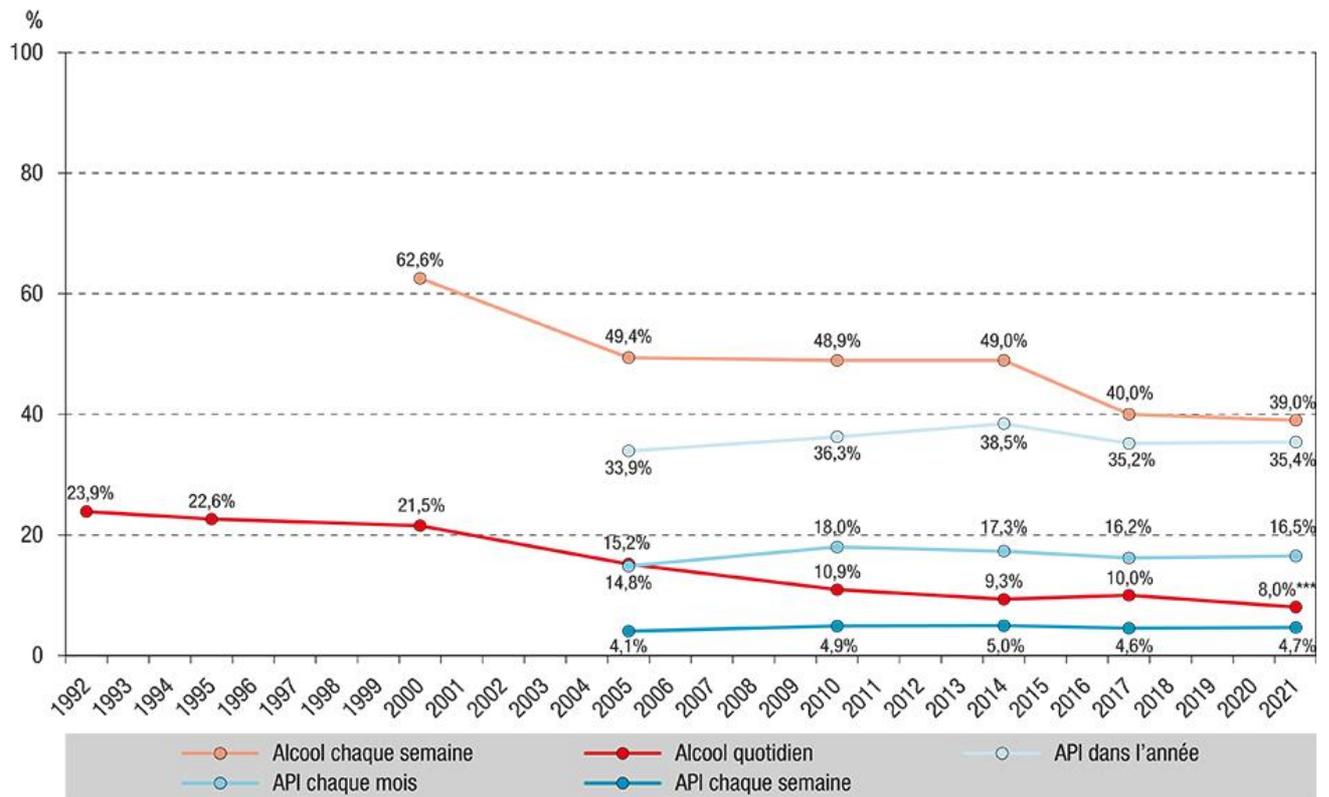
Figure 4 « *It's toasted* », publicité pour les cigarettes Lucky Strike, 1919.

Bien que l'usage excessif de l'alcool et du tabac remonte à leurs découvertes respectives, les références concernant leurs effets délétères sur la vision sont rares. La première mention de la NO alcoolo-tabagique se trouve dans les écrits du philosophe grec Aristote en -350 avant J.-C. : « Personne ne blâme un malvoyant par nature ou par maladie ; mais celui qui est devenu malvoyant à cause de l'ivresse ou d'autres indulgences, tout le monde le lui reprochera »(14). Par la suite, la première description de sa présentation clinique sera attribuée à Schweinitz en 1986 (15).

3 Épidémiologie

La prévalence des troubles liés à l'usage de l'alcool et du tabagisme varie d'un pays à l'autre, selon la culture et les normes sociales en vigueur. En France, les boissons alcoolisées sont partie intégrante des codes de convivialité, mais on note néanmoins un certain degré de morale et la mise en place de politiques publiques protectrices.

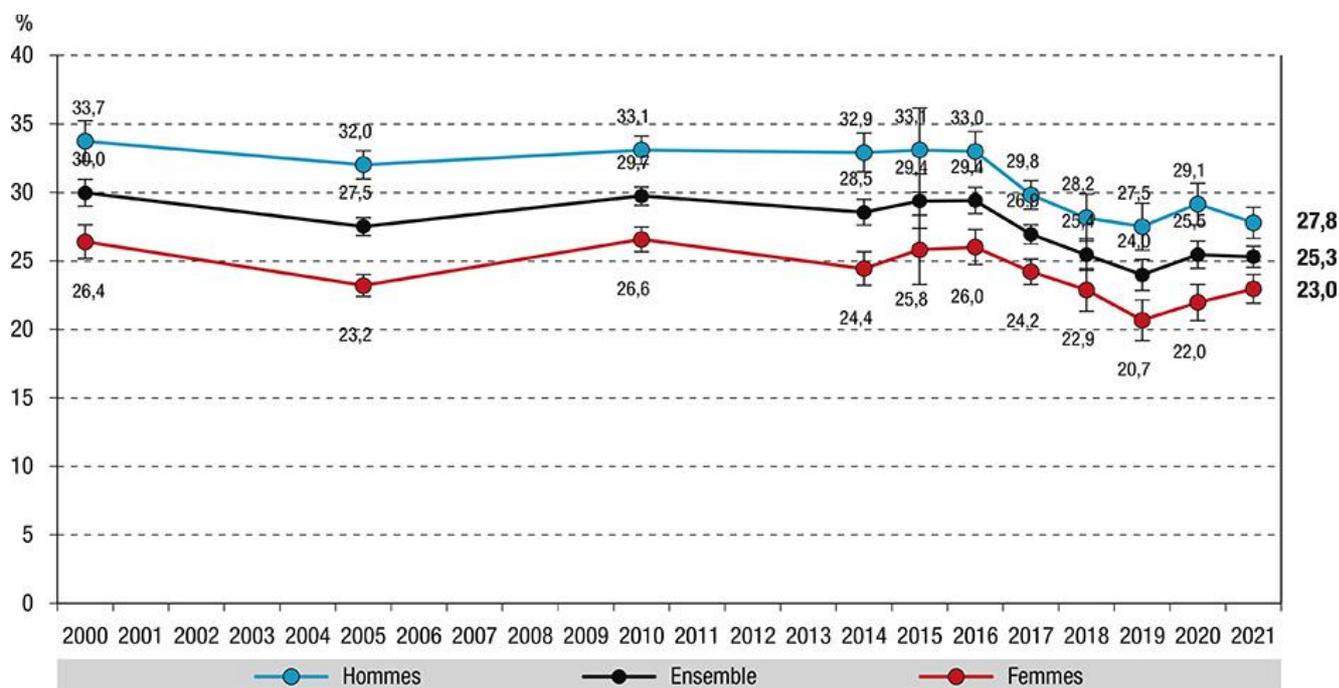
D'après un classement publié par l'OMS en 2019, la France se situe au 13^{ème} rang mondial avec une consommation de 12,23 litres d'alcool par habitant et par an. Pour comparaison, cette consommation est en nette baisse par rapport aux années 1970 où elle dépassait les 20 litres. Cette tendance est en lien avec une baisse très marquée de la consommation quotidienne déclarée au cours des dernières décennies (Figure 5), en correspondance avec les baisses de volume de vente et notamment du vin (16). Néanmoins, la consommation d'alcool reste très élevée en France et se présente comme un problème majeur de santé publique. On estime que sur 43 millions d'utilisateurs, 5 millions sont des utilisateurs quotidiens (17), et on rapporte 41 000 décès causés par la consommation d'alcool en 2015 (accidents de la route, cancers, maladies cardiovasculaires, ...). Enfin, une communication récente de l'OMS dans *The Lancet Public Health* clarifie que selon les données actuellement disponibles, on ne peut conclure à l'existence d'un seuil à partir duquel les effets nocifs de l'alcool se déclenchent (18).



*** : p<0,001 (évolution significative entre 2017 et 2021).
 API : alcoolisation ponctuelle importante.

Figure 5 Évolution des indicateurs de consommation d'alcool entre 1992 et 2021 en France hexagonale parmi les adultes de 18 à 75 ans – Étude Baromètre de Santé Publique France (19)

En ce qui concerne le tabagisme, après une baisse d'ampleur inédite en France entre 2016 et 2019, la prévalence s'est stabilisée et on note même une recrudescence chez les femmes (Figure 6). Le nombre de fumeurs est estimé à 15 millions, dont 12 millions de fumeurs quotidiens (17). Le tabac reste la 1^{ère} cause de mortalité évitable en France, avec 75 000 décès en 2015, soit 13% des décès (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires, ...)(17).



Sources : Baromètres de Santé publique France 2000, 2005, 2010, 2014, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021.

Figure 6 Prévalence du tabagisme quotidien selon le sexe entre 2000 et 2021 en France hexagonale parmi les adultes de 18 à 75 ans – Étude Baromètre de Santé Publique France(19)

Il s'agit donc d'un phénomène de masse, faisant partie intégrante de notre mode de vie, et dont les répercussions néfastes sur la santé physique et mentale sont suffisamment démontrées pour entraîner des interventions de santé publique (20).

Enfin, concernant la NO alcoolo-tabagique, il n'existe pas de données épidémiologiques. Il a été reconnu que de nombreux cas avec diagnostic initial de NO alcoolo-tabagique ont été infirmés à la suite de la description d'autres causes de NO, parmi lesquelles la NO de Leber, décrite pour la première fois en 1871 (21). Pour autant, la fréquence de la NO alcoolo-tabagique est très probablement sous-évaluée, notamment lorsqu'il s'agit d'une atteinte modérée ou asymétrique (22,23).

4 Anatomie et physiologie des voies visuelles

Les voies visuelles sont un ensemble de structures nerveuses qui permettent de recevoir, relayer, intégrer et finalement traiter les informations visuelles (24).

Succinctement, ces voies sont constituées, d'avant en arrière, par :

- Une première portion extra-parenchymateuse, avec les nerfs optiques, le chiasma, les bandelettes optiques et les corps géniculés latéraux ;
- Puis une portion intra-parenchymateuse, comprenant les radiations optiques et le cortex visuel primaire (dit strié), situé au niveau du lobe occipital (Figure 7).

On parle donc de voie rétino-géniculostriée : il s'agit de la voie visuelle principale, responsable de la vision consciente.

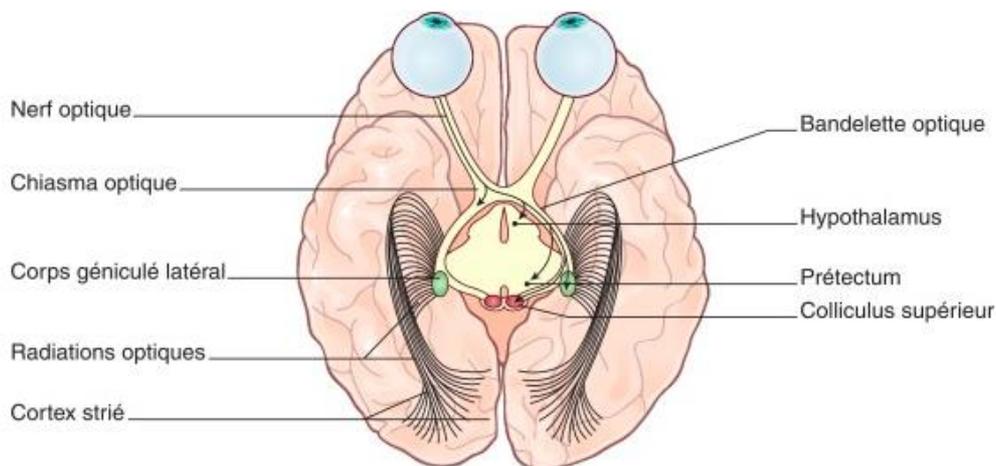


Figure 7 Représentation schématique des voies optiques ; C. Vignal-Clermont, Neuro-ophtalmologie, 2016, Elsevier Masson (24)

Cette voie visuelle est constituée de 4 principaux éléments organisés en chaîne (Figure 9) :

- Les photorécepteurs (cônes et bâtonnets), cellules sensorielles dont la fonction est de capter les photons et d'en convertir les caractéristiques en un potentiel

d'action électro-chimique, via une cascade de réactions appelée la phototransduction ;

- Les cellules bipolaires rétiniennes, relais entre les photorécepteurs et les cellules ganglionnaires en tant que protoneurone ;
- Les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGR), deutoneurone situé dans l'espace entre la couche plexiforme interne et la couche des fibres nerveuses rétiniennes (NFL) sus-jacente, et dont l'axone se termine dans le noyau géniculé latéral. La distribution des CGR n'est pas régulière, mais concentrée au niveau de la macula. Il existe plusieurs types de CGR, différents selon leur taille, leur projection cérébrale et leur fonction (Figure 8) :
 - Les cellules P, ou naines, de petite taille à conduction lente et substrat du canal parvocellulaire ; elles ont une résolution spatiale élevée et sont responsables de la vision des détails, des couleurs et des contrastes (24) puisqu'elles reçoivent exclusivement des stimuli des cônes ; ce sont les plus nombreuses (50% des CGR) ;
 - Les cellules M, ou parasols, de grande taille à conduction rapide et substrat du canal magnocellulaire ; elles participent à l'information non colorée et la perception du mouvement ; elles reçoivent des stimuli de tous les photorécepteurs et représentent environ 10 à 16% des CGR ;
 - Les cellules K, petites et grandes bistratifiées, à conduction intermédiaire et substrat du canal koniocellulaire ; elles reçoivent des stimuli de tous les photorécepteurs et représentent 6% des CGR.
- Et enfin un neurone géniculo-cortical qui va faire relais jusqu'au cortex visuel primaire en tant que tritoneurone.

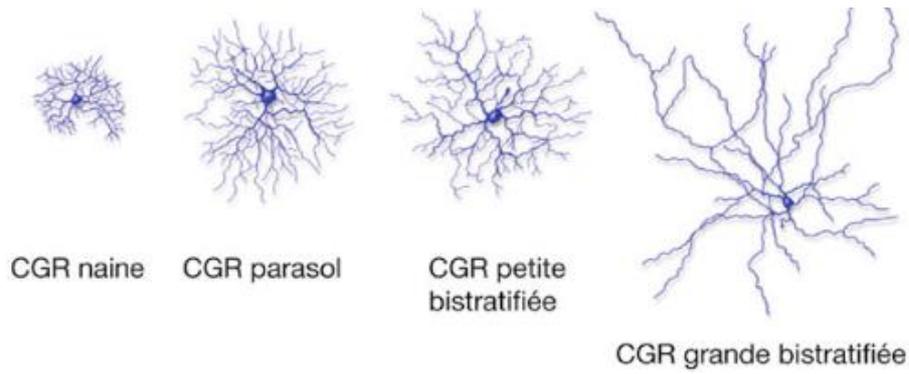


Figure 8 Principales cellules ganglionnaires rétiniennes de la voie visuelle principale ; J.P. Renard, Rapport SFO Glaucome primitif à angle ouvert, 2014, Elsevier Masson (25)

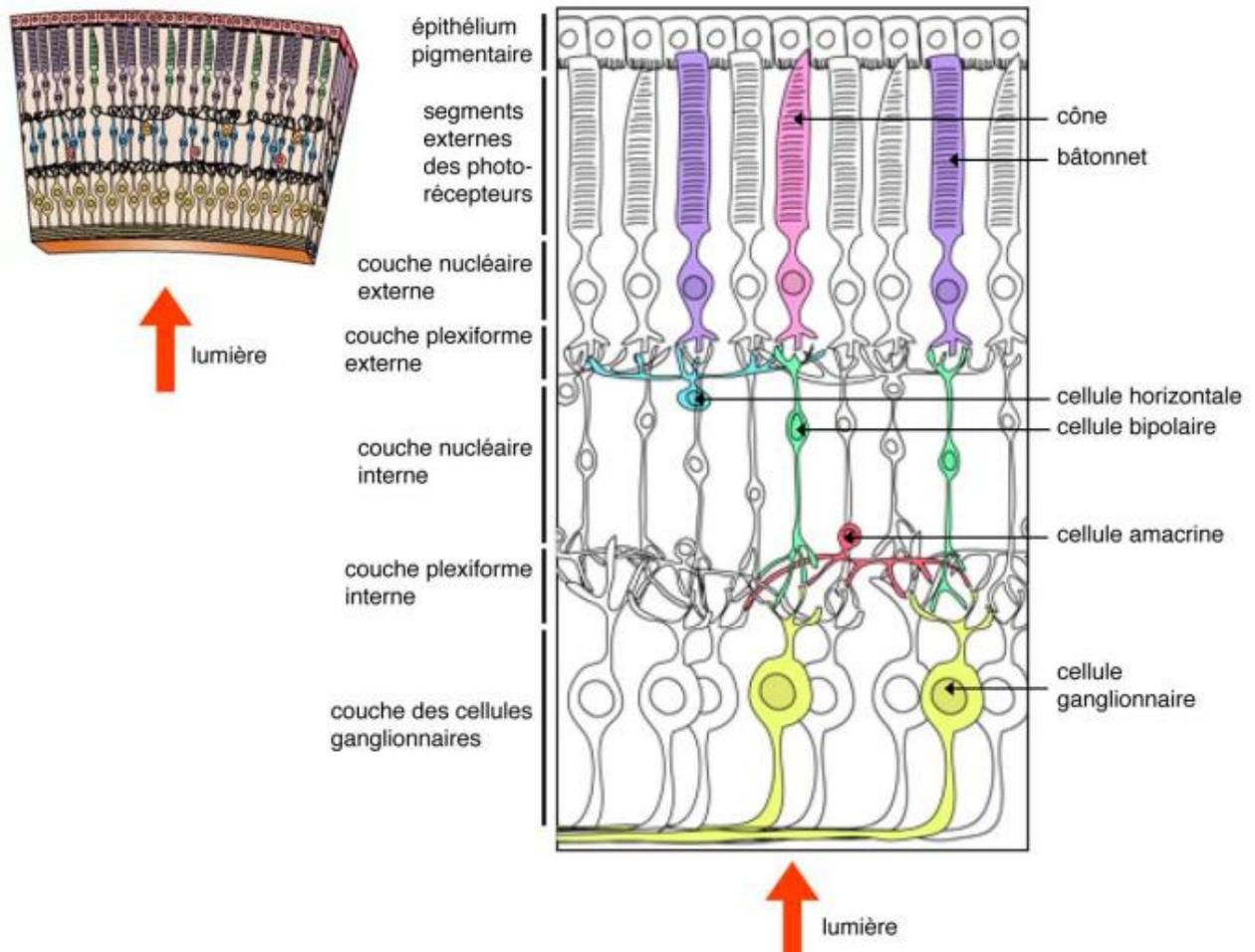


Figure 9 Organisation de la rétine ; A. Louail, La coopération entre cellules ganglionnaires de la rétine façonne la connectivité du système visuel, 2019 (adapté de Purves et *al.*, 2004)(26)

Chaque CGR apporte un axone, aussi appelé fibre nerveuse rétinienne, qui converge jusqu'à une zone située 15° en nasal de la fovéa. Ils fusionnent alors formant ainsi la papille, ou tête du nerf optique (Figure 10). Le nerf optique est constitué au total de 1,2 millions de fibres (27).

Les CGR proches de la fovéa ont tendance à être plus petites (cellules naines notamment), avec par conséquent des axones de plus petit calibre et une conduction plus lente.

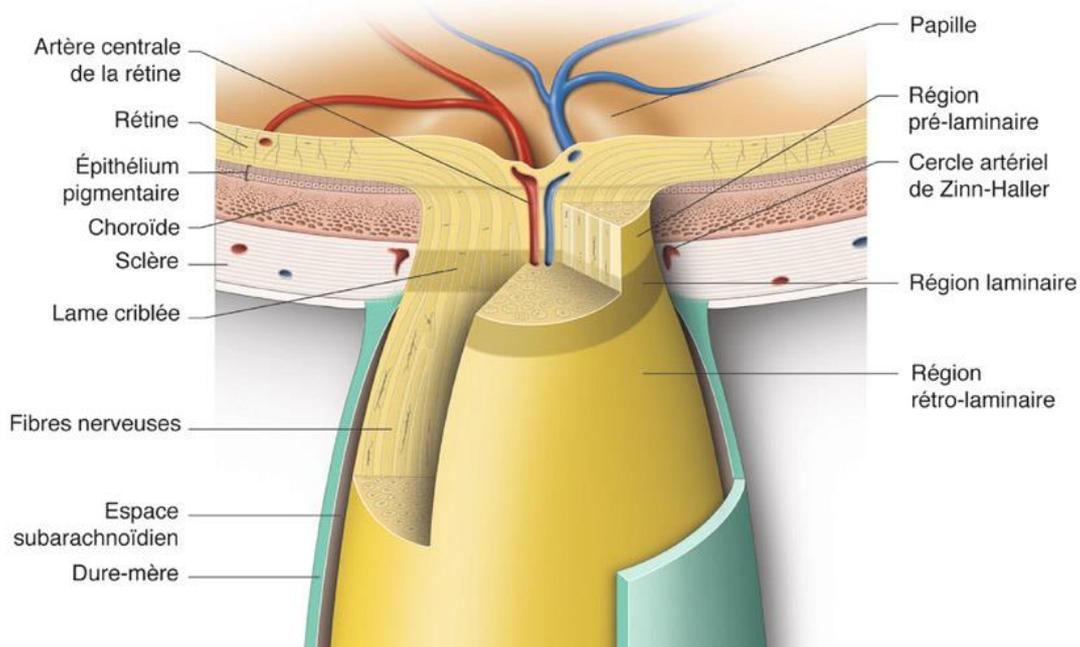


Figure 10 Schéma d'une coupe de la papille et du canal scléral ; J.P. Renard, Rapport SFO Glaucome primitif à angle ouvert, 2014, Elsevier Masson (25)

Dans les années 2000, ces axones ont été décrits comme formant des varicosités riches en mitochondries, organites intracellulaires particulièrement impliqués dans la production d'Adénosine TriPhosphate (ATP), qui est un substrat énergétique (28). Ce sont en effet des sites fonctionnels présentant une forte demande locale en énergie. Il est à noter que la portion initiale intra-oculaire des fibres nerveuses rétiniennes, en avant de la lamelle criblée, est encore plus dépendante en énergie puisqu'elle n'est pas myélinisée (Figure 11).

A l'inverse, la portion rétro-bulbaire en arrière de la lame criblée présente des axones myélinisés via les oligodendrocytes, avec une conduction plus rapide des potentiels d'action et donc moins consommatrice d'énergie(27).

Cette particularité est importante, elle est à l'origine du fort gradient de consommation énergétique en défaveur des axones cheminant à la surface de la rétine.

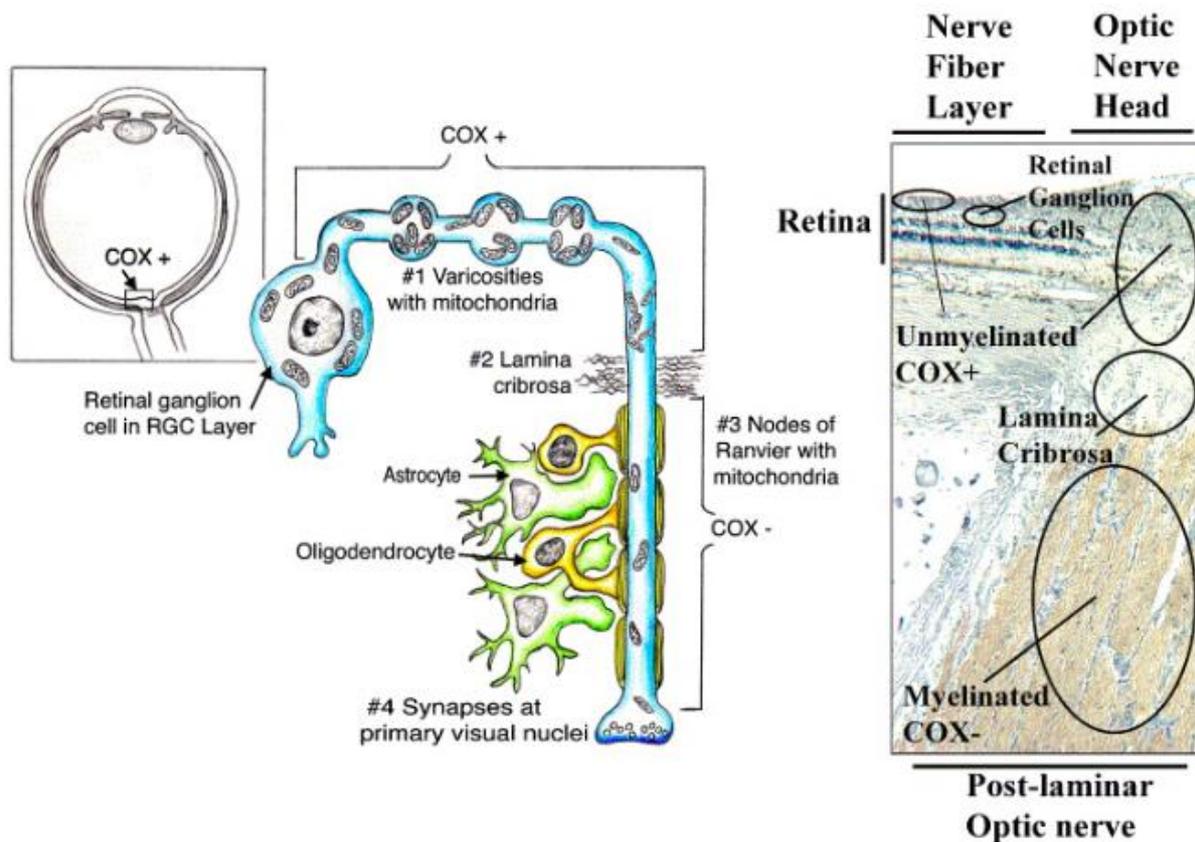


Figure 11 Distribution mitochondriale selon la présence de myéline (COX -) ou non (COX +) ; V. Carelli., *Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies*, 2004 (27)

Cependant, la densité en mitochondries reste limitée par le petit calibre des axones des CGR naines compactés au sein du faisceau inter-papillo-maculaire, en pré-laminaire. En conséquence, il y aura une atteinte précoce et préférentielle des cellules naines du faisceau inter-papillo-maculaire en cas de déficience mitochondriale.

La biogénèse mitochondriale se produit directement dans les corps cellulaires des CGR et requiert l'interaction des génomes nucléaires et mitochondriaux. Les mitochondries sont ensuite transportées vers les axones et distribuées selon les besoins. La mitochondrie produit de l'ATP grâce à la phosphorylation oxydative des glucides, qui s'effectue au niveau de la membrane interne des mitochondries, par la chaîne respiratoire composée de 5 complexes (29).

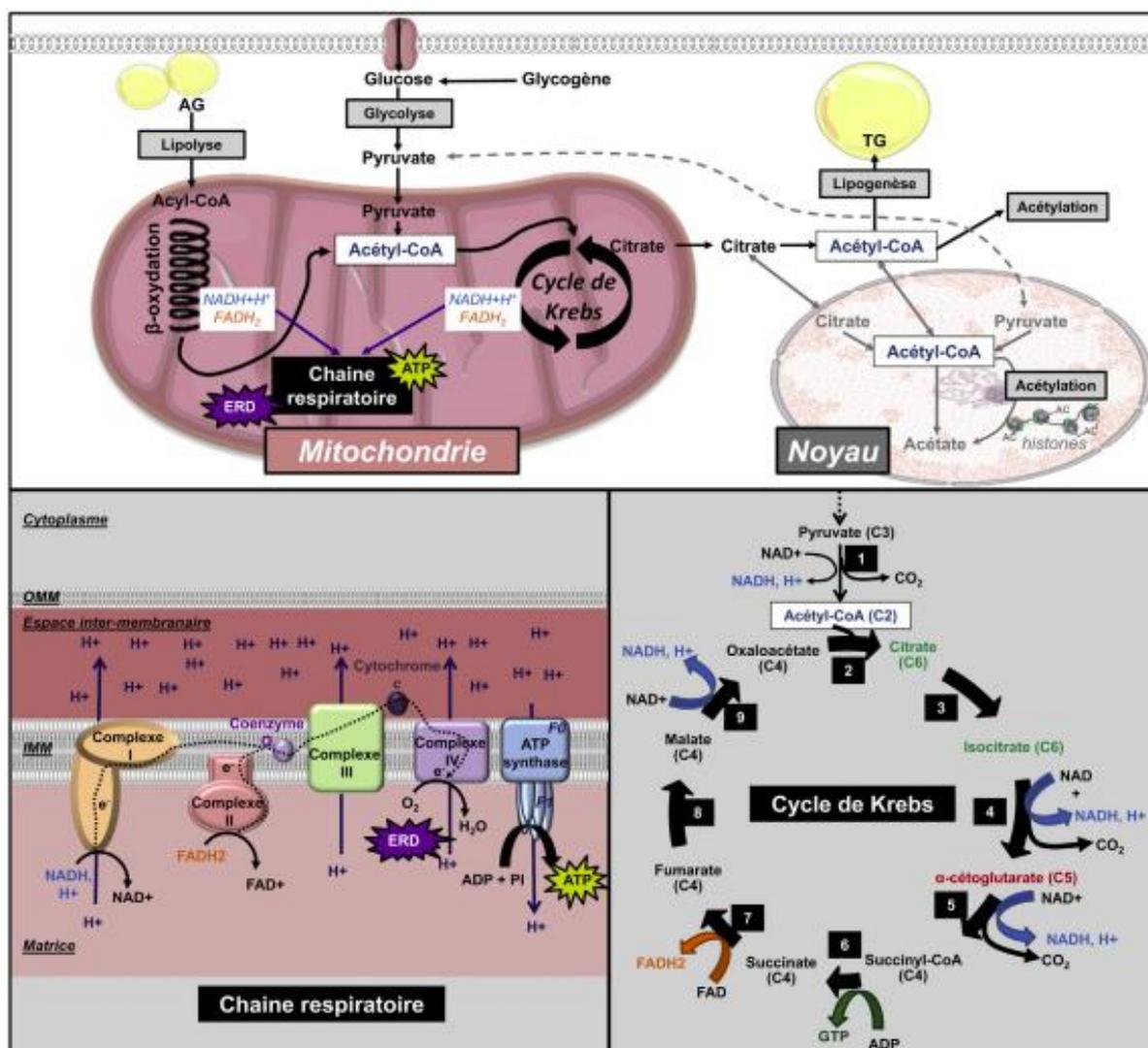


Figure 12 Principales voies métaboliques mitochondriales, production d'énergie (ATP) via l'utilisation d'un gradient de proton (H⁺) mis en place par des complexes protéiques inter-membranaires de la chaîne respiratoire ; ceux-ci sont alimentés par des cofacteurs (NADH, FADH₂) en provenance de la β-oxydation et du cycle de Krebs ; Bassot et al., *Le B-A-BA de la mitochondrie, cheffe d'orchestre intracellulaire très dynamique*, 2023 (29)

La NO héréditaire de Leber (NOHL) est le paradigme des NO mitochondriales. Chez les patients porteurs, les variants pathogènes de l'ADNmt perturbent le fonctionnement des sous-unités du complexe 1 (NADH-ubiquinone oxydoréductase) à l'entrée de la chaîne mitochondriale, et donc le transport des protons et des électrons à l'intérieur de cette chaîne : il en découle une baisse de production d'ATP, puis une apoptose des CGR (30). Dans le cas de la NO alcoolo-tabagique, la physiopathogénèse est différente mais il en résulte également une souffrance du nerf optique par baisse de la production d'ATP. De ce fait, elle appartient également au spectre des neuropathies optiques mitochondriales. De plus, on suspecte la consommation alcoolo-tabagique d'augmenter le risque de conversion en NOHL chez les porteurs des mutations (31) ; ceci n'est cependant pas confirmé par d'autres études (32).

5 La neuropathie optique alcoolo-tabagique

5.1 Physiopathologie

La physiopathologie des NO alcoolo-tabagiques est encore mal connue et de multiples mécanismes seraient impliqués. Les agressions toxiques causées par l'alcool et le tabac, concomitantes à des carences vitaminiques généralement associés (33), se combinent pour provoquer l'atteinte optique.

Communément aux autres NO mitochondriales, la NO alcoolo-tabagique serait le résultat de l'accumulation intracellulaire d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), notamment à la suite d'une altération du cycle de production de l'ATP. L'atteinte de la phosphorylation oxydative mitochondriale serait donc un mécanisme majeur dans la

survenue d'une NO alcoolo-tabagique, ce qui est cohérent avec les données d'études s'intéressant à l'action nocive de l'alcool sur les mitochondries hépatocytaires (34–36). D'autre part, le métabolisme oxydatif de l'éthanol entraîne également la production de ROS via sa transformation en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase (ADH) et la modification du rapport $NAD^+/NADH$ (Figure 13). Ces ROS, toxiques, provoquent une modification des protéines et de la structure intracellulaire des cellules concernées, aboutissant à une apoptose des CGR. Comme décrit précédemment, les fibres nerveuses rétiniennes les plus vulnérables font partie du faisceau inter-papillo-maculaire, en raison de leur moindre concentration en mitochondries du fait de leur petit diamètre, mais aussi de leur besoin en énergie plus important en l'absence de gaine de myéline.

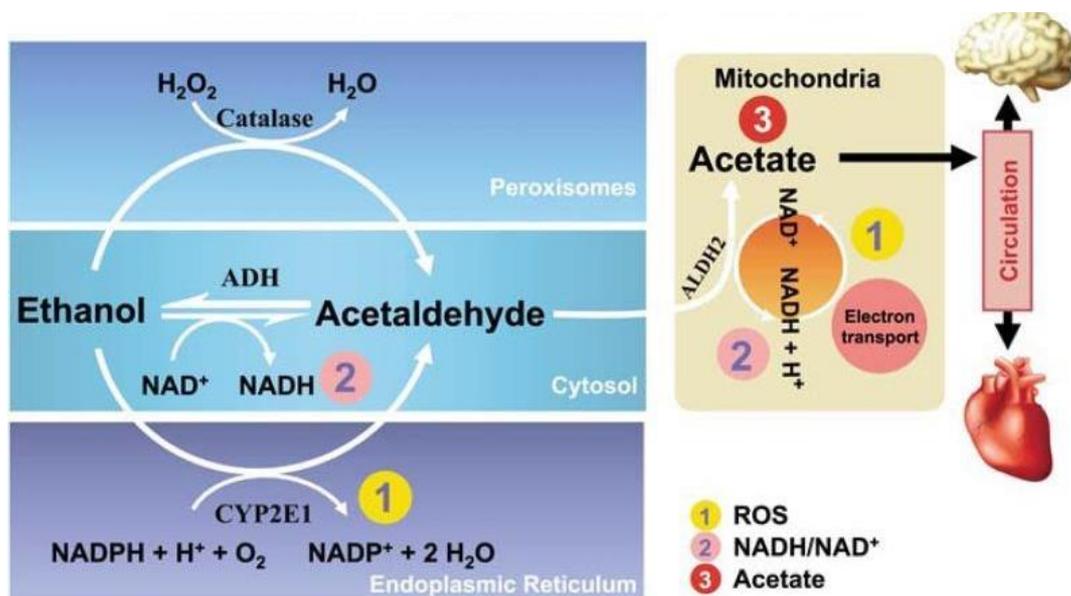


Figure 13 Métabolisme et effets physiopathologiques de l'éthanol ; S. Zakhari, *Alcohol metabolism and epigenetics changes*, 2013 (37)

Dans le cas du tabac, les composés dérivés dont le cyanure réduisent l'activité respiratoire mitochondriale (38), endommagent l'ADNmt (39) et induisent des altérations de morphologie mitochondriale (40), ce qui provoque de nouveau une

apoptose cellulaire. Il a été suspecté de rares cas de NO tabagiques sans consommation concomitante d'alcool : on parlerait alors de *tobacco optic neuropathy* (TON) (41)(42).

Enfin, que ce soit par diminution des apports exogènes ou par malabsorption, les taux des vitamines hydrosolubles du groupe B (thiamine, riboflavine, niacine, pyridoxine, acide folique, cyanocobalamine), mais aussi du cuivre, sont abaissés dans beaucoup de cas de NO alcoolo-tabagiques. Or, ces vitamines jouent un rôle métabolique crucial et leurs carences peuvent causer des lésions mitochondriales neuronales secondaires à l'interruption du transport d'électrons (43,44). Ainsi, le manque de micronutriments nécessaires entraîne une réduction de la production d'ATP et un stress oxydatif, endommageant préférentiellement le faisceau inter-papillo-maculaire de façon synergique avec les effets de l'alcool et du tabac précédemment décrits.

De ce fait, certaines études questionnent l'effet toxique direct du tabac et de l'alcool, et suggèrent une origine purement nutritionnelle à cette neuropathie (45,46). Cela pourrait expliquer la diminution de son incidence en Amérique du Nord et Europe de l'Ouest où la supplémentation vitaminique est devenue courante ; un autre argument est la recrudescence de cas de NO durant les périodes de guerre et de famine, comme par exemple la NO épidémique à Cuba au début des années 1990 (47). Toutefois, on retrouve dans la littérature des cas dans lesquels aucune carence vitaminique n'a été documentée et il existe des raisonnements scientifiques en faveur d'une toxicité directe du tabac et de l'alcool (7,48).

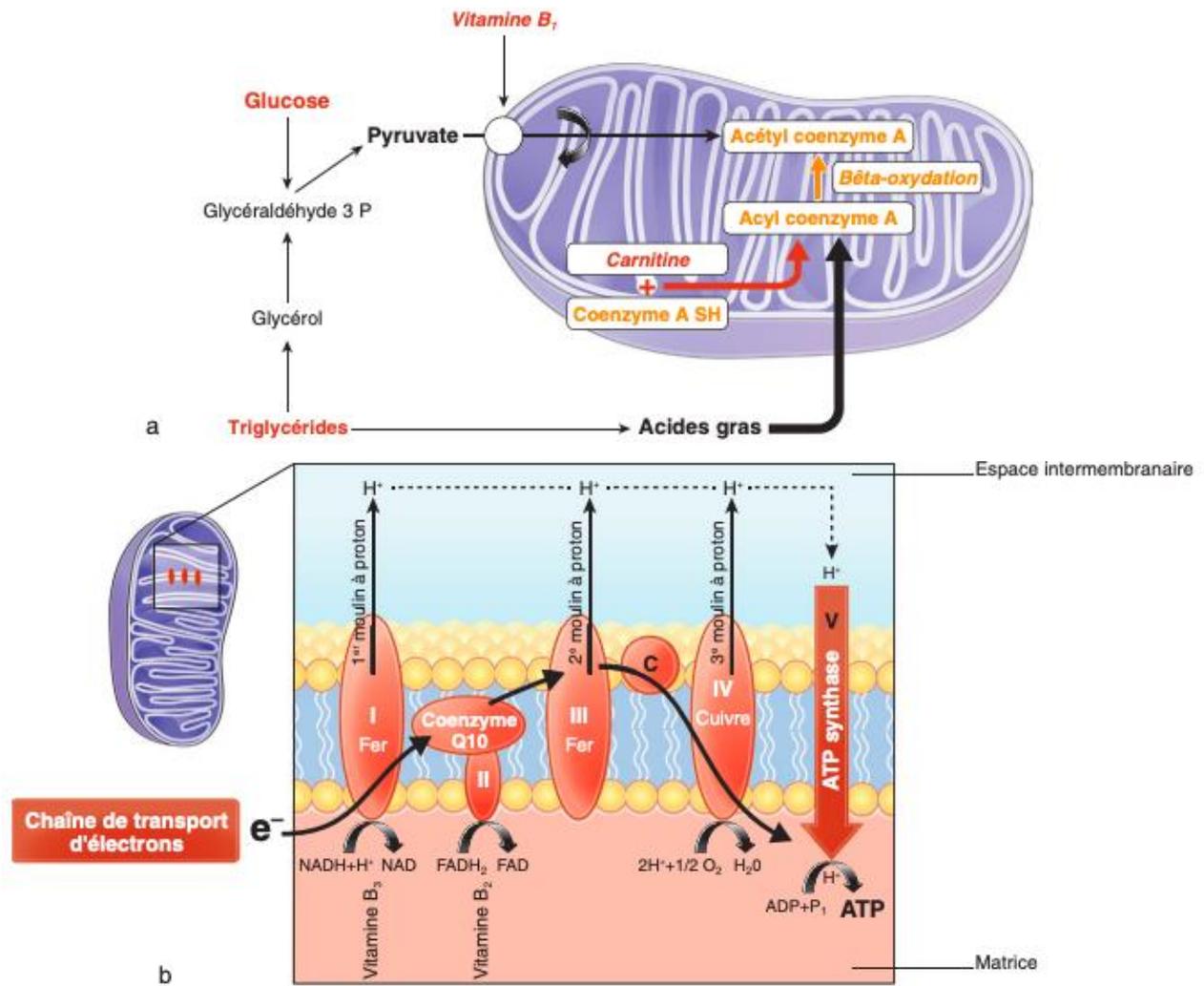


Figure 14 Schéma d'une chaîne mitochondriale ; C. Vignal-Clermont, Neuro-ophtalmologique, 2021, Elsevier Masson (49)

Enfin, plus spectaculaire, l'intoxication au méthanol, parfois retrouvé dans les alcools frelatés, peut entraîner une NO sévère et d'installation rapide via la production d'un métabolite neurotoxique : l'acide formique. Celui-ci inhibe le processus de phosphorylation oxydative mitochondriale en se liant avec l'enzyme clé de ce processus, la cytochrome c oxydase. Cela explique que le traitement consiste en l'administration d'inhibiteurs de l'ADH, comme l'éthanol, afin de bloquer la formation de l'acide formique (50).

5.2 Présentation clinique

La NO alcool-tabagique est un diagnostic d'élimination qui repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. L'interrogatoire est un élément clé du diagnostic, mais sa fiabilité peut être limitée.

La principale plainte est une baisse d'acuité visuelle de loin et de près, variable, dont l'évolution lentement progressive retarde fréquemment le diagnostic et la prise en charge. Il n'existe pas de douleur. L'atteinte est bilatérale, et le plus souvent relativement symétrique. La dyschromatopsie peut être le symptôme inaugural.

L'interrogatoire est essentiel et doit être mené de manière méthodique avec recherche d'exposition à des toxiques (Figure 15), médicamenteux ou non (alcool, colles, solvants, pesticides), de carences quantitatives et/ou qualitatives (régimes alimentaires restrictifs, antécédents chirurgicaux type chirurgie bariatrique).

Encadré 4-9

Substances toxiques pour le nerf optique

Cette liste est non exhaustive et pour certaines substances peu de cas ont été décrits.

« Vieux coupables »

- Alcool éthylique
- Tabac
- Méthanol (alcool frelaté)
- Éthylène glycol (antigel)

Anti-infectieux

- Antituberculeux :
 - éthambutol
 - isoniazide
- Anti-infectieux autres :
 - linézolide
 - ciprofloxacine
 - chloramphénicol
 - érythromycine
 - dérivés de l'hydroxyquinoline
 - dapsone
 - antirétroviraux (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, précipitent des neuropathies optiques héréditaires de Leber)

Anti-épileptiques

- Vigabatrin (rétine surtout)

Immunomodulateur

- Ciclosporine

Traitements du cancer

- Carboplatine
- Cisplatine
- Méthotrexate
- Vincristine
- 5-fluorouracile
- Bévacuzimab
- Imatinib
- Crizotinib
- Immunothérapies spécifiques anti-CTLA4 (ipilimumab), anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab), anti-PDL1 (durvalumab, atézolizumab)

Autres substances

- Amiodarone
- Inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase (neuropathie optique ischémique antérieure)
- Chloroquine (toxicité rétinienne surtout)
- Disulfirame
- Tacrolimus (antirejet)
- Interféron alpha (neuropathie optique ischémique antérieure)
- Lithium
- Anti-tumor necrosis factor alpha (neuropathies optiques démyélinisantes)

Figure 15 Liste non exhaustive des substances toxiques pour le nerf optique ; C. Vignal-Clermont, Neuro-ophtalmologie, 2021, Elsevier Masson (49)

D'éventuels symptômes généraux associés sont à rechercher, notamment des troubles sensitifs par polyneuropathie distale ou des troubles de la marche par atteinte cérébelleuse. Lorsque l'ataxie est associée à une confusion et une ophtalmoplégie, on évoque une encéphalopathie de Wernicke ; en l'absence de traitement de cet état confusionnel aigu, les patients peuvent développer un type d'amnésie à long terme appelé syndrome de Korsakoff.

La présence d'antécédents familiaux de neuropathie optique peut être en faveur d'un facteur génétique.

Les éléments de l'examen clinique en faveur d'une NO alcoolo-tabagique sont pauvres, voire absents.

L'évaluation morphologique de la papille et des fibres neuro-rétiniennes se caractérise par une pâleur papillaire temporale bilatérale, néanmoins l'atteinte est souvent subtile, surtout dans les stades initiaux.

L'ensemble du bilan paraclinique permet d'obtenir un faisceau d'arguments en faveur du diagnostic de NO alcoolo-tabagique.

L'appréciation des déficits structuraux est réalisée par :

- La tomographie par cohérence optique (OCT) des fibres papillaires (RNFL), qui permet de quantifier l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péri-papillaires, et de la comparer à une base de données normative. Au cours des NO alcoolo-tabagiques, la perte en fibres axonales survient initialement dans le secteur temporal, puis se diffuse ; dans certains cas, avant l'atrophie optique, les toxiques mitochondriaux s'accumulent à l'intérieur des axones, ce qui se traduit par un épaississement axonal à l'OCT à la phase aiguë (51).
- L'OCT maculaire du complexe des cellules ganglionnaires (GCC), qui permet d'évaluer l'épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires et plexiformes

internes au niveau de la macula. De la même façon que l'OCT RNFL, l'interprétation se fait par comparaison avec une base de données normative, et les déviations sont figurées par un indice colorimétrique. Bien qu'aspécifique, un amincissement de la couche des cellules ganglionnaires maculaires est un des signes les plus précoces dans les NO mitochondriales.

L'appréciation des déficits fonctionnels est réalisée par :

- L'examen du champ visuel (CV) par périmétrie statique automatisée, qui consiste à déterminer la sensibilité lumineuse différentielle, c'est-à-dire la capacité à détecter un point d'une luminosité donnée au sein d'un fond lui-même illuminé (en pratique une coupole). Les seuils de sensibilité rétinienne pour chaque point testé sont chiffrés en décibels (dB), permettant la production d'indices globaux d'appréciation du CV du patient (à titre indicatif pour l'appareil de Métrovision® : le déficit moyen = somme des déficits globaux et locaux, le déficit moyen corrigé = déficits locaux uniquement, la variance des déficits). La disposition des fibres nerveuses en surface de la rétine et au niveau de la papille détermine les différents déficits observés sur les relevés campimétriques. Ces derniers sont plus ou moins proportionnels à la sévérité de la NO alcoolotabagique, avec initialement un scotome caeco-central ou central, puis se diffusant progressivement avec déficit plus diffus dans les stades terminaux.
- L'examen de la vision des couleurs, avec le test de Farnsworth 15 Hue au cours duquel le patient doit ordonner 15 pions colorés de telle façon que les couleurs varient le moins possible de proche en proche. En cas d'anomalie, les pions sont confondus d'une manière particulière, on parle alors d'axe de confusion. Typiquement, on retrouve une dyschromatopsie d'axe rouge-vert, ou sans axe systématisé (52) dans la NO alcoolotabagique. A contrario, une

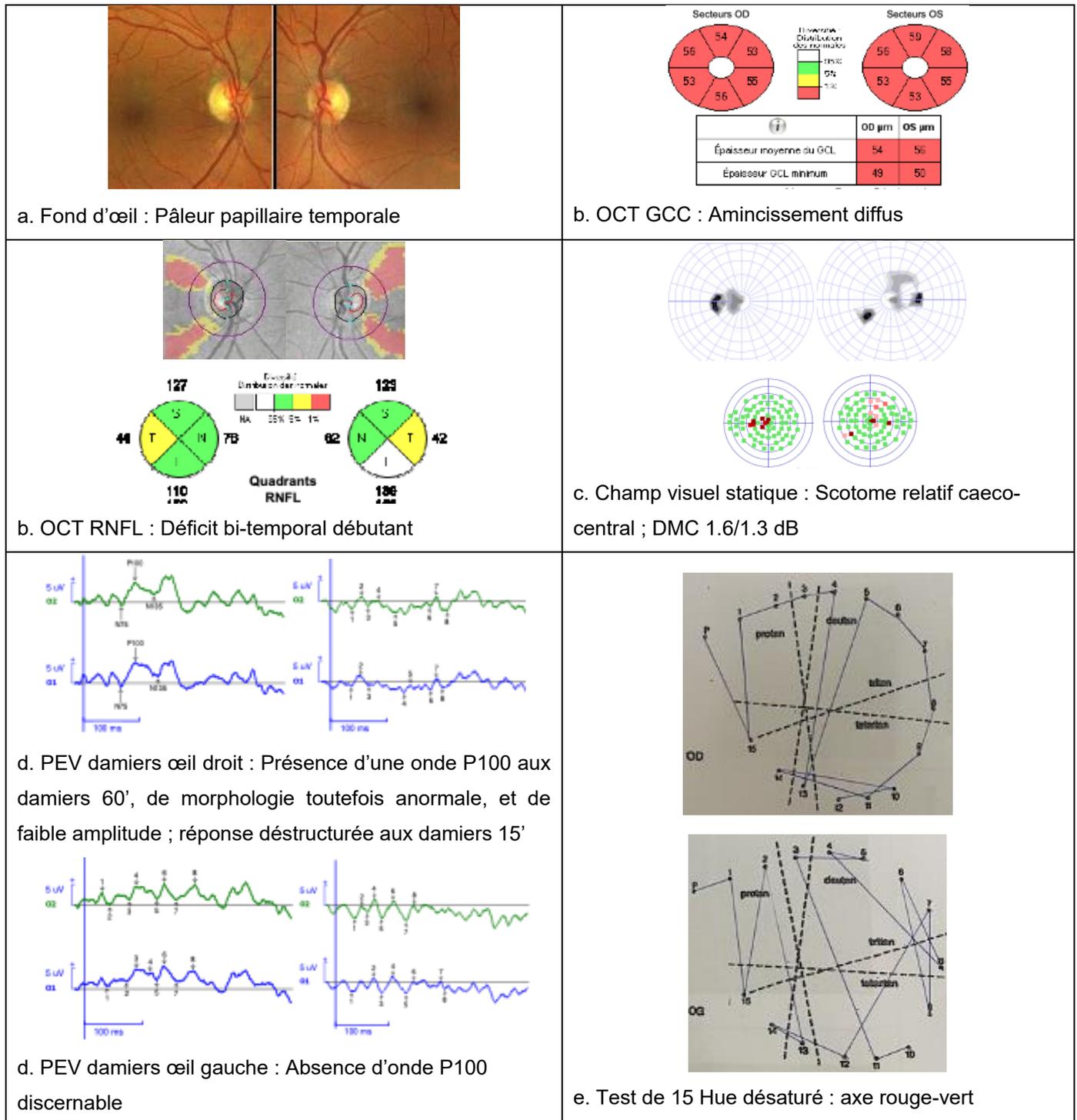
dyschromatopsie d'axe bleu-jaune est un argument notable d'une atrophie optique héréditaire dominante, ou d'un glaucome avancé.

- Les potentiels évoqués visuels (PEV), examen électrophysiologique qui sera détaillé dans la partie 6 de l'introduction., pour lequel on remarque précocement une diminution de l'amplitude associée à une latence de l'onde P100 en général normale (53), ou parfois même une déstructuration du tracé, au cours des NO alcool-tabagiques.

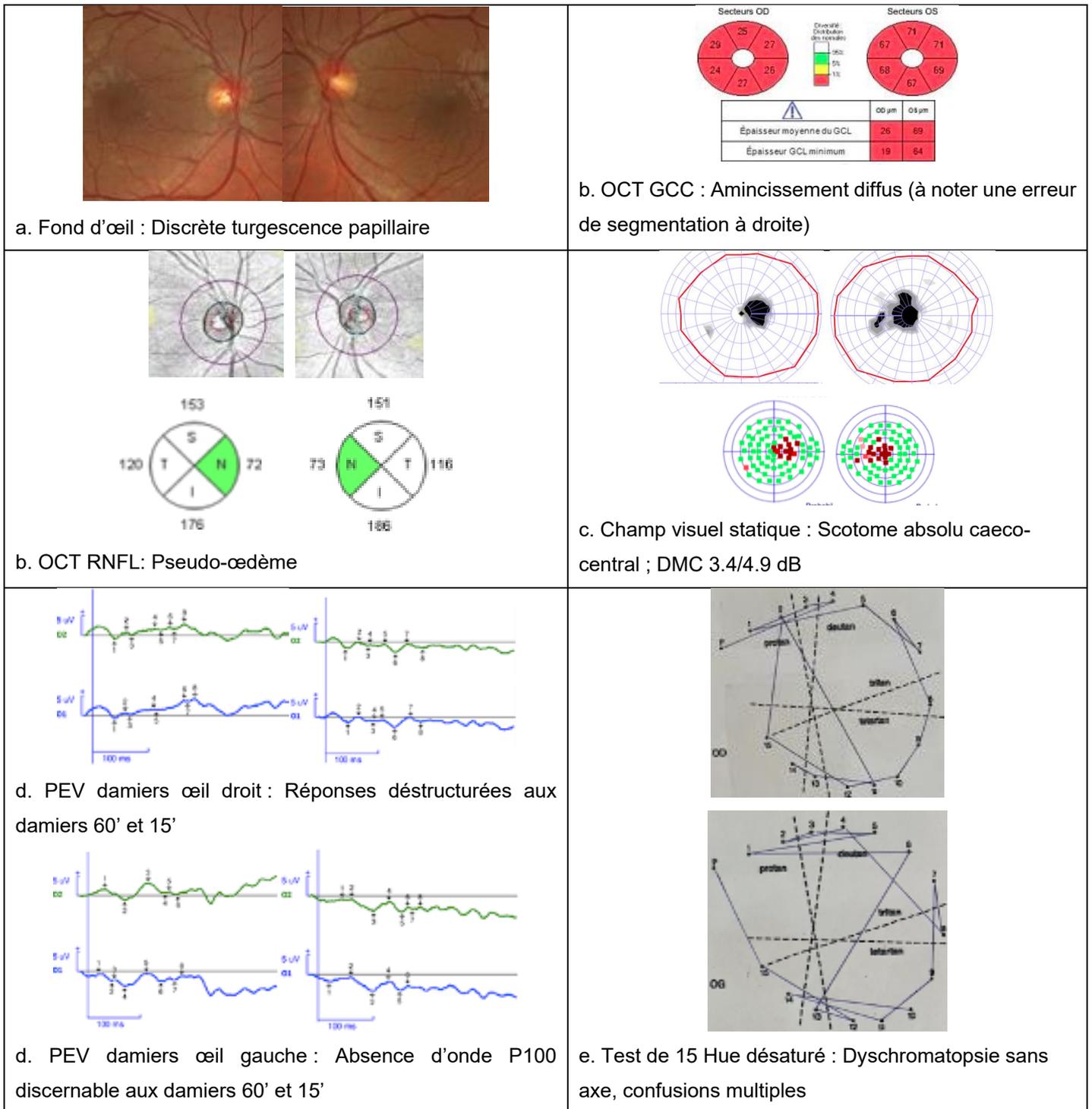
Les examens fonctionnels sont plus sensibles et précoces pour dépister une neuropathie optique toxique, mais l'amincissement de la couche de fibres nerveuses rétiniennes (pRNFL) temporale et du GCC visible sur l'OCT au stade d'état est corrélé à l'intensité de l'atteinte fonctionnelle et au risque de séquelles (52).

Les autres examens dont l'ERG global, multifocal ou par pattern, sont davantage utiles en cas de doute diagnostique.

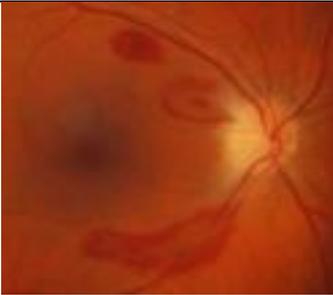
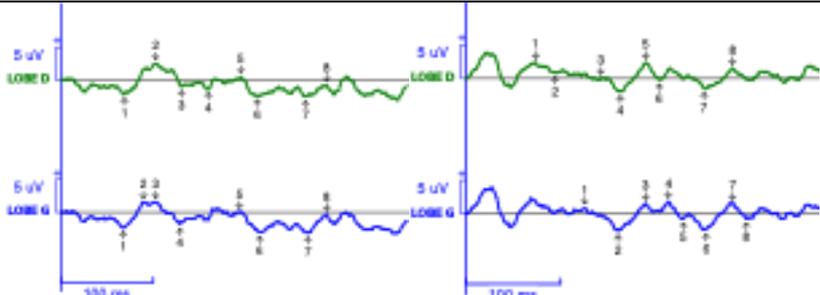
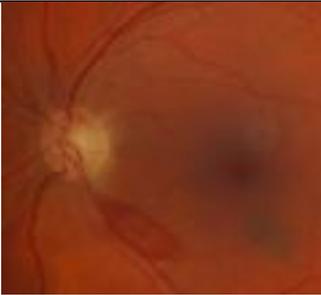
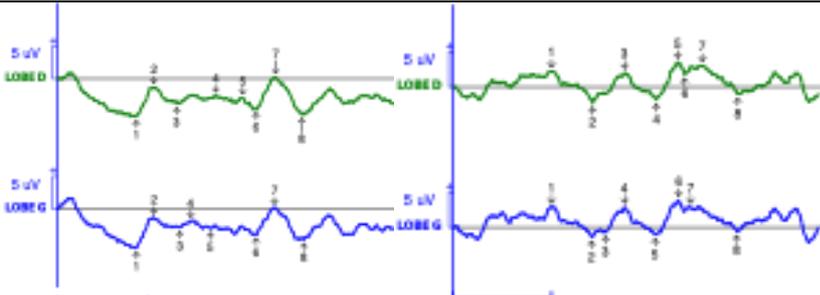
L'examen neurologique et l'IRM cérébrale et orbitaire, le bilan biologique ainsi que la recherche d'une anomalie génétique associée seront réalisés selon le tableau clinique et paraclinique.



Cas clinique 1 Patient de 68 ans présentant une baisse d'acuité visuelle progressive et indolore depuis environ 2 ans, dans un contexte de consommation alcoolo-tabagique (14 verres de vin/semaine et 38 PA cigarillos déclarés) et carence en vitamines B6 et B12. a. La baisse d'acuité visuelle est modérée à $6,3/10^{\text{ème}}$ aux deux yeux, et le fond d'œil est subnormal. b. On note une atteinte majeure du complexe ganglionnaire, alors que la couche pRNFL est relativement préservée. c. Le champ visuel statique objective une atteinte centrale. d. Les PEV sont complètement déstructurés, notamment pour la stimulation 15'. e. L'évaluation de la vision des couleurs au test de 15 Hue désaturé retrouve une dyschromatopsie plutôt d'axe rouge-vert.



Cas clinique 2 Cas plus atypique d'une patiente de 32 ans se présentant pour baisse d'acuité visuelle sévère depuis 1 mois, elle rapporte une consommation de 80 verres de vodka par semaine ainsi qu'un tabagisme actif (20 PA) ; à noter l'absence de carence vitaminique au bilan biologique. a. La baisse d'acuité visuelle est sévère et estimée à « Compte les doigts », le fond d'œil met en évidence une turgescence papillaire. b. Il y a un amincissement du GCC, alors que la couche pRNFL est épaissie. c. Au champ visuel statique, on retrouve un scotome absolu caeco-central bilatéral. d. Les réponses sont complètement déstructurées aux damiers 60' et 15', aux deux yeux. e. On ne distingue pas d'axe précis, mais les confusions sont nombreuses.

 <p>a. Fond d'œil droit : Bords papillaires flous avec hémorragies péri-papillaires</p>	 <p>b. PEV Œil droit : Ondes P100 indiscernables aux damiers 60' et 15'</p>
 <p>a. Fond d'œil gauche : Bords papillaires flous avec hémorragies péri-papillaires</p>	 <p>b. PEV Œil droit : Ondes P100 indiscernables aux damiers 60' et 15'</p>

Cas clinique 3 Diagnostic de NO alcoolo-tabagique chez une patiente de 67 ans hospitalisée pour syndrome de Gayet-Wernicke (consommation évaluée à 98 verres de vin par semaine et 30 PA). a. La baisse d'acuité visuelle est profonde (« Compte les doigts ») ; et on note une souffrance du nerf optique au fond d'œil. b. Les PEV sont complètement détruits.

5.3 Évolution et traitement

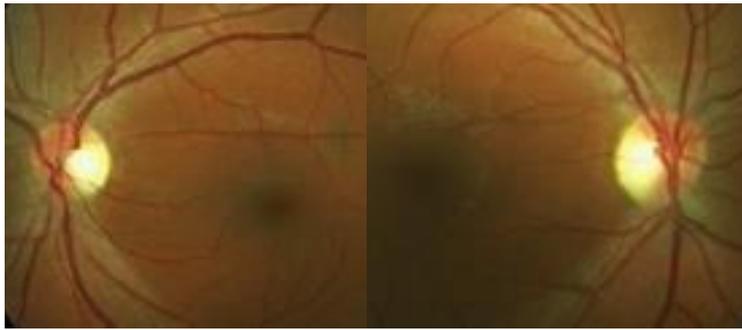
En l'absence de prise en charge rapide, l'évolution est défavorable et peut entraîner une perte de vision sévère et irréversible.

Le traitement repose sur le sevrage alcoolo-tabagique, si possible complet et définitif, ainsi que sur une supplémentation vitaminique, essentiellement B1, B6 et B12. Celle-ci est le plus souvent administrée par voie orale, à moins qu'une malabsorption ne soit présente, ou bien que le patient présente des signes neurologiques évocateurs d'une encéphalopathie de Wernicke.

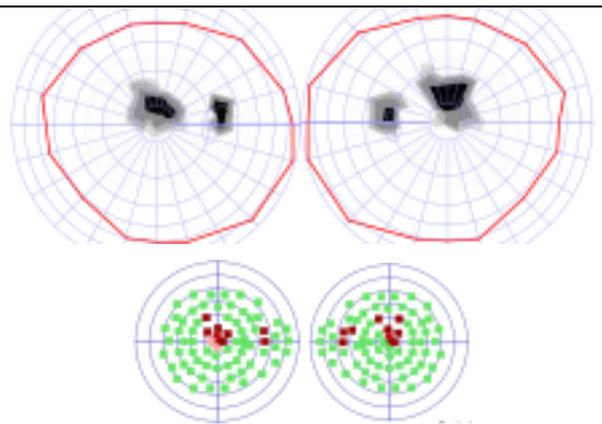
Le soutien d'un nutritionniste, d'un hépatologue et d'un addictologue est essentiel pour faire le bilan plus général de pathologies associées à l'intoxication chronique et prévenir les rechutes. De plus, la démarche de désintoxication nécessite une évaluation approfondie de la situation personnelle sociale et professionnelle du patient. Il est crucial de l'informer sur les modalités de prise en charge disponibles, les aides sociales et psychologiques, ainsi que sur les options pour un sevrage en ambulatoire ou dans le cadre d'une hospitalisation.

La récupération visuelle semble dépendre du degré d'atteinte au moment du diagnostic et de l'observance des mesures thérapeutiques, mais cela demeure peu étudié.

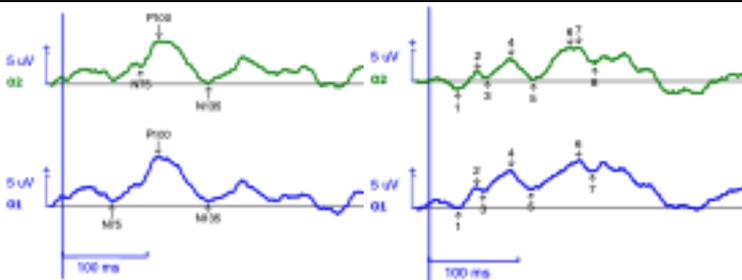
En cas de non-récupération, un dossier MDPH et une rééducation basse vision peuvent être envisagés selon la sévérité de la déficience visuelle.



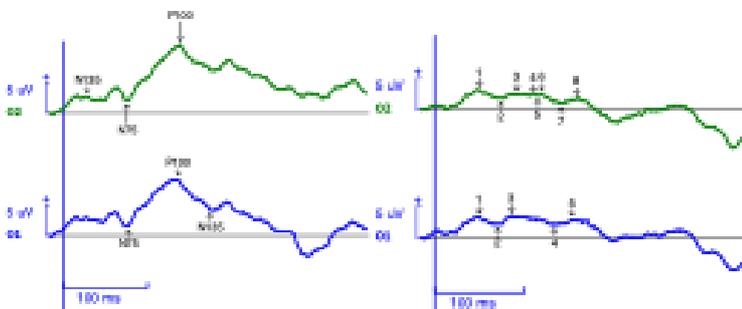
a. Fond d'œil : Atrophie papillaire temporale



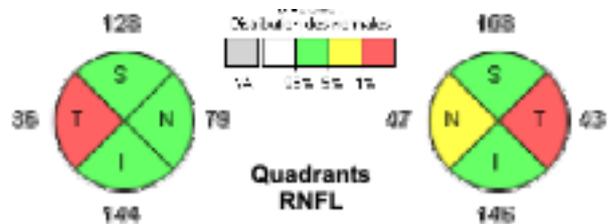
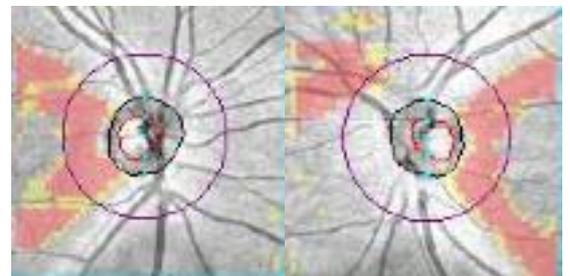
b. Amélioration du champ visuel avec régression du scotome central (DMC 2.2/2.3 dB)



c. PEV damiers œil droit : Présence d'une onde P100 aux damiers 60', de morphologie toutefois anormale ; réponse déstructurée aux damiers 15'

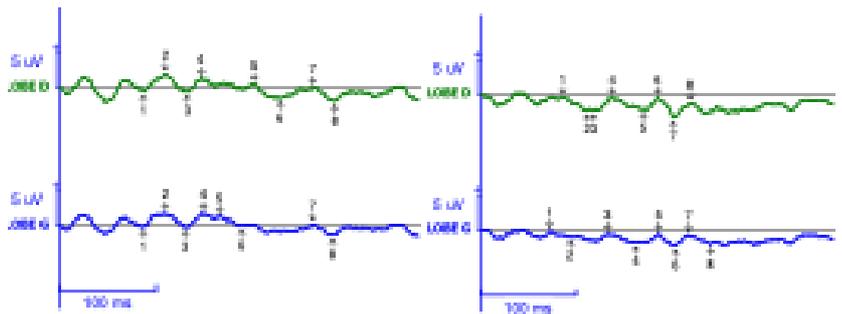
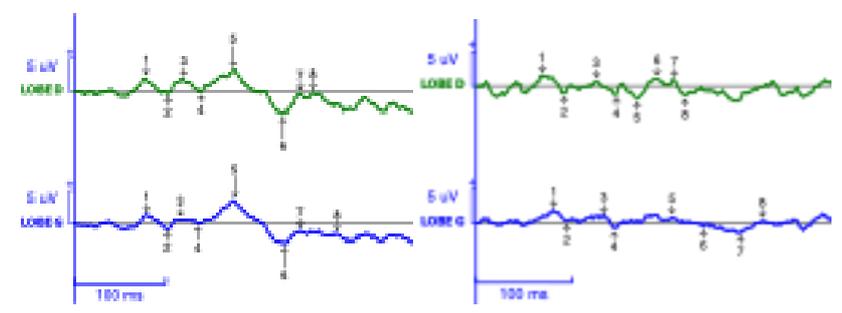


c. PEV damiers œil gauche : Onde P100 non validée aux damiers 60' et indiscernable aux damiers 15'

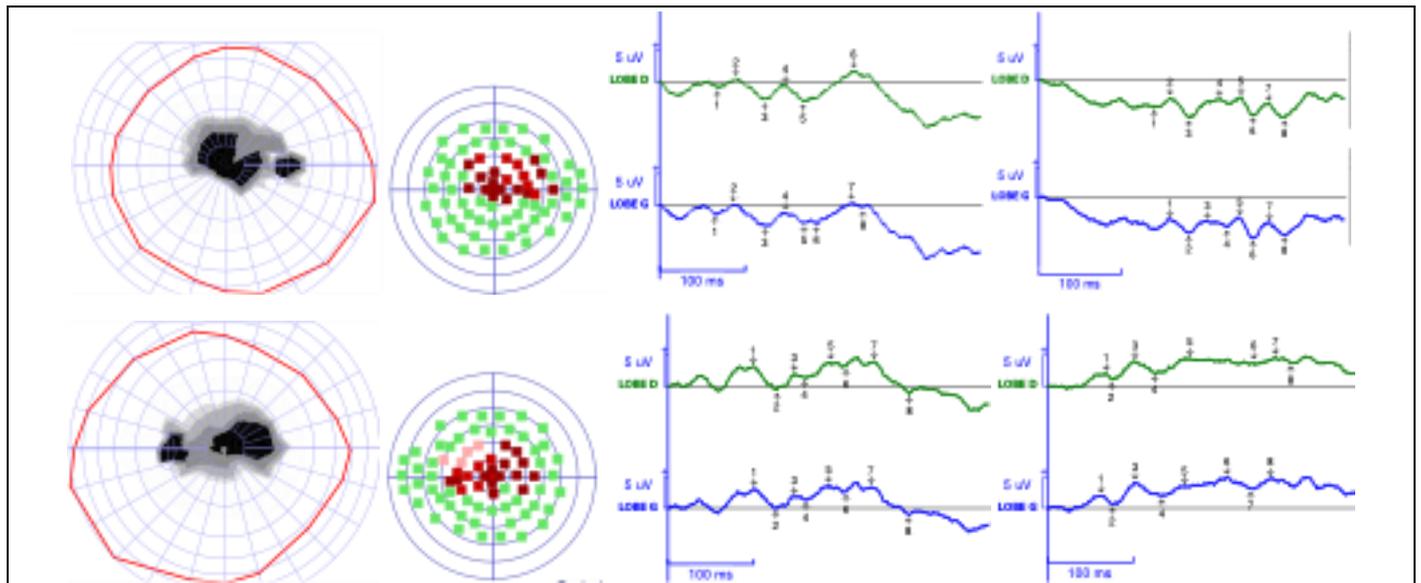


c. OCT RNFL : Diminution de l'épaisseur avec déficit temporal

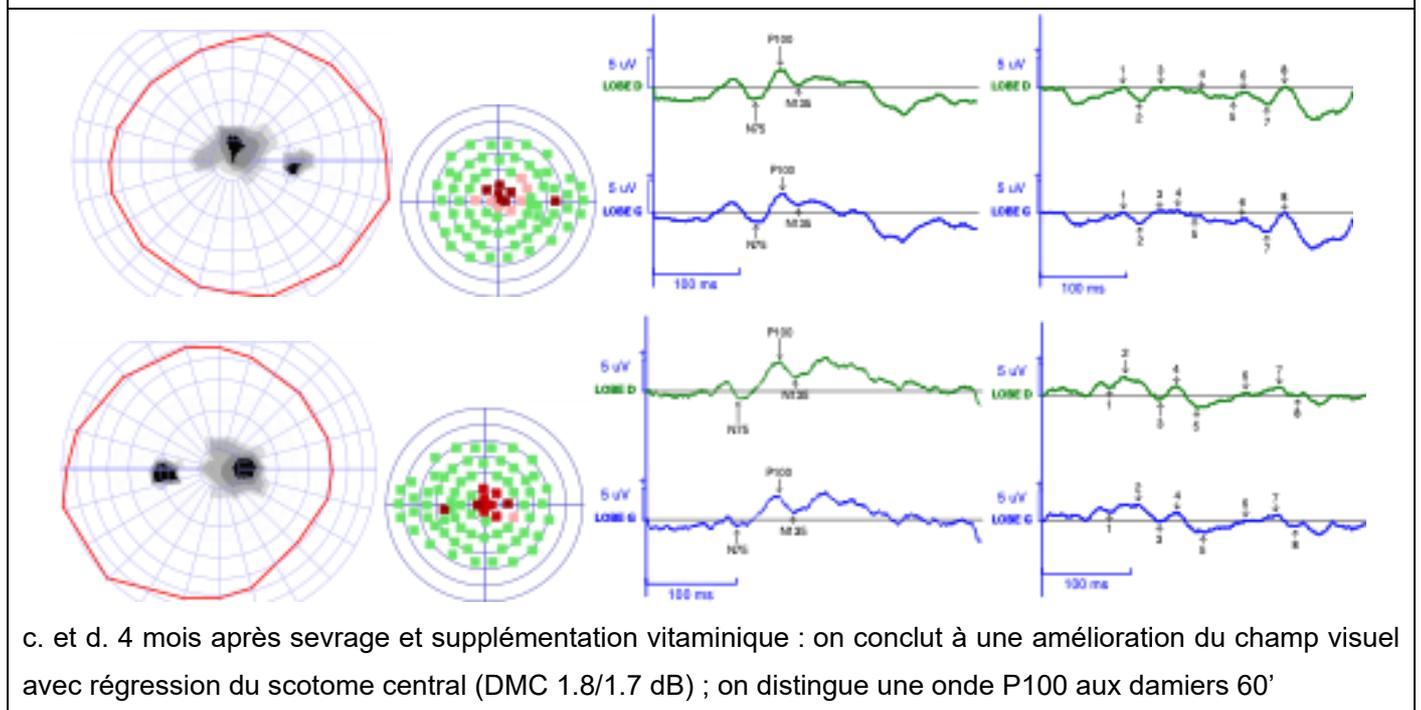
Cas clinique 2 (suite) Consultation de contrôle à 4 mois de l'annonce du diagnostic : la patiente a rapidement réalisé un sevrage complet et a bénéficié d'une supplémentation vitaminique ; elle rapporte une amélioration de son acuité visuelle, chiffrable à 1,25/10ème aux deux yeux. a. Au fond d'œil, les bords sont bien nets et on note une atrophie papillaire séquellaire. b. Le champ visuel est amélioré, mais il persiste un scotome central. c. Le tracé est mieux structuré aux PEV damiers 60' bien qu'il reste anormal. d. On retrouve un déficit en fibres optiques bi-temporal. Bien que la prise en charge soit adaptée et rapide, la baisse d'acuité visuelle initiale était sévère, ce qui limite potentiellement la récupération fonctionnelle.

 <p>a. Fond d'œil droit : légère pâleur papillaire, les bords sont nets et les hémorragies ont complètement régressé</p>	 <p>b. PEV Œil droit : Ondes P100 indiscernables aux damiers 60' et 15'</p>
 <p>a. Fond d'œil gauche : légère atrophie papillaire, les bords sont nets et les hémorragies ont complètement régressé</p>	 <p>b. PEV Œil droit : Ondes P100 indiscernables aux damiers 60' et 15'</p>

Cas clinique 3 (suite) Grâce à un prise en charge rapide (< 1 mois) consistant en un sevrage complet et une vitaminothérapie IV, on constate une récupération spectaculaire de l'acuité visuelle à 8/10^{ème} au rendez-vous de contrôle à 4 mois. a. Le fond d'œil est sub-normal, on remarque simplement une légère pâleur papillaire. b. Les PEV restent néanmoins complètement déstructurés. Ce cas clinique semble similaire au cas précédent du fait de la sévérité de la baisse d'acuité visuelle initiale et la rapidité de la prise en charge adaptée ; toutefois la récupération fonctionnelle est ici excellente.

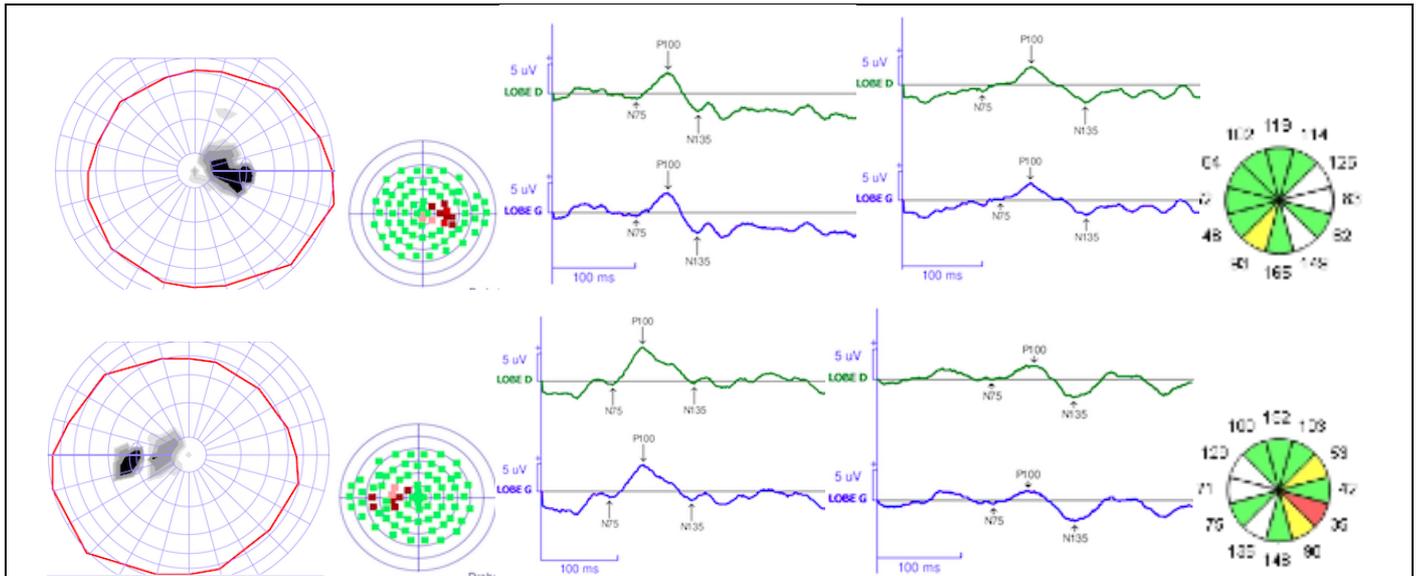


a. et b. Au diagnostic : il existe une dégradation fonctionnelle de la vision avec scotome absolu caeco-central étendu (DMC 4.9/4.7 dB) ; et le tracé est complètement déstructuré aux PEV 60' et 15'

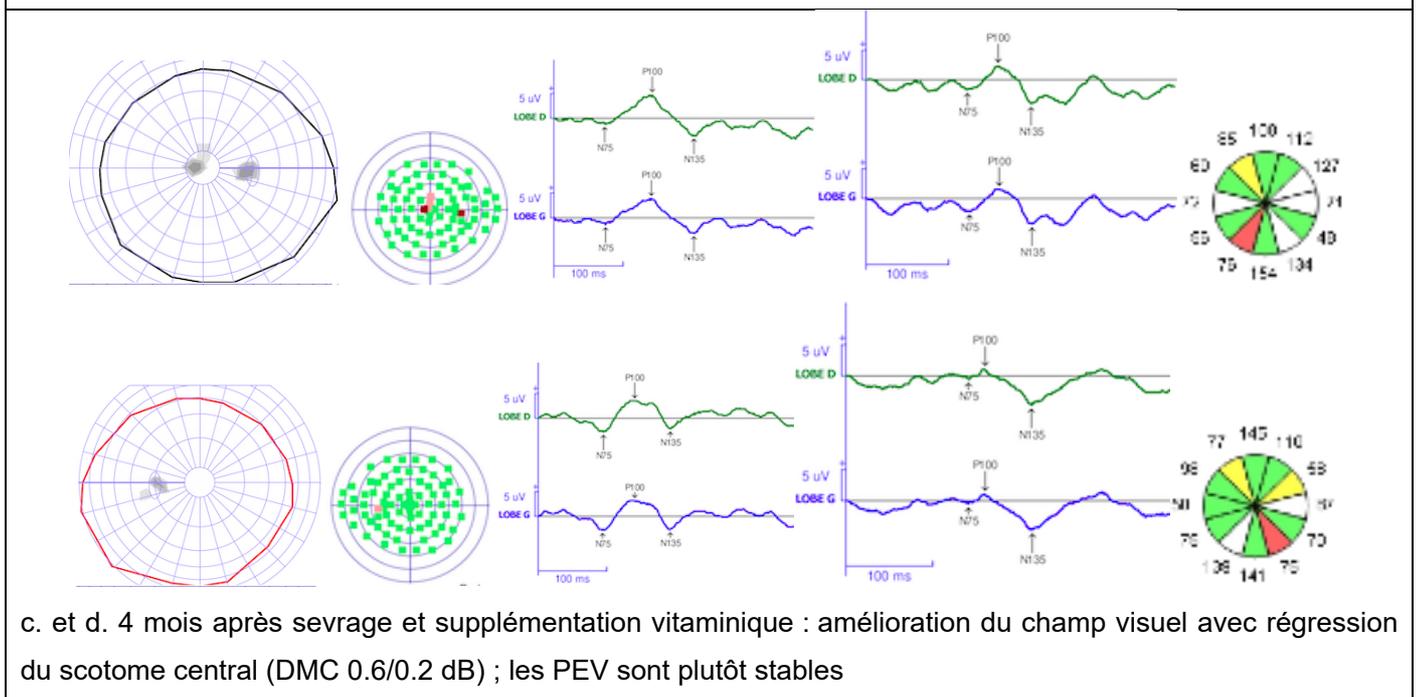


c. et d. 4 mois après sevrage et supplémentation vitaminique : on conclut à une amélioration du champ visuel avec régression du scotome central (DMC 1.8/1.7 dB) ; on distingue une onde P100 aux damiers 60' et 15'

Cas clinique 4 Patient de 49 ans présentant une NO alcoolo-tabagique et une carence en B9 et B12 ; on note une amélioration clinique significative grâce à un sevrage complet associé à une vitaminothérapie ; le délai de prise en charge est estimé à 9 mois à partir de l'apparition des symptômes initiaux. a. et b. Baisse d'acuité visuelle sévère et bilatérale à 1/20^{ème}, présence d'un scotome absolu caeco-central et absence d'onde P100 discernable aux damiers 60' et 15' aux deux yeux. c. et d. Récupération de l'acuité visuelle à 5-6,3/10^{ème}, régression de l'atteinte du champ visuel et amélioration des PEV 60'.



a. et b. Au diagnostic : dégradation fonctionnelle de la vision avec scotome caeco-central (DMC 2.3/1.4 dB) ; présence d'une onde P100 discernable aux damiers 60' et tracé non validé/déstructuré aux PEV 15' ; absence de franc déficit RNFL à droite et déficit débutant en temporal à gauche



c. et d. 4 mois après sevrage et supplémentation vitaminique : amélioration du champ visuel avec régression du scotome central (DMC 0.6/0.2 dB) ; les PEV sont plutôt stables

Cas clinique 5 Second cas clinique de NO alcoolo-tabagique chez un patient de 42 ans pour lequel il n'a pas été constaté de récupération fonctionnelle au contrôle ; la prise en charge a consisté en une supplémentation vitaminique sans sevrage ni diminution de la consommation. a. et b. Baisse d'acuité visuelle bilatérale à 2/10^{ème}, présence d'un scotome caeco-central et absence d'onde P100 discernable aux damiers 60' et 15' aux deux yeux. c. et d. Absence de récupération à 3 mois avec acuité visuelle stable à 2/10^{ème}, on note toutefois une régression de l'atteinte du champ visuel.

6 Grands principes de la corrélation entre l'acuité visuelle et les Potentiels Évoqués Visuels

6.1 Introduction aux PEV

Les PEV permettent de mesurer les changements de potentiel électrique au niveau du cortex occipital en réponse à une stimulation visuelle (54). On dispose de trois protocoles répondant aux standards de l'«*International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*» (ISCEV) : les PEV par flashes, les PEV par renversement de damiers, et les PEV par apparition-disparition de damier ou PEV OnSet-OffSet (55).

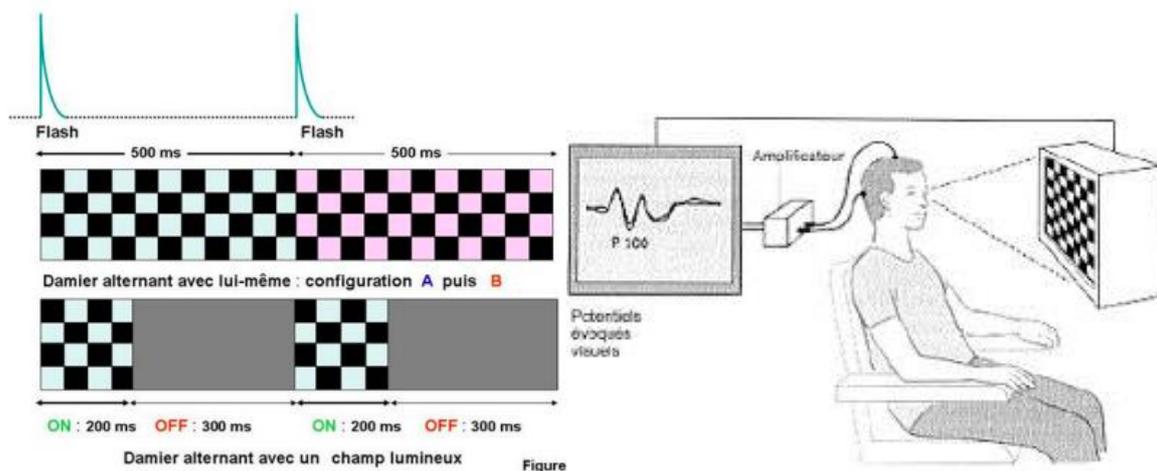


Figure 15 Variation brève et répétitive du niveau lumineux en flash, et de l'organisation spatiale de la luminance en damier ; F. Rigaudière, *Œil et physiologie de la vision*, 2008 (56)
Figure 16 Répétition et amplification permettant d'extraire un signal analysable (en raison de son faible voltage de 5 μ V, ainsi que de nombreux parasites)

Depuis la fin des années 60, à la suite des travaux de Halliday, la méthode la plus utilisée est le renversement de damiers, ou PEV damier (57). Il s'agit d'un damier à haut contraste dont les parties sombres et claires s'inversent alternativement, et qui va mettre en jeu essentiellement la vision maculaire. Il permet une moindre variabilité d'un sujet à l'autre, une plus grande reproductibilité chez un même sujet, ainsi qu'une meilleure sensibilité à une éventuelle pathologie des voies visuelles. La principale

contrainte de cette procédure est qu'elle requiert une perception visuelle suffisante pour distinguer clairement le damier. Grâce à des signaux essentiellement véhiculés par la voie parvocellulaire, le PEV damier permet une analyse sectorielle (Figure 17). En effet, la taille des cases de 15', 30' et 60' met respectivement en activité : la zone fovéolaire des 2 degrés centraux, l'anneau compris entre 2 et 4 degrés d'excentricité, puis l'anneau plus externe compris entre 4 et 10 degrés (58).

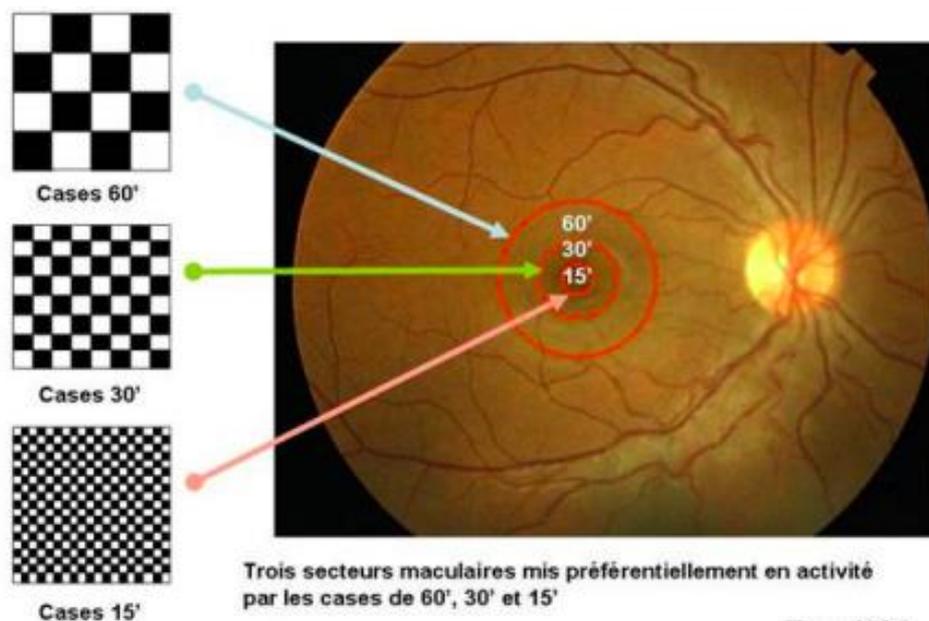


Figure 17 Trois secteurs maculaires mis préférentiellement en activité par un damier alternant de cases 60', 30' et 15' ; S. Defoort-Dhellemes, Du signe clinique au diagnostic, 2012 (54)

La différence entre le damier 60' et le damier 15' réside en la taille du stimulus, qui se définit selon la fréquence spatiale du damier exprimée en cycles par degré (cpd, nombre de couples carré noir-carré blanc par degré d'angle), et selon l'angle en minute d'arc sous lequel est vu un carré de damier. Ainsi, le damier 60' est de basse fréquence spatiale avec 0,5 à 0,7 cpd, et chaque carré est vu sous un angle de 60'. De même, le damier 15' a une haute fréquence spatiale avec 2,5 à 2,8 cycles par degré, et chaque carré est vu sous un angle de 15'.

La fréquence temporelle de stimulation est basse (< 5 Hz), permettant au cerveau de revenir à son état de base entre les stimuli : ce sont donc des PEV dits transitoires.

L'examen des PEV se déroule dans une pièce dédiée, calme et en ambiance mésopique faible. Un bon respect des consignes est permis par une explication du déroulement de l'examen en amont, puis par une vérification régulière de la bonne fixation grâce à un système vidéo. Les patients sont installés à 1m40 de l'écran, afin que les damiers soient toujours vus selon le même angle. Tout événement indésirable susceptible d'influencer l'enregistrement (distraction, agitation, ...) est relevé par l'examineur. L'examen est réalisé en ambulatoire et dure environ une heure.

Sauf pour les PEV flash, les PEV nécessitent le port d'une correction optique optimale. Il n'y a pas nécessité d'une dilatation pupillaire préalable.

Pour le recueil du signal, on utilise le plus souvent chez l'adulte des électrodes aiguilles intradermiques en raison de leur faible impédance.

Le montage recommandé par l'ISCEV nécessite au minimum trois électrodes (montage monopolaire) :

- Une électrode active placée en regard de la scissure calcarine en Oz, branchée au pôle positif de l'amplificateur
- Une électrode de référence sur le front en Fz ; la différence de potentiel enregistrée entre l'électrode active et celle de référence constitue le PEV
- Une électrode neutre reliée à la terre, proche de l'électrode active (Figure 18).

En pratique, 2 électrodes actives sont posées en regard des lobes occipitaux (O1 et O2) et une électrode centrale (Oz), afin d'évaluer l'asymétrie interlobaire de la réponse.

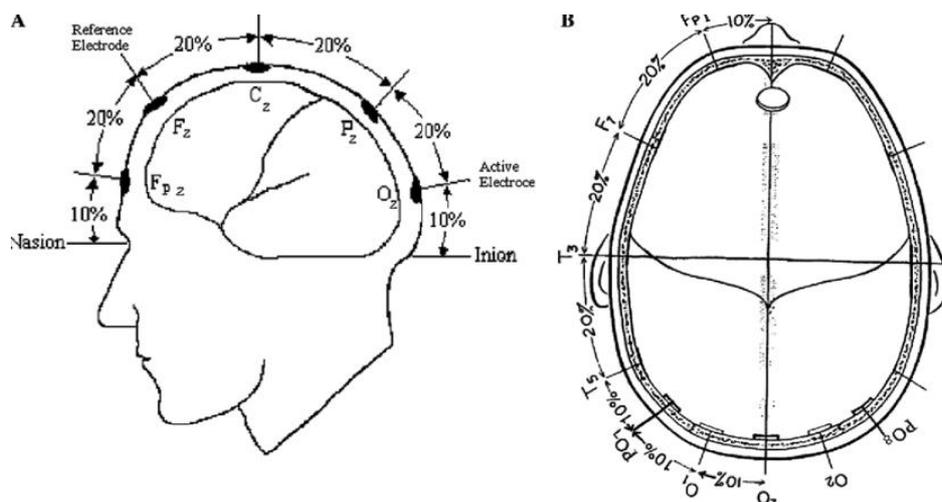


Figure 18 Positionnement des électrodes d'après le système 10-20, selon 4 repères facilement identifiables : le nasion (racine du nez), l'inion (protubérance occipitale) dans le plan sagittal et axial, les deux dépressions prétragiennes dans le plan frontal ; le nom de chaque électrode se fait en référence à l'aire cérébrale sous-jacente ; J. Vernon Odom, *ISCEV standard for clinical visual evoked potentials, 2016 update* (55)

La réponse au PEV damier consiste en une succession triphasique d'ondes négative-positive-négative ; ces déflexions sont nommées « N » lorsqu'elles sont négatives, et « P » lorsqu'elles sont positives, suivies de la valeur de la latence moyenne du pic :

- Une première onde négative N75 (70-90 ms)
- Puis la principale onde à analyser P100 (100-120ms)
- Et enfin, une deuxième onde négative N135 (130-150ms) (Figure 19).

Une nomenclature différente est utilisée pour les PEV flash et les PEV OnSet-OffSet.

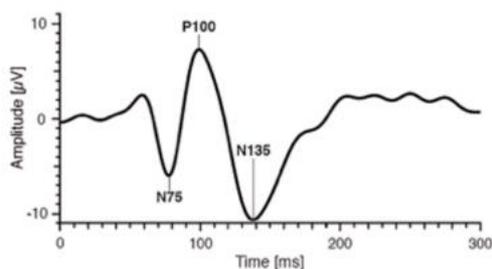


Figure 19 Réponse obtenue après stimulation par renversement de damiers ; J. Vernon Odom, *ISCEV standard for clinical visual evoked potentials, 2016* (55)

L'analyse des PEV est basée sur l'évaluation de l'onde P100 selon 4 paramètres : l'amplitude (μV), la latence (ms), la forme d'onde (spécificité des composants) et la topographie (distribution du potentiel).

Ainsi les PEV peuvent être plats ou déstructurés, c'est-à-dire constitués de nombreux pics parmi lesquels il est difficile d'individualiser P100. Le pic P100 peut être validé mais d'amplitude diminuée et/ou de latence augmentée (supérieure à plus de 2 écarts types de la médiane), ou dédoublé. L'anormalité de l'amplitude N75-P100 est difficile à caractériser, on la considère pathologique lorsqu'elle est asymétrique entre les deux yeux ou franchement diminuée (la normale étant égale à 5-10 μV).

La latence et l'amplitude varient selon plusieurs paramètres techniques (position des électrodes actives, réalisation en monoculaire ou binoculaire, taille du damier, appareil utilisé, luminance, attention du patient...) et il faut prendre en compte les facteurs intrinsèques liés au sujet (âge, sexe, contexte clinique notamment acuité visuelle). Par exemple, chez un patient qui a une baisse d'acuité visuelle il faudra avant de poser le diagnostic de NO s'assurer de l'absence de trouble des milieux ou d'une maculopathie. Une autre information à prendre en compte est la symétrie des réponses entre les 2 héli-cortex, et entre les 2 yeux. Enfin il faut vérifier de façon systématique la validation des pics, conforme seulement si les réponses obtenues sont discernables et reproductibles avec un indice de validité supérieur ou égal à 95% (Figure 20).

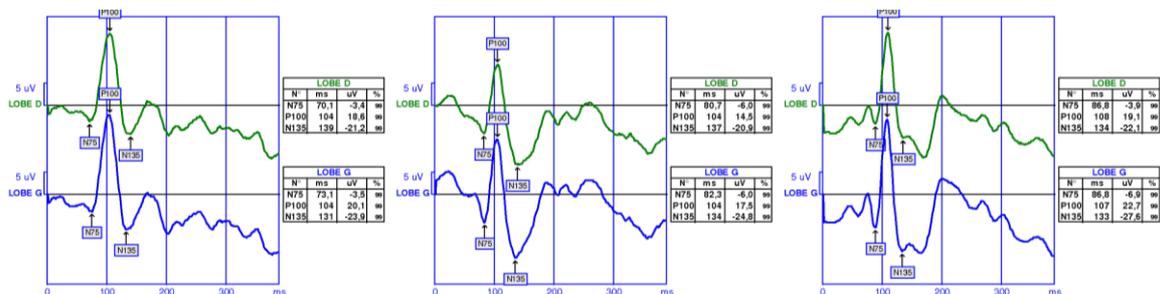


Figure 20 PEV aux damiers 60', 30' et 15' chez un sujet sain.

6.2 Méthode d'estimation de l'acuité visuelle selon les PEV

L'acuité visuelle est le pouvoir séparateur (ou pouvoir de discrimination) le plus fin au contraste maximal entre un test et son fond. Plus simplement, c'est la capacité de l'œil à discerner la plus petite forme noire possible sur un fond blanc (ou une forme blanche sur un fond noir). L'acuité visuelle est inversement proportionnelle à la taille de l'objet vu en minutes d'arc. L'angle du plus petit objet vu en minute d'arc s'appelle l'angle minimum de résolution (AMR). L'acuité visuelle dite normale correspond à une taille d'objet vu de 1' (minute d'arc), soit une acuité visuelle 10/10^{ème} en décimale (inverse de la minute d'arc) et 0 pour l'échelle logMAR (échelle logarithmique à base 10 de l'AMR) (59).

En clinique, l'étude des PEV permet d'approcher un minimum séparable par la rétine centrale en procédant avec des damiers dont les cases sont de tailles décroissantes : on détermine ainsi l'acuité visuelle objective (60). Une courbe de référence a ainsi été établie à partir de l'étude sujets adultes sains (Figure 21).

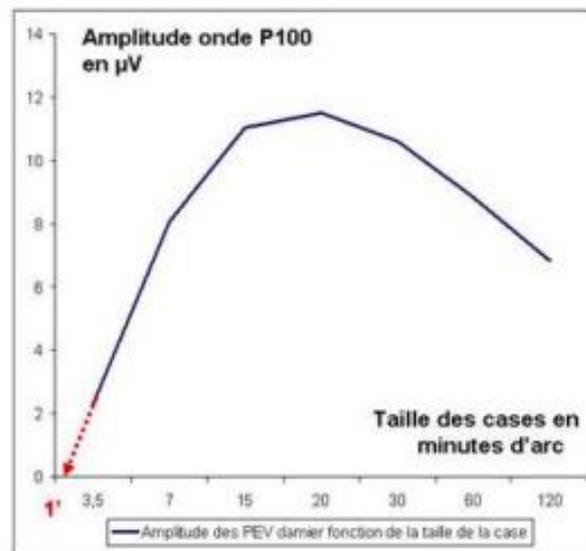


Figure 21 Méthode d'estimation de l'acuité visuelle, avec l'amplitude de l'onde P100 des PEV damier en fonction des tailles décroissantes des cases 120, 60', 30', 20', 15', 7', 3,5 ; Mesure de l'acuité visuelle au moyen de PEV obtenus avec une stimulation par renversement d'une mire en damier (pattern), J.C. Hache, 1979 (61)

La taille de la case qui donne une réponse d'amplitude juste discernable (ou amplitude-seuil) est ainsi assimilée au minimum séparé par la rétine centrale. Par extrapolation, la taille de la case pour laquelle la réponse serait d'amplitude nulle est supposée correspondre au minimum séparable par la rétine centrale, assimilée à l'inverse de l'acuité visuelle (56,62,63). Ainsi, sur le plan théorique : acuité visuelle = 1/taille de damiers en minutes d'arc. Cependant, sur le plan pratique, on ne dispose pas de réponse enregistrable aux damiers 1', soit l'équivalent au 10/10^{ème} théoriquement. On considère donc qu'une réponse aux damiers 3 à 5' correspond à une acuité visuelle maximale à 10/10^{ème}. De même, on peut raisonner pour les damiers de 7' (4 à 7/10^{ème}), de 15' (2 à 3,2/10^{ème}), et 60' (1/20 à 1/12^{ème}).

Cependant, les études plus récentes se basent sur l'utilisation de fréquences de stimulation plus élevées (> 5 Hz) : on parle alors de PEV stationnaires (ou *steady state*) puisque le système visuel n'a pas le temps de retourner à un état de repos (64). Ce procédé permet un phénomène de synchronisation entre la stimulation et le PEV enregistré ; la réponse stable est sinusoïdale et se caractérise par son amplitude selon la phase de la fréquence temporelle de la stimulation (65). La taille du pattern est ensuite diminuée rapidement (en 10 secondes) et de façon quasi continue, réalisant ainsi un balayage en fréquences spatiales, jusqu'à atteindre la limite correspondant à l'acuité visuelle. Ainsi, on obtient une courbe donnant l'amplitude de la réponse en fonction de la taille du damier (Figure 22). L'acuité visuelle correspond à la taille du pattern la plus faible pour laquelle une réponse est obtenue. C'est le procédé utilisé pour les PEV par balayage de fréquence spatiale, ou PEV *sweep*, permettant ainsi une mesure rapide de l'acuité visuelle objective par exemple chez les enfants à l'âge pré-verbal (66–68).

De la même manière que pour les PEV transitoires, la forme obtenue ressemble à un U inversé : cela est expliqué par la capacité d'accommodation de l'œil. Si les carreaux du damier sont trop grands, le patient ne le voit pas correctement ; au fur et à mesure que les carrés diminuent en taille, le patient le voit de mieux en mieux (pente montante du U inversé), jusqu'à un seuil où la taille des carrés est parfaitement adaptée à la vision (maximum du U inversé) ; ensuite, les carrés continuent de diminuer mais cette fois-ci le patient les voit de moins en moins bien (pente descendante du U inversé)(69).

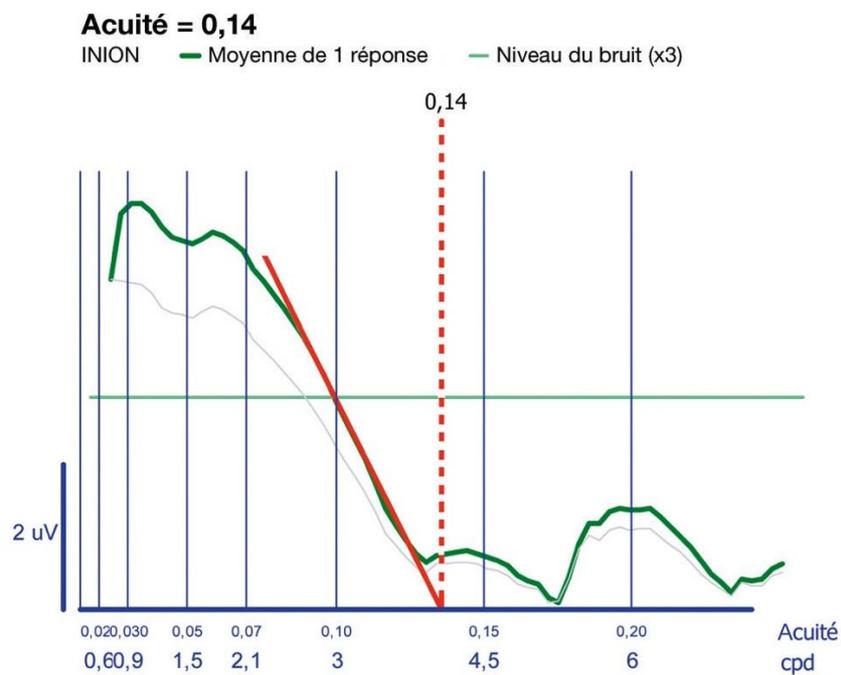


Figure 22 Tracé de PEV par balayage ; la courbe des amplitudes en fonction de la taille des damiers est en vert foncé ; les réponses obtenues avec les plus petits damiers étant de faible amplitude et noyées dans le bruit de fond, l'acuité visuelle est obtenue en traçant une droite de régression qui passe par les amplitudes des derniers petits damiers donnant une réponse enregistrable ; Rapport SFO Déficiences visuelles, P.Y. Robert, 2017 (70)

Une revue de l'ensemble des études (71) portant sur le sujet confirme qu'il existe une correspondance entre la limite de la fréquence spatiale du PEV et le comportement visuel, qu'ils s'agissent de PEV transitoires ou de PEV stationnaires (majoritaires)

(Figure 23). On note toutefois quelques variations ; un autre problème est le manque de reproductivité en l'absence de protocole communs comme ceux de l'ISCEV.

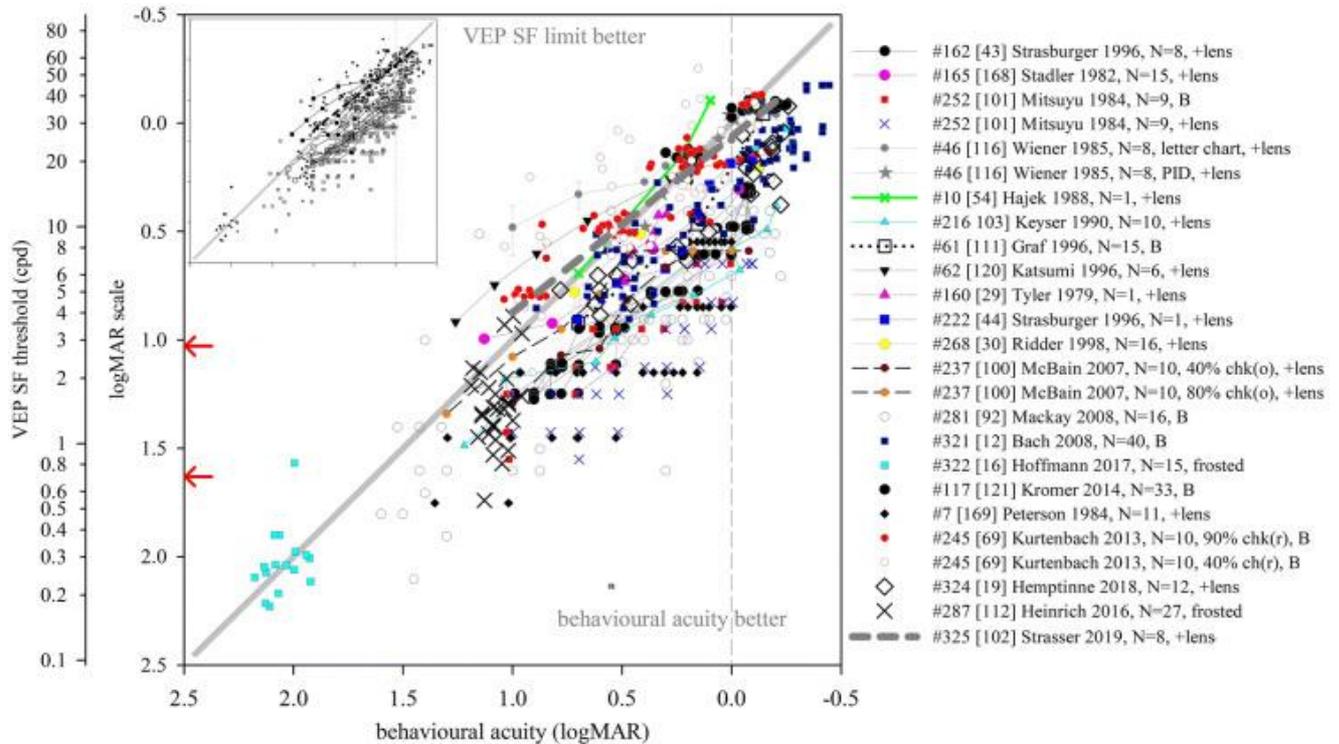


Figure 23 Limite de la fréquence spatiale du PEV (VEP SF) par rapport à l'acuité visuelle comportementale chez des adultes sains, avec une acuité visuelle réduite artificiellement ; la légende indique l'étude, le nombre de sujets (N) et les moyens de réduire l'acuité visuelle ; la ligne grise continue représente l'égalité ; les lignes reliant les symboles représentent les sujets individuels s'ils sont connus, ou bien les données moyennes d'un même groupe de sujets ; les flèches rouges sur l'axe SF indiquent les damiers 60' (0,71 cpd) et 15' (2,8 cpd) ; Hamilton et al., *VEP estimation of visual acuity : a systematic review*, 2021 (72)

7 Légitimité et objectifs de l'étude

Les informations sur les PEV dans le contexte des NO alcool-tabagiques sont rares, malgré la relative fréquence de cette pathologie. De plus, elles n'intègrent pas l'acuité visuelle dans l'interprétation des PEV, ce qui empêche d'en tirer des conclusions générales. Dans notre expérience clinique, nous observons souvent une dissociation

entre l'acuité visuelle et les PEV : les patients présentent une acuité visuelle relativement conservée mais leurs PEV sont complètement déstructurés. Ainsi, le faisceau d'arguments diagnostiques en faveur d'une toxicité éthylique et tabagique pourrait être renforcé par cet examen non invasif. L'autre intérêt de notre étude réside dans l'évaluation de la récupération fonctionnelle, peu explorée en raison de la faible adhésion thérapeutique des patients alcoolo-tabagiques.

L'objectif principal de cette étude est de démontrer l'intérêt des PEV au diagnostic de NO alcoolo-tabagique, notamment par la discordance entre la sévérité de leur atteinte par rapport à la baisse d'acuité visuelle. L'un des objectifs secondaires de l'étude est de décrire les caractéristiques de notre cohorte de patients. L'autre objectif secondaire est de définir le taux de récupération visuelle dans la population revue, et les facteurs pronostiques associés.

Matériels et méthodes

1 Patients et données

Nous avons réalisé une étude observationnelle et rétrospective à propos de patients suivis pour une NO alcoolo-tabagique dans le service des EVNO du CHU de Lille. L'ensemble des données collectées s'étale de Juin 2008 à Février 2024 permettant d'obtenir une série de 65 patients. Les dossiers ont été retrouvés grâce au logiciel de codage diagnostique (Base Accès®). Les patients inclus dans l'étude, ayant un diagnostic confirmé de NO alcoolo-tabagique après un bilan complet, présentaient une consommation active d'alcool avec ou sans tabagisme associé ; ils devaient également avoir bénéficié de la réalisation d'un PEV au moment du diagnostic. Ont été exclus de l'étude tous les patients présentant un diagnostic différentiel potentiel associé (NOHL, intoxication au méthanol, etc...). Les critères d'exclusion d'un œil d'un patient donné étaient la présence d'une pathologie oculaire autre suffisamment sévère pour entraîner une baisse d'acuité visuelle (cataracte obturante, DMLA sévère, amblyopie profonde, ...). En cas de doute diagnostique, les patients ont bénéficié d'un bilan complémentaire (IRM cérébrale et orbitaire, prise de sang à visée génétique, ...) pour exclusion d'autres causes de NO.

2 Extraction de caractéristiques

Les données suivantes ont été recueillies dans les dossiers :

a) pour chaque patient : l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la présence d'une complication non ophtalmologique, le type d'alcool consommé et sa quantification en nombre d'unités standards hebdomadaire (Annexe 1), le type de tabac consommé et sa quantification en paquet-année, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic, la présence d'une carence vitaminique, et si oui son type.

b) pour chaque œil : l'acuité visuelle au moment du diagnostic dite initiale (AVI), l'aspect du fond d'œil, la morphologie des PEV damiers 60' et 15'.

Les données suivantes, nécessaires pour une description clinique des patients, ont été consignées lorsque disponibles : les paramètres de l'épaisseur du complexe ganglionnaire et des fibres nerveuses rétiniennes à l'OCT, la description clinique du champ visuel et le déficit moyen associé (DMC), les paramètres de la vision des couleurs :

= indice de la confusion colorée au panel 15 teintes saturées de Farnsworth

= indice de la confusion colorée au panel 15 teintes désaturées de Lanthony,

= axe(s) de confusions colorées.

Ces données sont présentées à titre indicatif et n'ont pas été utilisées pour le traitement statistique.

c) pour chaque patient revu : le type de prise en charge, le délai de prise en charge.

d) pour chaque œil de patient revu : l'acuité visuelle à la consultation de contrôle dite finale (AVF).

3 Méthodologie des examens et analyse de données

Les données relatives au patient ont été recueillies d'après l'interrogatoire issu de la consultation, avec un contrôle sur le logiciel Sillage lorsque les patients avaient bénéficié d'un suivi au CHU de Lille notamment pour la présence d'une complication autre qu'ophtalmologique au moment du diagnostic. Le calcul de la consommation d'alcool était basé sur la consommation cumulée de bière, de vin et d'alcool fort en nombre d'unités standard par semaine. Le tabagisme cumulé a été calculé en paquets par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme (paquet-année). La documentation d'une éventuelle carence vitaminique était fournie par la feuille de résultats du bilan biologique lorsqu'il avait été réalisé.

Tous les patients ont eu un examen ophtalmologique complet (réfractométrie, mesure du tonus oculaire à l'air pulsé, acuité visuelle subjective, examen à la lampe à fente du segment antérieur, examen du fond d'œil). L'acuité visuelle de loin était mesurée à l'aide de l'échelle de Monoyer ou EDTRS avec la meilleure correction optique. Toutes les valeurs étaient calculées ou converties en équivalent logMAR. Pour les acuités visuelles basses inchiffrables, soit dans la présente thèse, « compte les doigts », la valeur 2 log MAR était attribuée. Étaient considérés comme « récupérés » les yeux pour lesquels les patients présentaient une amélioration significative : soit un gain ≥ 3 lignes d'acuité visuelle et/ou ≥ 15 lettres échelle EDTRS et/ou une acuité visuelle finale à 10/10^{ème}, que cela soit unilatéral ou bilatéral. L'aspect de la tête du nerf optique était décrit dans les comptes-rendus de consultation, et vérifié d'après la rétinographie lorsque celle-ci avait été réalisée avec l'appareil Zeiss Cirrus HD (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA).

Les PEV 15' et 60' étaient réalisés par un technicien expérimenté sur l'appareil MonPackOne® de Métrovision ; chaque PEV de chaque œil a été classé en valeur qualitative : « non validé et/ou déstructuré » ou « validé, avec ou sans retard de la latence et/ou diminution de l'amplitude ». Le signal était considéré comme validé lorsque supérieur ou égal à 95% en prenant la valeur de l'inion. Les normes de la latence étaient 118 ± 14 ms ; pour l'amplitude, l'interprétation était subjective étant donné la bilatéralité de la pathologie étudiée et l'absence de normes universelles. Dans notre étude, d'après les données de la littérature et notre expérience personnelle, nous avons considéré qu'une réponse aux damiers de 60' correspondait à une acuité visuelle supérieure à $1/20^{\text{ème}}$, et qu'une réponse aux damiers de 15' correspondait à une acuité visuelle supérieure à $2/10^{\text{ème}}$. Par conséquent, nous avons créé un premier groupe consacré à l'analyse des PEV 60' dans lequel les yeux présentant une AVI inférieure ou égale à $1/20^{\text{ème}}$ (1,3 logMAR) ont été exclus ; de même, dans le second groupe dédié à l'analyse des PEV 15', les yeux avec une AVI inférieure ou égale à $2/10^{\text{ème}}$ (0,7 logMAR) ont été exclus. En effet, comme décrit dans l'introduction, une réponse déstructurée est attendue lorsque l'acuité visuelle est plus basse que ces seuils, quelle que soit la pathologie oculaire.

De façon non systématique, il a également été recueilli : l'aspect d'un éventuel déficit du champ visuel statique réalisé sur Moniteur Ophtalmologique® de Métrovision ainsi que la valeur du DMC, les données issues de l'analyse des cellules du complexe ganglionnaire et des fibres nerveuses rétiniennes à l'OCT Zeiss Cirrus, les tests de la vision des couleurs avec le calcul de l'indice de la confusion colorée (CCI), c'est-à-dire la somme des intervalles colorés entre les pions. Si l'indice est égal à 1, il n'y a pas de confusion dans le classement des pions ; puis, plus l'indice est élevé, plus les erreurs

de classement sont nombreuses. Pour le panel dichotomique de 15 teintes saturées de Farnsworth, les intervalles colorés entre les pions et la méthode de calcul du score sont issus du travail de Bowman(73), et pour le panel dichotomique de 15 teintes désaturées de Lanthony, ils sont issus du travail de Lanthony(74). Le logiciel de calcul automatisé des indices et de détermination de l'axe de confusion coloré est disponible sur le site <http://www.torok.info/colorvision/>.

4 Analyse statistique

Un descriptif de la population étudiée et de leurs yeux a été établi. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives de distribution gaussienne ont été décrites en termes de moyenne et d'écart-type, et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et de quartiles. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Pour répondre à l'objectif principal, c'est-à-dire l'association entre l'AVI et l'aspect des PEV 15' et 60', un modèle d'équations d'estimation généralisée (GEE) en tenant compte de la corrélation entre les deux yeux d'un même patient (distribution binomiale et fonction de lien logit) a été employé. Les OR et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés des modèles comme mesure de la taille d'effet.

Tous les tests étaient bilatéraux avec un risque alpha à 5%.

Les études ont été effectuées à l'aide du logiciel *Statistical Analysis System*® version 9.04.

5 Cadre réglementaire

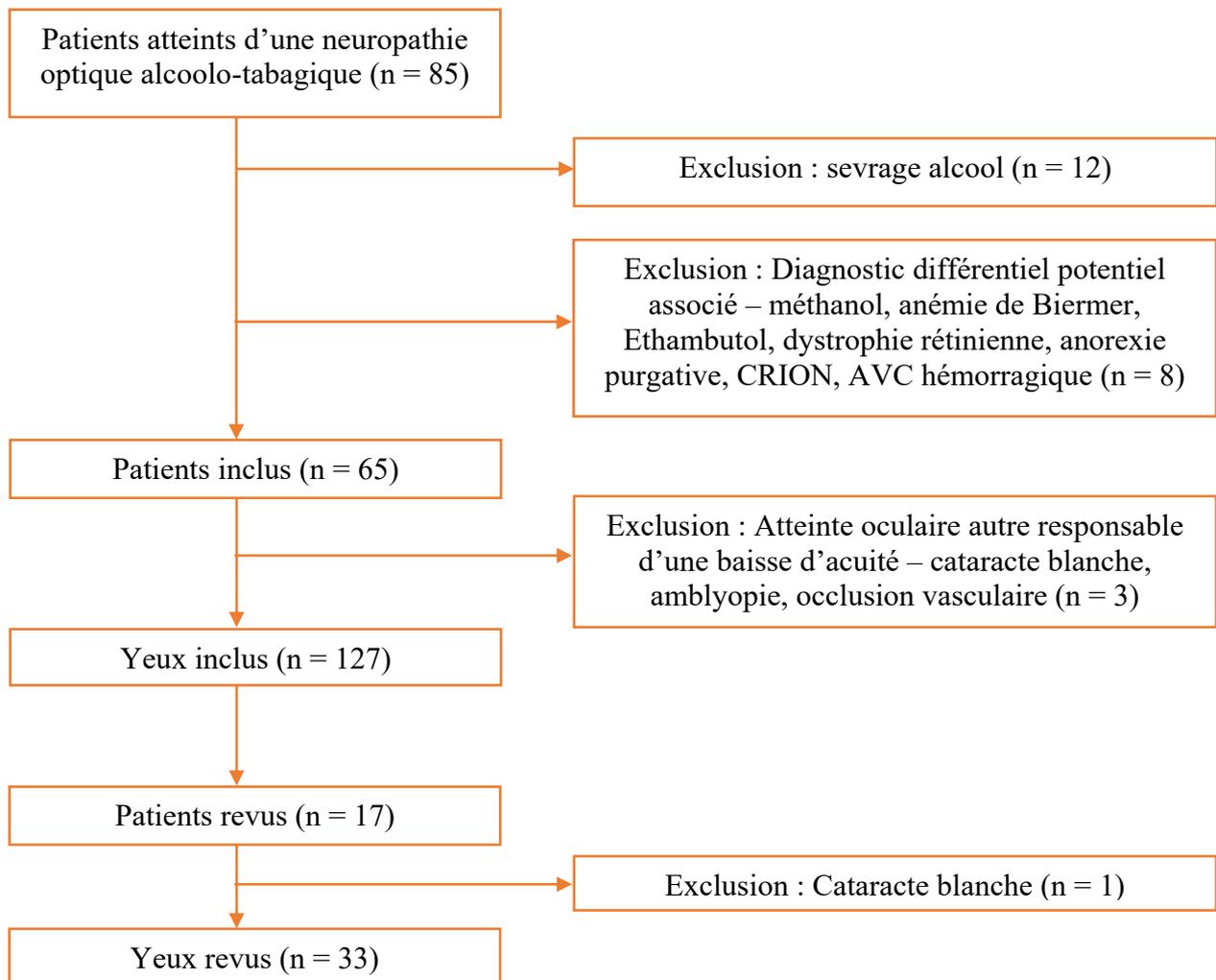
L'étude a été réalisée en accord avec les principes de la déclaration d'Helsinki. Le consentement des patients a été recueilli par écrit de manière rétrospective. En effet, lors de chaque consultation dans le service des EVNO, les patients sont invités à compléter et signer une autorisation afin de pouvoir utiliser leurs données dans le but de recherche médicale / publications / thèse.

Résultats

1 Description des patients à l'inclusion

65 patients ont été inclus dans notre étude. 3 yeux ont été exclus ce qui nous a permis l'analyse de 127 yeux au total. Seulement 17 patients ont été revus, soit 33 yeux (Tableau 1).

Tableau 1 Diagramme de flux



Parmi eux (Tableau 2), on retrouve une majorité d'hommes (52/65, 80.00%). L'âge moyen de début de la maladie est de $49,55 \pm 8,67$ ans. Il a été diagnostiqué chez 29.23% (19/65) d'entre eux la présence d'une autre complication de l'exogénose chronique, et il s'agit dans la moitié des cas de polyneuropathie distale. Les alcools forts sont les plus représentés (68.42%) ; et en moyenne, les patients consomment $58,11 \pm 63,48$ unités standards d'alcool par semaine. La consommation d'alcool forts par rapport à la consommation de bière et de vin n'est pas associée à une modification statistiquement significative de l'acuité visuelle (0.130 ; $p=0.39$) ; en revanche, le nombre d'unités standards d'alcool consommées par semaine (valeurs déclaratives) est associé à une baisse d'acuité visuelle plus sévère (0.150 ; $p=0.03$). La grande majorité des patients présentent un tabagisme actif, soit 92.31% ; avec en moyenne $39,35 \pm 19,16$ PA. Il n'a pas été retrouvé d'association significative avec l'AVI et le nombre de PA (0.122 ; $p=0.10$). Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est en moyenne de $9,45 \pm 9,66$ mois. Peu de carences vitaminiques ont été recensées (13/65, 20.00%), et il n'a pas été établi d'association entre une éventuelle carence et la sévérité de la baisse d'acuité visuelle, mais on note de nombreuses données manquantes dans notre échantillon (44/65, 67.70%). Dans 26.15% des cas, une supplémentation vitaminique avait été mise en place par le médecin ayant adressé le patient, avant même le diagnostic de NO alcoolo-tabagique ; cependant, notre échantillon n'a révélé aucune différence significative dans l'AVI entre les patients ayant bénéficié de cette supplémentation préalable au premier examen et ceux pour qui cela n'a pas été le cas (0.116 ; $p=0.42$).

Tableau 2 Description des caractéristiques de la population globale

Sexe, n (%)	n = 65
- Homme	52 (80.00)
- Femme	13 (20.00)
Âge lors du diagnostic	
- Moyenne, années	49,55 (\pm 8.67)
- Médiane (Q1 ; Q3), années	49,00 (45,00 ; 55,00)
- Min ; max, années	30,00 ; 70,00
Complication notifiée, n (%)	n = 19
- Polyneuropathie distale	10 (52.63)
- Gayet-Wernicke	1 (5.26)
- Syndrome cérébelleux isolé	2 (10.53)
- Pancréatite chronique	1 (5.26)
- Néoplasie, digestive ou ORL	4 (21.05)
- Maladie de Marchiafava-Bignami	1 (5.26)
Type de consommation, n (%)	
- Consommation éthylique isolée	2 (3.08)
- Consommation mixte	60 (92.31)
- Consommation éthylique avec tabagisme sévère	3 (4.62)
Consommation d'alcools forts, n (%)	n = 57
- Oui	39 (68.42)
- Non	18 (31.58)
Type d'alcool consommé, n (%)	n = 57
- Pastis	12 (21.05)
- Whisky	7 (12.28)

- Vin	11 (19.30)
- Bière	3 (5.26)
- Vodka	1 (1.75)
- Mixte dont alcools forts	19 (33.33)
- Mixte sans alcools forts (bière et vin)	4 (7.02)
Unités d'alcool hebdomadaires consommées	n = 56
- Moyenne	58,11 (\pm 63,48)
- Médiane (Q1 ; Q3)	36.50 (21,00 ; 70,00)
- Min ; max	7,00 ; 315,00
Type de tabac consommé, n (%)	n = 59
- Cigarettes	51 (86.44)
- Cigarillos	4 (6.78)
- Cigares	3 (5.08)
- Pipe	1 (1.69)
Nombre de paquet-années consommés	n = 52
- Moyenne	39,35 (\pm 19,16)
- Médiane (Q1 ; Q3)	35,50 (29,00 ; 50,50)
- Min ; max	3,00 ; 90,00
Délai diagnostique à partir du début des symptômes	n = 64
- Moyenne, mois	9,45 (\pm 9,66)
- Médiane (Q1 ; Q3)	6,00 (4,00 ; 12,00)
- Min ; max	1,00 ; 60,00
Carence vitaminique documentée	n = 21
- Oui	13 (61.90)
- Non	8 (38.10)

Type de carence, n (%)	n = 13
- B1	1 (7.69)
- B9	2 (15.38)
- B1 B6	3 (23.08)
- B6 B9	2 (15.38)
- B6 B12	2 (15.38)
- B1 B6 B12	2 (15.38)
- B9 B12	1 (7.69)
Supplémentation vitaminique pré-diagnostic	n = 65
- Oui	17 (26.15)
- Non	48 (73.85)

Concernant les particularités de l'examen clinique (Tableau 3) :

- L'AVI est estimée à $0,58 \pm 0,55$ logMAR en moyenne, soit approximativement $2,5/10^e$, avec une importante hétérogénéité des valeurs allant de « compte les doigts » à $10/10^e$;
- Le tableau classiquement décrit dans la littérature avec pâleur temporale isolée est présent dans 54.33% des cas, alors que l'atrophie optique est présente d'emblée chez seulement 8/127 yeux (6.30%) ; on note des formes plus atypiques avec turgescence/œdème papillaire (9.45%) et hémorragie(s) péri-papillaire(s) (3.15%) ; dans 26.77% des cas, le fond d'œil est sans particularité.

Concernant les particularités de l'examen paraclinique :

- Un amincissement diffus des cellules du complexe ganglionnaire est très largement retrouvé (98.33%) ; l'épaisseur de la GCC est associée à une moindre altération de l'acuité visuelle (-0.224 ; $p=0.003$) ;

- En comparaison, l'analyse RNFL est moins sensible même si une perte en fibres nerveuses péri-papillaires dans le secteur temporal est décrite dans 72.55% des cas ; de plus, il n'existe pas de corrélation significative avec l'acuité visuelle (-0.08 ; p=0.22) ;
- Un scotome caeco-central ou central est très fréquemment présent (68.60%), et parfois associé à un déficit fasciculaire (12.40%) ; dans de plus rares cas, le champ visuel est considéré comme normal (5.79%) ;
- Les PEV 60' et 15' seront décrits dans la partie 2. « Potentiels Évoqués Visuels et acuité visuelle » ;
- L'axe de confusion le plus représenté pour le panel de 15 teintes saturées est deutan (44.44%) ; la moyenne de l'indice de confusion est de $2,09 \pm 0,67$
- Les axes de confusion les plus représentés pour le panel de 15 teintes désaturées sont deutan (35.23%) et protan (43.18%) ; la moyenne de l'indice de confusion est de $3,33 \pm 0,84$.

Tableau 3 Description des caractéristiques des yeux inclus

Acuité visuelle initiale	
- Moyenne, logMAR	0,58 (\pm 0.55)
- Médiane (Q1 ; Q3), logMAR	0,40 (0,20 ; 0,70)
- Min ; max, logMAR	0,00 ; 2,00
Fond d'œil	n = 127
- Pâleur temporale isolée	69 (54.33)
- Atrophie optique	8 (6.30)
- Turgescence à œdème papillaire	12 (9.45)
- Hémorragie péri-papillaire	4 (3.15)

- Normal	34 (26.77)
Analyse du complexe des cellules ganglionnaires	n = 60
- Amincissement diffus	59 (98.33)
- Absence de déficit	1 (1.67)
Analyse des fibres nerveuses réiniennes	n = 102
- Perte en fibres optiques dans le secteur temporal	74 (72.55)
- Perte en fibres optiques autre	8 (7.84)
- Augmentation de l'épaisseur	5 (4.90)
- Absence de déficit	15 (14.71)
Description du champ visuel central	n = 121
- Scotome caeco-central ou central	83 (68.60)
- Scotome caeco-central/central associé à un déficit fasciculaire	15 (12.40)
- Hyposensibilité centrale	16 (13.22)
- Normal	7 (5.79)
Interprétation PEV 60'	n = 127
- Réponse non validée ou déstructurée	89 (70.08)
- Réponse validée, avec ou sans retard de la latence et/ou diminution de l'amplitude	38 (29.92)
Interprétation PEV 15'	n = 127
- Réponse non validée ou déstructurée	123 (96.85)
- Réponse validée, avec ou sans retard de la latence et/ou diminution de l'amplitude	4 (3.15)
Test de la vision des couleurs saturées	n = 99
- Deutan	44 (44.44)

- Protan	19 (19.19)
- Tritan	1 (1.01)
- Erreurs sans axe de confusion défini	15 (15.15)
- Normal	20 (20.20)
Test de la vision des couleurs désaturées	n = 88
- Deutan	31 (35.23)
- Protan	38 (43.18)
- Erreurs sans axe de confusion défini	15 (17.05)
- Normal	4 (4.55)

2 Potentiels évoqués visuels et acuité visuelle

Dans notre échantillon, les PEV sont majoritairement déstructurés :

- Dans 70.08% des cas, il n'y avait pas d'onde P100 discernable aux PEV 60' ;
- Les PEV 15' sont quasi systématiquement déstructurés (96.85% des cas).

De même, 64.22% des PEV 60' n'étaient pas enregistrables alors que les patients présentaient une acuité visuelle supérieure à 1/20^e. Lorsque les réponses étaient présentes et validées, on notait de façon quasiment systématique des défauts : une morphologie anormale de l'onde P100 (« empâtée » à bifide) (64.10%), des amplitudes diminuées (76.92%) et de rares et non significatifs retards de la latence (18.42%).

Enfin, dans 95.35% des cas des PEV 15' n'étaient pas enregistrables alors que les patients présentaient une acuité visuelle supérieure à 2/10^e (Tableau 4).

Tableau 4 Caractéristiques des PEV 60' et 15' dans un groupe d'acuité visuelle donné

PEV 60' damier	Yeux totaux (n = 127)	AVI ≤ 1,3 (n = 109)
Réponse non validée ou déstructurée	89 (70.08%)	70 (64.22%)
Réponse validée, avec ou sans retard de la latence et/ou diminution de l'amplitude	38 (29.92%)	39 (35.78%)

PEV 15' damier	Yeux totaux (n = 127)	AVI ≤ 0,7 (n = 86)
Réponse non validée ou déstructurée	123 (96.85%)	82 (95.35%)
Réponse validée, avec ou sans retard de la latence et/ou diminution de l'amplitude	4 (3.15%)	4 (4.65%)

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre l'acuité visuelle initiale et la sévérité de l'atteinte des PEV aux damiers 60' (OR 0.2926 ; $p=0.0006$;]1.7020,1.9261[). PEV et acuité visuelle seraient dissociées ; on note toutefois un lien dont le sens est en faveur d'un risque plus faible d'avoir un PEV déstructuré au plus l'acuité visuelle est préservée. Pour les PEV 15', il n'a pas pu être effectué d'analyse statistique en raison du trop faible effectif de PEV « validé, avec ou sans retard de la latence et/ou diminution de l'amplitude ».

3 Récupération visuelle chez les patients revus

17 patients sur 65 patients ont bénéficié d'une consultation de suivi. Concernant ces patients, on remarque une proportion féminine plus importante que dans l'échantillon total (6/17 soit 35.29% versus 20.00%), et des patients en moyenne plus jeunes ($46,65 \pm 9,13$ ans versus $49,55 \pm 8,67$ ans). Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic était de $6,65 \pm 4,82$ mois, donc plus court que celui de la population totale précédemment décrite. La prise en charge consistait généralement en un sevrage, ou une diminution de la consommation, associé à une vitaminothérapie (70.59%). Le délai moyen de prise en charge était de $13,81 \pm 12,37$ mois.

L'ensemble des patients revus sont décrits dans le tableau « caractéristiques de la population revue » (Annexe 2).

Dans notre échantillon, 70.59% (12/17) des patients présentaient une amélioration significative de l'acuité visuelle (gain ≥ 3 lignes d'acuité visuelle et/ou ≥ 15 lettres échelle EDTRS et/ou AVF = 10/10^{ème}), que cela soit unilatéral ou bilatéral. L'acuité visuelle initiale était en moyenne de $0,78 \pm 0,57$ logMAR, soit approximativement entre 1,6/10^e et 2/10^e ; à la suite de la prise en charge, l'acuité visuelle finale était en moyenne de $0,38 \pm 0,32$ logMAR, soit approximativement entre 4/10^e et 5/10^e ; on note une franche hétérogénéité puisque les valeurs vont de 1/10^e à 10/10^e. Le suivi est donc associé à une diminution de 0.41 logMAR en moyenne (= amélioration de l'acuité visuelle, $p=0.0002$).

Lorsque l'on compare les patients, on remarque que le délai de consultation moyen est quasiment identique (6.6 ± 5.4 versus 6.7 ± 3.5 mois) mais que le délai de prise en charge, c'est-à-dire l'intervalle entre l'apparition des premiers symptômes et la mise en place d'un traitement, montre une tendance très différente : les patients avec récupération visuelle rapportent un délai de 9.75 ± 8.0 mois en moyenne, alors que les patients ne présentant pas d'amélioration de la fonction visuelle passeraient 21.2 ± 17.7 mois en moyenne avant de suivre le traitement recommandé au décours de la consultation d'annonce du diagnostic. De plus, la prise en charge réalisée en majorité dans le groupe présentant une récupération fonctionnelle est un sevrage, ou une diminution de la consommation, associé à une vitaminothérapie (83.3%), alors qu'il est plus rarement mis en place dans le groupe sans amélioration de la fonction visuelle (40.00%). Nous n'avons pas pu réaliser de test statistique car l'effectif de la population

revue était insuffisant. La supplémentation vitaminique pré-diagnostic n'était pas plus fréquente chez les patients avec récupération fonctionnelle. Par ailleurs, ces patients sont plutôt comparables concernant la consommation alcoolo-tabagique et la répartition des sexes. En revanche, les patients sont en moyenne plus âgés dans le groupe des patients avec récupération.

Concernant les examens cliniques et paracliniques, on note l'absence de cas avec atrophie optique totale chez les patients présentant une amélioration visuelle significative, alors qu'elle est retrouvée chez 40.00% (2/5) des patients sans récupération. De même, l'épaisseur des fibres nerveuses péri-papillaires a tendance à être plus importante chez les patients avec récupération (96.1 ± 17.5 versus 87.3 ± 20.0 en moyenne). L'acuité visuelle initiale, l'épaisseur du complexe ganglionnaire, l'importance du déficit du champ visuel, l'indice de confusion colorée, ainsi que les PEV, sont comparables entre les deux groupes.

Discussion

1 Principaux résultats

1.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'étudier l'intérêt des PEV pour le diagnostic de la NO alcoolo-tabagique, pathologie où il semblerait qu'ils soient très altérés alors que l'acuité visuelle est relativement préservée. Nous avons donc réparti les patients en 2 groupes d'acuité visuelle : dans le premier groupe, l'acuité visuelle était supérieure à 1/20^e et nous avons analysé les PEV 60' ; dans le deuxième groupe, l'acuité visuelle était supérieure à 2/10^e et nous avons analysé les PEV 15'. *Il s'agit des limites inférieures de l'acuité visuelle arbitrairement choisies pour obtenir une réponse valide de PEV avec une stimulation de taille correspondante, d'après les données de littérature et notre expérience. Les acuités supérieures ou égales doivent obligatoirement produire une réponse valide aux damiers de taille correspondante.* Le test diagnostique était considéré comme positif lorsqu'on ne pouvait pas reconnaître d'onde P100 discernable ou qu'elle n'était pas statistiquement validée. Pour le premier groupe, la proportion de PEV déstructurés est de 64.22% ; et, pour le deuxième groupe, la proportion de PEV déstructurés est de 95.35%. De plus, il n'a pas été retrouvé d'association significative entre l'atteinte des PEV et l'acuité visuelle. Or, il a été démontré dans plusieurs études que l'acuité visuelle et les PEV sont corrélés ; lorsqu'un PEV est analysable pour une fréquence spatiale donnée, une acuité visuelle minimale est attendue. Il semble donc exister donc une dissociation des PEV et de l'acuité visuelle dans notre cohorte de patients présentant une NO alcoolo-tabagique.

Cette discordance est très atypique et n'est pas relevée dans d'autres pathologies du NO (glaucome, sclérose en plaque, NOHL, atrophie optique dominante (Figure 24) ...) à notre connaissance (54,75–77). Les PEV pourraient ainsi contribuer au diagnostic de la NO alcoolo-tabagique, notamment lorsque l'interrogatoire n'est pas fiable et/ou la présentation clinique inhabituelle. Par exemple, dans notre étude, 16 patients déclaraient une consommation inférieure aux valeurs-balises proposées par l'OMS (moins de 14 unités standards par semaine chez les femmes, et moins de 21 unités standards par semaine chez les hommes) ; il a néanmoins été diagnostiqué une NO d'origine alcoolo-tabagique, au-delà de leur déclaration probablement sous-évaluée.

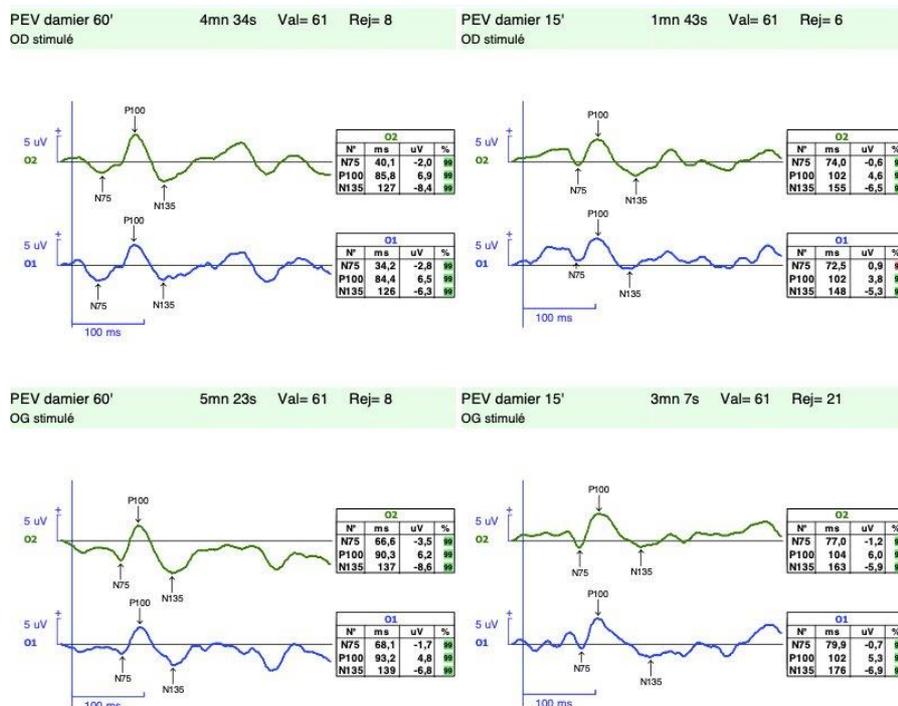


Figure 24 PEV damiers 60' et 15' chez un patient présentant une baisse d'acuité visuelle à $3/10^{\text{ème}}$ dans le cadre d'une atrophie optique héréditaire dominante (OPA1) ; on remarque une réponse structurée, y compris au PEV 15'.

Enfin, nous remarquons que lorsque l'onde P100 est discernable aux damiers 60', elle est souvent interprétée comme anormale notamment au niveau de sa morphologie et de son amplitude (diminution de l'amplitude dans 76.92% des cas) ; l'amplitude N75-

P100 indiquant en théorie le nombre de CGR fonctionnant pour activer un signal électrique, cette donnée est cohérente avec la physiopathogénèse de la NO alcoolotabagique. Toutefois, nous rappelons que l'amplitude est une donnée très variable ce qui rend difficile son analyse, et qu'elle est diminuée dans de nombreuses autres neuropathies comme le glaucome. Par ailleurs, on note quelques retards de latence (18.42%), mais le temps de culmination maximal de la série n'atteint que 143 ms. De plus, il n'a pas été exclu de potentielle atteinte démyélinisante par carence en vitamines B12 chez les patients concernés.

1.2 Objectifs secondaires

L'un des objectifs secondaires de notre étude était de décrire la cohorte de patients diagnostiqués dans notre service. Premièrement, bien que les alcools forts (pastis, rhum, vodka) soient les plus fréquemment consommés, la consommation de vin est également très courante. De plus, il n'a pas été mis en évidence une baisse d'acuité visuelle plus importante selon le type de boisson consommée, forte ou non. Ainsi, dans notre échantillon, il n'apparaît pas que les alcools dits forts soient plus nocifs pour le nerf optique. Par ailleurs, peu de carences vitaminiques ont été recensées alors que certains auteurs s'interrogent d'une origine purement nutritionnelle (45) ; cependant, il est important de noter que beaucoup de données sont manquantes (44/65). Puis, parmi les examens complémentaires, l'OCT avec analyse de la GCC se distingue par un amincissement quasiment systématique, et dont la sévérité est corrélée à la baisse d'acuité visuelle. Le test de la vision des couleurs est également très sensible, montrant des anomalies dans 80.00% des cas pour les saturés et 95.45% pour les désaturés ; l'atteinte touche le plus souvent l'axe rouge-vert (deutan et protan). Enfin, le champ visuel statique révèle généralement un scotome central ; mais on remarque

plusieurs cas où il n'existe qu'une hyposensibilité centrale (13.22%), et même parfois une absence de déficit (5.79%).

L'autre objectif secondaire était d'étudier les caractéristiques des patients ayant bénéficié d'une consultation de suivi. La majorité de ces patients a entrepris un sevrage, ou une réduction de leur consommation, accompagné d'une vitaminothérapie. Cette prise en charge a conduit à une amélioration significative de l'acuité visuelle chez 70.59% d'entre eux ($p=0.0002$). Le délai de prise en charge apparaît comme un facteur pronostique clé pour la récupération fonctionnelle. En effet, ce délai est en moyenne deux fois plus long chez les patients n'ayant pas montré de récupération. Par ailleurs, le rôle de la vitaminothérapie, souvent mis en avant dans la littérature (46), semble plus nuancé dans notre étude. Ainsi, les patients supplémentés avant leur consultation dans notre service ne présentaient pas une meilleure acuité visuelle initiale comparativement aux patients non supplémentés, ni un meilleur taux de récupération après sevrage ou diminution de la consommation éthylique. Dans notre cohorte, on note également le cas d'un patient ayant bénéficié d'une supplémentation vitaminique sans modification de sa consommation ; lors du suivi, il n'a été constaté aucune amélioration de l'acuité visuelle. Un autre élément retenu dans notre étude est le fait qu'une simple réduction de la consommation d'alcool a permis une amélioration significative de la fonction visuelle chez la plupart de nos patients. Cependant, en raison de la taille limitée de l'échantillon, nous n'avons pas pu effectuer de comparaison statistique avec le sevrage complet de l'alcool. Enfin, concernant le pronostic de récupération au moment du diagnostic initial, la conservation de l'épaisseur de la RNFL ainsi que l'absence d'atrophie optique semblent des facteurs protecteurs.

2 Discussion des résultats

2.1 Validité interne

Les données cliniques de nos patients sont en adéquation avec les données de la littérature : la NO alcoolo-tabagique est caractérisée par une baisse d'acuité visuelle variable (et parfois asymétrique (22)), un scotome central dans plus de 80.00% des cas, une perturbation de la vision des couleurs, notamment de l'axe rouge-vert, et un fond d'œil parfois normal (78). Des altérations morphologiques des PEV sont fréquemment retrouvées, ce qui en fait un examen régulièrement mentionné dans la littérature pour son intérêt de confirmation diagnostique (15). Toutefois, dans notre étude, leur aspect déstructuré est très fréquent (PEV 60' : 70.08% ; PEV 15' : 96.85%). Nous n'avons pas retrouvé d'études à plus ou moins grande échelle recensant la fréquence des carences vitaminiques au cours des NO alcoolo-tabagiques, ni évaluant le taux de récupération après prise en charge ; en revanche, il existe plusieurs cas cliniques rapportant une amélioration de la fonction visuelle grâce à une prise en charge rapide et adaptée.

2.2 Comparaison avec les données de la littérature sur les PEV et la NO alcoolo-tabagique

Dans la littérature, peu d'études ont exploré l'intérêt des PEV dans le diagnostic de NO alcoolo-tabagique. De plus, la plupart de ces recherches sont anciennes et ne prennent pas en compte l'acuité visuelle dans leur interprétation. L'étude de Koppersmith et *al.* (53) confirme une altération quasiment systématique des PEV au cours des NO alcoolo-tabagiques, y compris lorsque les anomalies visuelles sont mineures ; cependant, elle manque de puissance et s'attarde surtout sur la normalité

des latences au contraire des atteintes démyélinisantes comme la sclérose en plaques ou les carences en vitamine B12.

Michau et *al.* (22) suggère qu'une atteinte des PEV pourrait être un signe précoce de NO alcool-tabagique avec une sensibilité de 55.5% et une spécificité de 54.2% chez des patients alcooliques ; mais le gold standard repose uniquement sur un déficit du champ visuel associée à une altération de la vision des couleurs, ce qui n'exclut pas certains diagnostics différentiels, et les patients inclus sont tous en cours de sevrage. Enfin, d'après la cohorte de Krumsiek et *al.* (78), la déstructuration des PEV est d'autant plus fréquente que le secteur rétinien analysé est central ; ainsi, ce sont les PEV 15' en correspondance avec la zone fovéolaire des 2 degrés centraux qui ne présentent pas d'onde P100 discernable dans quasiment la moitié des cas. Dans notre étude, ce sont également les PEV 15' qui sont nettement dégradés ; cela peut s'expliquer par la participation de CGR péri-fovéolaires mais non touchées, car en dehors du faisceau inter-papillo-maculaire, pour les PEV 60'.

En regard avec cette revue de la littérature, notre étude est novatrice du fait de l'attention portée à l'acuité visuelle dans l'interprétation des PEV. Elle met en évidence une dissociation de ces deux variables, ce qui pourrait être utile dans la démarche diagnostique.

3 Discussion de la méthode

3.1 Principales forces de notre étude

La principale force de notre étude est le nombre relativement élevé de patients inclus (65 patients). Il s'agit d'une des plus grandes études s'intéressant à l'intérêt des PEV dans le diagnostic de NO alcool-tabagique. Le second point fort est son interprétation

selon l'acuité visuelle : en effet, les études précédentes ne prenaient pas en compte l'estimation objective de l'acuité visuelle par les PEV ; elles évoquaient succinctement que les PEV étaient régulièrement déstructurés sans justifier de son caractère atypique. Notre étude met donc en avant l'apport diagnostique des PEV, notamment les PEV 15', pour la NO alcoolo-tabagique.

Enfin, le sous-groupe de patients revus en contrôle après traitement, bien que limité à 17 patients, constitue un échantillon relativement important étant donné la faible fréquence de l'adhésion des patients à la prise en charge et des rendez-vous de contrôle honorés. L'analyse de ces patients nous a permis de supposer le rôle probablement décisif du délai de traitement.

3.2 Limites et biais

Notre étude étant rétrospective, il s'agit du principal biais. Cependant, hormis pour la documentation des carences vitaminiques, peu de données étaient manquantes, ce qui limite les biais. L'ensemble des PEV ont été relus par l'investigateur principal a posteriori en connaissant le diagnostic du patient. Pour limiter le biais de classement, la relecture s'est faite de façon prospective en analysant un par un les PEV avant de connaître l'acuité visuelle initiale des patients. L'investigateur a aussi comparé son interprétation à celle faite par le médecin expérimenté au moment de la réalisation des PEV. Enfin, les PEV n'ont pas été réalisés par le même opérateur mais ils tous été faits dans le service des EVNO, qui est spécialisé dans l'électrophysiologie et où l'ensemble des opérateurs sont fortement expérimentés ; de plus, le protocole ISCEV a été respecté ce qui permet une bonne reproductibilité des examens.

Dans notre étude, nous avons considéré que l'examen électrophysiologique était plus altéré que ce que suggérait l'acuité visuelle lorsqu'un tracé déstructuré sans onde P100 discernable était observé au damier 60' pour une acuité visuelle supérieure à 1/20^{ème} et/ou au damier 15' pour une acuité visuelle supérieure à 2/10^{ème}. Nous nous sommes appuyés sur les techniques d'estimation de l'acuité visuelle, établies depuis plusieurs décennies et validées par une revue systématique de 2021 portant sur l'analyse de 155 études (72). Toutefois, on observe des différences variables entre l'estimation de l'AV basée sur les PEV et l'AV comportementale ; ces écarts dépendent des techniques de stimulation, d'enregistrement et d'analyse des PEV, et même du test d'acuité choisi. Ainsi, la plupart des études portant sur le sujet se base sur l'utilisation des PEV stationnaires, et non transitoires comme cela a été fait ici. De plus, il apparaît qu'il existe parfois une moins bonne corrélation entre l'acuité visuelle et la réponse aux PEV dans les cas de neuropathies optiques, ce qui est précisément le cas dans notre étude.

Enfin, pour les objectifs secondaires, les informations comme la quantité d'alcool consommée, la mise en place effective de la prise en charge conseillée, ainsi que son délai d'application, sont purement déclaratives, et donc soumis à un biais de déclaration. De plus, il n'existait pas de protocole thérapeutique consensuel concernant la supplémentation vitaminique entreprise par les médecins, et l'évaluation de la part diététique quant à la récupération visuelle n'était pas prise en compte.

4 Perspectives / pertinence clinique

Notre étude semble confirmer la présentation particulière des PEV au cours des NO alcoolo-tabagiques, et donc leur intérêt clinique. En effet, la NO alcoolo-tabagique est

un diagnostic d'élimination, parfois difficile à affirmer étant donné la faible spécificité de la clinique et des examens complémentaires (vision des couleurs, champ visuel, OCT). En cas d'interrogatoire non contributif, l'absence d'onde P100 discernable aux PEV 15' alors que l'acuité visuelle est relativement conservée serait fortement en faveur d'une NO alcool-tabagique. Ainsi, le clinicien pourra réaliser un bilan biologique orienté et débiter la prise en charge adaptée le plus rapidement possible. Dans le cas contraire, une autre étiologie sera évoquée avec complément du bilan paraclinique déjà réalisé (IRM cérébrale et orbitaire, ERG, bilan génétique, ...).

Cependant, même si les résultats sont fortement en faveur, notre étude reste rétrospective et monocentrique, et donc soumise à de nombreux biais. Il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude à grande échelle, et prospective avec analyse des PEV en aveugle. Un protocole clair et reproductible de l'enregistrement des PEV ainsi qu'une estimation de l'acuité visuelle basée sur les PEV adaptée, donc plutôt grâce aux PEV *sweep*, serait également nécessaires.

Il est décisif de diagnostiquer et prendre en charge le plus rapidement possible ; en effet, il s'agit d'un facteur pronostique majeur d'après notre étude. Enfin, il semble bénéfique de réaliser une simple réduction de la consommation d'alcool lorsque qu'un sevrage complet ne peut être immédiatement obtenu ; cela permettrait une amélioration significative de la fonction visuelle, potentiel moteur à la poursuite des efforts fournis par les patients.

Par ailleurs, les PEV ne sont pas utilisables pour le suivi, puisqu'ils restent altérés très longtemps et ne reviennent à la normale que si l'intoxication n'a pas été trop importante (59).

Conclusion

Il apparaît d'après notre étude que l'absence d'onde P100 discernable est extrêmement fréquente au cours des NO alcoolo-tabagiques. Cette dissociation entre acuité visuelle subjective et électrophysiologie est d'autant plus exploitable qu'il est inattendu d'obtenir un tracé déstructuré, donc pour des acuités visuelles relativement conservées. Les PEV aux damiers 15, testant la zone fovéolaire des 2° centraux, semblent particulièrement sensibles, probablement du fait de l'atteinte papillo-maculaire préférentielle.

Donc, nous pouvons suggérer que l'absence de PEV aux damiers 15 enregistrables, alors que l'acuité visuelle est peu altérée, est évocatrice d'une NO alcoolo-tabagique. Il convient alors d'éventuellement reprendre l'interrogatoire si la notion de consommation toxique excessive n'avait pas été exprimée, et de réaliser un bilan biologique notamment à la recherche de carence vitaminique. En effet, la NO alcoolo-tabagique reste un diagnostic d'interrogatoire et d'élimination.

Souvent sous-diagnostiquée, ou détectée à un stade où la récupération complète n'est plus possible, les PEV représentent un examen suffisamment discriminant pour évoquer le diagnostic rapidement. Il est alors décisif d'obtenir l'adhésion du patient au traitement qui consiste en un sevrage, ou bien une diminution conséquente de la consommation, associé à la vitaminothérapie. La précocité de la mise en place de la prise en charge (Annexes 3 et 4) semble être le facteur pronostique majeur.

Annexe

Annexe 1 Équivalence en alcool des différentes boissons alcoolisées (Société Française d'Alcoologie (79) ; Mongénéraliste.be (80))



Annexe 2 Caractéristiques de la récupération visuelle chez les patients ayant bénéficié d'une consultation de contrôle

Sexe, âge, n° dossier	Alcool : type, unités semaine	Tabac : paquets année	Délai traitement (mois)	Type traitement	AV OD (logMAR)		AV OG (logMAR)		Fond d'œil	PEV 15'	PEV 60'	CV	OCT GCC	OCT RNFL	Vision des couleurs
					AVI	AVF	AVI	AVF							
F, 40 2211 3027	Whisky, 42	20	8	↘ OH	0.1	0.1	0.3	0.2	Atrophie optique	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central relatif	↘ 59/60	↘ 79/72	Rouge vert
F, 32 2105 1800	Vodka, 80	20	1	↕ OH + vitamines	CLD	0.9	CLD	0.9	Œdème papillaire	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central absolu	↘ 64/69	↗ 133/ 131	Sans axe, confusions multiples
F, 41 2201 3103	Vin, 35	?	14	↕ OH + vitamines	0.4	0.0	0.6	0.1	Pâleur temporale	Indiscernables	P100 empâtée, latence normale, amplitudes limites	Scotome central absolu	↘ 52/52	↘ 78/73	/
F, 48 1509 0417	Vin, 28	52	17	↘ OH + vitamines	1.2	0.7	0.5	0.3	Normal	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central + fasciculaire	/	N à ↘ 99/102	Rouge vert
H, 42 1701 1902	Mixte, dont OH fort, 50	20	11	= OH, + vitamines	0.7	0.7	0.7	0.7	Normal à pâleur temporale	Indiscernables	↘ amplitude s, latences limites, P100 empâtée	Scotome central absolu	↘ 60/60	N à ↘ 98/94	/

H, 49 1206 1106	Mixte, dont OH fort, 38	15	2	↕ OH	0.4	0.1	0.3	0.0	Normal	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central relatif	/	↗ 106/ 108	Rouge- vert
H, 52 2211 3033	Pastis, 35	30	4	↘ OH + vitamines	1.1	0.7	0.7	0.3	Normal	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central relatif	↘ 60/63	N, 105/107	Rouge- vert
H, 55 1711 2810	Mixte, dont OH fort, 38	30	26	↘ OH + vitamines	0.4	0.3	0.7	0.4	Pâleur temporale	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central relatif	↘ 56/59	↘ 76/73	Rouge- vert
H, 51 1611 0304	?	?	20	↕ OH + vitamines	0.6	0.1	1.0	0.8	Normal	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central	↘ 65/60	↘ 92/87	Rouge- vert
H, 58 1807 0911	Whisky, 21	40	6	↘ OH + vitamines	0.2	0.0	0.2	0.0	Pâleur temporale	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central relatif	↘ 63/63	N à ↘ 89/98	Rouge- vert
F, 30 1712 1207	?	40	51	↕ OH + vitamines	0.7	0.6	0.7	0.7	Œdème papillaire	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central + fasciculaire	/	/	Rouge- vert
H, 49 0805 2609	Pastis, 28	35	8	↘ OH	1.3	0.0	/	/	Pâleur papillaire	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central absolu	/	/	/
H, 49 1703 0233	Mixte, dont OH fort, ?	45	9	↕ OH + vitamines	1.3	0.3	1.3	0.2	Pâleur papillaire	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central absolu	↘ 56/53	↘ 89/83	
H, 39 1007	?	40	12	↕ OH	0.4	1.0	0.2	1.0	Normal	Indiscernables	OD : indiscernable	Scotome central	/	/	Rouge- vert

2007											OG : Diminution de l'amplitude				
H, 47 0807 2214	Pastis, 35	Sevré	9	↕ OH + vitamines	0.5	0.2	0.7	0.4	OD : pâleur papillaire OG : normal	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central relatif	/	/	Rouge- vert
H, 44 1007 2602	Mixte, dont OH fort, 28	33	24	↘ OH + vitamines	0.3	0.1	0.3	0.4	Pâleur papillaire	Indiscernables	Indiscernables	Scotome central relatif		↘ 93/88	Rouge- vert
F, 67 1205 2407	Vin, 98	30	1	↕ OH + vitamines	CLD	0.1	CLD	0.1	Hémorragie péripapillaire	Indiscernables	Indiscernables	/	/	/	/

Rouge : absence de récupération visuelle significative

Vert : récupération significative

Annexe 3 Bilan complémentaire systématique proposé par l'auteur en cas de suspicion ou diagnostic de NO alcoolo-tabagique

Bilan paraclinique	<ul style="list-style-type: none">- OCT GCC et RNFL (56,54€)- Champ visuel statique (39,43€)- Vision des couleurs (60,26€)- PEV damiers (64,80€)- Si atteinte asymétrique : IRM cérébrale (69,00€)- Si ATCD familiaux : prise de sang génétique
Bilan biologique	<ul style="list-style-type: none">- Numération-formule sanguine (4,42€)- Bilan hépatique : Gamma-GT (1,30€), ALAT/ASAT (4,68€), PAL (1,30€), bilirubine (1,56€)- Ferritine (4,42€)- Vitamines B1 (28,60€), B6 (20,80€), B9 (7,80€), B12 (7,80€)- Zinc (7,80€), cuivre (7,80€)

*Prix d'un prélèvement réalisé de jour en métropole, taux de remboursement de 60% par l'assurance maladie en cas de prescription médicale

Annexe 4 Traitement proposé par l'auteur dans le cadre d'une NO alcoolo-tabagique

- Sevrage en alcool et tabac complet et durable, voire réduction de la consommation lorsqu'il ne peut être obtenu
- Thiamine (B1) 500 mg par jour per os à 1500 mg par jour en IV en cas de carence sévère ou d'encéphalopathie de Wernicke
- Pyridoxine (B6) 250 à 500 mg par jour per os
- Acide folinique (B9) 5 à 10 mg par jour per os
- Cobalamine (B12) 1000 µg par jour per os, ou 1 ampoule IM par jour pendant 8 jours puis 1 ampoule par mois en entretien si malabsorption
- Compléments multivitaminés
- Zinc 15 à 30 mg par jour (en cas de carence)
- Cuivre 2 à 4 mg par jour per os

Annexe 5 Attestation de déclaration d'un traitement informatique



DIRECTION GENERALE
DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

NIRaf : DEC24-114

BOUZIDI Anthony
Délégué à la protection des données

CALMELET Louise
Adjointe au Délégué à la protection des données

Secrétariat Direction des
Ressources Numériques
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

L'équipe Déléguée à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Etude des potentiels évoqués visuels dans la neuropathie optique alcooloo tabagique** mis en œuvre en 2024, a bien été déclaré par Julia BLIN.

La déclaration est intégrée dans le registre des traitements du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 17/06/2024

Le Délégué à la protection des données
BOUZIDI Anthony
Son adjointe
CALMELET Louise

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fortan - 2^{ème} étage - rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Bibliographie

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. 450 p.
2. Organization WH. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025. World Health Organization ; 2020. 121 p.
3. Édition professionnelle du Manuel MSD. Neuropathies optiques toxiques et nutritionnelles - Troubles oculaires.
4. Boniface S, Scholes S, Shelton N, Connor J. Assessment of Non-Response Bias in Estimates of Alcohol Consumption: Applying the Continuum of Resistance Model in a General Population Survey in England. PLoS ONE. 31 janv 2017;12(1):1-12.
5. Zhao J, Stockwell T, Thomas G. An adaptation of the Yesterday Method to correct for under-reporting of alcohol consumption and estimate compliance with Canadian low-risk drinking guidelines. Can J Public Health Rev Can Sante Publique. 29 avr 2015;106(4):e204-209.
6. Monferrer-Adsuarra C, García-Villanueva C, Mata-Moret L, Ortiz-Salvador M, Remolí-Sargues L, Cervera-Taulet E. Case Report: Nutritional and Toxic Optic Neuropathy: A Diagnostic Dilemma. Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom. juill 2020;97(7):477-81.
7. Syed S, Lioutas V. Tobacco–alcohol amblyopia: A diagnostic dilemma. J Neurol Sci. 15 avr 2013;327(1):41-5.
8. Memoire Online - Apéritif et sociabilité. Etude de la consommation ritualisée et traditionnelle de l'alcool - Anaïs Gayot.
9. Khaderi SA. Introduction: Alcohol and Alcoholism. Clin Liver Dis. 1 févr 2019;23(1):1-10.
10. L'alcool, histoire d'un pharmacon(1,2) | Louvain Médical.
11. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0010 du 12/01/1991
12. Ferland C. Mémoires tabagiques. L'usage du tabac, du XVe siècle à nos jours. Drogue Santé Société. 2007;6(1):17-48.
13. Programme national de lutte contre le tabac. Quelles sont les dispositions de lutte contre le tabagisme en France ? Site officiel Santé Publique France. 2023.

14. Dunphy EB. Alcohol and Tobacco Amblyopia: A Historical Survey: XXXI DeSchweinitz Lecture. *Am J Ophthalmol.* 1 oct 1969;68(4):569-78.
15. O'Neill EK, Smith R. Visual electrophysiology in the assessment of toxicity and deficiency states affecting the visual system. *Eye.* sept 2021;35(9):2344-53.
16. Richard JB. Tendances de long terme des consommations de tabac et d'alcool en France, au prisme du genre et des inégalités sociales.
17. Observatoire français des drogues et des tendances addictives. Drogues et addictions, chiffres clés 2022. 2022;
18. Health and cancer risks associated with low levels of alcohol consumption - The Lancet Public Health.
19. Bonaldi C. Estimation of deaths attributable to tobacco smoking, in France from 2000 to 2015. 2019;
20. Mizrahi A, Mizrahi A. Consommation d'alcool et de tabac. *Gérontologie Société.* 2003;26 / 105(2):21-43.
21. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2015;93(5):402-10.
22. Michau S, Rigole H, Perney P, Villain M, Daien V. Prevalence of optic neuropathy in alcoholic patients and predictive value of optic nerve alterations for its diagnosis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2014;92(s253):0-0.
23. Donnadieu-Rigole H, Daien V, Blanc D, Michau S, Villain M, Nalpas B, et al. The Prevalence of Optic Neuropathy in Alcoholic Patients—A Pilot Study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014;38(7):2034-8.
24. Vignal-Clermont C, Tilikete C, Miléa D, éditeurs. Chapitre5 - Anatomie et anatomie fonctionnelle des voies visuelles. In: *Neuro-Ophthalmologie (Deuxième Édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 59-72.
25. C. Lamirel. Cellules ganglionnaires et voies visuelles. Bases fondamentales. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert.
26. Louail A. La coopération entre cellules ganglionnaires de la rétine façonne la connectivité du système visuel. Sorbonne Université; 2019.
27. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res.* 1 janv 2004;23(1):53-89.
28. Wang L, Dong J, Cull G, Fortune B, Cioffi GA. Varicosities of Intraretinal Ganglion Cell Axons in Human and Nonhuman Primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 janv 2003;44(1):2-9.
29. Bassot A, Morio B, Bortoli S, Coumoul X. Le B-A-BA de la mitochondrie, une

cheffe d'orchestre intracellulaire très dynamique. Cah Nutr Diététique. 1 avr 2023;58(2):142-54.

30. Smirnov VM. La génétique et physiopathologie de la neuropathie optique de Leber. J Fr Ophthalmol. 1 nov 2022;45(8, Supplement 1):S17-23.
31. Tsao K, Aitken PA, Johns DR. Smoking as an aetiological factor in a pedigree with Leber's hereditary optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 1 mai 1999;83(5):577-81.
32. Kerrison JB, Miller NR, Hsu FC, Beaty TH, Maumenee IH, Smith KH, et al. A case-control study of tobacco and alcohol consumption in leber hereditary optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1 déc 2000;130(6):803-12.
33. Orssaud C, Roche O, Dufier JL. Nutritional optic neuropathies. J Neurol Sci. 15 nov 2007;262(1):158-64.
34. Cunningham CC, Bailey SM. Ethanol consumption and liver mitochondria function. Biol Signals Recept. 2001;10(3-4):271-82.
35. Young Ta, Bailey Sm, Van Horn CG, Cunningham CC. Chronic ethanol consumption decreases mitochondrial and glycolytic production of ATP in liver. Alcohol. 1 mai 2006;41(3):254-60.
36. Cahill A, Stabley GJ, Wang X, Hoek JB. Chronic ethanol consumption causes alterations in the structural integrity of mitochondrial DNA in aged rats. Hepatol Baltim Md. oct 1999;30(4):881-8.
37. Zakhari S. Alcohol Metabolism and Epigenetics Changes. Alcohol Res Curr Rev. 4 mars 2013;35:6-16.
38. Pryor WA, Arbour NC, Upham B, Church DF. The inhibitory effect of extracts of cigarette tar on electron transport of mitochondria and submitochondrial particles. Free Radic Biol Med. 1 janv 1992;12(5):365-72.
39. Ballinger SW, Boudier TG, Davis GS, Judice SA, Nicklas JA, Albertini RJ. Mitochondrial Genome Damage Associated with Cigarette Smoking¹. Cancer Res. 1 déc 1996;56(24):5692-7.
40. Kennedy JR, Elliott AM. Cigarette Smoke: The Effect of Residue on Mitochondrial Structure. Science. 29 mai 1970;168(3935):1097-8.
41. Rizzo JF, Lessell S. Tobacco Amblyopia. Am J Ophthalmol. 1 juill 1993;116(1):84-7.
42. Grzybowski A, Holder GE. Tobacco optic neuropathy (TON) – the historical and present concept of the disease. Acta Ophthalmol (Copenh). 2011;89(5):495-9.
43. Chan W, Almasieh M, Catrinescu MM, Levin LA. La capture des superoxydes associés à la cobalamine dans les cellules neuronales est un mécanisme potentiel de la neuropathie optique par carence en vitamine B12. Am J Pathol. 1 janv

2018;188(1):160-72.

44. Roda M, di Geronimo N, Pellegrini M, Schiavi C. Nutritional Optic Neuropathies: State of the Art and Emerging Evidences. *Nutrients*. sept 2020;12(9):2653.
45. Grzybowski A, Pieniążek M. Tobacco–alcohol amblyopia does not exist. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2014;92(1):e77-8.
46. Grzybowski A, Brona P. Nutritional optic neuropathy instead of tobacco–alcohol amblyopia. *Can J Ophthalmol*. 1 oct 2017;52(5):533.
47. Sadun AA, Martone JF, Muci-Mendoza R, Reyes L, DuBois L, Silva JC, et al. Epidemic optic neuropathy in Cuba. Eye findings. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. mai 1994;112(5):691-9.
48. Kee C, Hwang JM. Authors' reply: 'Optical coherence tomography in a patient with tobacco-alcohol amblyopia'. *Eye*. nov 2007;21(11):1448-1448.
49. Vignal-Clermont C, Lamirel C. *Neuro-ophtalmologie pratique: rapport 2020*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2020.
50. Baj J, Forma A, Kobak J, Tyczyńska M, Dudek I, Maani A, et al. Toxic and Nutritional Optic Neuropathies—An Updated Mini-Review. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2022;19(5):3092.
51. Wang MY, Sadun AA. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. juin 2013;33(2):172-8.
52. 2015_Crochet_Neuropathie_toxiques.pdf.
53. Kupersmith MJ, Weiss PA, Carr RE. The visual-evoked potential in tobacco-alcohol and nutritional amblyopia. *Am J Ophthalmol*. mars 1983;95(3):307-14.
54. Meunier I, Arndt C, Audo I, Franck B, Bremond-Gignac D, Joseph B, et al. *Du signe clinique au diagnostic (Imagerie et exploration de la vision)*. 2012.
55. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*. août 2016;133(1):1-9.
56. 2008-7207-PEV-rigaudiere-v6.pdf. DU-electrophysiologie.
57. Pidoux B. *Les Potentiels évoqués Visuels*. 2010;
58. *Pattern-reversal visual evoked potentials and retinal eccentricity* - ScienceDirect.
59. *d'ophtalmologie S française, Risse JF. Exploration de la fonction visuelle: applications au domaine sensoriel de l'oeil normal et en pathologie*. Masson; 1999.

765 p.

60. Wenzel D, Brandl U, Beck JD, Cedzich C, Albert F. Visual evoked potentials in tumors from orbita to occipital lobe in childhood. *Neurosurg Rev.* 1 sept 1988;11(3):279-86.
61. Hache J, P P, D T, J C, H Z. Mesure de l'acuité visuelle au moyen de potentiels évoqués visuels obtenus avec une stimulation par renversement d'une mire en damier (pattern). 1979;
62. Beers APA, Riemslag FCC, Spekrijse H. Visual evoked potential estimation of visual activity with a Laplacian derivation. *Doc Ophthalmol.* 1 déc 1992;79(4):383-9.
63. Apkarian P. Electrodiagnosis in paediatric ophthalmogenetics. *Int J Psychophysiol.* 1 mai 1994;16(2):229-43.
64. Regan D. Steady-state evoked potentials. *J Opt Soc Am.* nov 1977;67(11):1475-89.
65. Zanlonghi X, Defoort-Dhellemmes S, X. B, JC H, F. L, Charlier J. Exemples d'applications cliniques chez le jeune enfant des potentiels évoqués stationnaires et de la poursuite visuelle de cibles structurées. 1990.
66. Katsumi O, Denno S, Arai M, De Lopes Faria J, Hirose T. Comparison of preferential looking acuity and pattern reversal visual evoked response acuity in pediatric patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1 nov 1997;235(11):684-90.
67. Kasikci M, Kusbeci T, Yavas G, Polat O, Inan U. Comparison of sweep visual evoked potential of visual acuity and Snellen visual acuity in healthy and amblyopic children. *Arq Bras Oftalmol.* 15 juill 2022;86:e2021.
68. Tyler CW, Apkarian P, Levi DM, Nakayama K. Rapid assessment of visual function: an electronic sweep technique for the pattern visual evoked potential. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 juill 1979;18(7):703-13.
69. Cabon M. Nouvelle méthode de traitement des potentiels évoqués visuels pour l'estimation de l'acuité visuelle chez le jeune enfant. *Ecole Centrale de Lille;* 2016.
70. Société française d'ophtalmologie, éditeur. *Déficiences visuelles.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017.
71. Zheng X, Xu G, Zhang K, Liang R, Yan W, Tian P, et al. Assessment of Human Visual Acuity Using Visual Evoked Potential: A Review. *Sensors.* janv 2020;20(19):5542.
72. Hamilton R, Bach M, Heinrich SP, Hoffmann MB, Odom JV, McCulloch DL, et al. VEP estimation of visual acuity: a systematic review. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol.* 2021;142(1):25-74.

73. Bowman KJ. A method for quantitative scoring of the Farnsworth panel D-15. *Acta Ophthalmol Oxf Engl.* 1982;60(6):907-16.
74. Lanthony P. [Evaluation of the desaturated Panel D-15. I. Method of quantification and normal scores]. *J Fr Ophtalmol.* 1986;9(12):843-7.
75. Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol.* sept 2018;38(3):350.
76. Tai TYT. Visual Evoked Potentials and Glaucoma. *Asia-Pac J Ophthalmol.* oct 2018;7(5):352.
77. Parisi V, Ziccardi L, Sadun F, De Negri AM, La Morgia C, Barbano L, et al. Functional Changes of Retinal Ganglion Cells and Visual Pathways in Patients with Chronic Leber's Hereditary Optic Neuropathy during One Year of Follow-up. *Ophthalmology.* 1 juill 2019;126(7):1033-44.
78. Krumsiek J, Krüger C, Patzold U. Tobacco-alcohol amblyopia neuro-ophthalmological findings and clinical course. *Acta Neurol Scand.* 1985;72(2):180-7.
79. NAASILA M. Le verre standard en France, 10 grammes d'éthanol pur. *Société Française d'Alcoologie.* 2022.
80. Trefois P. Alcool – Mongeneraliste.be – Votre généraliste vous informe et vous conseille. *Mongeneraliste.be.* 2021.

AUTEURE : Nom : Blin

Prénom : Julia

Date de soutenance : 16/10/2024

Titre de la thèse : Intérêt des Potentiels Évoqués Visuels pour le diagnostic de neuropathie optique alcoolo-tabagique : étude de 65 cas.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : *Ophthalmologie*

DES + FST/option : *Ophthalmologie*

Mots-clés : Neuropathie optique alcoolo-tabagique, Potentiels évoqués visuels

Résumé :

Contexte : Les patients présentant une consommation chronique et excessive d'alcool et de tabac sont à risque de développer une neuropathie optique (NO) toxique. Cette pathologie, probablement sous-estimée, se manifeste par une dyschromatopsie d'axe rouge-vert et une baisse bilatérale et variable de l'acuité visuelle. En cas de suspicion, l'interrogatoire est déterminant. Néanmoins, ce trouble oculaire demeure un diagnostic d'élimination et requiert donc un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques, dont les potentiels évoqués visuels (PEV). Cet examen électrophysiologique semble se distinguer par la sévérité de son atteinte, d'autant plus atypique lorsque l'acuité visuelle est relativement conservée. Cette dissociation est malgré tout peu étudiée dans la littérature. L'objectif principal de notre étude est donc d'évaluer l'intérêt diagnostique des PEV. Les objectifs secondaires incluent la description de la cohorte de patients suivis et l'étude des facteurs influençant la récupération fonctionnelle.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHU de Lille de 2008 à 2024. Les 65 patients inclus présentaient une NO alcoolo-tabagique et ont bénéficié de la réalisation de PEV au diagnostic. Les yeux ont été classés selon leur acuité visuelle, et les caractéristiques des PEV damier 60' et 15' ont été analysées. Chez les 17 patients revus en suivi, nous avons recueilli l'acuité visuelle après prise en charge, et le type de traitement mis en place ainsi que son délai.

Résultats : Dans notre cohorte, 95% des PEV 15' n'étaient pas enregistrables pour une acuité visuelle supérieure à 2/10^{ème}. De même, 64% des PEV 60' étaient déstructurés alors que l'acuité visuelle était supérieure à 1/20^{ème} ; et lorsque l'onde P100 était discernable, il était noté de façon quasiment systématique une altération de la réponse. Il n'a pas été mise en évidence d'association entre la baisse d'acuité visuelle et la dégradation des PEV 60'. Par ailleurs, notre étude souligne que la consommation d'alcools non-forts, comme le vin et la bière, peut également être à l'origine de NO alcoolo-tabagiques. Enfin, parmi les patients traités, 71% ont montré une amélioration visuelle significative, avec un délai moyen de prise en charge était plus court (9.7 ± 8.0 mois) comparé aux patients sans récupération (21.2 ± 17.7 mois). La prise en charge consistait principalement en un sevrage ou une réduction de la consommation, combinée à une supplémentation vitaminique.

Conclusion : Les PEV s'avèrent être un outil utile pour le diagnostic de la NO alcoolo-tabagique, notamment lorsque l'acuité visuelle est relativement épargnée. Une prise en charge précoce, visant idéalement un sevrage total ou une réduction significative de la consommation d'alcool, est cruciale pour maximiser les chances de récupération visuelle.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre Labalette

Asseseurs : Monsieur le Professeur Olivier Cottencin
Monsieur le Docteur Louis Béal

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Vasily Smirnov