

Faculté de médecine de Nantes

Année 2007

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de neurologie
par

Claire MEYNIEL

née le 16 septembre 1976 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 27 avril 2007



**Etude de la dégénérescence axonale rétinienne
dans
les différentes formes de sclérose en plaques**

Président : Monsieur le Professeur Pascal Derkinderen

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Olivier Gout

TABLE DES MATIÈRES

Introduction :.....	3
I. La sclérose en plaques	4
1. La dégénérescence axonale.....	4
a. Physiopathologie :.....	4
b. Imagerie de la dégénérescence axonale :	6
2. Les formes cliniques de SEP :.....	9
II. Fibres optiques :.....	11
1. Organisation des fibres visuelles et du nerf optique :	11
2. Techniques d'étude des fibres optiques :	12
3. La tomographie à cohérence optique (OCT)	14
a. Technique de la tomographie par cohérence optique :.....	14
b. OCT et SEP :	17
III. Matériels et méthodes :	19
1. Patients :.....	19
a : Les critères d'inclusion:.....	19
b : Les critères d'exclusions:.....	20
2. Méthodes :.....	21
a : Examen ophtalmologique :.....	21
b : Tomographie par cohérence optique (OCT), protocole « fast RNFL Thickness »	23
c : Statistiques:.....	23
IV. Résultats	24
1. Evolution neurologique	24
a. Patients atteints de SEP :	24
2. Examen ophtalmologique	25
3. Corrélations de l'épaisseur des fibres optiques et de l'examen ophtalmologique	27
4. Comparaison des patients atteints de SEP et des témoins.....	30
SEP (R,PP,SP)	32
5. Corrélations de l'épaisseur des fibres optiques et de l'évolution neurologique	33
V. Discussion :.....	37
Conclusions.....	41
Bibliographie.....	42

INTRODUCTION :

Les premiers écrits, au XIII^{ème} siècle, rapportent deux cas de déficits neurologiques chroniques multifocaux partiellement régressifs. Charcot décrit au XIX^{ème} siècle, un processus inflammatoire démyélinisant focal du système nerveux central. Pendant des années, la sclérose en plaques (SEP) est considérée comme une maladie purement immunologique. La situation change dans les années 1990 suite à la découverte de processus neurodégénératifs dirigés contre les axones insensibles aux thérapeutiques immunosuppressives, responsables du handicap.

Au niveau oculaire, les fibres rétiniennes, axones des cellules ganglionnaires de la rétine neurosensorielle, convergent vers la papille pour former le nerf optique. La tomographie par cohérence optique (OCT) permet à travers l'analyse d'un faisceau lumineux réfléchi par le pôle postérieur de l'œil, de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres optiques péripapillaires. L'absence de myélinisation de ces fibres dans leur trajet intra-oculaire en fait un modèle électif d'étude de la neurodégénérescence.

Ce projet de recherche étudie la dégénérescence axonale par l'analyse en OCT de l'épaisseur de la couche rétinienne des fibres optiques péripapillaires chez les patients atteints de SEP définie cliniquement et sans antécédent de névrite optique.

Trois groupes de patients atteints de SEP sont analysés (un groupe de patients atteints de forme rémittente de SEP, un groupe de patients atteints de forme secondairement progressive et un groupe de patients atteints de forme progressive primaire) et comparés à un groupe témoin à travers l'analyse en OCT de l'épaisseur de la couche rétinienne des fibres optiques péripapillaires associée à un examen ophtalmologique.

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

1. LA DEGENERESCENCE AXONALE

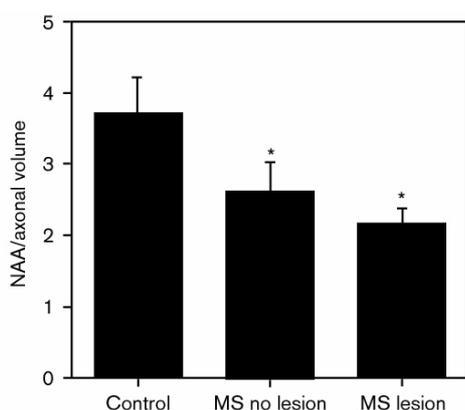
a. Physiopathologie :

La SEP est l'exemple classique de pathologie inflammatoire démyélinisante. La présence d'une atteinte axonale est connue depuis plus d'un siècle. Charcot (1868) décrit les lésions de SEP en terme de démyélinisation et d'astroglie mais indique également l'existence d'une perte axonale (Charcot 1868). Les conséquences fonctionnelles de cette perte ainsi que l'évolution des techniques d'étude in vivo ont ravivé l'attention sur ce sujet.

Dès un stade précoce, de nombreux axones dystrophiques sont mis en évidence dans les sites d'inflammation active et de démyélinisation (Ferguson 1997 ; Trapp 1998). L'accumulation du précurseur de la protéine amyloïde (APP), marqueur du transport axonal qui s'amoncelle lors d'un dysfonctionnement aigu, s'observe pendant et rapidement après une démyélinisation active. Ce qui suggère l'implication de mécanismes inflammatoires dans l'atteinte axonale (Bitsch 2000).

Les lésions axonales aiguës et la perte axonale ne se restreignent pas aux plaques de démyélinisation. La substance péri-plaques et la substance blanche d'apparence normale (indemne de plaques) semblent également présenter des lésions axonales (Bjartmar 2000). Celles-ci s'expliquent en partie par la présence d'une dégénérescence wallérienne. L'analyse du corps calleux met en évidence une perte axonale de 53%, corrélée avec la perte axonale dans les plaques hémisphériques (Evangelous 2000). Dans les SEP de forme progressive primaire, l'atteinte axonale est diffuse dans la substance blanche d'apparence normale (réduction de 19 à 42 % du

faisceau cortico-spinal dans les faiblesses des membres inférieurs). L'atteinte de la substance blanche indemne de lésions IRM évoque que ces anomalies ne sont que la « partie visible de l'iceberg ». De fait, de nombreux remaniements ont lieu en dehors des plaques (Lovas 2000).



Taux de NAA, marqueur axonal en spectroscopie, dans les lésions démyélinisantes de SEP et dans la substance blanche dite normale comparativement à des contrôles. Réduction du volume axonal dans les lésions et dans la substance blanche dite normale. (Bjartmar 2000)

L'atteinte axonale aiguë peut entraîner une interruption complète de l'axone ou des altérations fonctionnelles et structurelles réversibles (Bitsch 2000). Dans les zones de démyélinisation active, les mécanismes inflammatoires semblent induire des lésions axonales. Les données expérimentales suggèrent la mise en jeu de mécanismes immunologiques multiples : destruction des axones par les produits des macrophages activés, attaque directe des lymphocytes T ou intervention d'anticorps neurotoxiques médiés par le complément (neurotoxicité du sérum de patients atteints de SEP) (Hoftberger 2004, Zhang 2005). Les radicaux libres, les enzymes protéolytiques et la fibrine déposée sur les plaques semblent également impliqués. Après l'initiation immunologique des phénomènes de dégénérescence, d'autres mécanismes pourraient évoluer indépendamment et entraîner la destruction du cytosquelette. L'une des

hypothèses est la prolifération de canaux sodiques membranaires entraînant un ralentissement de la conduction nerveuse par entrée massive d'ions sodium. Cet excès de sodium pourrait également déclencher des cascades intracellulaires médiées par le calcium (activation de protéases) et provoquer la dégénérescence axonale (Waxman 2004).

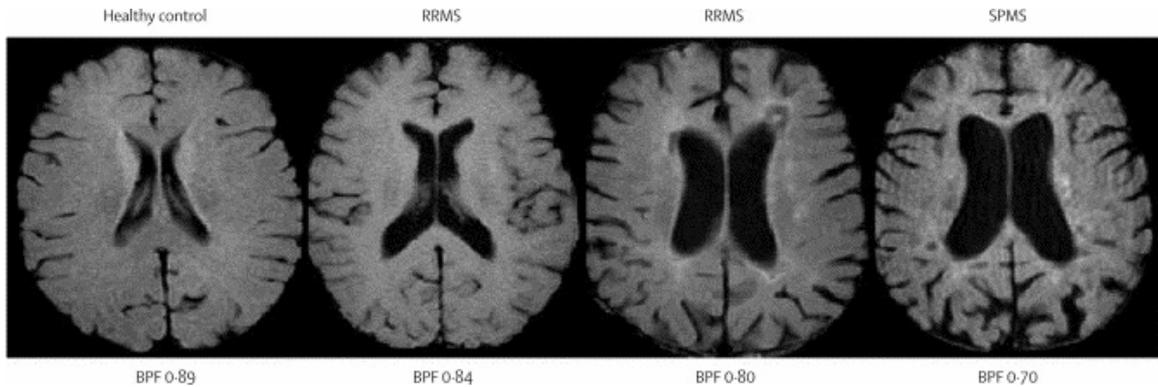
Comparé à des sujets contrôles, l'examen anatomopathologique de lésions encéphaliques révèle une perte axonale de 70 %. L'importance de l'atteinte neurologique des patients étudiés (EDDS >7,5) suggère que le handicap est la conséquence de cette dégénérescence axonale (Bjartmar 2000, Neumann 2003, Filippi 2005). La quantification de la perte axonale par des examens complémentaires, comme l'imagerie cérébrale, semble être un marqueur pronostique important.

b. Imagerie de la dégénérescence axonale :

La sensibilité de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour la détection de l'inflammation et de la démyélinisation en fait un complément diagnostique et de suivi indispensable dans la SEP. Le développement de nouvelles techniques d'analyse fournit une aide précieuse pour évaluer et comprendre la dégénérescence axonale.

- La mesure de l'atrophie cérébrale : l'estimation du volume de la substance blanche (50% axones, 20% myéline, 30% glie) suggère que l'atrophie cérébrale est, en partie, un reflet de la perte axonale, cependant la démyélinisation et la diminution du diamètre axonal y participent. L'atrophie du système nerveux central (cervelet, moelle et encéphale) est corrélée avec le handicap. Cette corrélation est plus

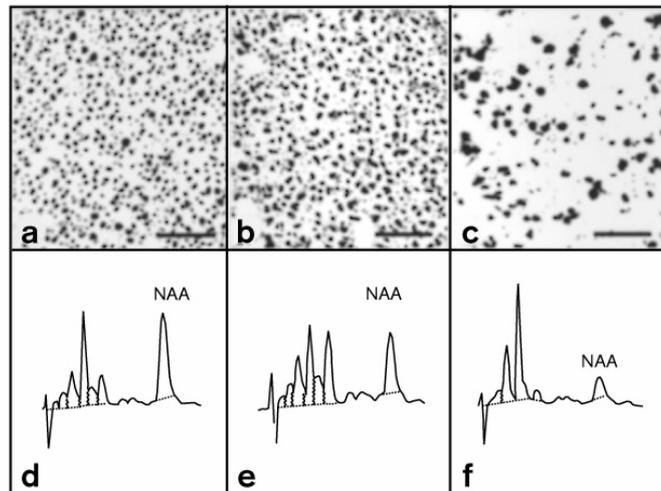
marquée dans les SEP secondairement progressives que dans les formes rémittentes (Bermel 2006, Miller 2002).



Evolution de l'atrophie cérébrale en séquence T1 en fonction du handicap. Quantification du BPF (fraction de parenchyme cérébral) d'un sujet contrôle et de 3 patients présentant un handicap croissant (scores EDSS respectivement de 1.5, 4 et 6.5). (Bermel 2006)

- La quantification des lésions T1 hypointenses (« black holes »): Lors de l'évolution de la maladie, une augmentation graduelle des lésions hypointenses en T1, corrélée au handicap, est observée (Noseworthy 2000, Bagnato 2003). Une analyse autopsique met en évidence une corrélation de ces lésions et de la densité axonale.

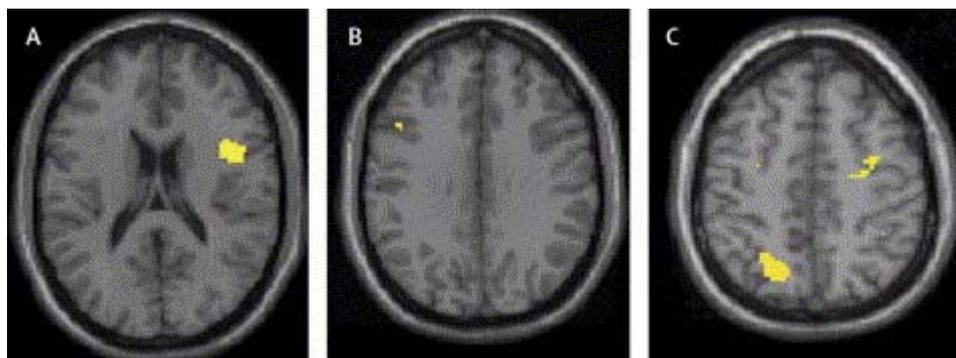
- La spectroscopie : Le taux de NAA (n-acetyl aspartate), contenu quasiment exclusivement dans les neurones et axones, donne une indication des pertes axonales. A un stade précoce, une diminution du NAA, partiellement réversible, est rapportée. Le handicap moteur ainsi que la perte axonale médullaire dans des études autopsiques sont corrélés au niveau de NAA. Plusieurs données suggèrent que la NAA n'est pas uniquement un marqueur de perte axonale, mais pourrait également refléter l'activité axonale (Gadea 2004, Bjartmar 2000, Lee 2000).



Volume axonal et le taux de NAA (n-acetyl aspartate) dans la substance blanche contrôlée (a-d), dans la substance blanche dite normale (b-e) et dans une lésion démyélinisante (c-f). (Bjartmar 2000)

- L'atteinte des faisceaux de substance blanche en tenseur de diffusion : outil prometteur, il permet la mesure du volume et de l'anisotropie des grands faisceaux de substance blanche. Les mesures restent encore peu reproductibles (Pagani 2005).

- La plasticité avec la mise en place de mécanismes compensatoires en IRM fonctionnelle : l'IRM fonctionnelle, à travers les variations de perfusion en réponse à un stimulus donné, met en évidence des activations cérébrales anormales dès le premier épisode déficitaire (Cader 2006).



Activation corticale relative lors d'une tâche motrice simple de la main droite. Comparé aux contrôles, les patients atteints de SEP activent le gyrus frontal inférieur (A), le gyrus frontal moyen bilatéral et le sulcus infra pariétal controlatéral (B, C) (Rocca 2002).

2. LES FORMES CLINIQUES DE SEP :

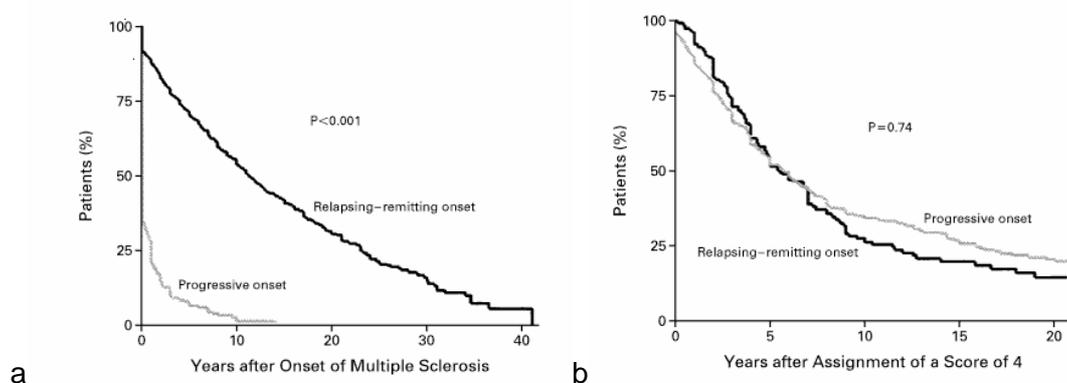
La majorité des patients atteints de SEP (85%) évoluent par poussées. Ces symptômes récupèrent partiellement ou complètement. Les poussées neurologiques se répètent 0,8 fois par an, en moyenne et les patients restent stables entre les épisodes. Ces formes, dites rémittentes (SEP R), débutent autour de 30 ans et atteignent deux fois plus les femmes que les hommes. (McDonald 2001, Polman 2006)

Une partie de ces patients évoluent vers une transformation progressive du déficit neurologique avec un risque de 2,5% par an. Ces formes sont dites secondairement progressives (SEP SP). La durée médiane de conversion de la forme rémittente en secondairement progressive est estimée à 19,1 ans (Confavreux 2000, Vukusic 2003). Les facteurs influençant l'apparition de la phase progressive sont principalement l'âge au début de la maladie (plus l'âge de début est tardif, plus l'évolution vers une forme progressive est précoce) et le sexe masculin (durée d'évolution plus courte chez les hommes). D'autres facteurs restent plus discutés comme le délai entre les 2 premières poussées ou le nombre de poussées (Rovaris 2006, Eriksson 2003).

Un petit groupe de patients (15%) évolue d'emblée de façon progressive. Une paraparésie spastique, un syndrome cérébelleux et plus rarement une hémiparésie constituent les principaux symptômes. Ces formes, dites progressives primaires (SEP PP), sont de début plus tardif (autour de 40 ans), et touchent autant les hommes que

les femmes (certains auteurs rapportent une prédominance masculine) (Weinshenker 1989). Comparativement aux formes secondairement progressives, le handicap apparaît plus précocement dans l'évolution de la maladie (Confavreux 2000). Certains patients présentent des épisodes d'aggravation brutale du handicap, il s'agit alors de formes dites progressives avec poussées. Dans l'étude lyonnaise, aucune différence en terme d'évolution du handicap n'est montrée comparativement aux formes progressives sans poussées (Montalban 2005, Vukusic 2003, Confavreux 2000).

Quinze ans après les premiers symptômes de SEP, 20 % des patients n'ont aucune limitation, 50 à 60 % nécessitent une aide pour marcher et globalement 70% sont limités dans leurs activités quotidiennes. L'âge au début de la maladie reste le principal facteur de progression du handicap (plus le début de la maladie est précoce, plus les bornes de handicap sévère sont atteintes à un âge précoce). Le délai entre le début de la maladie et la nécessité d'une aide à la marche (score EDSS 6) est principalement influencé par la durée du début de la maladie (délai d'atteinte d'un score EDSS 4). L'évolution est constante d'un score EDSS 4 à 6 quelle que soit la forme de SEP, rémittente ou progressive : atteint un certain handicap (score EDSS 4), la maladie semble progresser indépendamment des autres variables, telle une maladie neurodégénérative irréversible (Confavreux 2000, Confavreux 2003).



Courbes de Kaplan-Meier estimant le délai entre le début de la maladie et le score de handicap EDSS 4 (a) et du score EDSS 4 au score 6 (b). Evolution identique quelle

que soit la forme clinique de la maladie (rémittente ou progressive primaire) d'un score 4 à 6. (Confavreux 2000)

II. FIBRES OPTIQUES :

1. ORGANISATION DES FIBRES VISUELLES ET DU NERF OPTIQUE :

Le nerf optique est composé d'environ 1,2 millions d'axones de cellules ganglionnaires rétiniennes (Kupfer 1967, Potts 1972). Durant son trajet, il est divisé en quatre sections : intraoculaire, intraorbitaire, intracanaulaire et intracrânien. Les cellules ganglionnaires sont principalement de deux types : M (grandes) et P (petites). Les M se projettent sur la voie magnocellulaire et les P sur la voie parvocellulaires. La voie parvocellulaire est responsable des hautes résolutions spatiales et de la vision des couleurs. La seconde voie, magnocellulaire, conduit les informations de basse résolution spatiale et les mouvements. Les cellules ganglionnaires de type M sont en conséquence plus nombreuses dans la rétine périphérique et les cellules de type P dans la rétine centrale. Les axones des deux voies se projettent sur des parties spécifiques du noyau géniculé latéral (Merigan 1993, Kaplan 1986).

Les corps cellulaires des cellules ganglionnaires sont situés dans la rétine neurosensorielle. Les axones gagnent la surface de la rétine et constituent la couche la plus interne appelée couche rétinienne des fibres optiques ou RNFL (retinal nerve fiber layer). Dans la rétine, les axones ont un trajet arciforme et convergent principalement vers les pôles supérieurs et inférieurs de la papille. Ils sont visibles au fond d'œil sous la forme de striations radiaires. Après avoir traversé la sclérotique de l'œil par la lame criblée, les axones sont myélinisés par les oligodendrocytes (Hernandez 1986). C'est le début de la portion intra-orbitaire du nerf optique. L'absence de myélinisation des

axones ganglionnaires dans leur trajet intra-oculaire en fait un modèle électif d'étude de la dégénérescence axonale.

2. TECHNIQUES D'ETUDE DES FIBRES OPTIQUES :

L'étude du nerf optique débute par l'examen direct à l'ophtalmoscope des fibres rétiniennes, avec appréciation de la pâleur et de l'atrophie optique. Dès 1974, Frisen décrit un changement qualitatif des fibres optiques rétiniennes chez des patients atteints de SEP et suggère une relation entre l'acuité visuelle et la quantité de neurones survivants dans le quadrant temporal de la tête du nerf optique (Frisen 1974). Même dans des mains expertes, la détection d'un déficit en fibres optiques rétiniennes nécessite une perte de plus de 50 % de fibres (Quigley 1982). Dans les névrites optiques, l'atteinte du nerf optique est rétro-bulbaire, en arrière de la lame criblée dans 2/3 des cas. L'apparition progressive d'une perte en fibres optiques et d'un amincissement de la macula peut être la conséquence d'une dégénérescence rétrograde (Hickman 2004). Cette hypothèse est renforcée par l'observation de la rétine après section du nerf optique chez des primates. Chez ces animaux, est observée une perte en cellules ganglionnaires rétiniennes, secondaire à une axonopathie rétrograde (Quigley 1977).

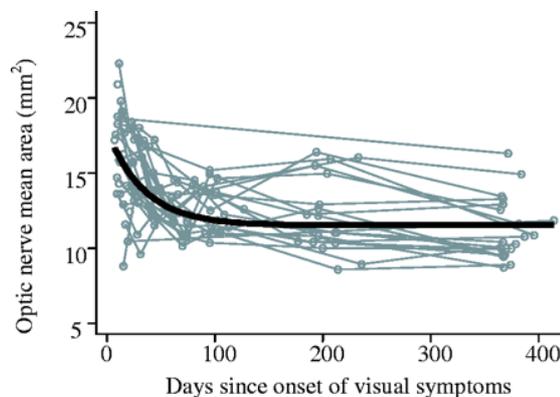
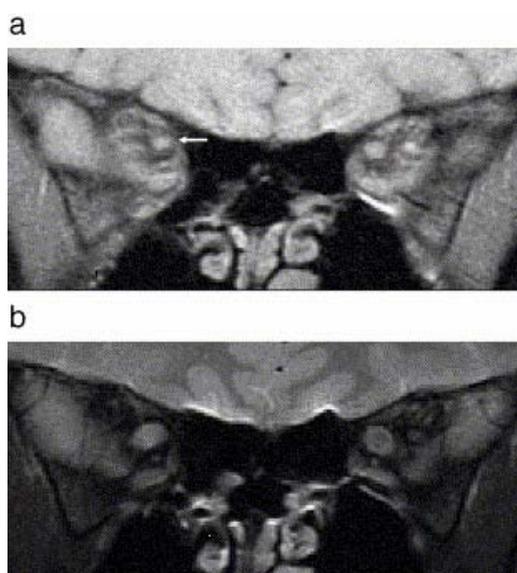
Lors de l'examen clinique, la sensibilité au contraste en vision monoculaire reste le marqueur le plus sensible d'atteinte des nerfs optiques. Ces anomalies prédisent les changements physiopathologiques de la même façon que les potentiels évoqués visuels (Baier 2005).

Pendant et après un épisode de névrite optique, des anomalies du champ visuel et des potentiels évoqués visuels sont observés. L'atteinte du champ visuel est le plus souvent diffuse, sa topographie monoculaire, homolatérale à la lésion n'est pas

prédictive du devenir visuel. Au niveau des potentiels évoqués, il existe un allongement de la latence (retard de 35 ms en moyenne) et une réduction d'amplitude de l'onde P100 (moins marquée que dans les neuropathies optiques ischémiques) (Halliday 1973). A distance, l'allongement de la latence de l'onde P100 tend à diminuer voire à se normaliser chez 19 % des patients (Matthews 1979).

L'IRM, en coupes fines coronales, retrouve une atrophie de 30% du nerf optique un an après un épisode unilatéral de névrite optique. Les patients sélectionnés gardent une baisse d'acuité visuelle après leur épisode de névrite optique (Trip 2006, Hickman 2004).

Les données de l'examen ophtalmologique peuvent être influencées par de nombreux paramètres (fluctuations d'attention et de coopération, variations de température) et sont de reproductibilité limitée. Les moyens d'examens plus objectifs, potentiels évoqués visuels et IRM, permettent difficilement de différencier la composition des tissus (axone, myéline).



Atrophie du nerf optique droit en IRM un an après un épisode de névrite optique droite (a). Persistance d'un hypersignal T2 du nerf optique droit dans son segment

intraconalulaire (b). Surface du nerf optique en fonction du temps après un épisode de névrite optique (c). (Trip 2006, Hickman 2004)

3. LA TOMOGRAPHIE A COHERENCE OPTIQUE (OCT)

a. *Technique de la tomographie par cohérence optique :*

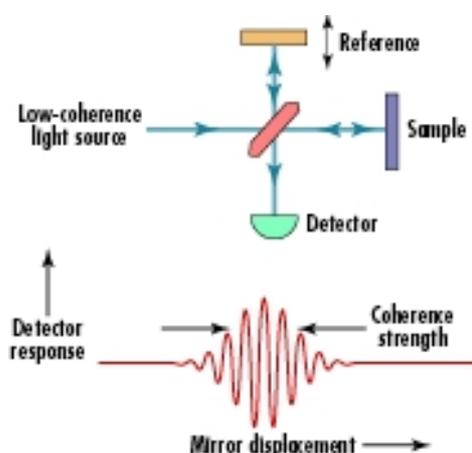
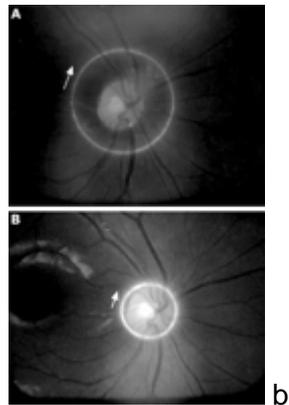
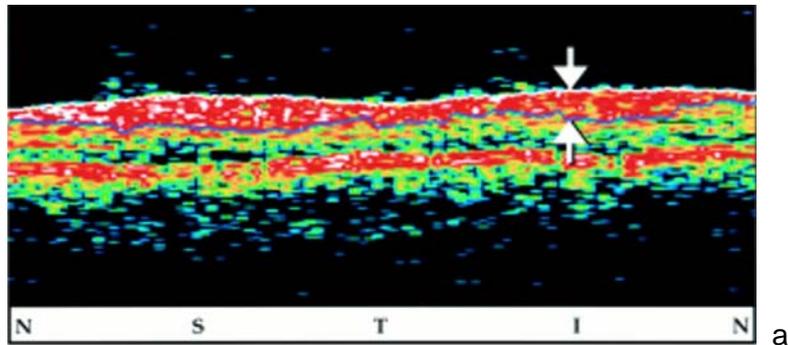


Schéma de fonctionnement de l'OCT :

Production par une diode d'un faisceau. Après réflexion sur la rétine, le faisceau est comparé à un faisceau de référence réfléchi par un miroir. La comparaison des deux faisceaux permet de mesurer la profondeur et l'intensité des différentes couches de tissus. (Rollins 2002)

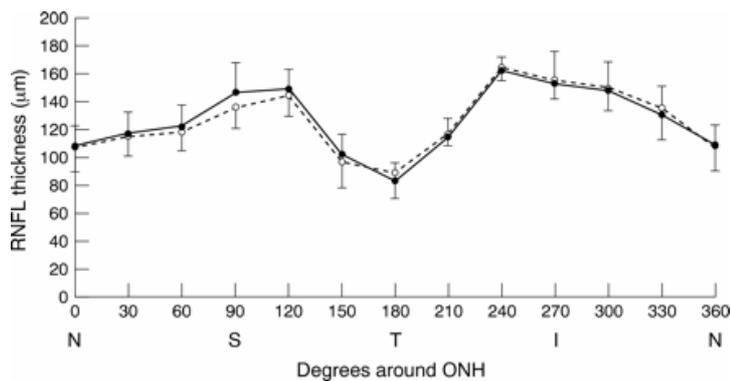
Proche de l'échographie par ultra-sons, la tomographie par cohérence optique (OCT) est un procédé qui permet de reconstituer des coupes transversales de la rétine en analysant les reflets lumineux renvoyés par celle-ci. Une diode électroluminescente produit un faisceau voisin de l'infra-rouge d'une longueur d'onde de 820 nm. Ce faisceau est projeté sur la rétine et les ondes lumineuses renvoyées par le tissu sont analysées dans l'interféromètre de Michelson. Une partie du faisceau produit par la diode est envoyée vers un miroir de

référence de distance variable. Un algorithme identifie les pics de variation de réflectivité des coupes. Ces pics délimitent les différentes couches de tissus dont la couche des fibres nerveuses rétiniennes (Huang 1991). En conditions optimales, l'OCT quantifie l'épaisseur de la couche des fibres optiques avec une résolution de 8 à 10 μm (Jeoung 2005, Frohman 2006).



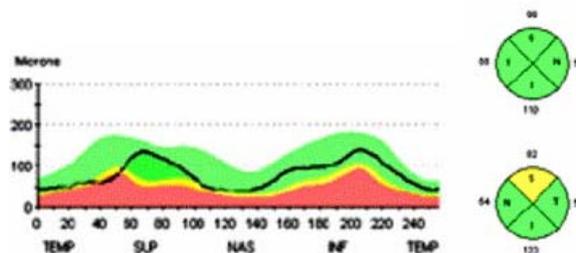
a. Image en coupe de la rétine péripapillaire, en OCT. En rouge, délimitée par les flèches, la couche des fibres optiques.

b. Mesure en OCT : prise de repère péripapillaire. (Frohman 2006)

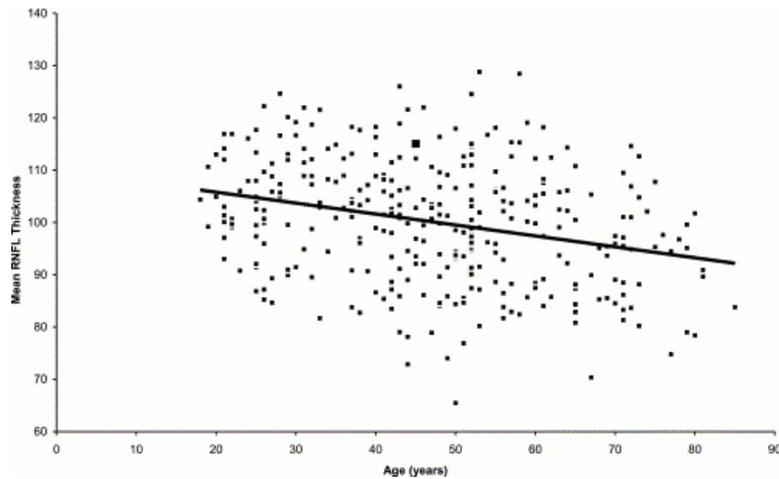


Épaisseur de la couche rétinienne des fibres optiques (RNFL) en μm , aspect en double bosse : épaisseur plus importante dans les quadrants supérieur et en inférieur. (Jones 20001)

Le protocole utilisé le plus fréquemment est le « Fast RNFL ». qui réalise 3 balayages successifs d'un cercle de 3,46 mm de diamètre centré sur la papille du nerf optique (256 points mesurés) en 1,92 secondes. Les résultats sont représentés par un diagramme. L'ordonnée correspond à l'épaisseur des fibres optiques et l'abscisse à la position en degrés du cercle autour de la papille. Le pôle temporel de la papille est à 0° , le pôle supérieur à 90° , le pôle nasal à 180° et le pôle inférieur à 270° . L'aspect normal du diagramme est une « double bosse ». Les fibres optiques afférentes, plus nombreuses en supérieur et en inférieur, convergent vers la papille. Le vieillissement entraîne une perte de 0,17 % de fibres par an, équivalant approximativement à un amincissement de $2 \mu\text{m}$ tous les 10 ans. L'épaisseur de la RNFL est de $104 \mu\text{m} \pm 10$ entre 18 et 39 ans, de $100 \mu\text{m} \pm 12$ entre 40 et 59 ans et de $96 \mu\text{m} \pm 10$ entre 60 et 70 ans (Budenz 2007). Les résultats sont comparés à une base normative pour l'âge, représentée par un code couleur. Le blanc correspond aux valeurs de la RNFL les plus élevées retrouvées chez 5% des sujets contrôles de la même tranche d'âge, le vert de 90% des contrôles, le jaune de 4% des contrôles et le rouge de 1% des contrôles. D'autres facteurs interviennent dans l'épaisseur de la couche des fibres optiques, en particulier la longueur du globe oculaire (plus élevée chez les myopes forts), ce qui entraîne une grande variabilité interindividuelle (Frohman 2006, Budenz 2007).



Épaisseur de la RNFL en OCT d'un patient atteint de glaucome (en vert, valeur normative). A droite, valeur moyenne de la RNFL dans chacun des 4 quadrants péripapillaires. (Frohman 2006)



Corrélation entre l'épaisseur de la RNFL mesurée en OCT et l'âge sur 328 sujets contrôles. (Budenz 2007)

b. OCT et SEP :

La première étude en OCT de patients atteints de SEP est réalisée par Parisi en 1999 (OCT de première génération). Les patients, après un épisode de névrite optique présentent une réduction d'épaisseur moyenne de la RNFL de 46 % du côté atteint, alors qu'il existait une bonne récupération visuelle. De plus, une réduction de 28% est observée dans l'œil controlatéral. (Parisi 1999)

En 2005, Trip étudie 25 patients un an ou plus après un épisode de névrite optique avec récupération incomplète de la fonction visuelle (11 patients atteints de SEP et 14 patients avec un syndrome clinique isolé). La diminution d'épaisseur de la RNFL (perte de 33% dans l'œil ayant présenté une névrite optique) est corrélée à la baisse d'acuité visuelle, aux anomalies de vision des couleurs, au champ visuel et à la réduction d'amplitude de l'onde P100 des potentiels évoqués visuels (absence de corrélation avec la latence de l'onde P100). Parallèlement, une réduction de la surface du nerf optique de 30% est mise en évidence en IRM. (Trip 2006)

Costello quantifie de façon prospective la perte axonale rétinienne après un épisode de névrite optique. Les patients présentant une récupération visuelle incomplète ont un amincissement plus marqué de la RNFL. Une épaisseur de la RNFL inférieure à 75 μm , entre 3 et 6 mois après l'épisode de névrite optique, prédit une mauvaise récupération visuelle. (Costello 2006)

Fisher étudie 90 patients atteints de SEP de toutes formes cliniques confondues. Il compare les yeux avec antécédent clinique de névrite optique et les yeux sans antécédent de névrite optique. Par rapport à un groupe témoin, l'épaisseur de la RNFL est diminuée chez l'ensemble des patients atteints de SEP et plus particulièrement dans les yeux avec antécédent de névrite optique. De plus, l'épaisseur de la RNFL est réduite chez les patients au handicap élevé. (Fisher 2006, Frohman 2006)

L'essentiel des études analysant la réduction de l'épaisseur de la RNFL dans la SEP à l'aide de l'OCT, porte sur des patients ayant présenté au moins un épisode de névrite optique.

Ce projet de recherche étudie la perte axonale par l'analyse en OCT de l'épaisseur de la couche rétinienne des fibres optiques chez patients atteints de SEP cliniquement définie, mais sans antécédent clinique de névrite optique. Les deux objectifs principaux sont les suivants:

- mise en évidence d'une perte axonale rétinienne en dehors de tout événement démyélinisant clinique du nerf optique,
- étude des facteurs cliniques influençant cette perte dans le but de mieux comprendre les mécanismes de la dégénérescence axonale.

III. MATERIELS ET METHODES :

1. PATIENTS :

a : Les critères d'inclusion:

i. Patients atteints de sclérose en plaques :

- Sclérose en plaques cliniquement définie selon les critères de McDonald révisés des trois formes cliniques différentes :
 - Patients atteints de SEP de forme rémittente (SEP R) : au moins deux épisodes déficitaires dans au moins deux localisations différentes du système nerveux central : dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace.
 - Patients atteints de SEP de forme secondairement progressive (SEP SP) : évolution progressive du déficit après une période rémittente.
 - Patients atteints de SEP de forme progressive primaire (SEP PP) : évolution d'emblée progressive de la maladie depuis plus d'un an, avec des possibles plateaux.
- hospitalisation ou consultation dans le service de neurologie ou en ophtalmologie à la fondation Rothschild entre le 01 novembre 2006 et le 01 mars 2007.
- Consentement éclairé des patients

ii. Témoins

- Consentement éclairé des patients

b : Les critères d'exclusions:

i. Patients atteints de SEP :

- Antécédent de névrite optique anamnestique:
 - Absence de notion de baisse d'acuité visuelle unilatérale de plus de 24 heures à l'interrogatoire.
 - Antécédent de névrite optique rapporté dans le dossier clinique.

ii. Patients et témoins

- Myopie >7 dioptries
- Pression intraoculaire supérieure à 20
- Amblyopie
- Toute anomalie rétinienne et / ou du nerf optique (drusen, dysversion)

iii. Témoins

- Antécédent de pathologie neurologique ou ophtalmologique connue

2. METHODES :

a : Examen ophtalmologique :

- Acuité visuelle : ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

Capacité de discrimination des détails fins en haut contraste, testée œil par œil avec une correction optique adaptée, en vision de loin (4 mètres). La technique du LogMar permet de convertir le résultat sous forme linéaire.

- Equivalent sphérique : réfractométrie automatique.

- Fond d'œil : coloration des papilles.

Examen du pôle postérieur de l'œil à l'aide d'un ophtalmoscope direct œil par œil. La présence d'un œdème papillaire et la coloration des papilles sont recherchés (0 : coloration normale des papilles, 1 : pâleur papillaire unilatérale ; 2 : pâleur papillaire bilatérale).

- Déficit pupillaire afférent relatif :

Observation de la contraction pupillaire lors de l'éclairement alterné de chaque œil au rythme d'une seconde par œil en condition scotopique. En cas de neuropathie optique unilatérale ou asymétrique, l'éclairement de l'œil sain entraîne une contraction symétrique des deux pupilles et l'éclairement de

l'œil pathologique provoque une dilatation des deux pupilles.
La dilatation pupillaire signe une asymétrie du signal afférent.
C'est le signe de Marcus Gunn.

- Sensibilité au contraste: échelle de Sloan

Mesure de la résolution spatiale lors des variations de contraste à un mètre. Le résultat est le nombre de groupes de trois lettres lus par le patient dans trois échelles de contrastes différents (100% ; 2,5% et 1,25 %).

- Perception des couleurs : Farnsworth-Munsell 15 D

Arrangement de quinze disques de couleurs désaturées dans l'ordre de couleurs similaires à partir d'un disque de référence. Cotation du nombre d'erreurs traversantes.

- Champs visuel : périmétrie automatisée monoculaire
« Humphey 24-2, Sita-standard »

Stimuli lumineux présentés par un ordinateur dans les 24 degrés centraux de chaque œil. Le patient fixe un point central et a pour consigne d'appuyer sur une targette lorsqu'il perçoit un point lumineux. La déviation moyenne (MD) donne un équivalent numérique pour l'âge de la dépression généralisée du champ visuel.

b : Tomographie par cohérence optique (OCT), protocole « fast RNFL Thickness »

- Epaisseur moyenne de la couche des fibres optiques péripapillaires (RNFL).
- Epaisseur de la couche des fibres optiques dans chacun des 4 quadrants de la papille (nasal, supérieur, temporal et inférieur).

c : Statistiques:

L'épaisseur moyenne de la RNFL et l'épaisseur dans chacun des 4 quadrants sont analysées œil par œil pour chacun des patients et des témoins.

La différence d'épaisseur moyenne de la RNFL entre les deux yeux est comparée par le test apparié de Student. Nous utilisons une ANOVA afin d'analyser les épaisseurs de la RNFL du groupe témoin et des groupes de patients (SEP R, SEP SP et SEP PP).

La recherche de corrélations entre les mesures OCT (moyenne des valeurs d'épaisseur de la RNFL des 2 yeux), les données de l'évolution neurologique (âge, score EDSS, durée d'évolution de la maladie) et de l'examen ophtalmologique (acuité visuelle, perception des couleurs, sensibilité aux contrastes, champs visuel) utilise le test non paramétrique de Pearson après ajustement sur l'âge.

Nous comparons la pente de régression « âge – épaisseur de la RNFL » des patients atteints de SEP à l'histogramme des régressions de l'ensemble des sujets (patients et témoins).

IV. RESULTATS

1. EVOLUTION NEUROLOGIQUE

a. Patients atteints de SEP :

Cinquante huit patients, atteints de sclérose en plaques cliniquement définie mais sans antécédent clinique de névrite optique, ont été inclus dans cette étude : 24 patients atteints de SEP de forme rémittente (SEP R) et 34 de forme progressive (SEP P) dont 10 de forme secondairement progressive (SEP SP) et 24 de forme progressive primaire (SEP PP). Ces patients ont été comparés à 32 sujets témoins, indemnes d'antécédents neurologiques et / ou ophtalmologiques.

Les caractéristiques des différents groupes (SEP R, SEP SP, SEP PP, SEP P) sont présentées dans le tableau 1.

Les groupes de patients atteints de SEP et le groupe des témoins sont appariés en âge et en sexe ($p= 0,098$; $p=0,904$).

	Age moy \pm ds	Sexe % de femmes	Durée d'évolution de la maladie	Durée de l'évolution progressive	Score EDSS mov \pm ds
SEP (R, SP, PP) (n=58)	43,8 \pm 11,7	0,50	7,8 \pm 7,0		4,4 \pm 2,1
SEP R (n=24)	40,0 \pm 11,9	0,63	5,3 \pm 6,9		2,6 \pm 1,7
SEP P (n=34) :	46,5 \pm 10,9	0,41	9,7 \pm 1	6,0 \pm 5,3	5,4 \pm 1,4
- SEP SP (n=10)	41,5 \pm 5,4	0,50	14,6 \pm 7,6	3,9 \pm 1,6	6,4 \pm 0,8
- SEP PP (n=24)	48,5 \pm 11,9	0,37	7,6 \pm 5,5	7,6 \pm 5,4	5,1 \pm 1,5
Témoins (n=32)	40,2 \pm 14,2	0,48			

Tableau 1 : Description (moyenne \pm écart type) des témoins et de l'ensemble des patients atteints de SEP (SEP), ainsi que des différentes formes de SEP : forme rémittente (SEP R), secondairement progressive (SEP SP) et progressive primaire (SEP PP). Les formes progressives de SEP sont regroupées sous le terme SEP progressives (SEP P). (n= nombre de sujets)

2. EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

L'acuité visuelle moyenne, avec correction optique adaptée, des patients atteints de SEP dans notre cohorte reste dans les limites de la normale. Elle est supérieure à 0,9 unités décimales (0,04 unités du Log Mar). Il n'existe pas de différence significative d'acuité visuelle et de perception des couleurs entre les patients atteints de SEP R et de SEP P (SEP SP et SEP PP).

La sensibilité au contraste est diminuée chez les patients atteints de SEP. Dans les 2 tests (2,5% et 1,25%), la sensibilité au contraste est significativement différente chez les patients atteints de SEP P comparée aux patients atteints de SEP R (figure 1).

Les patients atteints de SEP SP ont une diminution significative de la déviation moyenne du champ visuel par rapport aux SEP R (tableau 2).

moy \pm ds	Acuité visuelle	Couleur	Contrastes (Sloan 2,5%)	Contrastes (Sloan 1,25%)	Champ visuel
SEP (R, SP, PP)	0,01 \pm 0,04	2,71 \pm 2,34	0,44 \pm 0,15	0,53 \pm 0,19	-2,56 \pm 1,96
SEP R	0,01 \pm 0,04	2,71 \pm 2,34	0,44 \pm 0,15	0,53 \pm 0,19	-2,56 \pm 1,96
SEP P :	0,06 \pm 0,13 <i>p=0,241</i>	3,68 \pm 2,41 <i>P=0,018</i>	0,65 \pm 0,23 \blacklozenge <i>p<0,001</i>	0,65 \pm 0,23 \blacklozenge <i>p=0,134</i>	-3,82 \pm 4,3 <i>p=0,352</i>
-SEP SP	0,06 \pm 0,09 <i>p=0,360</i>	4,15 \pm 2,42 <i>p=0,073</i>	0,59 \pm 0,23 <i>p=0,056</i>	0,68 \pm 0,23 <i>p=0,115</i>	-5,38 \pm 2,99 \blacklozenge <i>p=0,013</i>
-SEP PP	0,06 \pm 0,15 <i>p=0,305</i>	3,48 \pm 2,44 <i>p=0,038</i>	0,55 \pm 0,20 \blacklozenge <i>p=0,022</i>	0,65 \pm 0,23 \blacklozenge <i>p=0,270</i>	-3,17 \pm 4,63 <i>p=0,902</i>

Tableau 2 : Données de l'examen ophtalmologique des patients atteints de SEP

\blacklozenge : différence significative comparée aux patients atteints de SEP R ($p<0,05$)

p : comparaison de moyennes par rapport aux patients atteints de SEP R

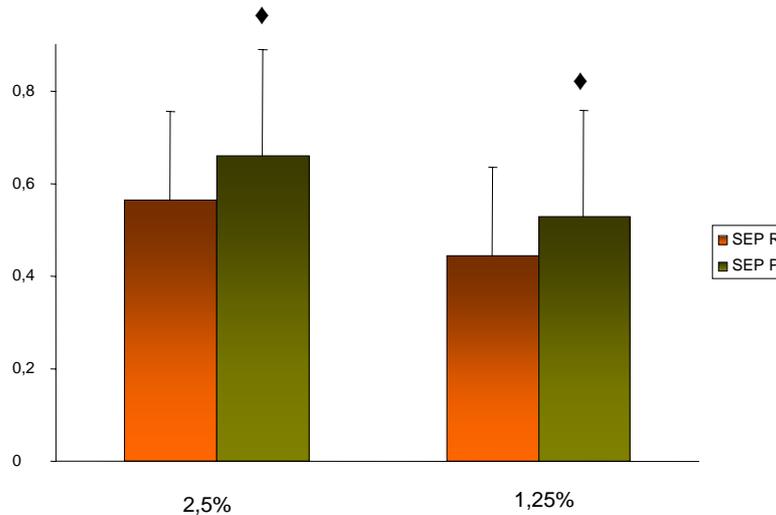


Figure 1 : Sensibilité au contraste 2,5% et 1,25% des patients atteints de SEP R et SEP P (Echelle Log Mar).

\blacklozenge : différence significative entre les patients atteints de SEP R et de SEP P ($p<0,05$)

3. CORRELATIONS DE L'ÉPAISSEUR DES FIBRES OPTIQUES ET DE L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

Dans notre étude, l'acuité visuelle n'est pas significativement corrélée à l'épaisseur de la RNFL moyenne. La perception des couleurs, la sensibilité au contraste et la déviation moyenne du champ visuel sont inversement corrélées à l'épaisseur moyenne de la RNFL ainsi qu'à l'épaisseur de la RNFL dans les quadrants supérieur et inférieur. (tableau 3 ; figures 2, 3 et 4)

Nous avons mis en évidence une relation entre la pâleur papillaire, examinée à l'aide d'un ophtalmoscope, et l'épaisseur de la RNFL moyenne ($p < 0,0001$) et de chacun des quatre quadrants (temporal : $p = 0,016$; supérieur : $p < 0,0001$; nasal : $p = 0,001$; inférieur : $p < 0,0001$). (figure 5)

Aucun des 58 patients atteints de SEP ne présentaient de déficit pupillaire afférent relatif, recherché par un examinateur entraîné.

OCT	Acuité visuelle	Couleur	Pâleur papillaire	Contrastes (Sloan 2,5%)	Contrastes (Sloan 1,25%)	Champ visuel
RNFL moyen	R= -0,232 p= 0,079	R= -0,470 p<0,001 *	p<0,0001 *	R= -0,432 p<0,001 *	R= -0,372 p= 0,004 *	R= 0,341 p= 0,009 *
RNFL temporal	R= -0,259 p= 0,049 *	R= -0,158 p= 0,237	p= 0,016 *	R= -0,262 p= 0,046 *	R= -0,154 p= 0,248	R= 0,154 p= 0,247
RNFL supérieur	R= -0,269 p= 0,040 *	R= -0,410 p= 0,001 *	p<0,0001 *	R= -0,413 p= 0,001 *	R= -0,378 p= 0,003 *	R= 0,303 p= 0,021 *
RNFL nasal	R= -0,076 p= 0,569	R= -0,349 p= 0,007 *	p= 0,001 *	R= -0,297 p= 0,024 *	R= -0,266 p= 0,044 *	R= 0,138 p= 0,303
RNFL inférieur	R= -0,116 p= 0,385	R= -0,474 p<0,0001 *	p<0,0001 *	R= -0,316 p= 0,015 *	R= -0,298 p= 0,023 *	R= 0,411 p= 0,001 *

Tableau 3: Corrélations des données de l'examen ophtalmologique et de l'épaisseur de la couche des fibres optiques (RNFL) moyenne et dans les 4 quadrants (temporal, supérieur, nasal et inférieur).
(R : coefficient de corrélation ; * : p<0,05).

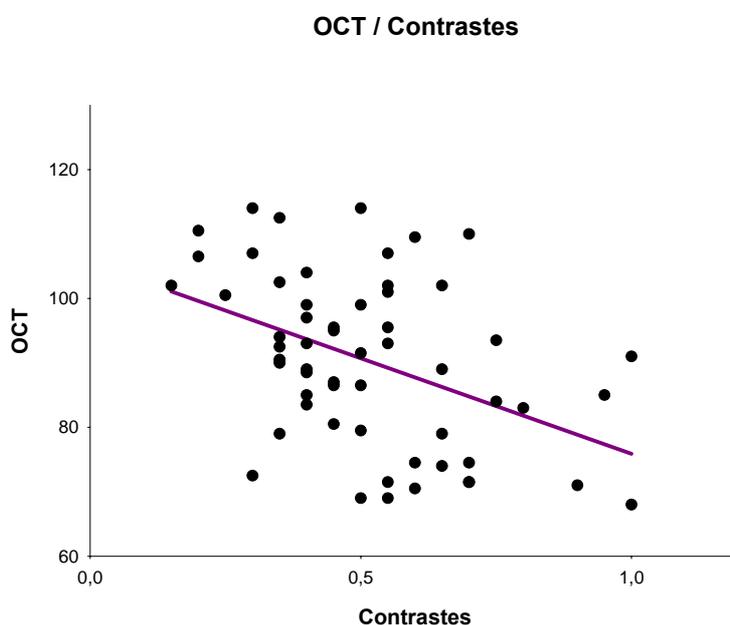


Figure 2 : Corrélacion sensibilité au contraste (échelle de Sloan) et épaisseur de la couche des fibres optiques en OCT (μm) des patients atteints de SEP.

OCT / Champs visuel

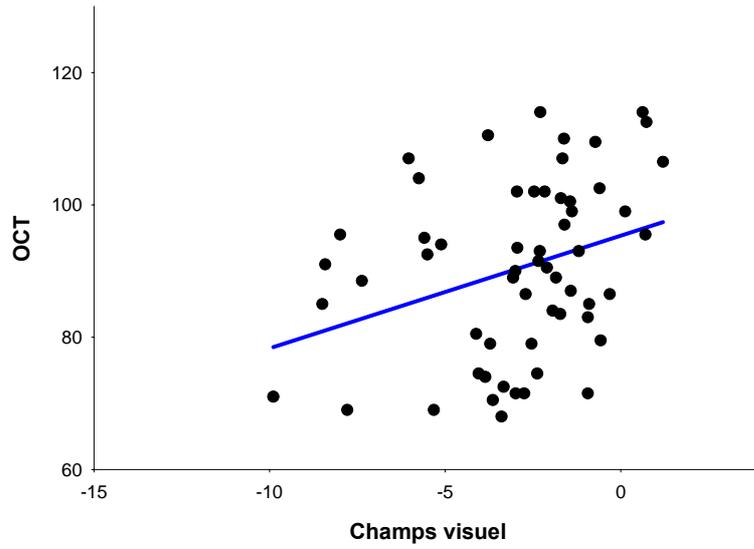


Figure
des fibres optiques en OCT (μm) des patients atteints de SEP.

couche

OCT / Couleurs

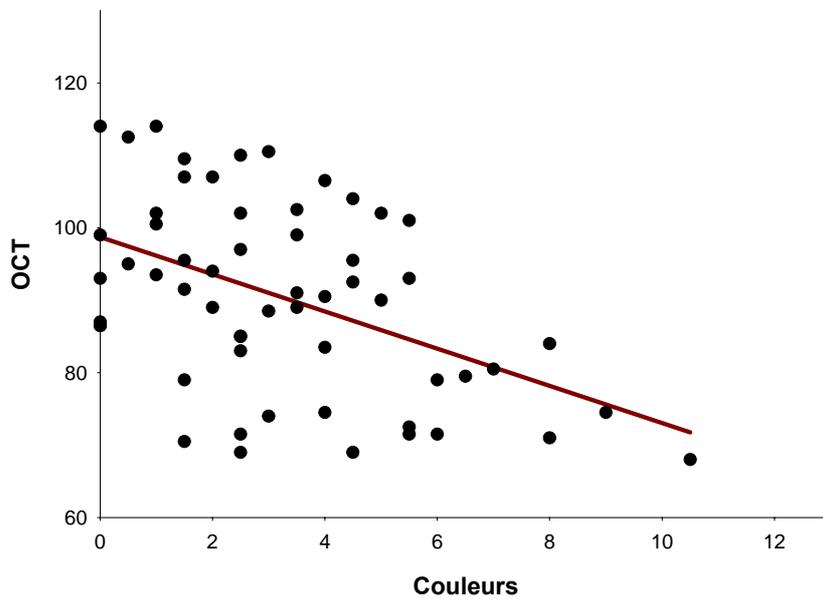


Figure
de la

aisseur

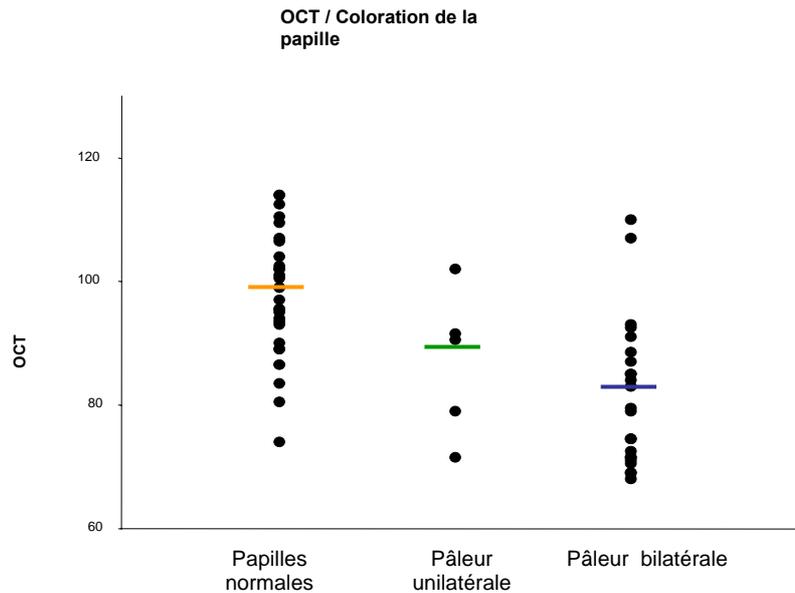


Figure 5 : Epaisseur de la RNFL et coloration de la papille
 Epaisseur moyenne de la RNFL des patients ayant des papilles de coloration normale (orange), des patients ayant une pâleur unilatérale (vert) et des patients ayant pâleur papillaire bilatérale (bleu).

4. COMPARAISON DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP ET DES TEMOINS

Dans notre étude, la différence d'épaisseur de la RNFL entre l'œil droit et l'œil gauche chez chacun des sujets testés, patients atteints de SEP (différence moyenne d'épaisseur : $1,08 \mu\text{m} \pm 8,3$; $p=0,96$) et témoins (différence moyenne d'épaisseur : $0,70\mu\text{m} \pm 4,1$; $p=0,23$), n'est pas significativement différente. (tableau 4)

Du fait de l'absence de différence d'épaisseur de la RNFL entre les deux yeux, nous avons considéré que la valeur moyenne de l'œil droit et de l'œil gauche était un bon reflet de l'épaisseur de la RNFL pour chaque sujet.

	RNFL moyenne œil droit	RNFL moyenne œil gauche
SEP (R,PP,SP)	90,3 ± 14,1	90,3 ± 14,6
SEP R	94,2 ± 13,9	93,3 ± 13,2
SEP P :	87,6 ± 13,8	86,7 ± 12,8
- SEP SP	85,0 ± 16,3	84,6 ± 11,7
- SEP PP	88,7 ± 12,9	87,6 ± 13,4
Témoins	101,9 ± 9,4	102,3 ± 9,4

Tableau 4 : Epaisseur moyenne de la RNFL dans l'œil droit et l'œil gauche.

Les patients atteints de SEP ont une diminution significative de l'épaisseur moyenne de la RNFL par rapport aux témoins. Cette diminution d'épaisseur est présente dans toutes les formes cliniques de SEP.

Il existe également une différence significative de l'épaisseur moyenne de la RNFL dans les formes progressives de SEP (SEP P) comparativement aux formes rémittentes (SEP R). (tableau 5, figure 6)

	RNFL moyen	RNFL temporal	RNFL supérieur	RNFL nasal	RNFL inférieur
<i>SEP</i> (R,PP,SP)	90,3 ± 13,2 * p<0,001	61,3 ± 15,2 * p<0,001	111,6 ± 18,9 * p<0,001	71,3 ± 16,9* p=0,003	117,1 ± 18,5 * p<0,001
SEP R	94,8 ± 12,9 * p=0,023	64,1 ± 16,6 * p=0,009	117,3 ± 19,8 p=0,358	75,8 ± 18,0 p=0,152	121,6 ± 16,5 * p=0,042
SEP P :	87,5 ± 12,6 *♦ p<0,001 p= 0,017	59,4 ± 14,1 * p<0,001 p=0,454	107,5 ± 17,4 *♦ p<0,001 p<0,01	68,2 ± 15,6 * p<0,001 p=0,565	113,9 ± 13,3 *♦ p<0,001 p=0,009
-SEP PP	88,1 ± 12,6 * p<0,001 p=0,074	60,6 ± 16,1 * p<0,001 p=0,459	108,1 ± 15,5 * p=0,022 p=0,100	67,9 ± 15,5 * p=0,005 p=0,110	116,1 ± 18,7 * p=0,004 p=0,279
-SEP SP	84,8 ± 12,9 * ♦ p<0,001 p=0,017	56,4 ± 7,5 * p=0,002 p=0,174	106 ± 16,5 * p<0,001 p=0,123	68,4 ± 16,8 * p=0,002 p=0,276	108,6 ± 20,7 * p<0,001 p=0,061
Témoins	102,3 ± 9,2	74,8 ± 13,5	122,6 ± 14,3	82,5 ± 15,4	130,5 ± 15,1

Tableau 5 : Résultats des données de l'OCT en μm des patients atteints de SEP et des témoins.

p : comparaison des moyennes par rapport aux témoins

* : différence significative par rapport au groupe témoin ($p < 0,05$).

p : comparaison de moyennes par rapport aux SEP R

♦ : différence significative par rapport aux patients atteints de SEP R ($p < 0,05$).

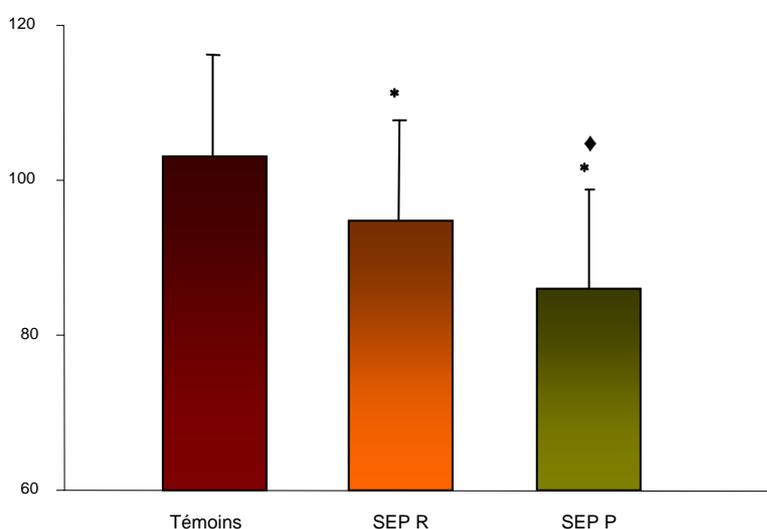


Figure 6 : Epaisseur de la couche des fibres optiques mesurée en OCT (μm) des patients atteints de SEP de formes rémittentes (SEP R), de formes progressives (SEP P) et des sujets contrôles (témoins).

5. CORRELATIONS DE L'ÉPAISSEUR DES FIBRES OPTIQUES ET DE L'ÉVOLUTION NEUROLOGIQUE

Nous avons mis en évidence une corrélation entre le handicap neurologique (score EDSS) et l'épaisseur moyenne de la RNFL. Lors de l'augmentation du handicap, l'épaisseur de la RNFL diminue (tableau 6, figure 7)).

Dans notre étude, la durée d'évolution de la maladie est corrélée significativement à l'épaisseur de la RNFL. Cette corrélation est plus marquée dans le secteur inférieur. Afin de différencier la phase progressive de la phase rémittente, nous avons étudié la durée de l'évolution de la phase progressive de la maladie (durée d'évolution totale de la maladie des SEP PP et durée d'évolution de la phase progressive des SEP SP). Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la durée de la phase progressive et l'épaisseur de la RNFL ($R=-0,192$; $p=0,293$) (tableau 7).

Dans le but de différencier les handicaps peu marqués des handicaps marqués, nous avons séparé les patients en 2 groupes, suivant la médiane d'EDSS de notre étude : un groupe dont les scores EDSS sont inférieurs à 4 et un groupe dont les scores EDSS sont supérieurs à 4. La durée d'évolution est significativement corrélée à l'épaisseur de la RNFL chez les patients avec un handicap marqué, $EDSS>4$ ($R= -0,385$; $p=0,0245$) alors qu'elle n'est pas corrélée chez les patients de faible handicap ($R= -0,0218$; $p=0,919$) (figure 8).

OCT	Age	EDSS	Durée d'évolution
RNFL moyen	R= -0,275 p= 0,037 *	R= -0,311 p= 0,018 *	R= -0,341 p= 0,009 *
RNFL temporal	R= -0,160 p= 0,231	R= -0,269 p= 0,043 *	R= -0,310 p= 0,018 *
RNFL supérieur	R= -0,262 p= 0,047 *	R= -0,331 p=0,011 *	R= -0,288 p= 0,028 *
RNFL nasal	R= -0,248 p= 0,060	R= -0,123 p= 0,357	R= -0,169 p= 0,206
RNFL inférieur	R= -0,154 p= 0,248	R= -0,238 p=0,072	R= -0,283 p= 0,031 *

Tableau 6: Corrélations entre l'évolution neurologique (âge des patients, score EDSS et durée d'évolution de la maladie) et l'épaisseur de la couche des fibres optiques (RNFL) moyenne et de chacun des 4 quadrants.
(R : coefficient de corrélation ; * : corrélation significative, p<0,05)

Tableau 7: Corrélations entre l'évolution neurologique et l'épaisseur de la RNFL des

RNFL moyen	Age	EDSS	Durée d'évolution de la maladie	Durée de l'évolution progressive
SEP	R= -0,275 p= 0,037 *	R= -0,311 p= 0,018 *	R= -0,341 p= 0,009 *	
SEP R	R= -0,344 p= 0,090	R= -0,191 p= 0,640	R= -0,245 p= 0,249	
SEP P	R= -0,533 p= 0,110	R= -0,191 p= 0,371	R= -0,286 p= 0,101	R=- 0,142 p=0,439
Témoins	R= -0,504 p=0,004 *			

patients atteints de SEP.

(R : coefficient de corrélation ; * : corrélation significative, p<0,05)

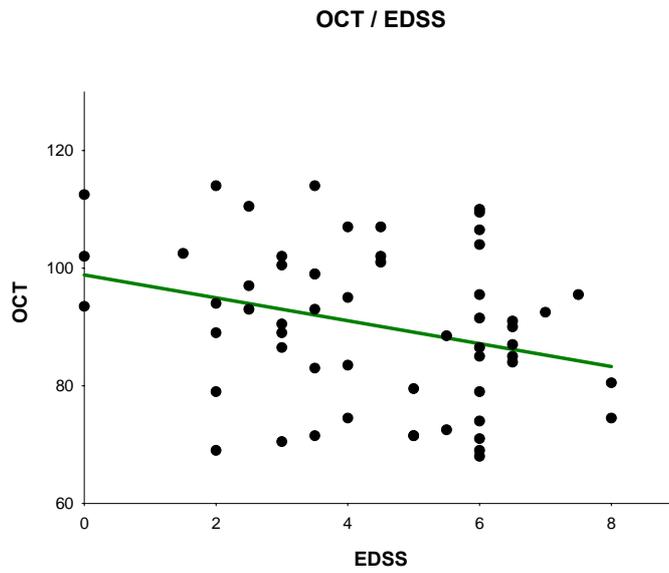


Figure 7 : Corrélation EDSS et épaisseur moyenne de la couche des fibres optiques en OCT des patients atteints de SEP.

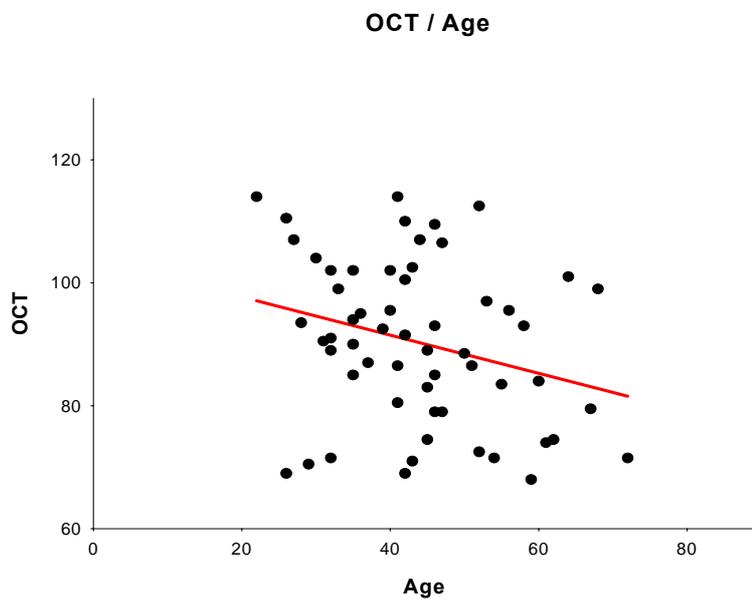


Figure 8 : Corrélation âge des patients atteints de SEP et épaisseur de la couche des fibres optiques en OCT.

L'épaisseur de la RNFL diminue significativement avec l'âge dans notre groupe témoin et dans notre groupe de patients atteints de SEP. (tableau 7, figure 8 et 9)

De façon surprenante, l'épaisseur de la RNFL diminue plus lentement lorsque l'âge augmente, dans le groupe de patients atteints de SEP, comparé à l'évolution normale d'épaisseur de la RNFL en fonction de l'âge (groupe témoin). (figure 10)

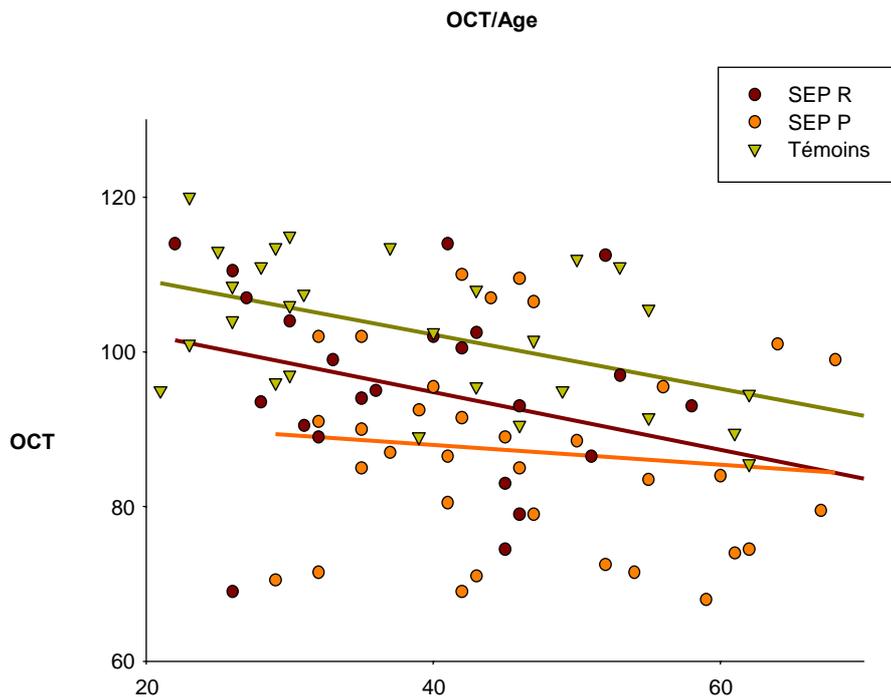


Figure 9 : Corrélation « âge-épaisseur de la RNFL » des patients atteints de SEP R, de SEP P et des témoins.

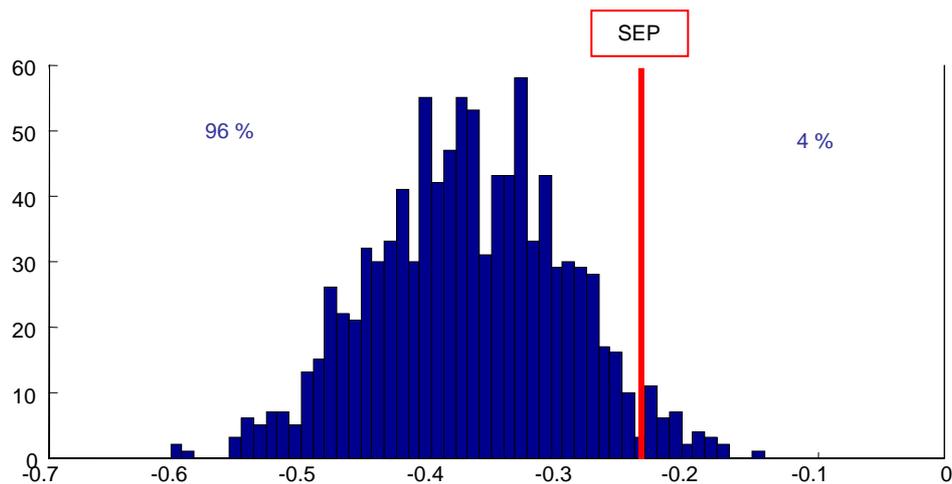


Figure 10 : Histogramme des régressions calculées à partir des 2 groupes (témoins et patients atteints de SEP). Comparaison de la pente de régression « âge-épaisseur de la RNFL » du groupe SEP (en rouge) à l'histogramme. Seuls 4 % des groupes montrent une pente de régression plus faible que celle des patients.

V. DISCUSSION :

Notre étude est une des premières à analyser en OCT des patients atteints de SEP en l'absence d'antécédent de névrite optique. Les patients sont comparés à un groupe contrôle : les patients atteints de SEP présentent, en dehors d'épisode clinique de névrite optique, des anomalies de la fonction visuelle prédominant sur la sensibilité au contraste. Ces anomalies de l'examen ophtalmologique, perception des couleurs, sensibilité des contrastes, champ visuel et présence d'une pâleur papillaire, sont corrélées à l'amincissement de la RNFL. Comparé au groupe témoin, le groupe des patients atteints de SEP ont une diminution d'épaisseur de la RNFL, mesurée en OCT. Cette diminution, plus marquée dans les formes progressives que dans les formes rémittentes, varie avec le handicap neurologique, avec l'âge et avec la durée d'évolution de la maladie.

Notre cohorte de patients, inclus suite à un passage à la fondation Rothschild entre le premier novembre 2006 et le premier mars 2007, présente un âge plus élevé et une prédominance masculine plus marquée comparée à la cohorte de l'étude lyonnaise. (Confavreux 2000). L'une des explications est la proportion importante de formes progressives primaires (41% dans notre étude contre 15% dans l'étude lyonnaise). Les SEP PP sont de début plus tardif et touchent plus d'hommes que la moyenne des patients atteints de SEP. Cette sélection est liée à l'exclusion des antécédents de névrite optique, les SEP PP présentent rarement des épisodes de névrite optique au cours de l'évolution de la maladie (autour de 1%).

L'ensemble des patients inclus dans cette étude ont consulté ou été hospitalisés dans le service de neurologie. Certains patients étaient hospitalisés pour l'administration ou le suivi

d'un traitement de fond et d'autres pour le traitement d'une poussée inflammatoire autre qu'une névrite optique. Les patients inclus dans notre étude ont possiblement des formes de SEP plus agressives, nécessitant des suivis en consultation et hospitalisation plus fréquents. De plus, l'administration de traitements de fond différents (immunosuppresseurs, immunomodulateurs ou anti-inflammatoires) pourrait également influencer l'épaisseur de la RNFL. Les formes cliniques de SEP peuvent être difficiles à authentifier. Le passage d'une forme rémittente en forme secondairement progressive est souvent un diagnostic rétrospectif de plusieurs années. L'apparition d'un handicap évolutif entre les poussées est insidieuse.

Anomalies de la fonction visuelle :

Dans notre étude, les patients atteints de SEP présentent des anomalies de la fonction visuelle. Les atteintes prédominent sur la sensibilité au contraste, la vision des couleurs et la déviation moyenne du champ visuel. Ces résultats correspondent aux données des différentes études de cohortes sur des patients atteints de SEP. Honan met en évidence une atteinte visuelle chez 73% des patients atteints de SEP en l'absence de névrite optique (Honan 1990). De même, Bauer retrouve une baisse d'acuité visuelle chez 72% des patients, une perception des couleurs diminuée chez 60% des patients et une pâleur papillaire chez 41% des patients (Bauer 1987). De plus, il existe une anomalie des potentiels évoqués visuels avec un allongement des latences chez 70% des patients atteints de SEP (Halliday 1993).

La sensibilité au contraste semble être l'anomalie ophtalmologique la plus constante chez nos patients. C'est également être l'examen le plus sensible pour détecter une atteinte démyélinisante du nerf optique (Trobe 1996, Beck 1992). La corrélation entre l'épaisseur de la RNFL et la sensibilité au contraste suggère que ces altérations de la fonction visuelle sont sous-tendues par une lésion anatomique.

Diminution de l'épaisseur de la RNFL des patients SEP en dehors d'un épisode de névrite optique :

Une diminution d'épaisseur de la RNFL est mise en évidence chez les patients atteints de SEP en dehors d'un épisode clinique de névrite optique. Cette diminution est plus marquée dans les formes progressives (progressive primaire et secondairement progressive) de la maladie.

Notre étude est la première à différencier les formes cliniques de SEP. La présence d'une perte axonale plus marquée dans les formes progressives comparées aux formes rémittentes semble cohérente. Les formes progressives de la maladie présentent un handicap plus sévère et une atrophie cérébrale plus marquée que les formes rémittentes (Dujmovic 2004).

Dans l'étude de Fisher, un amincissement de la RNFL est mis en évidence dans l'œil sain, après un épisode de névrite optique controlatéral. Cet amincissement est significativement différent des témoins (Fisher 2006). Contrairement aux études précédentes, l'un des intérêts de notre étude est d'exclure les antécédents de névrite optique. Le suivi et la comparaison des 2 yeux réduisent le biais d'un amincissement de la RNFL secondaire à un épisode démyélinisant à minima du nerf optique, certains épisodes de névrite optique pouvant passer inaperçus.

Cet amincissement de la RNFL ne peut pas être expliqué par une démyélinisation, les fibres optiques n'étant pas myélinisées autour de la papille optique. Il peut-être en rapport avec une altération du tissu de soutien ou à une perte en fibres optiques (Ogden 1983). Dans le glaucome, touchant principalement le tissu de soutien, l'examen du fond d'œil met en évidence une excavation de la papille. Après une névrite optique, l'aspect typique du nerf optique est une pâleur sans excavation marquée, le tissu de soutien semble donc peu impliqué dans cet amincissement et la dégénérescence des fibres optiques rétinienne pourrait en grande partie expliquer l'amincissement de la RNFL dans la SEP.

De plus, l'atteinte de la RNFL prédominante dans les secteurs supérieurs et inférieurs péripapillaires est surprenante. Un amincissement des mêmes secteurs est mis en évidence quelques mois après une névrite optique. Classiquement, le fond d'œil montre une pâleur plutôt temporaire, après un épisode de névrite optique. Le champ visuel retrouve une atteinte diffuse ou centrale mais ne met pas en évidence de déficit altitudinal. Dans le glaucome, la perte en fibres dans les quadrants supérieurs et inférieurs sont les paramètres les plus fiables de détection. Mais, contrairement à la névrite optique, la clinique rejoint l'OCT dans le glaucome : l'excavation progresse dans le sens d'un allongement vertical de la papille (Kaushik 2006, Jeoung 2005). L'une hypothèse explicative d'une atteinte des mêmes secteurs à l'OCT dans ces pathologies très différentes pourrait être une sensibilité plus grande des mesures dans les secteurs contenant un plus grand nombre de fibres.

Le mécanisme de la dégénérescence des fibres rétinienne dans ce cadre de SEP sans névrite optique clinique reste difficile à expliquer: Est-ce la conséquence d'épisodes démyélinisants infracliniques répétés ? Ou l'effet d'une dégénérescence axonale progressive, indépendante d'événement démyélinisant, telle une pathologie neurodégénérative ?

La présence d'un antécédent de névrite optique est un critère d'exclusion difficile. La douleur étant absente dans 10% des névrites optiques, les patients peuvent avoir présenté une sensation de gêne visuelle indolore hors de leur champ visuel central pour laquelle ils n'ont pas consulté (Lepore 1991). Ainsi un antécédent de névrite optique peu ou asymptomatique peut difficilement être éliminé. Cliniquement, l'absence de déficit pupillaire afférent relatif, marqueur de névrite optique unilatérale, limite l'inclusion de patients ayant un antécédent de névrite optique peu symptomatique unilatérale. De plus, l'absence de différence significative d'épaisseur entre les 2 yeux chez nos patients restreint les antécédents d'épisodes démyélinisants infracliniques asymétriques.

Après un épisode inflammatoire *a minima* ou indépendamment des mécanismes inflammatoires, des phénomènes de dégénérescence pourraient se mettre en place et évoluer pour leur propre compte. L'une des hypothèses est la prolifération de canaux sodiques membranaires entraînant un ralentissement de la conduction nerveuse par entrée massive d'ions sodium. Cet excès de sodium pourrait également déclencher des cascades intracellulaires médiées par le calcium (activation de protéases) et provoquer la dégénérescence axonale (Waxman 2004).

La diminution de l'épaisseur de la RNFL évolue :

Notre étude est la première à trouver une corrélation entre la perte axonale rétinienne et le handicap. Fisher montre une RNFL moins épaisse chez les patients de handicap élevé (EDSS>3) comparativement aux patients de faible handicap (EDSS<1,5). Son étude ne précise pas l'exclusion du score visuel dans l'évaluation du score EDSS. Des patients aux antécédents de névrite optique étant inclus dans l'étude de Fisher, il existe un biais lié au handicap visuel dans l'évaluation du handicap global. Les anomalies de la fonction visuelle sont corrélées à l'épaisseur de la RNFL. Un patient aux antécédents de névrite optique avec gêne visuelle persistante a un score EDSS influencé par le sous-score visuel ainsi qu'une diminution d'épaisseur de la RNFL.

Les études en imagerie cérébrale montrent une corrélation des différents marqueurs de perte axonale globale (atrophie encéphalique et médullaire, quantification des lésions hypointenses en T1 ou pic de NAA en spectrométrie) avec le handicap dans la SEP (Bjartmar 2000, Bagnato 2003, Bermel 2006). Dans notre étude, l'évolution de la perte axonale rétinienne avec le handicap évoque un lien possible entre dégénérescence axonale rétinienne et cérébrale. La perte axonale rétinienne, mesurée à l'OCT pourrait être le reflet de la perte axonale cérébrale. Afin de conforter cette hypothèse, une étude complémentaire pourrait comparer l'épaisseur de la RNFL avec les différents marqueurs de perte axonale cérébrale (mesure de l'atrophie, quantification des lésions hypointenses en T1 ou mesure du pic de NAA).

L'âge est l'un des principaux facteurs influençant l'épaisseur de la RNFL chez les sujets sains. La diminution normale de la RNFL est de l'ordre de 0,2 µm par an (Budenz 2007). L'âge est également un facteur de diminution de la RNFL chez les patients atteints de SEP. Contrairement à notre supposition, les patients n'ont pas une diminution d'épaisseur de la RNFL plus rapide que les témoins comme le laisserait penser l'ajout d'un facteur maladie au facteur âge. L'une des explications pourrait être l'effet seuil. La maladie provoque une atteinte marquée des fibres optiques, effaçant partiellement l'effet de l'âge. D'autres facteurs semblent donc interférer dans la relation « âge - épaisseur de la RNFL », comme la présence d'épisodes démyélinisants infracliniques. L'inclusion d'un plus grand nombre de patients serait nécessaire afin de mieux différencier la perte axonale liée à l'âge et celle liée à la maladie.

L'épaisseur de la RNFL varie également avec la durée d'évolution de la maladie dans les formes cliniques de SEP. Cette relation est plus marquée chez les patients présentant un handicap sévère (score EDSS>4). L'épaisseur de la RNFL semble donc diminuer de façon constante et progressive avec le temps chez les patients au handicap sévère. L'étude de Confavreux montre que une fois atteint un certain niveau de handicap, celui-ci évolue indépendamment de la forme clinique initiale de la maladie (Confavreux 2000). Cette évolution progressive évoque la mise en jeu de mécanismes de dégénérescence axonale évolutifs.

OCT : outil diagnostique dans les formes de SEP progressives primaires ?

Le diagnostic de SEP de forme progressive primaire reste difficile du fait de l'âge avancé des patients et de la possible normalité de l'IRM initialement. Les PEV, proposés dans les critères de Mac Donald, retrouvent un allongement des latences chez 80% des patients atteints de SEP PP (Dujmovic 2004). La présence d'une différence significative d'épaisseur des fibres optiques entre les patients atteints de SEP PP et les sujets témoins pourrait faire de l'OCT un outil d'aide diagnostique, au même titre que les PEV. Les mesures en OCT sont

indépendantes de la coopération du sujet. De plus, l'OCT est un outil d'utilisation facile et rapide (5 min pour les 2 yeux).

L'avenir de l'OCT :

L'avancée des techniques d'imageries du nerf optique, telle que la polarimétrie laser, utilisant les propriétés biréfringentes de microtubules, permet de s'affranchir des interactions dues au tissu de soutien. Les axones qui contiennent beaucoup de microtubules organisés de façon ordonnée, sont principalement détectés. Cette technique reste encore peu utilisée du fait d'une grande variabilité des données liée à la capacité biréfringente de la cornée.

L'évolution des techniques de l'OCT, avec le développement de l'OCT 4, limitera la variabilité et augmentera la précision pour une vitesse de capture beaucoup plus rapide. La précision sera, avec l'OCT 4, de 2 μ m contre 10 μ m actuellement avec l'OCT 3.

Conclusions

En dehors d'épisodes cliniques de névrite optique, les patients atteints de SEP présentent un amincissement de la RNFL, reflet de la perte axonale rétinienne. Cette perte est plus marquée dans les formes progressives de SEP comparées aux formes rémittentes. La sévérité de la perte axonale rétinienne est corrélée avec le handicap et avec la durée d'évolution de la maladie. Ces résultats confortent l'existence de mécanismes neurodégénératifs dans la SEP.

La mesure de l'épaisseur de la couche des fibres optiques en OCT peut apporter une aide diagnostique dans les SEP progressives primaires. L'OCT pourrait également, à travers la mesure de la perte axonale rétinienne, être un outil de suivi de la dégénérescence axonale cérébrale et d'évaluation des thérapeutiques neuroprotectrices. Des études ultérieures semblent nécessaires pour comparer la perte axonale rétinienne et l'atrophie cérébrale.

Bibliographie

- Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, Stone RD, et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain*. 2003;126:1782-9.
- Baier ML, Cutter GR, Rudick RA, Miller D, et al. Low-contrast letter acuity testing captures visual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;64:992-5.
- Bauer HJ. Multiple sclerosis in Europe. *J Neurol*. 1987;234:195-206.
- Beck RW, Trobe JD. The Optic Neuritis Treatment Trial. Putting the results in perspective. The Optic Neuritis Study Group. *J Neuroophthalmol*. 1995 ;15:131-5.
- Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5:158-70.
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, et al. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000;123:1174-83.
- Bjartmar C, Kidd G, Mork S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2000;48:893-901
- Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long-term remyelination after optic neuritis: A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain*. 2001;124:468-79.
- Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, et al. Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT. *Ophthalmology*. 2007 Jan 5
- Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129:527-37.
- Charcot M. Histology of sclerotic plaques. *Gazette Hopitaux*. 1868; 141:554-558.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1430-8.
- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. 2003;126:770-82.
- Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006 ;59:963-9.
- Dujmovic I, Mesaros S, Pekmezovic T, Levic Z, et al. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur J Neurol*. 2004;11:439-44.
- Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Jun;9:260-74

Evangelou N, Konz D, Esiri MM, Smith S, et al. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain*. 2000;123:1845-9.

Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1997;120:393-9.

Filippi M, Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol*. 2005;252:16-24.

Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113:324-32.

Frisen L, Hoyt WF. Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol*. 1974 ;92:91-7.

Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2006;5:853-63.

Gadea M, Martinez-Bisbal MC, Marti-Bonmati L, Espert R, et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*. 2004;127:89-98.

Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J*. 1973;4:661-4.

Hernandez MR, Igoe F, Neufeld AH. Extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am J Ophthalmol*. 1986;102:139-48.

Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, Altmann DR, et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain*. 2004;127:2498-505

Hoftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, et al. Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol*. 2004;14:43-50.

Honan WP, Heron JR, Foster DH, Edgar GK, et al. Visual loss in multiple sclerosis and its relation to previous optic neuritis, disease duration and clinical classification. *Brain*. 1990;113:975-87.

Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1992;254:1178-81.

Jeoung JW, Park KH, Kim TW, Khwarg SI, Kim DM. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect localized retinal nerve fiber layer defects. *Ophthalmology*. 2005;112:2157-63.

Jones AL, Sheen NJ, North RV, Morgan JE. The Humphrey optical coherence tomography scanner: quantitative analysis and reproducibility study of the normal human retinal nerve fibre layer. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:673-7.

Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83:2755-7.

Kaushik S, Gyatsho J, Jain R, Pandav SS, Gupta A. Correlation between retinal nerve fiber layer thickness and central corneal thickness in patients with ocular hypertension: an optical coherence tomography study. *Am J Ophthalmol*. 2006 ;141:884-890.

Kupfer C, Chumbley L, Downer JC. Quantitative histology of optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus of man. *J Anat*. 1967;101:393-401.

Lee MA, Blamire AM, Pendlebury S, Ho KH, et al. Axonal injury or loss in the internal capsule and motor impairment in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2000;57:65-70.

Lovas G, Szilagyi N, Majtenyi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain*. 2000;123:308-17.

Lepore FE. The origin of pain in optic neuritis. Determinants of pain in 101 eyes with optic neuritis. *Arch Neurol*. 1991;48:748-9.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 ;50:121-7.

Matthews WB, Small DG. Serial recording of visual and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1979;40:11-21.

Merigan WH, Maunsell JH. How parallel are the primate visual pathways? *Annu Rev Neurosci*. 1993;16:369-402.

Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002;125:1676-95.

Montalban X. Primary progressive multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:261-6

Neumann H, Medana IM, Bauer J, Lassmann H. Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases. *Trends Neurosci*. 2002;25:313-9.

Neumann H. Molecular mechanisms of axonal damage in inflammatory central nervous system diseases. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:267-73.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938-52.

Ogden TE. Nerve fiber layer of the macaque retina: retinotopic organization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24:85-98.

Pagani E, Filippi M, Rocca MA, Horsfield MA. A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2005;26:258-65.

- Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2520-7.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58:840-6.
- Poser CM. Revisions to the 2001 McDonald diagnostic criteria. *Ann Neurol*. 2006;59:727-8.
- Potts AM, Hodges D, Shelman CB, Fritz KJ, Levy NS, Mangnall Y. Morphology of the primate optic nerve. II. Total fiber size distribution and fiber density distribution. *Invest Ophthalmol*. 1972
- Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:807-14.
- Rocca MA, Hickman SJ, Bo L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M. Imaging spinal cord damage in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2005;15:297-304.
- Rocca MA, Hickman SJ, Bo L, Agosta F, Miller DH, et al. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11:537-41.
- Rollins AM, Yazdanfar S, Barton JK, Izatt JA. Real-time in vivo color Doppler optical coherence tomography. *J Biomed Opt*. 2002;7:123-9.
- Rovaris M, Judica E, Gallo A, Benedetti B, Sormani MP, et al. Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. *Brain*. 2006;129:2628-34.
- Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*. 2006;343-54
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 29;338:278-85.
- Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Li WY, Garway-Heath DF, et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage*. 2006;31:286-93.
- Trobe JD, Beck RW, Moke PS, Cleary PA. Contrast sensitivity and other vision tests in the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol*. 1996;121:547-53.
- Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206:135-7.
- Vukusic S, Confavreux C. Primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;206:153-5
- Waxman SG, Craner MJ, Black JA. Na⁺ channel expression along axons in multiple sclerosis and its models. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:584-91.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112 :133-46.

Zhang Y, Da RR, Hilgenberg LG, Tourtellotte WW, Sobel RA, et al. Clonal expansion of IgA-positive plasma cells and axon-reactive antibodies in MS lesions. *J Neuroimmunol.* 2005;167:120-30.

Zhang Y, Da RR, Guo W, Ren HM, et al. Axon reactive B cells clonally expanded in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Clin Immunol.* 2005;25:254-64.

Meyniel Claire : Etude de la dégénérescence axonale rétinienne dans les différentes formes de sclérose en plaques

Résumé :

La tomographie par cohérence optique (OCT) permet de mesurer l'épaisseur de la couche rétinienne des fibres optiques périrapillaires. L'absence de myélinisation de ces fibres dans leur trajet intra-oculaire en fait un indicateur potentiel de la perte axonale dans la SEP. Un examen OCT et ophtalmologique a été effectué chez 58 patients atteints de SEP définie sans antécédent de névrite optique clinique et chez 32 sujets témoins. Les patients atteints de SEP présentaient un amincissement significatif de la couche rétinienne des fibres optiques par rapport aux sujets témoins. La sévérité de la perte axonale rétinienne était corrélée avec le handicap et avec la durée d'évolution de la maladie. Ces résultats confortent l'existence de mécanismes neurodégénératifs dans la SEP et soulignent l'intérêt de la mesure de la perte axonale rétinienne par l'OCT comme indicateur de suivi de la dégénérescence axonale cérébrale.

Mots clés :

- sclérose en plaques
- dégénérescence axonale
- tomographie par cohérence optique
- couche rétinienne des fibres optiques
- atrophie optique