

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ BOUBNIDER SALAH
CONSTANTINE 3
FACULTE DE MÉDECINE
DEPARTEMENT DE MÉDECINE



THÈSE

Pour l'obtention du grade de Docteur en Sciences Médicales

**ÉVALUATION DE L'INTÉRÊT DE LA TOMOGRAPHIE
PAR COHÉRENCE OPTIQUE RÉTINIENNE
COMME BIOMARQUEUR DE PROGRÉSSION
ET DE PRONOSTIC DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES**

Présentée par :

Docteur Mohamed KADDOUR.

Maitre-assistant en Neurologie.

Directeur de thèse :

Professeur Boubekeur Seddik FEKRAOUI

N° d'ordre:.....

Constantine le :11/06/2025

ANNEE 2025

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ BOUBNIDER SALAH
CONSTANTINE 3
FACULTE DE MÉDECINE
DEPARTEMENT DE MÉDECINE



THÈSE

Pour l'obtention du grade de Docteur en Sciences Médicales

**ÉVALUATION DE L'INTÉRÊT DE LA TOMOGRAPHIE
PAR COHÉRENCE OPTIQUE RÉTINIENNE
COMME BIOMARQUEUR DE PROGRÉSSION
ET DE PRONOSTIC DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES**

Présentée par :

Docteur Mohamed KADDOUR.

Maitre-assistant en Neurologie.

Jury :

Pr Bouzenada Hichem	Président	Neurologie	Faculté de médecine d'Alger
Pr Boubekeur Seddik Fekraoui	Directeur	Neurologie	Faculté de médecine de Constantine
Pr Saad Leboukhe	Membre	Ophthalmologie	Faculté de médecine d'Oran
Pr Hecham Nassima	Membre	Neurologie	Faculté de médecine d'Oran
Pr Boulefkhad Assia	Membre	Neurologie	Faculté de médecine de Constantine

N° d'ordre:.....

Constantine le :.....

ANNEE 2025

REMERCIEMENTS

À mon Maître, et mon directeur de thèse

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de thèse, Professeur **Boubekeur Seddik FEKRAOUI**, pour son encadrement précieux, sa bienveillance et son soutien tout au long de ce travail. Sa rigueur scientifique, ses conseils avisés et son engagement ont été une source d'inspiration et un véritable moteur dans l'avancement de mes recherches.*

Ton écoute attentive et disponibilité, malgré votre nombreuse responsabilité, ont grandement facilité la réalisation de cette thèse. Grâce à tes encouragements et tes suggestions pertinentes, j'ai pu approfondir mes réflexions et surmonter les difficultés rencontrées.

Je lui suis reconnaissant non seulement pour l'expertise qu'il m'a transmise, mais aussi pour la confiance qu'il m'a accordée. Son exigence intellectuelle et son enthousiasme pour la recherche ont largement contribué à faire de cette expérience un apprentissage enrichissant et stimulant.

Merci encore pour ces années d'accompagnement et de partage.

DÉDICACES

Mes parents Larbi et FEDJRIA. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.

Vous m'avez tout donné, encouragé, cru en moi et soutenu. Puisse Dieu, le miséricordieux, leur accorder sa bénédiction et les protéger.

Ma chère épouse Soumia, pour tes sacrifices, ton dévouement, ton encouragement et ton soutien.

Mes adorables petits anges Rahma, Ayoub Salah Eddine, Mayar et Ala Meriem qui ont donné un autre sens à ma vie.

Mes sœurs et mon frère.

À toutes les personnes qui ont cru en moi et qui ont contribué de près ou de loin pour qu'un tel travail voie le jour un jour.

Je dédie ce travail

HOMMAGE

Hommage aux Professeurs HAMRI Abdelmajid et SIFI Yamina

Lumières éteintes, mais héritage éternel

Aujourd'hui, la communauté médicale et académique pleure deux géants de la neurologie, les Professeurs Hamri Abdelmajid et Sifi Yamina, disparus trop tôt, laissant derrière eux un vide immense. Leurs noms résonnaient comme des piliers de savoir, d'humanité et de dévouement, unis par une même passion : éclairer les mystères du cerveau et guider des générations de médecins vers l'excellence.

*Le Professeur **HAMRI Abdelmajid**, homme de science rigoureux et pédagogue inspirant, incarnait la force tranquille. Son expertise, alliée à une humilité rare, faisait de chaque cours une exploration fascinante du système nerveux. Il transmettait non seulement des connaissances, mais aussi une éthique : celle d'écouter le patient avant le symptôme, de chercher la vérité derrière chaque diagnostic. Une force qui choisit la tempête de la vérité plutôt que le confort du silence. Des vies redressées par ta parole, des consciences réveillées par ton exemple, et cette certitude, gravée en nous, qu'il existe encore des combats qui valent d'être menés.*

*La Professeure **SIFI Yamina**, quant à elle, était une flamme ardente, alliant intelligence brillante et sensibilité profonde. Femme engagée, elle brisait les plafonds de verre avec élégance, montrant que la science n'a pas de genre, seulement des passions. Ses travaux sur les maladies neuromusculaires ont marqué leur époque, tandis que son énergie contagieuse rendait les amphithéâtres vivants. Elle enseignait avec une grâce qui mêlait autorité et bienveillance, exigeant le meilleur de chacun tout en offrant un soutien sans faille.*

Ensemble, ils formaient un duo complémentaire : lui, le stratège méthodique ; elle, l'innovatrice audacieuse. Leur départ simultané est une double fracture, une page tragiquement tournée. Mais leur héritage, lui, ne s'effacera pas. Les milliers de vies sauvées, les étudiants transformés en confrères, les recherches qui continueront de sauver demain... tout cela est leur victoire sur l'oubli tent face à ce deuil, C'est avec ce cœur qu'ils ont enseigné, soigné et inspiré. Puissions-nous, en leur mémoire, perpétuer leur quête de lumière dans les ténèbres neurologiques.

Reposez en paix, chers Professeurs. Votre enseignement ne vous survivra pas seulement... il vous rendra immortels.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
DÉDICACES.....	3
HOMMAGE	4
SOMMAIRE	5
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX.....	14
1. INTRODUCTION :.....	18
2. EPIDEMIOLOGIE :.....	21
3. PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :.....	24
3.1 Lésions focales :.....	25
3.2 Inflammation diffuse :.....	25
3.3 Mécanismes de l’atrophie :.....	27
4. FACTEURS ETIOLOGIQUES :.....	28
4.1 Rôle Virus d'Epstein-Barr (EBV) :.....	28
4.2 Sclérose en plaques et génétique :.....	29
4.3 Facteurs environnementaux :.....	31
4.3.1 Tabac :.....	31
4.3.2 Vitamine D :.....	31
4.3.3 Autres :.....	31
5. DIAGNOSTIC POSITIF ET LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :.....	32
5.1 Sémiologie de la SEP :.....	32
5.2 Phases présymptomatique et prodromale de la sclérose en plaques :.....	33
5.3 Révisions des critères diagnostiques McDonald 2017 :.....	34
5.4 Évolution récente des critères diagnostiques de la sclérose en plaques (SEP) –ECTRIMS 2024.....	35
6. DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE LA SEP :.....	38
6.1 Définition :.....	38
6.2 Progression du sep et le nouveau concept PIRA :.....	40
6.3 Concept de Lublin :.....	42
6.4 PIRA réversible et non réversible :.....	42
6.5 Abréviations :.....	43
7. BIOMARQUEURS DANS LA SEP :.....	44
7.1 Rôle De L’IRM dans le diagnostic et le suivi de la SEP :.....	45
7.2 Progression de la sclérose en plaques à l’IRM :.....	48
7.2.1 Implication physiopathologique des plexus choroïdes dans la sclérose en plaques :.....	49

7.2.2	ARISE Study :	50
7.3	Chaines légères kappa et bandes oligoclonale dans le diagnostic de la SEP :	51
7.4	Neurofilaments chaînes légères et la GFAP :	53
8.	L'OCT COMME NOUVEAU BIOMARQUEUR DE PROGRESSION DANS LA SEP :	53
8.1	Principe De L'OCT :	53
8.2	Technique De réalisation de l'OCT :	54
8.2.1	Time-domain versus spectral-domain :	54
8.2.2	Acquisition des coupes OCT :	54
8.2.2.1	Étapes d'une bonne acquisition du relevé OCT.....	54
8.2.2.2	Cube maculaire :	55
8.2.3	Interprétation de l'OCT	57
8.2.4	Interprétation du relevé :	57
8.3	RNFL et atrophie péripapillaire :	58
8.4	pRNFL à OCT un Biomarqueur de progression dans la SEP :	60
8.4.1	Introductions :	60
8.4.2	RNFL biomarqueur de Progression dans la SEP :	66
8.4.3	RNFL et Paramagnetic Rim lesions PRL dans PIRA :	69
8.5	8.6 L'OCT en pleine réflexion dans le domaine de la sep EN 2024 :	70
9.	PROBLEMATIQUE :	74
10.	OJECTIFS	74
10.1	Objectif principal :	74
10.2	Objectif secondaire :	74
11.	MATERIEL et méthodes :	75
11.1	Type d'étude :	75
11.2	Matériel d'étude :	75
11.3	Echantillon de l'étude :	75
11.4	Protocole de l'étude :	75
11.4.1	Critères d'inclusion :	75
11.4.2	Critères de non-inclusion :	75
12.	DEROULEMENT DE L'ETUDE :	76
13.	EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE AVANT LA REALISATION DE L'OCT :	81
14.	COLLABORATION SCIENTIFIQUE :	84
15.	RÉSULTATS.....	86
15.1	Étude descriptive :	86
15.1.1	Données sociodémographiques :	86
15.1.2	Signes cliniques :	101
15.1.3	Données de l'IRM :	110
15.1.4	Données du LCS (présence de BOC) :	118

15.1.5	Données de l'OCT :	119
15.1.6	Répartition selon la forme évolutive :	133
15.1.7	Répartition selon le Traitement de fond entamé :	134
15.1.8	Répartition selon le nombre des Poussées :	135
15.1.9	Répartition selon la moyenne de nombre de poussée :	136
15.1.10	Répartition selon l'EDSS après traitement :	137
16.	ETUDE ANALYTIQUE.....	138
16.1	Corrélation entre épaisseur RNFL et EDSS de l'œil droit :	138
16.2	Corrélations entre épaisseur RNFL de l'œil droit et la forme évolutive :	142
16.3	Corrélations entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et l'âge de début :	146
16.3.1	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil gauche et l'âge de début :	147
16.3.2	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et l'âge de début de la maladie :	148
16.4	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et le sexe	152
16.5	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et le tabac.....	154
16.6	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et le déficit moteur :	156
16.7	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et ataxie	158
16.8	Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et troubles sensitif :	160
16.9	Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et troubles vésico-sphinctériens TVS :	161
16.10	Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et atteinte des paires crâniens :	163
16.11	Corrélations entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et les paramètres de l'IRM :	165
16.12	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et les lésions juxta corticales :	167
16.13	Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et les lésions péri -ventriculaires :	169
16.14	Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et les lésions sous-tentorielles :	171
16.15	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et lésions médullaires.....	173
16.16	Corrélation Entre L'épaisseur RNFL De L'œil gauche et lésions médullaires	174
16.17	Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et C2 CSA mesures médullaire :	175
17.	DISCUSSIONS :	177
17.1	Données socio-démographiques :	177
17.1.1	L'âge :	177
17.1.2	Le sexe :	178
17.2	Antécédents familiaux de SEP :	178
17.3	L'origine géographique :	179
17.3.1	Maladies cardio-vasculaires (HTA et diabète) :	179
17.3.2	Uvéite antérieure :	179
17.3.3	Obésité dans l'enfance :	179
17.4	Autres comorbidités :	180
17.4.1	Tabac :	180
17.4.2	Troubles moteurs :	181

17.4.3	Troubles sensitifs :	181
17.4.4	Ataxie :	181
17.4.5	Névrite optique rétrobulbaire :	181
17.4.6	Troubles vésico-sphinctériens :	181
17.4.7	Atteinte des paires crâniennes :	181
17.4.8	Autres symptômes :	181
17.4.9	Discussion générale :	182
17.5	Formes évolutives et échelle EDSS :	182
17.5.1	Corrélation entre RNFL et Forme évolutive :	182
17.5.2	Corrélation entre RNFL et EDSS :	182
17.5.3	Conclusion et implications cliniques :	183
17.6	Données de l'IRM :	183
17.7	Données de la ponction lombaire :	186
17.8	Données de l'OCT :	187
17.8.1	Objectif principal :	187
17.8.2	Objectifs secondaires :	187
17.8.3	Résultats de notre étude :	187
17.8.3.1	Atteinte de la couche RNFL.....	187
17.8.3.2	Atteinte sectorielle rétinienne du RNFL :	187
17.8.3.3	Corrélation entre l'atteinte de la couche RNFL et EDSS :	187
17.8.3.4	Corrélation entre OCT et Formes Cliniques de la SEP :	188
17.8.3.5	Corrélation entre l'amincissement de la couche RNFL et les mesures IRM C2 CSA :	188
18.	LIMITES DE L'ETUDE :	191
19.	PERSPECTIVES :	192
20.	CONCLUSION :	196

LISTE DES ABREVIATIONS

BAFF : Facteur d'Activation des Cellules B

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BM : Membrane de Bruch

BOC : Bandes Oligo clonal

Ca⁺⁺ : Ions Calcium

CCL2 : Chimiokine (motif C-C) Ligand 2

CGM : Cellules Gliales de Müller

CGR : Cellule Ganglionnaire de la Rétine

CLK : Chaines Légères Libres Kappa

CSA : Surface Médullaire Cervicale

CVS : Signe de la Veine Centrale

DS : Dissémination Spatiale

DT : Dissémination Temporale

ECM : Matrice Extracellulaire

ECTRIMS : Européen Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EBV : Epstein Bar Virus

ELM : External Limiting Membrane

EPR : Epithélium Pigmentaire Rétinien

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

Gad : Gadolinium

GCL : Ganglion Cell Layer

GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein

GLU : Glutamate

HLA : Human Leukocyte Antigens

IL1B : Interleukine-1 Bêta

IL6 : Interleukine-6

INL : Inner Nuclear Layer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISOS : Inner Segment-Outer Segment

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LCS : Liquide Cerebro -Spinal

LGN : Noyau Géniculé Latéral

LEMP : Leucoencephalopathie Multifocale Progressive

MLE : Membrane Limitante Externe

MS : Multiple Sclerosis

MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

MOGAD : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease

NFL : Neurofilament Light Chain

NO : Oxyde Nitrique

NORB : Neuropathie Optique Rétrobulbaire

OCT : Tomographie par Cohérence Optique

ONL : Outer Nuclear Layer

PDW : Proton Density Weighted

PEV : Potentiels Visuels Evoqués

PIRA : Progression Independent of Relapse Activity

PRL : Paramagnétiques RIM Lésions

RIS : Syndrome Radiologique Isolé

RNFL : Rétinal Nerve Fiber Layer

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

RPE : Rétinal Pigment Epithélium

SCI : Syndrome Cliniquement Isolé

SEP : Sclérose en Plaques

SNC : Système Nerveux Central

STIR : Short T1 Inversion Recovery

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :Etudes de corrélation RNFL et EDSS en fonction de type de SEP(8)	19
Figure 2 Corrélation entre RNFL et score EDSS chez les patients atteints de SEP sans histoire de névrite optique(8).	20
Figure 3 Epidémiologie de la SEP l'Europe (14)	22
Figure 4 : Variations géographiques de la prévalence de la SEP dans le monde, (a) et (b) (9).....	23
Figure 5 : Géographie de la sclérose en plaques et migrations (figure de Compston et al)	23
Figure 6 : Exemples de lésions découvertes chez des apparentés de patients SEP(15).	24
Figure 7 : Structure et fonction de la BHE (17)	26
Figure 8 : Inflammation des méninges et progression (16).	27
Figure 9 : Représentation schématique du mimétisme moléculaire d'EBV (18)(figure de Lui et al)	28
Figure 10 : Risques de survenue de la sclérose en plaques dans les familles(20) (figure de Compston et al. 4). 30	
Figure 11 : Représentation des gènes HLA du complexe majeur d'histocompatibilité sur le chromosome humain 6.(20)(Compston et al. 4)	30
Figure 12 : Facteurs étiologiques possible de la sclérose en plaques(17)	32
Figure 13 : Principaux symptômes de la SEP (19).	33
Figure 14 : Critères de diagnostic 2024(30).....	36
Figure 15 : Analyse de survie Kaplan-Méier avec comme point final le temps écoulé jusqu'au premier événement aigu ou progressif.(31).....	37
Figure 16 Evolution Temporel : Illustration schématique d'évolution de la SEP dans le temps.....	39
Figure 17 : Comparaison de la description phénotypique des formes progressives de la SEP selon les consensus de 1996 et de 2013.Adapté de Lublin et collaborateurs, 2014(24).	39
Figure 18 : Interaction des facteurs pathogènes dans le développement de la neurodégénérescence dans la sclérose en plaques (SEP) progressive(41).....	43
Figure 19 : Protocole IRM dans le suivi de la SEP(46)	45
Figure 20 : Protocole IRM T1, densité-protonique et T2, diffusion, FLAIR et T1 après injection de gadolinium) (47).....	46
Figure 21 : Acquisition 3D FLAIR avec différentes reconstructions (47).....	46
Figure 22 : 05 Topographies de DIS pour les critères 2024(46).....	47
Figure 23 : Signe de la veine centrale sur séquence SWI(48).	47
Figure 24 : Signe de PRL paramagnétique RIM lésion(49).	48
Figure 25 : Séquence 3D FLAIR encéphalique même si vous n'avez pas de séquence dédiée orbitaire, ses performances diagnostiques sont excellentes(47).....	48
Figure 26 : C2C3 spinal cord toolbox pour mesures de la surface médullaire cervicale comme facteur prédictif de progression de la maladie en comparaison avec les mesures du volume cérébrale(50)	49
Figure 27 : Mesures du plexus choroïde à l'IRM (a) Segmentation des plexus choroïdes, (b) segmentation des tissus cérébraux en utilisant Assembly-NET de Volbrain, et (c) segmentation manuelle des lésions en utilisant TK-SNAP(55).....	50
Figure 28 : Lésions de SEP et mesures d'imagerie. Figure réalisée sur Biorender et adaptée de Kuhlmann 2023(19).....	50
Figure 29 : BOC dans les critères de diagnostic McDonald 2017(59).....	52
Figure 30 : Chaines légères kappa comme élément de diagnostic en 2024(58).....	52
Figure 31 : Chaines légères libres kappa CLLK ont été dosées par turbidimétrie dans les couples de LCR/sérum prélevés(60).	52

Figure 32 :Recherche de BOC par iso électrofocalisation du LCR (57).....	53
Figure 33 : Coupe OCT normale passant par la macula d'un œil gauche (On individualise la couche de fibres ganglionnaires (RNFL), très épaisse autour de la papille)(63).....	55
Figure 34 : Image OCT d'un œil normal montrant les couches rétinienne(63).....	56
Figure 35 : Relevé d'acquisition des FNR péripapillaires normal 1.1.1.1 par OCT-SD 3D OCT 2000TM (Topcon)(69)	56
Figure 36 : lustrations dessinées à la main du développement de la dégénérescence axonale dans la rétine(79)	59
Figure 37 : OCT maculaire avec couches intrarétiniennes(81).	60
Figure 38 : Différentes couches et cellules qui composent la rétine(94).	62
Figure 39 : Épaisseur du RNFL péripapillaire et de la GCL maculaire μm dérivée de l'OCT pour l'œil droit d'un témoin sain, d'un patient atteint de SEP.	63
Figure 40 : Atrophie optique bilatérale sur les photographies du fond d'œil et la tomographie par cohérence optique OCT Ce patient présentait une neuropathie optique bilatérale sévère.	64
Figure 41 : Modèle de la relation présumée entre l'épaisseur du RNFL et la pathologie de la SEP (80)	65
Figure 42 : Profil de l'étude : RNFLperipapillary retinal nerve fibre layer. OCT Optical cohérence tomography(80)	66
Figure 43 : Pourcentage cumulé d'aggravation du handicap dans l'ensemble de la population atteinte de sclérose en plaques en fonction de l'épaisseur du RNFL dans les yeux sans névrite optique.....	67
Figure 44 : Modèles de risques proportionnels pour l'épaisseur de base du RNFL en tant que prédicteur de l'aggravation du handicap(96)	67
Figure 45 : Méta-analyse des études OCT comparant les yeux atteints et non atteints de SEP(80).....	69
Figure 46 : Modèle de prédiction du PIRA sans et avec l'OCT(51).....	70
Figure 47 : OCT objective des points hyperreflectifs HF sur la couche nucléaire externe de la rétine.	71
Figure 48 : Image infrarouge du fond d'œil en haut à gauche avec superposition d'une grille ETDRS en bleu et d'une ligne verticale de balayage OCT en vert.	72
Figure 49 :Mesures de la surface medullaire au niveau C2 par C2CSA SUR sequence axiale T2 echo de gradient à l'hôpital militaire de Constantine	78
Figure 50 : Exemple d'OCT chez un malade atteint de SEP à l'hôpital militaire universitaire régional de Constantine.....	79
Figure 51 : Relevé d'acquisition des FNR péripapillaires normal par OCT-SD 3D.....	80
Figure 52 : Age du Patient	86
Figure 53 : Classes d'âges des patients.....	87
Figure 54 : Répartition selon le sexe.....	88
Figure 55 : Antécédents familiaux de SEP.....	89
Figure 56 : Répartition selon l'origine géographique	91
Figure 57 : Répartition selon les antécédents médicaux	92
Figure 58 : Comorbidités	93
Figure 59 : Répartition selon le tabagisme.....	94
Figure 60 : Antécédents d'obésité dans l'enfance	95
Figure 61 : Antécédents de maladie cardiovasculaire.....	96
Figure 62 : Antécédents d'uvéite.....	97
Figure 63 : Répartition selon d'autres antécédents	99
Figure 64 : Répartition selon l'âge de début du déficit neurologique.....	100
Figure 65 : Répartition selon les signes cliniques.....	101
Figure 66 : Répartition selon les signes moteurs	102
Figure 67 : Répartition selon l'atteinte par NORB	103
Figure 68 : Répartition selon l'ataxie.....	104
Figure 69 : Répartition selon les troubles sensitifs.	105
Figure 70 : Répartition selon les troubles vesico-sphinctériens	106

Figure 71 : Répartition selon l'atteinte de paires crâniennes.....	107
Figure 72 : Répartition selon d'autres symptômes	108
Figure 73 : Répartition selon le score EDSS avant le traitement.....	109
Figure 74 : Données de l'IRM.....	110
Figure 75 : Répartition selon les lésions avec prise de contraste Gadolinium GAD	111
Figure 76 : Répartition selon les lésions juxta corticales et corticales.....	112
Figure 77 : Répartition selon les lésions périventriculaire	113
Figure 78 : Répartition selon les lésions sous-tensorielle	114
Figure 79 : Répartition selon les lésions médullaire	115
Figure 80 : Répartition selon la surface numérique C2 CSA en (mm ²).....	116
Figure 81 : Répartition selon les Mesures C2 CSA de la surface médullaire.....	117
Figure 82 : Données du LCS (présence de BOC).....	118
Figure 83 : OCT de l'œil droit/Epaisseur RNFL	119
Figure 84 : Données l'OCT de l'œil gauche/ Epaisseur RNFL.....	120
Figure 85 : Données l'OCT de l'œil droit/gauche Epaisseur RNFL avec et sans NORB.....	121
Figure 86 : Données de l'OCT de l'œil droit/RNFL Secteur Temporal supérieur TS.....	122
Figure 87 : OCT de l'œil gauche/RNFL Secteur Temporal supérieur.....	123
Figure 88 : RNFL OCT de l'œil droit/Secteur Temporal supérieur/ RNFL OCT de l'œil gauche/Secteur Temporal supérieur.....	124
Figure 89 : RNFL OCT de l'œil droit/ gauche Secteur Temporal T	125
Figure 90 : RNFL OCT de l'œil droit/ gauche Secteur Temporal Inférieur.....	126
Figure 91 : RNFL OCT de l'œil droit/ gauche Secteur Nasal Supérieur	127
Figure 92 : RNFL OCT de l'œil droit/ gauche Secteur Nasal	128
Figure 93 : OCT de l'œil droit/gauche Secteur Nasal Inférieur	129
Figure 94 : RNFL OCT de l'œil droit /gauche RNFL global G	130
Figure 95 : Moyenne OCT droite globale	131
Figure 96 : Moyenne OCT gauche globale	132
Figure 97 : Répartition selon la forme évolutive	133
Figure 98 : Répartition selon le Traitement de fond entamé	134
Figure 99 : Répartition selon le nombre des Poussées.....	135
Figure 100 : Répartition selon la Moyenne des Nombre de Poussée.....	136
Figure 101 : Répartition selon l'EDSS après traitement.....	137
Figure 102 : Corrélation entre RNFL et EDSS.....	138
Figure 103 : Corrélation entre RNFL gauche ET EDSS.....	139
Figure 104 : OCT de l'œil droit RNFL Global G RNFL / EDSS	140
Figure 105 : OCT de l'œil gauche RNFL Global G RNFL / EDSS	141
Figure 106 : OCT de l'œil droit/RNFL / Forme évolutive.....	142
Figure 107 : OCT de l'œil gauche RNFL / Forme évolutive	143
Figure 108 : OCT de l'œil droit/RNFL global G /Forme évolutive.....	144
Figure 109 : OCT de l'œil gauche RNFL global G/ Forme évolutive.....	145
Figure 110 : OCT de l'œil droit RNFL /Age de début du déficit neurologique	146
Figure 111 : OCT de l'œil gauche RNFL /Age de début du déficit neurologique	147
Figure 112 : OCT de l'œil droit/RNFL global G /Age de début du déficit neurologique.....	148
Figure 113 : OCT de l'œil gauche/RNFL global G /Age de début du déficit neurologique	149
Figure 114 : OCT de l'œil droit/RNFL /AGE.....	150
Figure 115 : OCT de l'œil gauche/RNFL /AGE	151
Figure 116 : OCT de l'œil droit/RNFL /sexe du patient.....	152
Figure 117 : OCT de l'œil gauche/RNFL /sexe du patient.....	153

Figure 118 : OCT de l'œil droit/RNFL /Tabac	154
Figure 119 : OCT de l'œil gauche /RNFL /Tabac.....	155
Figure 120 : OCT de l'œil droit/RNFL /Troubles Moteurs.....	156
Figure 121 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Troubles Moteurs.....	157
Figure 122 : OCT de l'œil droit/RNFL /Ataxie.....	158
Figure 123 : OCT de l'œil droit/RNFL / troubles sensitif.....	160
Figure 124 : OCT de l'œil droit RNFL / troubles vésico-sphinctériens TVS	161
Figure 125 : OCT de l'œil gauche RNFL / troubles vésicaux- sphinctériens TVS	162
Figure 126 : OCT de l'œil droit/RNFL /Atteinte des paires crâniens	163
Figure 127 : OCT de l'œil gauche/RNFL Atteinte de paires crâniennes	164
Figure 128 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions Gad.....	165
Figure 129 : OCT de l'œil gauche/RNFL Lésions Gad.....	166
Figure 130 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions juxta corticales	167
Figure 131 : OCT de l'œil gauche/RNFL Lésions juxta corticales	168
Figure 132 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions péri -ventriculaires	169
Figure 133 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Lésions péri ventriculaires	170
Figure 134 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions sous-tentorielles	171
Figure 135 : OCT de l'œil gauche/RNFL/ Lésions sous-tentorielles	172
Figure 136 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions médullaires	173
Figure 137 : OCT de l'œil gauche RNFL /Lésions médullaires	174
Figure 138 : OCT de l'œil droit/RNFL /C2 CSA Mesures Médullaire en mm2	175
Figure 139 : OCT de l'œil gauche RNFL /C2 CSA Mesures Médullaire en mm2.....	176
Figure 140 : Résultats OCT par catégories	199
Figure 141 : Secteurs RNFL les plus touchés (+secteur TI)	200
Figure 142 : Exemple d'OCT chez un de nos patient atteint de SEP à l'hôpital militaire universitaire régional de Constantine.....	201
Figure 143 : Mesures de la surface medullaire au niveau C2 par C2CSA SUR sequence axiale T2 echo de gradient chez trois patients de notre cohorte réalisées à l'hopital militaire de Constantine	202

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques du RIS 2023(27)	33
Tableau 2 : Critères de McDonald 2017 pour la forme rémittente récurrente de SEP (26).....	34
Tableau 3 : Biomarqueurs de la SEP(42).....	44
Tableau 4 : Caractéristiques de l'appareil OCT utilisé pour la réalisation de l'étude	80
Tableau 5 : Comment examiner la stabilité de l'œil	81
Tableau 6 : Répartition selon l'âge	86
Tableau 7 : Classes d'âges des patients	87
Tableau 8 : Répartition selon le sexe.....	88
Tableau 9 : Antécédents familiaux de SEP.....	89
Tableau 10 : Origine géographique	90
Tableau 11 : Selon les antécédents médicaux	92
Tableau 12 : Comorbidités	93
Tableau 13 : Répartition selon le tabagisme	94
Tableau 14 : Antécédents d'obésité dans l'enfance.....	95
Tableau 15 : Antécédents de maladie cardiovasculaire	96
Tableau 16 : Antécédents d'uvéite	97
Tableau 17 : Autres antécédents.....	98

Tableau 18 : Selon l'âge de début du déficit neurologique.....	100
Tableau 19 : Répartition selon les signes clinique	101
Tableau 20 : Signes moteurs	102
Tableau 21 : NORB Droite et Gauche	103
Tableau 22 : Répartition selon l'ataxie.....	104
Tableau 23 : Troubles sensitifs.....	105
Tableau 24 : Troubles_vésico-_sphinctériens	106
Tableau 25 : Selon l'atteinte de paires crâniennes	107
Tableau 26 : Autres symptômes	108
Tableau 27 : Moyenne EDSS avant traitement	109
Tableau 28 : Données de l'IRM	110
Tableau 29 : Lésions Gad	111
Tableau 30 : Lésions juxta corticales et corticales	112
Tableau 31 : Lésions péri ventriculaire.....	113
Tableau 32 : Lésions sous-tensorielles	114
Tableau 33 : Lésions médullaire	115
Tableau 34 : Moyenne C2_C3_Mesures_Médullaire (mm ²)	116
Tableau 35 : Mesures C2C3 CSA de la surface médullaire (mm ²)	117
Tableau 36 : Données du LCS (Synthèse intrathécale de BOC).....	118
Tableau 37 : OCT de l'œil droit/ Epaisseur RNFL.....	119
Tableau 38 : OCT de l'œil gauche/Epaisseur RNFL	120
Tableau 39 : Données du secteur Temporal supérieur TS	122
Tableau 40 : OCT de l'œil gauche/ RNFL Secteur Temporal supérieur	123
Tableau 41 : OCT de l'œil droit/RNFL Secteur Temporal T	125
Tableau 42 : OCT de l'œil gauche/RNFL Secteur Temporal T	125
Tableau 43 : OCT de l'œil droit/Secteur Temporal inférieur.....	126
Tableau 44 : OCT de l'œil gauche/Secteur Temporal inférieur	126
Tableau 45 : OCT de l'œil droit/ Secteur Nasal Supérieur	127
Tableau 46 : OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal supérieur	127
Tableau 47 : OCT de l'œil droit/ Secteur Nasal	128
Tableau 48 : OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal	128
Tableau 49 : OCT de l'œil droit Secteur Nasal Inférieur.....	129
Tableau 50 : OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal inférieur	129
Tableau 51 : OCT de l'œil droit RNFL global G	130
Tableau 52 : OCT de l'œil gauche RNFL global G.....	130
Tableau 53 : Moyenne OCT droite globale.....	131
Tableau 54 : Moyenne OCT gauche globale.....	132
Tableau 55 : Répartition selon la forme évolutive	133
Tableau 56 : Répartition selon le Traitement de fond entamé.....	134
Tableau 57 : Répartition selon le nombre des Poussées	135
Tableau 58 : Moyennes des Nombres des Poussées	136
Tableau 59 : Répartition selon l'EDSS.....	137
Tableau 60 : OCT de l'œil droit/ RNFL en corrélation EDSS	138
Tableau 61 : OCT de l'œil gauche/RNFL en corrélation EDSS	139
Tableau 62 : OCT de l'œil droit/ G EDSS	140
Tableau 63 : RNFL OCT de l'œil gauche / G EDSS.....	141
Tableau 64 : OCT de l'œil droit/RNFL / Forme évolutive	142
Tableau 65 : OCT de l'œil gauche/RNFL / Forme évolutive.....	143

Tableau 66 : OCT de l'œil droit/RNFL global G /Forme évolutive.....	144
Tableau 67 : OCT de l'œil gauche RNFL global G/ Forme évolutive.....	145
Tableau 68 : OCT de l'œil droit RNFL /Age de début.....	146
Tableau 69 : OCT de l'œil gauche RNFL /Age de début du déficit neurologique.....	147
Tableau 70 : ŒIL DROIT RNFL GLOBAL G / DUREE DE LA MALADIE.....	148
Tableau 71 : OCT Œil gauche/ RNFL global G /Age de début	149
Tableau 72 : OCT de l'œil droit/RNFL /AGE	150
Tableau 73 : OCT de l'œil gauche/RNFL /AGE.....	151
Tableau 74 : OCT de l'œil droit/RNFL /sexe du patient.....	152
Tableau 75 : OCT de l'œil gauche/RNFL /sexe du patient	153
Tableau 76 : OCT de l'œil droit/RNFL /Tabac.....	154
Tableau 77 : OCT de l'œil gauche /RNFL /Tabac	155
Tableau 78 : OCT de l'œil droit/RNFL /Troubles Moteurs	156
Tableau 79 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Troubles Moteurs	157
Tableau 80 : OCT de l'œil droit/RNFL /Ataxie	158
Tableau 81 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Ataxie	159
Tableau 82 : OCT de l'œil droit/RNFL / troubles sensitif.....	160
Tableau 83 : OCT de l'œil droit RNFL / troubles vésico-sphinctériens TVS.....	161
Tableau 84 : OCT de l'œil gauche RNFL / troubles vésicaux-_sphinctériens TVS.....	162
Tableau 85 : OCT de l'œil droit/RNFL /Atteinte des paires crâniens	163
Tableau 86 : OCT de l'œil gauche/RNFL Atteinte de paires crâniennes	164
Tableau 87 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions Gad	165
Tableau 88 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions Gad	166
Tableau 89 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions juxta corticales	167
Tableau 90 : OCT de l'œil gauche/RNFL Lésions juxta corticales	168
Tableau 91 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions péri -ventriculaires.....	169
Tableau 92 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Lésions péri ventriculaires.....	170
Tableau 93 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions sous-tentorielles	171
Tableau 94 : OCT de l'œil gauche/RNFL/ Lésions sous-tentorielles	172
Tableau 95 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions médullaires.....	173
Tableau 96 : OCT de l'œil gauche RNFL /Lésions médullaires.....	174
Tableau 97 : OCT de l'œil droit/RNFL /C2 CSA Mesures Médullaire en mm2	175
Tableau 98 : OCT de l'œil gauche/RNFL /C2 CSA Mesures Médullaire	176
Tableau 99 : Synthèse des résultats de l'OCT.....	198
Tableau 100 : Secteurs RNFL les plus touchés	199

PARTIE THEORIQUE

1. INTRODUCTION :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central qui touche le nerf optique, la moelle spinale, le tronc Cérébral, le cervelet et le cerveau. Elle est plus fréquente chez les adultes jeunes et en particulier chez les femmes. À la fin du XIXe siècle, Charcot a décrit pour la première fois la maladie en intégrant les données cliniques et pathologiques. Il a en particulier décrit une triade clinique associant une dysarthrie, un nystagmus et un tremblement(1, 2).

La sclérose en plaques est une maladie fréquente, avec une incidence estimée à 8 pour 100 000 habitants. Les critères diagnostiques de SEP sont fréquemment révisés pour en améliorer la sensibilité tout en essayant d'en préserver la spécificité. Ils reposent sur la confirmation d'une dissémination de la maladie dans le temps et dans l'espace. Le diagnostic de SEP peut être défini dès la première poussée si l'IRM remplit les critères de dissémination spatiale et temporelle.(3)

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire, dysimmunitaire, démyélinisante mais aussi dégénérative. En effet, la composante dégénérative est déterminante et explique en grande partie les séquelles de la maladie.

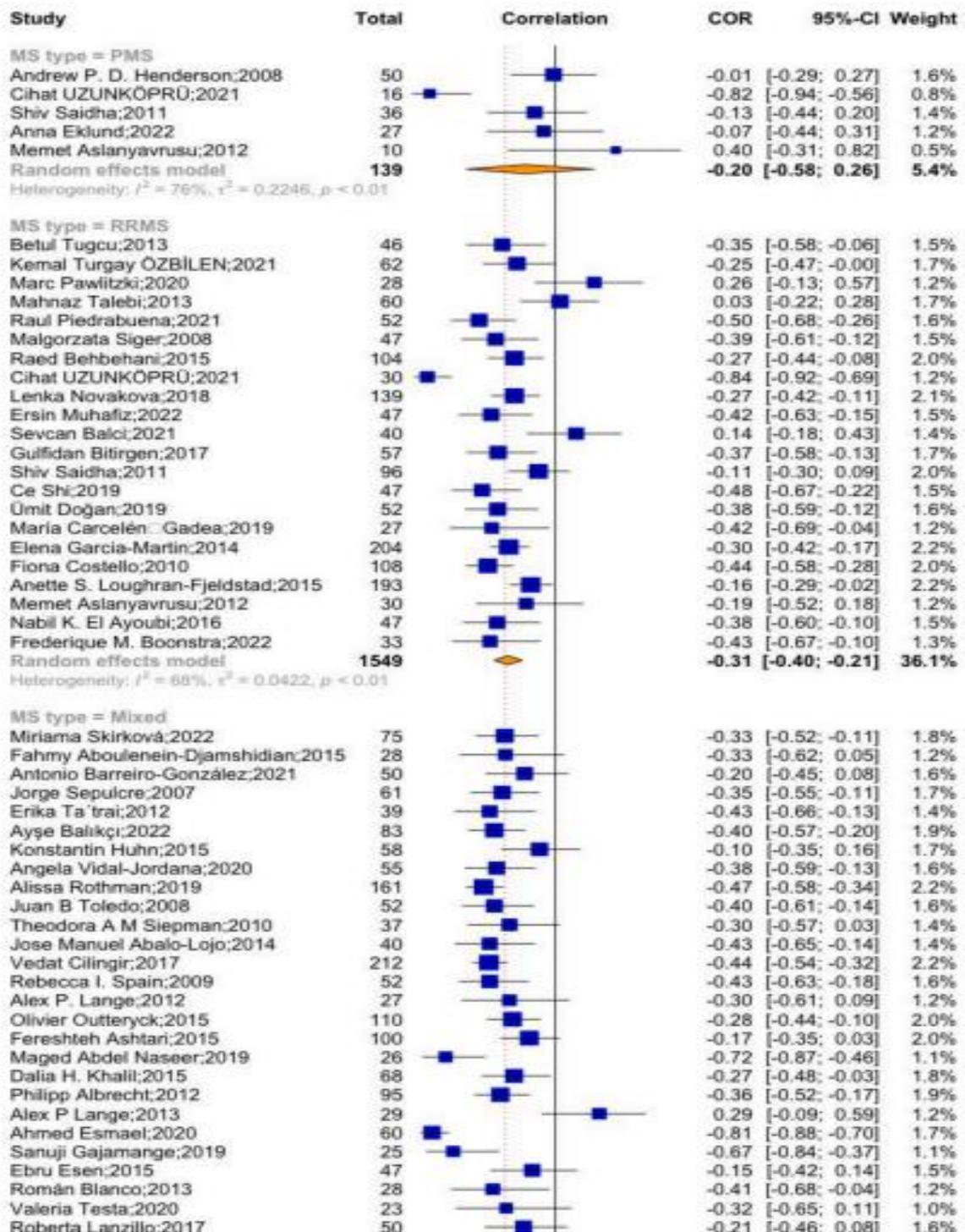
Cette neurodégénérescence est par ailleurs très précoce, l'inflammation aiguë focale n'explique que partiellement les lésions axonales. L'atteinte dégénérative pourrait être secondaire à une inflammation diffuse et chronique ou à des lésions primaires du neurone.

Des arguments cliniques, thérapeutiques, radiologiques et histologiques montrent la prévalence de cette neurodégénérescence.(4) En effet c'est cette composante dégénérative qui rend compte pour l'essentiel des séquelles neurologiques à moyen ou à long terme, que sur ce soit dans leurs dimensions physiques mais encore plus cognitives. L'implication majeure du système immunitaire est certaine dans la SEP.

Beaucoup d'auteurs préfèrent néanmoins utiliser en l'absence de cibles antigéniques précises l'expression à médiation immunitaire, plutôt que maladie auto-immune. Les comorbidités auto-immunes, les apports de la génétique, et l'impact des traitements à visée immunologique ou anti-inflammatoire confortent cette théorie d'un dysfonctionnement immunitaire. Néanmoins, ce dysfonctionnement ne pourrait être aussi qu'un phénomène secondaire, dans un contexte génétique favorisant, à un désordre primitif du système nerveux. Celui-ci pourrait concerner les cellules neuronales mais aussi les oligodendrocytes, ou les composantes de la barrière hémato-encéphalique BHE.(4)

La tomographie par cohérence optique OCT représente un outil potentiel dans le diagnostic et le suivi des maladies du nerf optique et des voies visuelles antérieures pré-géniculées. Elle permet une analyse quantitative, objective et reproductible de l'épaisseur moyenne de la couche des fibres ganglionnaires péri papillaires. L'utilité de l'OCT en pratique neuro-ophtalmologique a été évaluée à travers une revue de la littérature(5). Selon le type d'atteinte des voies visuelles antérieures, l'OCT apporte des données

diagnostiques, évolutives et pronostiques. Comme en pathologie maculaire, l'OCT est devenu un outil de routine en neuro-ophtalmologie.(2, 6, 7). Certaines études indiquent que les paramètres OCT pourraient être capables de prédire la progression du handicap et de la fonction visuelle dans la SEP. En ce sens, cette technique offre un moyen rapide, facile et relativement peu coûteux de suivre et de prédire la progression de la maladie dans la SEP. Il sera intéressant de voir comment l'angiographie OCT contribuera à ce domaine (5).et la dégénérescence reste un sujet pertinent d'étude clinique. (Voir Figure 1et 2)



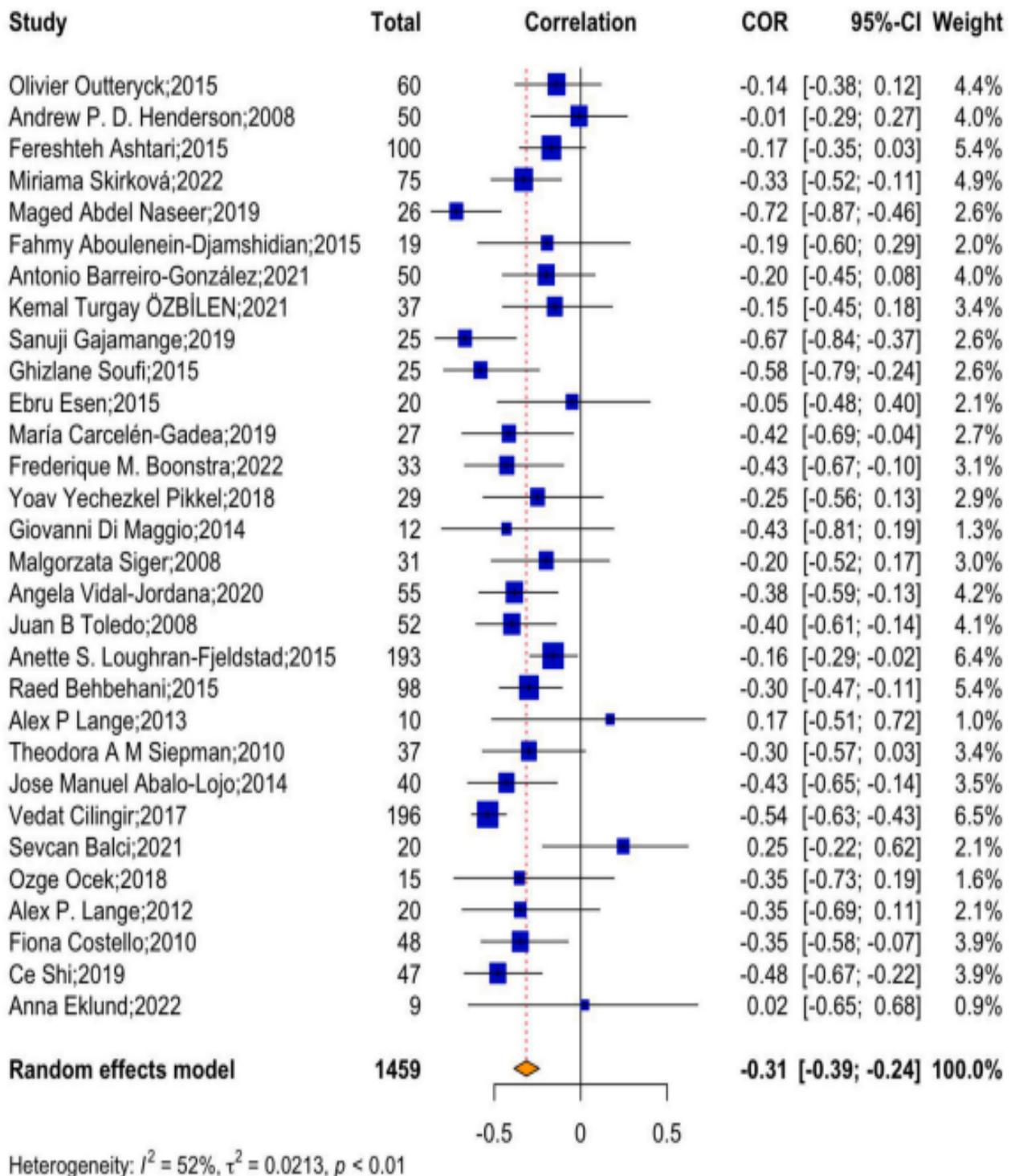


Figure 2 Corrélation entre RNFL et score EDSS chez les patients atteints de SEP sans histoire de névrite optique(8).

2. EPIDEMIOLOGIE :

L'épidémiologie et la présentation de la sclérose en plaques ont connu des modifications remarquables au cours des dernières décennies notamment dans les pays du Maghreb. Une augmentation de la prévalence et de l'incidence surtout chez la femme a été notée(9). Une sévérité particulière de la maladie a été décrite chez les patients d'origine maghrébine par rapport aux Caucasiens(10). Dans des études récentes, la progression du handicap, comparée entre les patients vivant en Afrique du Nord, les immigrants nord-africains et les Caucasiens, était plus sévère chez les patients d'origine nord-africaine. En outre, la sévérité de la maladie chez les Nord-Africains vivant en France, en particulier chez ceux de la deuxième génération, a été démontrée. En effet, l'évolution de la maladie serait due à une interaction complexe entre les facteurs génétiques et environnementaux. Au cours des dix dernières années, les chercheurs ont validé de nombreux facteurs génétiques et expositions environnementales qui augmentent la susceptibilité à la sclérose en plaques. L'allèle HLA-DRB1 * 15/01 a été associé à un risque plus important de développer la maladie. À la prédisposition étaient associés au phénotype de la maladie. Génétique, s'ajoutent les facteurs environnementaux(9). L'infection par le virus de l'Epstein-Barr, le tabagisme, et l'alimentation. En effet, cette région est passée d'une zone de faible prévalence à une zone de moyenne, voire haute prévalence en une quarantaine d'années.

En Algérie, la prévalence de la SEP était de 10 pour 100 000 habitants en 1984(10). Actuellement, elle a atteint environ 40 pour 100 000 dans certaines régions (41,5 pour 100 000 à Tlemcen et 39,5 pour 100 000 à Blida) la classant Dans une zone de haute prévalence de la maladie, le Sex-ratio était à 1,7 femme pour 1 homme en 1984 à Alger. À Blida et à Oran, il était de 2,26 femme pour 1 homme et 2,19 femme pour 1 homme en 2018.(10). Le Maroc appartient à une zone de moyenne prévalence avec Une fréquence de l'ordre de 20 pour 100 000. Les caractéristiques propres à la SEP au Maghreb soulignent la complexité de la maladie. L'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux pourrait expliquer en partie l'augmentation de sa fréquence au Maghreb ainsi que son phénotype particulièrement sévère. La coexistence de comorbidités avec la SEP(11) aggrave le pronostic et complique la prise en charge de la maladie.

Toutefois, les données restent limitées. Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour identifier ses déterminants et démystifier les Particularités de cette maladie sous nos latitudes.(10)

Le concept de progression indépendante de l'activité des poussées PIRA dans la sclérose en plaques récurrente est nouveau et potentiellement perturbateur(12, 13). L'essence de ce concept est qu'un signal de progression du handicap est évident dans la sclérose en plaques récurrente précoce, indépendamment des poussées. Cette progression du handicap remet en question les descriptions phénotypiques traditionnelles des présentations cliniques de la SEP et suggère que toutes les scléroses en plaques, à un degré plus ou moins important, ont un signal de progression évident dès le début de la maladie. Les

implications de ce phénomène, s'il est avéré, sont profondes pour le domaine des soins cliniques, de l'immunothérapie et de la recherche. (13)

Des études ont démontré que les personnes atteintes de sclérose en plaques présentent des déficiences visuelles et des processus rétiens neurodégénératifs. La progression du handicap chez les personnes atteintes de sclérose en plaques peut être associée à des changements rétiens évalués par tomographie par cohérence optique OCT. Une méta-analyse vise à synthétiser les corrélations entre les mesures OCT et le handicap chez les personnes atteintes de sclérose en plaques(8) , Les mesures OCT de la pathologie rétinienne dans la sclérose en plaques peuvent constituer un indicateur indirect et un biomarqueur de substitution du handicap dans les études de recherche, et potentiellement en pratique clinique courante chez les patients atteints de SEP. Les praticiens peuvent suivre l'évolution des échelles de handicap et évaluer l'efficacité des traitements en surveillant les variations des mesures OCT au fil du temps.

Region/country	Time period	Incidence (per 100,000/year) (95% CI)	Prevalence (per 100,000) (95% CI)	Female/male ratio
Denmark ²³	2010-2019	11.5 (10.6-12.4)	284	2.02
Southern Norway ²⁰	2008-2012	13.1	-	-
Nordland County, Norway ²¹	2010	10.1	182.4	2.2
Hordaland County, Western Norway ²²	2013	8.5 (7.3-9.7)	211.4 (198.3-224.2)	1.8
Norway ²³	2013	8	208	2.2
Norway ²⁴	2012	-	203	-
Swedish county of Värmland ²⁵	1996-2000	6.46 (5.14-7.78)	170.1 (154.5-185.5)	2.3
Sweden ^{26,27}	2008	10.2	188.9 (186.1-191.7)	2.35
Finland	2012-2016	12.1 (10.5-13.8)	280 (264-296)	2.24
Southwest Noth Karelia ²⁸		8.6 (6.4-11.2)	168 (148-190)	2.11
Iceland ²⁹	2002-2007	7.6 (6.4-9.0)	-	3
Scotland ³⁰	2010-2017	8.76	-	2.3
Isle of Man ³¹	2006-2011	-	167.7 (143.1-196.7)	2.6
Wales ³²	2002-2013	9.1 (8.8-9.4)	-	-
United Kingdom ³³	1990-2010	9.64	203.4	2.5
Ireland ³⁴	2014-2015	6.0 (5.3-6.6)	-	2.7
Padua, Italy ³⁵	2011-2015	6.5 (4.8-8.2)	182 (172.9-191.1)	2.2
Tuscany, Italy ^{36,37}	2015	6.58	208.7	2
Italy ³⁸	2015	-	109	-
Lazio, Italy ³⁹	2011	-	119.6 (116.8-122.4)	1.9
Catania, Sicily, Italy ⁴⁰	2004	-	127.1 (115.1-140.4)	1.4
Carbonia-Iglesias, Sardinia, Italy ⁴¹	2007	-	210.4 (186.3-234.5)	2
Region Murcia, Spain ⁴²	2010	6.2/100	71.9 (60-85)	2.6
Santiago de Compostela, Spain ⁴³	2010-2015	8 (6-10)	152 (127-176)	1.8
Germany ⁴⁴	2012	10.1 (9.1-11.3)	-	-
France ^{45,46}	2000-2007	6.8 (6.7-6.9)	68-296.5	2.7
Switzerland ⁴⁷	2011-2015	16 (13-19)	190 (180-190)	2.8
Netherlands ⁴⁸	2008	9 (6-16)	-	-
Austria ⁴⁹	2010-2013	19.5 (14.3-24.7)	158.9 (141.2-175.9)	1.6
Hungary ⁵⁰	2014	-	101.8	2.9
Germany ⁵¹	2010	-	199.5	2.3
Germany (children age 15-17) ⁵²	2009-2018	-	19.6-22.7	2.47
Czech Republic ⁵³	2008	-	170	11.7

Figure 3 Epidémiologie de la SEP l'Europe (14)

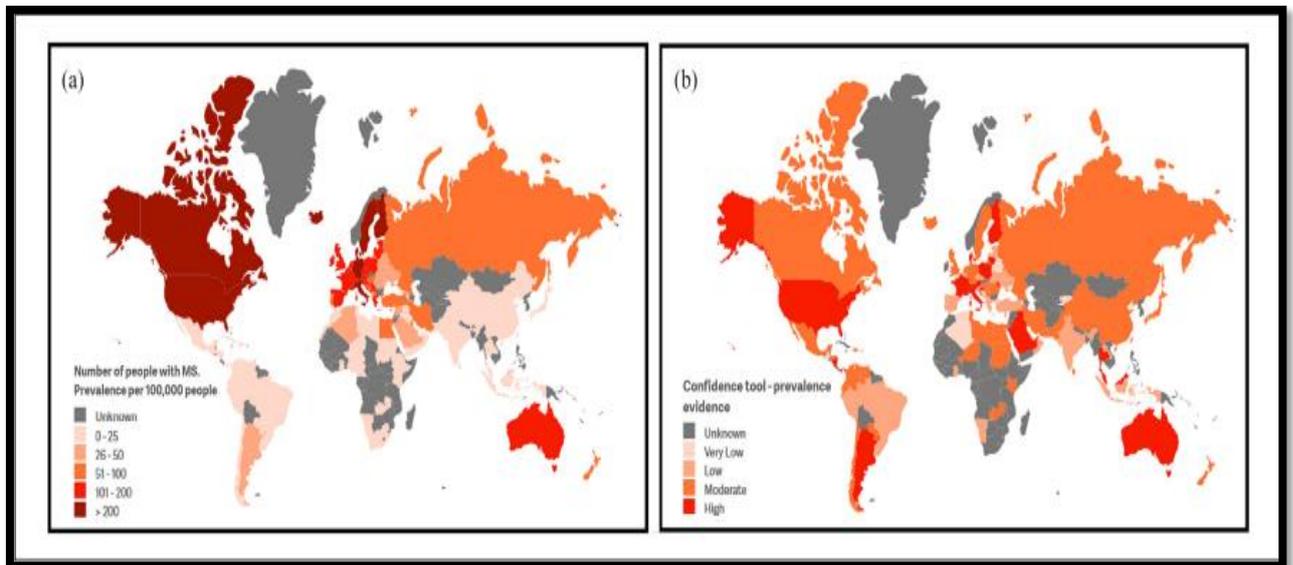


Figure 4 : Variations géographiques de la prévalence de la SEP dans le monde, (a) et (b) (9)

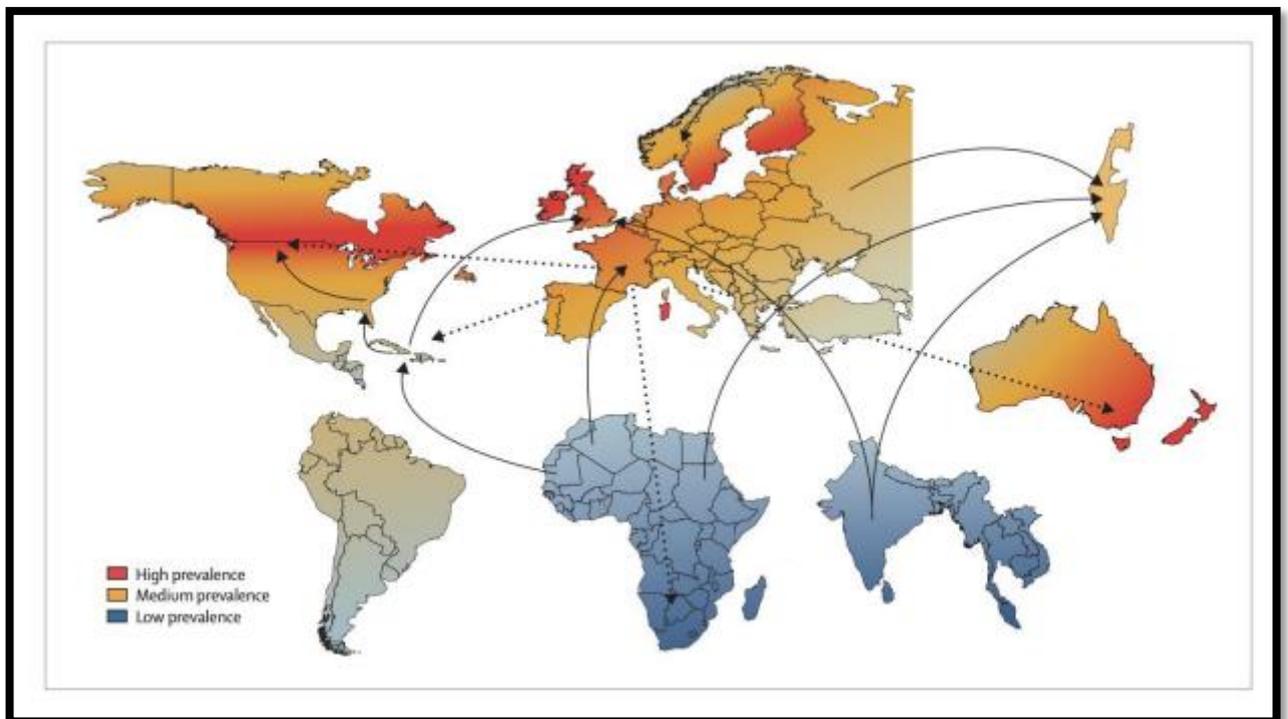


Figure 5: Géographie de la sclérose en plaques et migrations (figure de [Compston et al](#))

Les cinq continents sont représentés comme montrant une prévalence moyenne de la sclérose en plaques en orange, des zones de fréquence exceptionnellement élevée en rouge et celles avec des taux faibles en gris-bleu. Certaines régions sont assez inexplorees et ces couleurs sont uniquement destinées à donner une impression des tendances géographiques. Les principales routes migratoires provenant de la zone à haut risque de l'Europe du nord sont représentées par des flèches en pointillés. Les études impliquant des migrations de zones à faible risque vers des zones à haut risque sont représentées par des flèches pleines.

La recherche de formes infracliniques ou prodromales de SEP chez les apparentés type frères, sœurs, et enfants de patients représente une opportunité majeure pour mieux comprendre les phases précoces de la maladie, et espérer traiter plus tôt et plus efficacement, Enrique Alvarez a présenté les résultats d'une étude de cohorte menée dans le Colorado auprès des apparentés au premier degré de patients SEP. Un total de 180 participants a été inclus dans l'étude. Les apparentés inclus étaient principalement des enfants de patients SEP 89 % ou des frères ou sœurs 11 %. Le principal résultat rapporté est que 15 % des apparentés soit 27 sujets présentaient des lésions encéphaliques d'allure inflammatoire. Parmi eux, 14 avaient des lésions périventriculaires, trois avec des lésions corticales-juxtacorticales, un avec une atteinte du nerf optique, cinq avec des lésions infratentorielles et trois avec des lésions sous-corticales. Un patient a évolué vers une SEP cliniquement définie au cours du suivi(15).

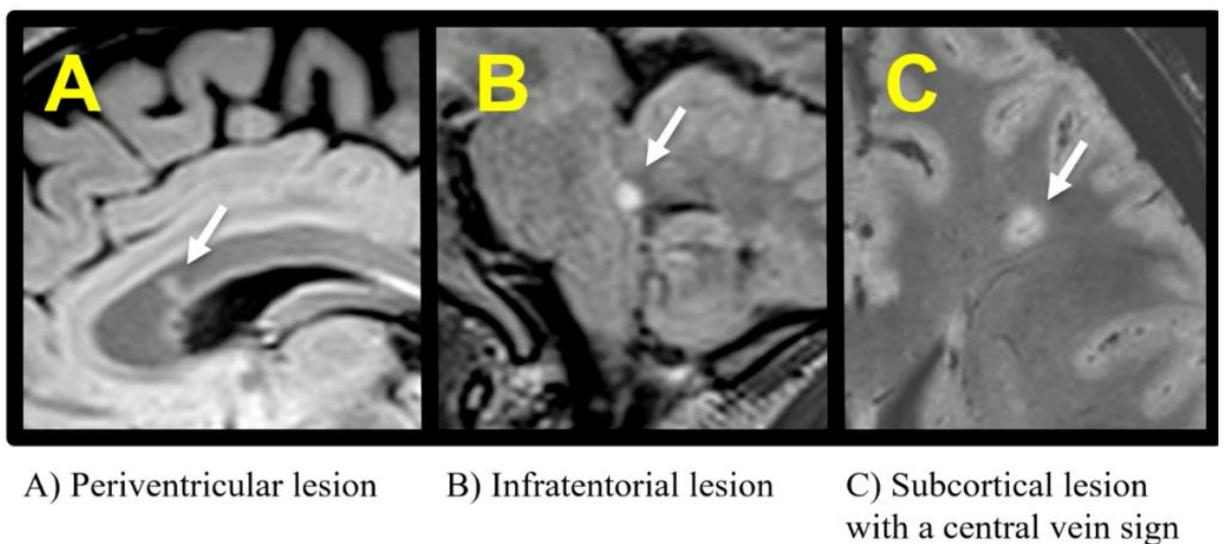


Figure 6: Exemples de lésions découvertes chez des apparentés de patients SEP(15).

A : lésion périventriculaire **B :** Lésion sous tentorielle **C :** Lésion avec signe de la veine centrale

3. PATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

La SEP est une maladie auto-immune avec une réaction anormale du système immunitaire contre le SNC. Cette réaction inflammatoire fait intervenir plusieurs catégories de leucocytes, en particulier les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages. Il n'y a pas de production d'un anticorps spécifique de la maladie. Deux principaux types de réactions inflammatoires ont été décrits. Le premier correspond à la formation des plaques ou lésions focales, qui sont des zones d'inflammation développées autour des veinules dans le cerveau ou la moelle spinale. Le second correspond à une inflammation plus diffuse en dehors des plaques, soit au niveau des méninges, sous la forme d'infiltrats méningés, soit celle d'amas de cellules microgliales dans le parenchyme du SNC. L'inflammation est indirectement

responsable des lésions axonales dégénératives qui conduisent à l'atrophie du SNC, qui est particulièrement présente dans les formes progressives de la maladie .(16)

3.1 Lésions focales :

Les lésions focales sont des lésions inflammatoires, caractérisées par des infiltrations autour des veinules, des lymphocytes et des macrophages. On parle d'inflammation périvasculaire. Au sein de ces lésions, les gaines de myéline et les axones sont endommagés. Les lymphocytes activés dans le sang circulant traversent la paroi des veinules ; on parle de rupture de la barrière hématoencéphalique ou médullaire et infiltrent la zone autour de ce vaisseau. La réaction inflammatoire produite par ces leucocytes entraîne de l'œdème, des lésions des gaines de myéline et parfois de l'axone et éventuellement un bloc de la conduction de l'influx nerveux. C'est le mécanisme qui peut conduire à une poussée.

De nombreux facteurs contribuent à ces lésions myéliniques et axonales.

Les lésions focales périvasculaires, ou plaques, sont caractéristiques de la phase rémittente de la maladie. En effet, toute nouvelle poussée est liée à la formation d'une nouvelle plaque ou à la réactivation d'une plaque ancienne. Cependant, un certain nombre de plaques se développent sans qu'il n'y ait de poussée clinique. Cela peut s'expliquer par des degrés variables de sévérité lésionnelle myéliniques et ou axonales plus ou moins sévères, lésions uniquement œdémateuses, petites lésions asymptomatiques, faisceaux de fibres dont l'atteinte entraîne une atteinte clinique perceptible ou non, redondance des fibres ou de la prise en charge de la fonction par d'autres réseaux (compensation, plasticité). Les lésions focales peuvent apparaître également lors des phases progressives primaires et secondaires, mais en moins grand nombre et elles semblent jouer un rôle moins important à ce stade où les poussées sont absentes ou rares.

3.2 Inflammation diffuse :

Plus récemment a été décrite une inflammation plus chronique, installée dans les méninges, au niveau des espaces sous-arachnoïdiens. Les lymphocytes B et T présents dans ces méninges seraient responsables de lésions au niveau du cortex cérébral et de la substance grise contribuant à l'atrophie de cette dernière. Ces infiltrats méningés ont été décrits initialement dans les formes progressives de la maladie, où l'atteinte du cortex est importante, mais leur présence dès les stades précoces est suspectée, comme le suggère l'existence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines dès le début de la maladie. Il a été mis en évidence également une inflammation par infiltration microgliale de la substance blanche et grise en dehors des lésions qui participeraient également au développement de l'atrophie par atteinte axonale. Les données sur les modèles animaux suggèrent que ces infiltrats micro gliaux surviennent précocement dans la substance grise en dehors des lésions focales.(16)

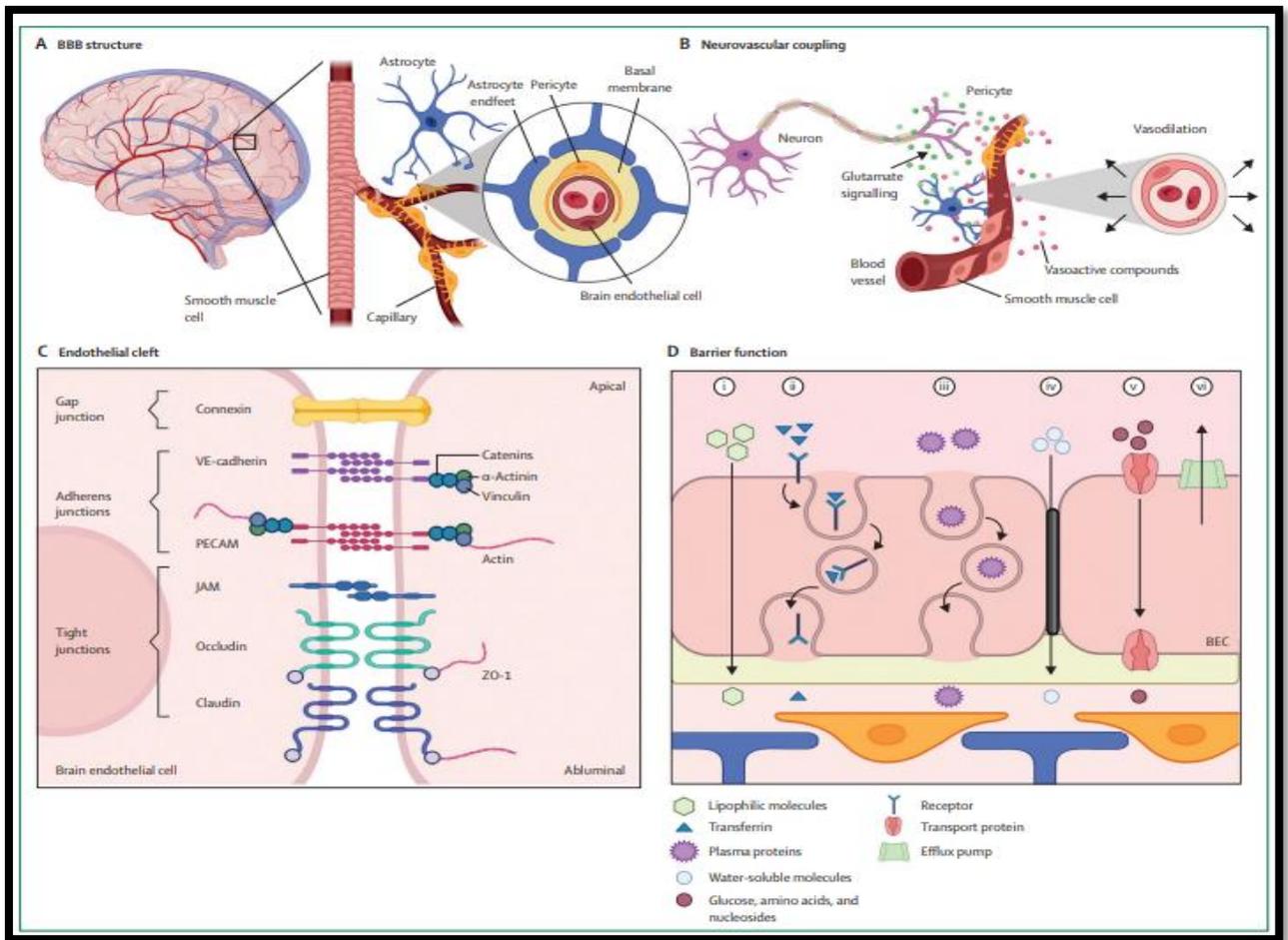


Figure 7: Structure et fonction de la BHE (17)

(A) Les artères **en rouge** pénètrent dans le cerveau et se ramifient en vaisseaux plus petits : artérioles **en rouge** et capillaires, puis en veinules postcapillaires non représentées et en veines **en bleu pâle**. Les cellules musculaires lisses entourent les artérioles, tandis que les péricytes enveloppent les capillaires. La coupe transversale montre la **BHE** comme faisant partie de l'unité neurovasculaire, avec des cellules endothéliales cérébrales intégrées dans la membrane basale et un soutien supplémentaire de la part des péricytes et des astroglies entourant le capillaire ou la veinule postcapillaire. (B) Les neurones actifs stimulent la libération de glutamate et de composés vasoactifs par les astrocytes afin de stimuler les cellules musculaires lisses autour des artères et des artérioles, ce qui entraîne vasodilatation et une augmentation du flux sanguin cérébral pour alimenter les neurones actifs en oxygène et en nutriments. (C) De l'apical à l'abluminal, la fente endothéliale entre les cellules endothéliales cérébrales adjacentes abrite des jonctions gap, des jonctions d'adhérence (VE-cadhérines et des PECAM) et des jonctions serrées (JAM, des occludines et des claudines). Les jonctions d'adhérence sont ancrées au cytosquelette par les caténines, la vinculine et les α -actinines, tandis que les jonctions serrées sont soutenues par la zonula occludens. (D) Les cellules endothéliales cérébrales contrôlent le trafic à travers la BHE dans le tissu du **SNC** : les petites molécules lipophiles diffusent librement à travers la membrane (i) ; le trafic de la transferrine (qui régule le transport du fer) est médié par les récepteurs (ii) ; les protéines plasmatiques telles que l'albumine sont absorbées par endocytose (iii) ; Les molécules solubles dans l'eau traversent les molécules complexes de la jonction au niveau de la fente endothéliale (iv) ; les protéines de transport permettent l'absorption de molécules telles que le glucose, les acides aminés et les nucléosides (v) ; et les pompes d'efflux telles que la P-glycoprotéine favorisent l'efflux d'éventuels composés toxiques (vi). Figure créée avec BioRender.com. **BHE** = barrière hémato-encéphalique. **VE-cadhérine** = cadhérine endothéliale vasculaire. **PECAM**=molécule d'adhésion des cellules endothéliales plaquettaires. **JAM**=molécule d'adhésion fonctionnelle.

3.3 Mécanismes de l'atrophie :

L'atrophie cérébrale et médullaire est la conséquence ultime du processus dégénératif des axones et des neurones. Elle est particulièrement importante dans les phases progressives tardives de la maladie mais elle apparaît très précocement au niveau du cortex et des noyaux gris dès les premières années après le début clinique. Elle est pour une part la conséquence des transections axonales qui surviennent au sein des lésions focales inflammatoires aiguës et qui entraînent une dégénérescence wallérienne des axones. Elle est aussi favorisée par les lésions corticales et de la substance grise secondaires à l'inflammation méningée et aux infiltrats microgliaux (**figure7**). La rapidité d'installation de l'atrophie aux stades précoces de la maladie est un facteur de mauvais pronostic clinique.(16)

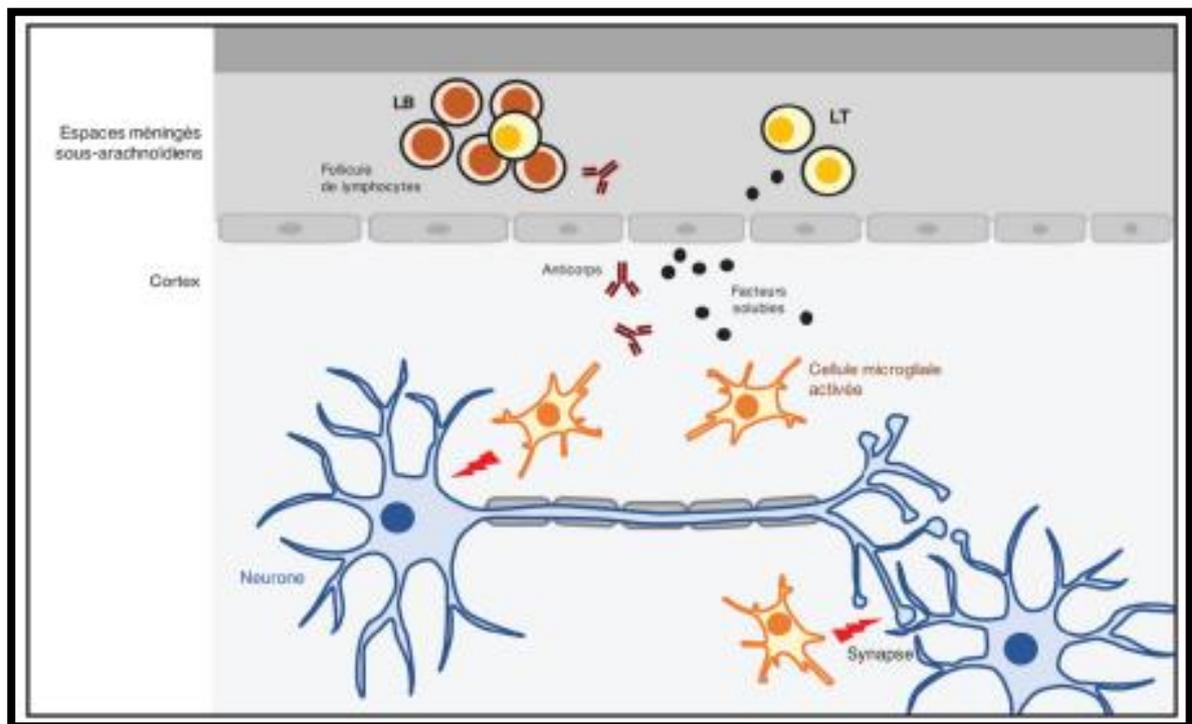


Figure 8: Inflammation des méninges et progression (16).

Les lymphocytes présents dans les méninges peuvent se grouper pour former l'équivalent de ganglions lymphatiques, on parle d'organes lymphoïdes ectopiques. Ils libèrent des anticorps et des facteurs solubles qui vont pénétrer dans la substance grise cérébrale. Une réaction inflammatoire locale va s'y développer par activation d'un type particulier de cellules du cerveau, les cellules microgliales, qui font partie du système immunitaire. Cette inflammation peut entraîner un mauvais fonctionnement des synapses et une souffrance des neurones(16)

4. FACTEURS ETIOLOGIQUES :

4.1 Rôle Virus d'Epstein-Barr (EBV) :

Une étude longitudinale a révélé que le risque de sclérose en plaques était 32 fois plus élevé après une infection par l'EBV. En outre, les concentrations sériques de la chaîne légère des neurofilaments ont augmenté après une séroconversion par l'EBV chez les personnes qui ont ensuite développé une sclérose en plaques, ce qui suggère que l'EBV est un facteur causal important dans l'apparition de la maladie. Outre son effet sur la biologie des cellules B, l'EBV pourrait contribuer à la pathobiologie de la sclérose en plaques par le mimétisme moléculaire de protéines du SNC telles que l'anoctamine-2 et la Glial CAM. Parmi les 8746 patients atteints de sclérose en plaques, 14,6 % (contre 7 à 8 % chez les patients atteints de sclérose en plaques) ont été infectés par l'EBV(**figure8**).

Comme les cellules neurogliales et périvasculaires soutiennent l'intégrité de la BHE, ces réponses auto réactives pourraient directement (par des lésions neurogliales à médiation immunitaire) et indirectement (par l'amorçage des lymphocytes T) affecter la fonction de la BHE chez les personnes atteintes de sclérose en plaques. Les particules virales de l'EBV peuvent être transportées à travers la BHE en tant que cargaison des leucocytes infectés ou peuvent directement infecter (et se répliquer dans) les cellules endothéliales du cerveau humain. Les cellules endothéliales du cerveau humain in vitro infectées par l'EBV montrent une augmentation de l'ICAM-1 et du CCL5, et l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales du cerveau infectées est accrue, ce qui pourrait favoriser le recrutement des leucocytes et l'infiltration du SNC.(17)

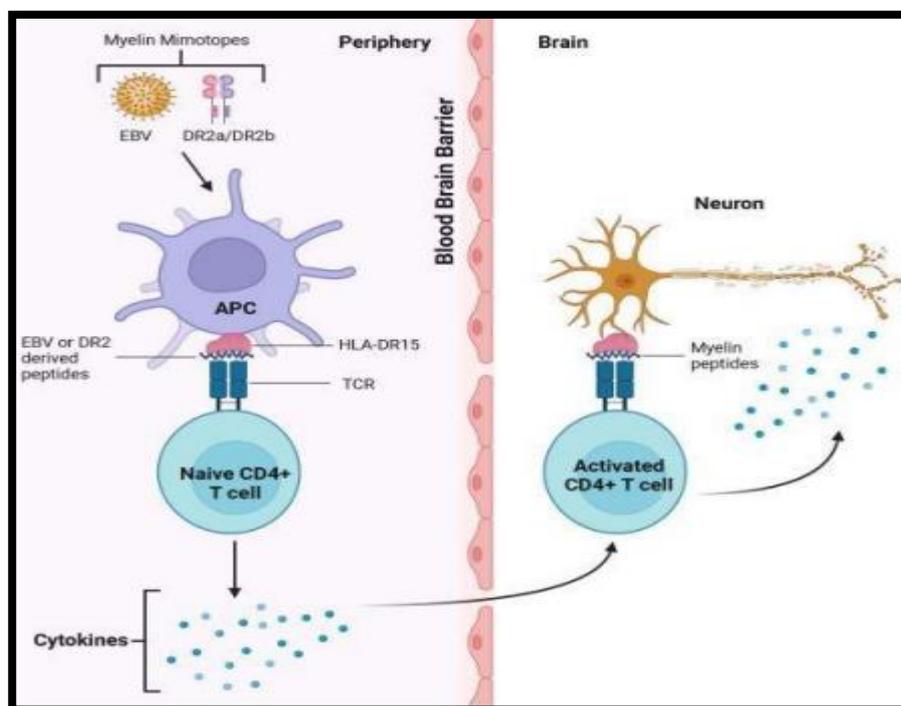


Figure 9: Représentation schématique du mimétisme moléculaire d'EBV (18)(figure de Lui et al)

Suite à ces stimulus (EBV, dérivés peptidiques du DR2) une activation du système immunitaire innée pourrait activer les cellules T CD4+ naïfs périphériques par mimétisme moléculaire. Sous l'impulsion de cytokines pro-inflammatoires, une altération de la balance entre les cellules effectrices et régulatrices entraînerait une altération de la BHE menant à l'envahissement du SNC par les cellules immunitaires LT CD4+ activés. Au sein du SNC, ces cellules partageant des similitudes avec les antigènes myéliniques, pourraient reconnaître l'antigène cible sur la microglie, conduisant à l'activation des cellules T CD4+ entraînant la libération des cytokines qui déclencheraient une perte d'axone, une démyélinisation et une inflammation du SNC traduite par des lésions tissulaires cérébrales (16,17).

4.2 Sclérose en plaques et génétique :

La SEP a un taux d'expression familiale d'environ 20%. Globalement, la réduction du risque passe de 3% chez les apparentés au premier degré ; frères et sœurs : 5% ; parents : 2% ; et enfants : 2%, à 1% chez les apparentés au deuxième et au troisième degré(19). Des études de cas portant sur la SEP chez des jumeaux au Canada et au Royaume-Uni montrent des taux de concordance clinique plus élevés chez les couples monozygotes que chez les couples dizygotes 25% contre 5%(19) .À l'inverse, des études françaises et italiennes montrent des taux équivalents quelle que soit la zygosité . Une étude sur les personnes atteintes de SEP qui ont été adoptées peu après leur naissance et celles des membres de leur famille adoptive montre qu'elles courent le même risque de développer la SEP que la population générale, de même pour les beaux-frères et sœurs des cas index de SEP.

Ensemble, ces études impliquent des facteurs génétiques dans la détermination de cluster familial. D'autres facteurs, probablement Environnementaux, sont nécessaires. Ces facteurs génétiques sont donc des facteurs favorisants mais non causaux. Il n'y a pas de ce fait de possibilité de dépistage génétique de ce type de maladie. Les études du génome complet (genome-wide association studies) portant sur des dizaines de milliers de patients ont permis d'identifier plus de 200 locus de susceptibilité. Du fait de cette susceptibilité génétique, le risque de développer la maladie est un peu plus important pour les enfants, notamment les filles, de personnes ayant une SEP que pour tout un chacun. Cela peut contribuer à ce qu'il y ait plusieurs cas dans une même famille mais cette situation n'est pas fréquente.(16)

Les gènes du complexe HLA sont les facteurs de risque génétiques les plus rapportés dans la SEP. L'association entre la SEP et les allèles du complexe majeur d'histocompatibilité CMH a été identifiée au début des années 1970. Le système de l'Human leucocyte antigen HLA constituant le CMH chez l'homme représente une partie majeure du système immunitaire et, est contrôlé par des gènes situés sur le chromosome 6(19) Dans la SEP on retrouve des allèles HLA spécifiques : HLA-DRB1 et HLA-A. Il a été montré que le variant de classe II qui code pour des produits qui présentent les antigènes aux lymphocytes T CD4, HLA-DRB1 présente une forte association avec un risque accru de SEP, alors que le variant de classe I présentent des antigènes aux lymphocytes CD8, HLA-A est associé à une protection contre la maladie.

L'absence de HLA-A et présence de HLA-DRB1 a un odd ratio combiné d'environ 5. Ces marqueurs ont été affinés sur les loci DR15 et DQ6 et les génotypes correspondants DRB1, DRB5, DQA1 et DQB2. L'association est la plus forte en Europe du Nord, mais elle est observée dans toutes Les populations, à l'exception des Sardes et de certaines populations méditerranéennes Chez lesquelles la SEP est associée au DR4 (DRB1–DQA1–DQB1(19)

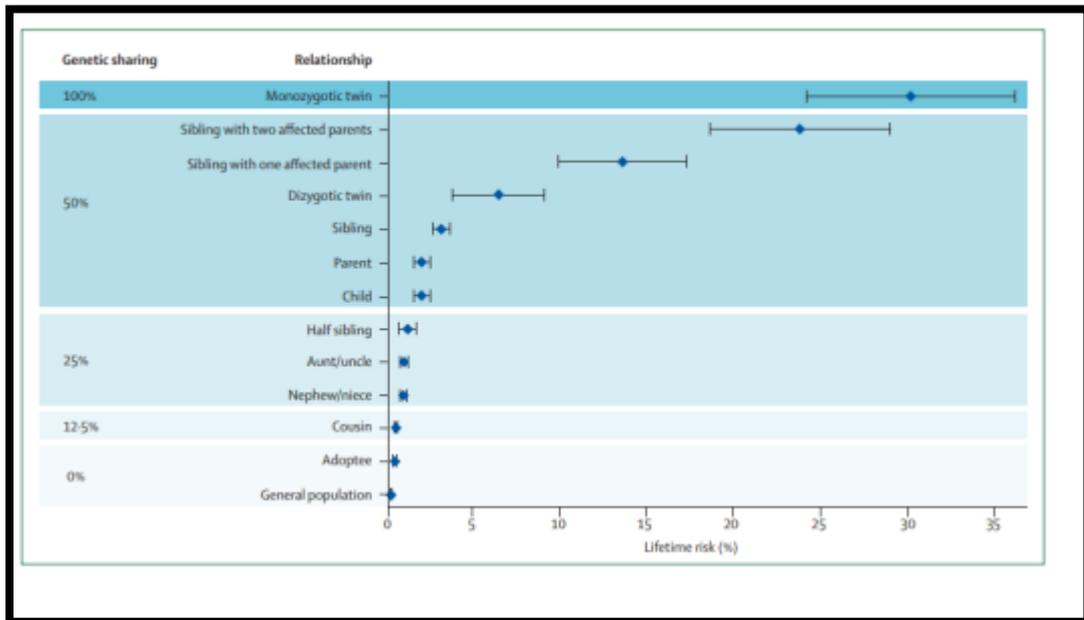


Figure 10: Risques de survenue de la sclérose en plaques dans les familles(20) (figure de [Compston et al. 4](#)).

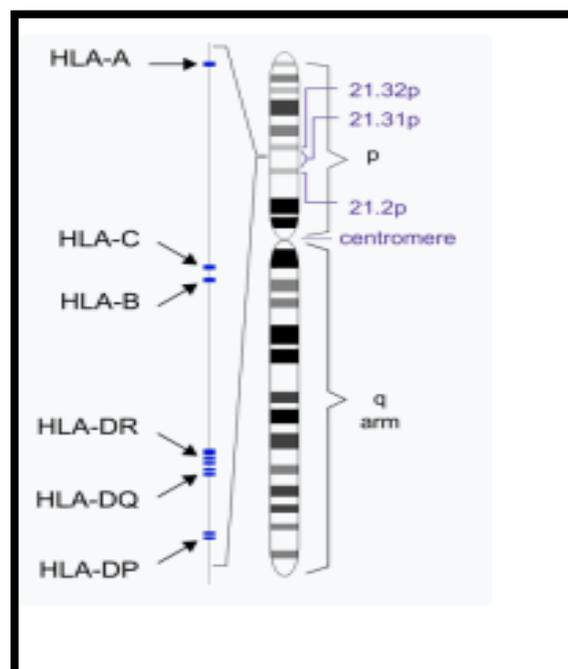


Figure 11: Représentation des gènes HLA du complexe majeur d'histocompatibilité sur le chromosome humain 6.(20)([Compston et al. 4](#))

4.3 Facteurs environnementaux :

La SEP est une maladie plurifactorielle. Dans le contexte d'un terrain de susceptibilité génétique ; système immunitaire très réactif et des facteurs liés à l'environnement jouent un rôle important dans le déclenchement de la maladie.

4.3.1 Tabac :

Le tabac a été identifié plus récemment comme un facteur de risque de développer la maladie dans plusieurs études. Il augmente aussi le risque d'aggravation du handicap chez les personnes ayant une SEP. Il s'agit donc d'un facteur environnemental modifiable. L'arrêt du tabac aurait un effet bénéfique(21, 22). Par ailleurs, le tabagisme passif est également associé à un risque accru de développer la SEP, chez l'enfant comme chez l'adulte(23).

4.3.2 Vitamine D :

La vitamine D est une vitamine qui joue un rôle connu dans la régulation des réponses immunitaires. La vitamine D est produite dans la peau par exposition aux ultraviolets. Le lien entre faible exposition au soleil dans les pays du nord et la maladie pourrait être dû, au moins en partie, à une carence en vitamine D. Dans les populations européennes, la carence en vitamine D est fréquente mais elle semble plus importante chez les personnes débutant une SEP et semble un facteur de risque de développer la maladie. Des études cherchent à savoir si la supplémentation en vitamine D est utile chez les personnes ayant une SEP déclarée. Les résultats des études disponibles sont contradictoire(16). [Éric Thouvenot](#) a présenté les résultats très attendus du PHRC national D-lay MS lors de l'ECTRIMS 2024, l'essai thérapeutique réalisé dans 36 centres en France, évaluant l'efficacité de la vitamine D à fortes doses contre placebo pour réduire l'activité de la SEP débutante, une étude positive pour l'objectif principale pour la première fois.

4.3.3 Autres :

Autres quelques autres facteurs environnementaux ont été mis en cause mais leur rôle reste discuté. Un indice de masse corporelle élevé dans l'enfance notamment chez le sexe féminin serait un facteur de risque. Le rôle d'un régime riche en sel reste discuté mais les données sont contradictoires ; Un régime équilibré est associé aux formes les moins sévères de la maladie mais on ignore si c'est une cause ou une conséquence. En fait, il a été montré, dans la population générale, qu'un régime équilibré comme le régime méditerranéen ; est un facteur de protection du vieillissement cérébral. Il est donc possible que cela soit également un facteur protecteur contre la neurodégénérescence au cours de la SEP. Aucun effet du régime alimentaire n'a été établi sur le risque de développer la SEP. (Voir figure11)

Le rôle du stress a été suggéré par certaines études mais non confirmé par d'autres. (16)

De plus, des recherches ont montré que le microbiote intestinal pourrait interagir avec les gènes impliqués dans la réponse immunitaire chez les patients atteints de SEP, renforçant ainsi l'idée d'une interaction complexe entre le microbiote et le système immunitaire dans le contexte de cette maladie. Voir (Figure11)

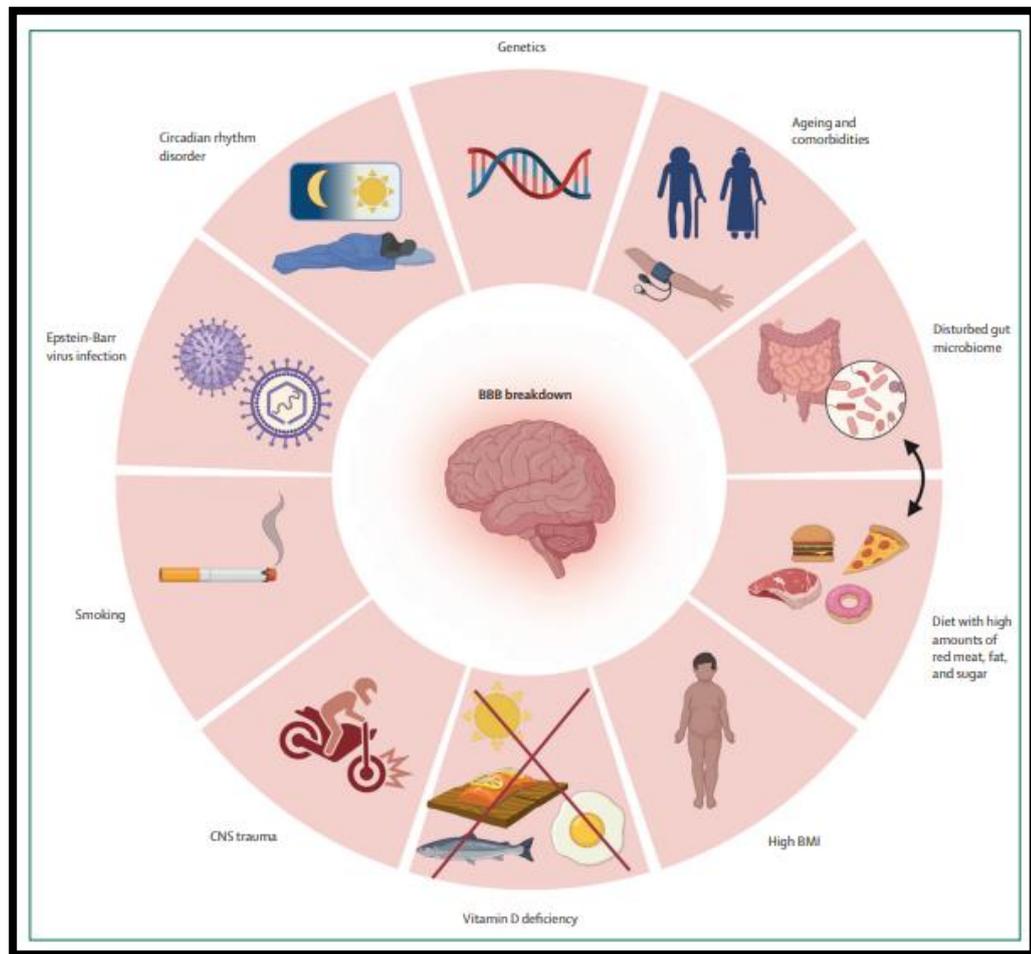


Figure 12: Facteurs étiologiques possible de la sclérose en plaques(17)

5. DIAGNOSTIC POSITIF ET LES CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

5.1 Sémiologie de la SEP :

Les définitions des phénotypes de la sclérose en plaques et les critères diagnostiques de la maladie ont évolué au cours du temps. L'émergence de progrès technologiques, l'accumulation de nouvelles données et la révision régulière des consensus permettent d'établir un diagnostic plus précoce avec une meilleure sensibilité et spécificité.

Les critères actuels reposent sur la combinaison d'éléments cliniques, radiologique par imagerie par résonance magnétique IRM et biologique. Cependant le concept classique de dissémination spatiale et temporelle des lésions inflammatoires du système nerveux central reste la base de ces critères. De la même façon, l'optimisation des stratégies thérapeutiques est permise par la meilleure connaissance des processus pathologiques à l'origine des différents types évolutifs de la SEP.(24) .La sémiologie neurologique reste variée avec des manifestations visuelles, motrices, sensibles, des troubles d'équilibre et des troubles cognitifs. **(Voir figure12)**

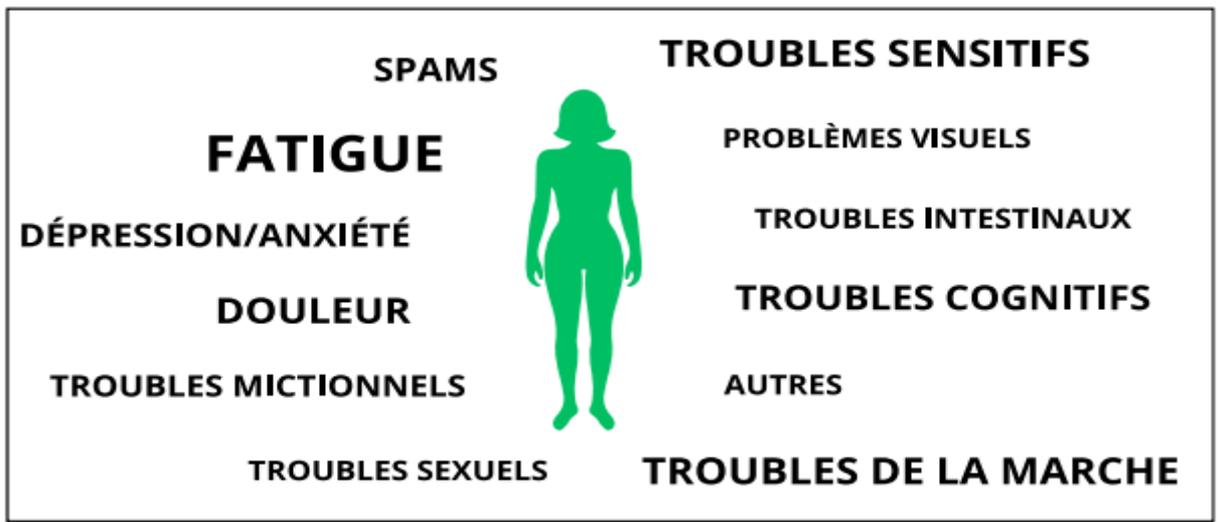


Figure 13: Principaux symptômes de la SEP (19).

5.2 Phases présymptomatique et prodromale de la sclérose en plaques :

Le rôle de l'IRM dans la découverte fortuite de hypersignaux correspondant à la définition utilisée pour la sclérose en plaques chez des individus n'ayant aucune histoire, clinique ou signes neurologiques compatibles avec une SEP correspond maintenant au terme de syndrome radiologique isolé RIS et par définition à la SEP présymptomatique (25). (Voir tableau2)

Le jeune âge, la présence de bandes Oligo clonales dans le liquide céphalorachidien, la présence de lésions médullaires ou de la fosse postérieure ; ainsi que des lésions prenant le contraste sur l'IRM initiale ou au cours de suivi sont autant de facteurs de risques pour qu'un RIS évolue vers la phase clinique de la SEP. L'ensemble des études de cohortes d'individus présentant un syndrome radiologique isolé convergent vers le fait qu'il s'agisse bien d'une phase préclinique de la maladie. La moitié d'entre eux auront évolué à 10 ans au stade clinique de la sclérose en plaques rémittent ou progressif(25) .une étude récente suggère la présence d'atteinte infraclinique du nerf optique avec amincissement RNFL à l'OCT considérée comme un facteur prédictif de conversion vers une SEP(26).

Phases présymptomatique et prodromale de la sclérose en plaques	Les phases présymptomatiques et prodromales de maladies neurologiques
<p>IRM cérébrale ou médullaire, mettant en évidence des anomalies de signal évocatrice d'une maladie démyélinisante de découverte fortuite correspondant aux critères de RIS 2009</p> <p>Ou</p> <p>IRM cérébrale ou médullaire, mettant en évidence au moins 1 anomalie de signal de découverte fortuite évocatrice d'une maladie démyélinisante correspondant aux critères de SEP 2017, associée à au moins deux des critères suivants</p> <ul style="list-style-type: none"> Présence de bandes oligoclonales dans le LCR Présence de lésions médullaires Présence de dissémination temporelle sur les IRMs de suivi 	

Tableau 1: Critères diagnostiques du RIS 2023(27)

5.3 Révisions des critères diagnostiques McDonald 2017 :

Les critères diagnostiques de la SEP ont évolué avec la révision 2017 des critères de McDonald. Ils requièrent toujours l'utilisation de preuves cliniques, d'imagerie et d'analyses biologiques pour documenter les concepts classiques de la dissémination spatiale DIS et temporelle DIT des lésions inflammatoires. Les critères 2010 de McDonald ont été jugés performants pour leur utilisation en pratique clinique et pour la recherche, beaucoup de travaux réalisés sur les facteurs prédictifs de conversion du CIS en SEP dont l'objectif commun c'est la précocité du diagnostic et meilleure prise en charge(28). Les révisions ont pour objectifs de simplifier ou de clarifier certains points, de permettre un diagnostic plus précoce dans des situations non retenues auparavant et de préserver la spécificité des critères 2010, en s'appuyant sur les éléments de preuve scientifique les plus récents. Cette quatrième version 2001, 2005, 2010 et 2017 est le fruit du travail d'un panel élargi d'experts internationaux depuis 2016 soutenu par l'ECTRIMS et la US National MS Society (24)

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS

Tableau 2 : Critères de McDonald 2017 pour la forme rémittente récurrente de SEP (26)

Critères de McDonald 2017 pour la forme progressive d'emblée de SEP. Les lésions symptomatiques contribuent au compte des lésions au même titre que les lésions asymptomatiques Le diagnostic peut être porté chez les patients présentant :

Une année de progression de la maladie déterminée rétrospectivement ou prospectivement

Et au moins 2 des 3 critères suivants :

DIS cérébrale, démontrée par 1 lésion T2 dans 1 région caractéristique (périventriculaire, corticale, juxtacorticale, sous-tentorielle).

DIS médullaire, démontrée par 2 lésions T2 médullaires.

LCS positif démontré par la présence de 2 bandes Oligo clonales surnuméraire(24).

5.4 Évolution récente des critères diagnostiques de la sclérose en plaques (SEP) – ECTRIMS 2024

À l'occasion du congrès ECTRIMS 2024, une mise à jour majeure des critères diagnostiques de la SEP a été proposée, soulignant les avancées en neuro-imagerie et en biologie paraclinique :

1. **Conversion du RIS en SEP** : une progression vers la SEP peut être affirmée dans certaines conditions cliniques précises.
2. **Ajout du nerf optique comme 5^e topographie** aux critères de dissémination spatiale (DIS).
3. **Suppression de l'obligation de démonstration de dissémination temporelle (DIT)** dans certains cas.
4. **Révision des critères de dissémination spatiale (DIS)** avec inclusion du nerf optique.
5. **Utilisation de la chaîne légère kappa** comme nouvel outil diagnostique.
6. **Unification des critères pour les formes rémittentes-récurrentes (SEP-RR) et progressives primaires (SEP-PP).**
7. **Nécessité de preuves paracliniques** (IRM, LCR, biomarqueurs) pour établir le diagnostic.
8. **Renforcement des exigences diagnostiques** pour les patients de plus de 50 ans.
9. **Inclusion conditionnelle du signe de la veine centrale (CVC) et des lésions en PRL (rehaussement en anneau partiel)** comme critères diagnostiques supplémentaires.
10. **Dosage systématique des anticorps anti-MOG** recommandé chez les enfants et adolescents, notamment avant 12 ans.

Hiérarchisation du diagnostic selon les localisations lésionnelles :

- **≥ 4 localisations sur les 5** : diagnostic de SEP posé.
- **2 à 3 localisations** : un critère parmi DIT, CVC+ ou LCR+ est requis.
- **1 localisation** : deux critères parmi DIT, CVC+, PRL+ ou LCR+ sont nécessaires.

Intégration du nerf optique :

Le nerf optique devient officiellement la 5^e localisation dans les critères McDonald 2024. Son évaluation repose sur l'IRM orbitaire avec séquence T2-STIR coronale ou sur l'analyse des séquences 3D FLAIR encéphaliques, qui montrent une performance diagnostique équivalente, même en l'absence de séquence spécifique. Il est souligné que des atteintes asymptomatiques du nerf optique peuvent être observées.

Adaptations spécifiques :

- Chez l'enfant : inclusion du dosage anti-MOG pour les < 12 ans.
- Dans la SEP-PP : ajout de la progression clinique ≥ 12 mois et de ≥ 2 lésions médullaires.

Pour les formes asymptomatiques : les critères DIS sont restreints à 2 à 3 localisations.

Les révisions récentes des critères McDonald 2024 intègrent désormais le nerf optique comme cinquième site topographique pertinent pour le diagnostic de la sclérose en plaques. Cette évolution

soulève la question du choix optimal des examens complémentaires pour détecter les atteintes du nerf optique, parmi lesquels figurent l'IRM, l'OCT et les PEV.

Une étude menée par une équipe de l'University College London (UCL) a comparé la performance diagnostique d'une séquence coronale 2D T2-STIR centrée sur les orbites à celle d'une séquence 3D FLAIR avec saturation du signal graisseux, couramment utilisée pour l'imagerie cérébrale. Les résultats suggèrent que la séquence 3D FLAIR encéphalique, même en l'absence de coupe orbitaire spécifique, offre une excellente sensibilité pour la détection des atteintes du nerf optique y compris asymptomatiques.

Les critères diagnostiques sont désormais harmonisés pour les formes récurrentes-rémittentes (SEP-RR), primaires progressives (SEP-PP), asymptomatiques et pédiatriques, avec quelques ajustements. Notamment, le dosage des anticorps anti-MOG devient obligatoire chez les enfants de moins de 12 ans. Pour les formes primaires progressives, l'aggravation clinique sur ≥ 12 mois et la présence de plus de deux lésions médullaires sont désormais incluses dans les critères de dissémination spatiale (DIS). Pour les SEP asymptomatiques, l'application des critères est restreinte à deux ou trois topographies.(30)

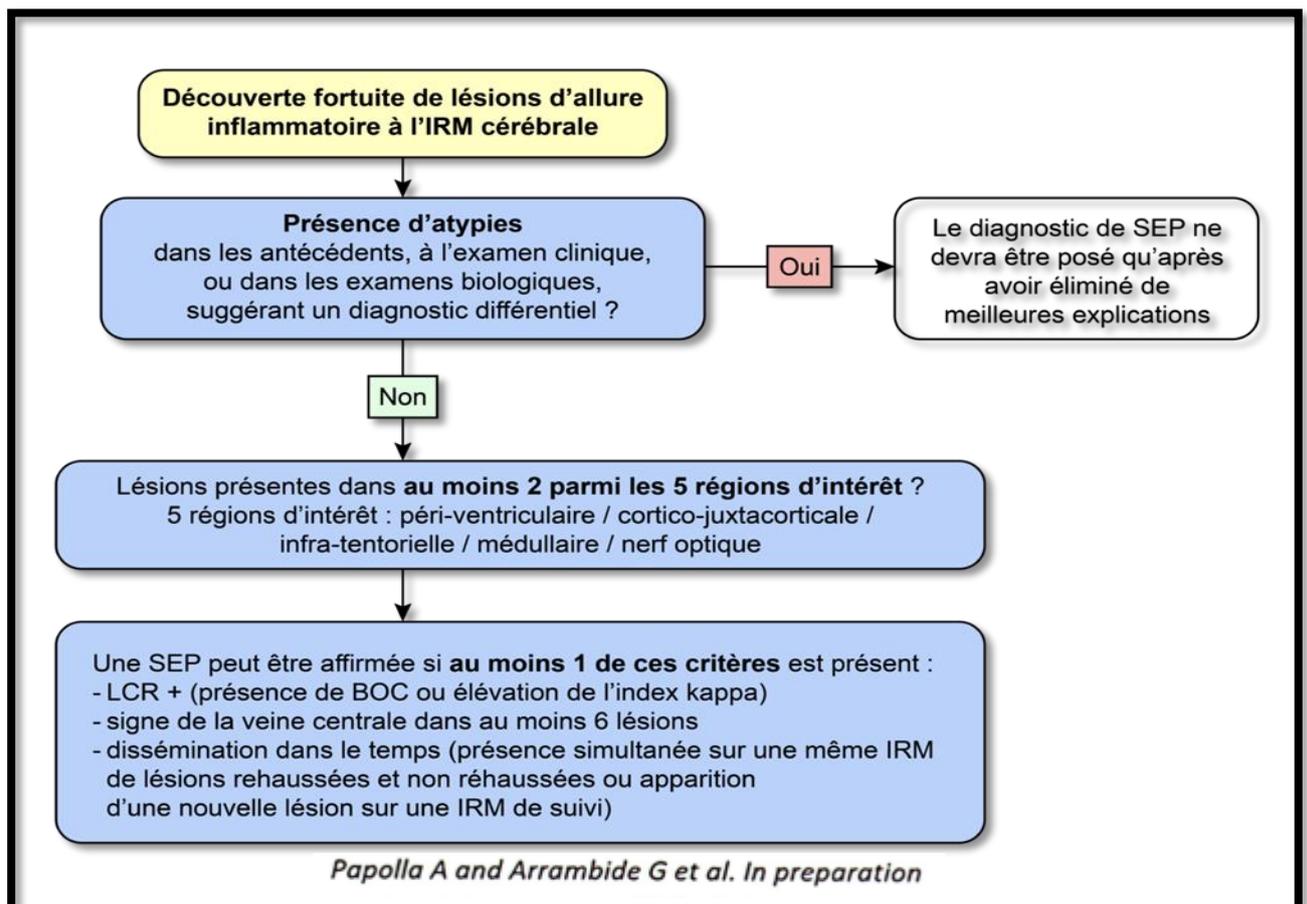


Figure 14 : Critères de diagnostic 2024(30)

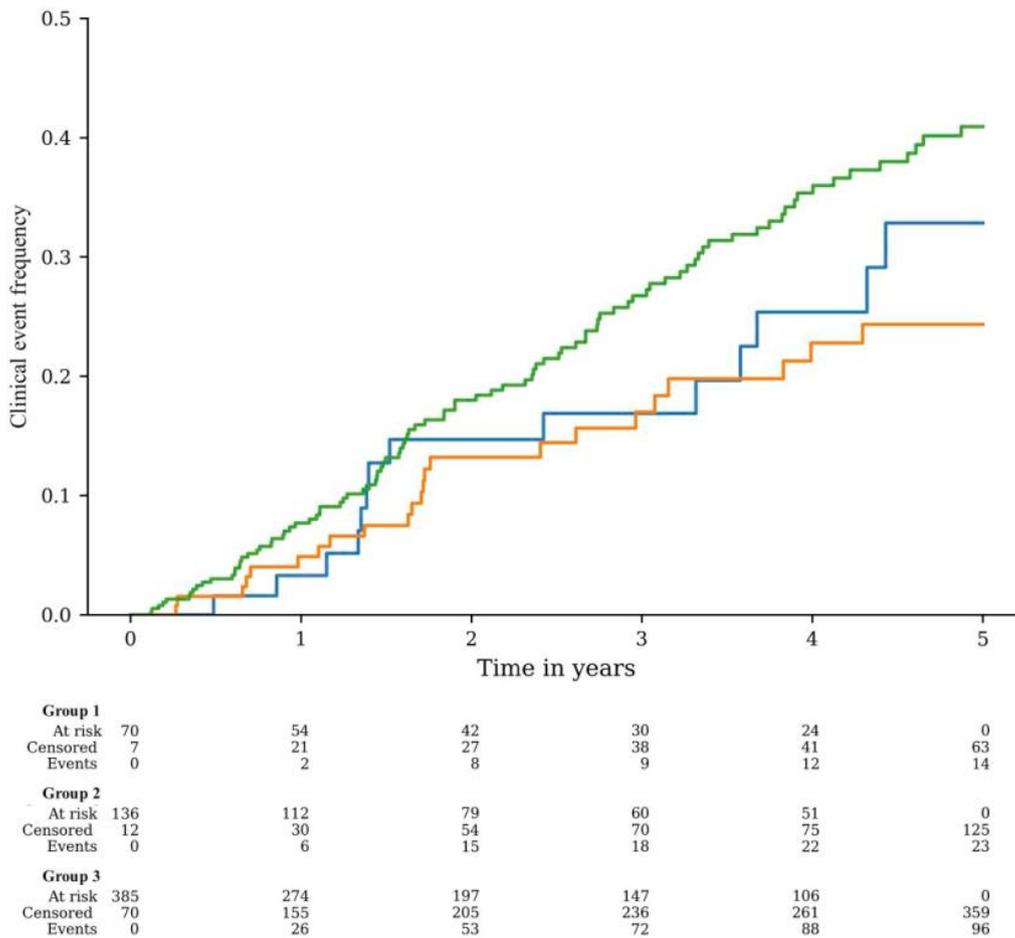


Figure 15: Analyse de survie Kaplan-Mêler avec comme point final le temps écoulé jusqu'au premier événement aigu ou progressif.(31)

Le graphique compare le groupe avec la définition actuelle de 2009-RIS remplissant trois ou quatre des quatre critères DIS de couleur verte avec le groupe 1 remplissant un des quatre critères DIS en bleue ; le groupe 2 remplissant deux des quatre critères DIS en orange. Il y avait une différence globale entre les distributions de survie du groupe 1 (DIS 1), du groupe 2 (DIS 2) et du 2009-RIS (DIS 3/4) ($P=0.0255$). A 2 ans, le risque d'événement clinique était de 13% (event-free Survival 87% (95% CI : 43-73) pour le groupe 1 (DIS 1)), 14% pour le groupe 2 (DIS 2) et 2009-RIS (DIS 3/4) ($P=0.0255$).

6. DIFFERENTES FORMES CLINIQUES DE LA SEP :

6.1 Définition :

Le consensus de 1996 sur les différentes formes cliniques de la SEP décrivait quatre phénotypes : la forme récurrente rémittente, la forme secondairement progressive, la forme primaire progressive et la forme progressive avec poussées. Ces phénotypes peuvent être catégorisés en deux groupes d'après l'anamnèse et l'examen clinique : les formes récurrentes et les formes progressives. Cependant, ces catégories ne donnent pas d'information sur les processus physiopathologiques supposément responsable de l'évolution clinique d'un patient. (Voir tableau 5)

La description précise des différents phénotypes de la SEP est essentielle pour permettre une communication de qualité avec les patients, estimer un pronostic de la maladie, construire des essais cliniques et choisir un traitement de fond de façon éclairée. (Voir figure14)

Cette classification a été révisée par le même groupe d'experts (International Advisory Committee on Clinical Trials of MS) en 2013 (4).

Les points principaux ayant évolués sont la caractérisation de deux nouveaux phénotypes :

Le Syndrome cliniquement isolé (SCI) reconnu comme la première manifestation clinique en lien avec une atteinte inflammatoire et démyélinisante évoquant la SEP, mais sans remplir le critère de dissémination temporelle. Le syndrome radiologiquement isolé (SRI) défini par la découverte fortuite d'anomalies en imagerie, compatibles avec une démyélinisation d'origine inflammatoire, sans aucun signe clinique associé.

La dissémination spatiale (DIS) dans la situation du SRI est démontrée par la présence d'au moins 3 critères dits de Barkhof sur 4 (9 lésions T2 ou 1 lésion T1 prenant le contraste, au moins 3 lésion périventriculaires, 1 lésion juxta-corticale, 1 lésion soustentorielle).

Le SRI n'est cependant pas considéré comme un phénotype de SEP en tant que tel. Les patients concernés doivent bénéficier d'un suivi régulier ; la définition de deux nouvelles caractéristiques: l'activité de la maladie et la progression de la maladie(24).

Ces caractéristiques phénotypiques reflètent les connaissances sur les processus inflammatoires et neurodégénératifs qui peuvent impacter le pronostic individuel, les décisions thérapeutiques et le design des essais cliniques (9).

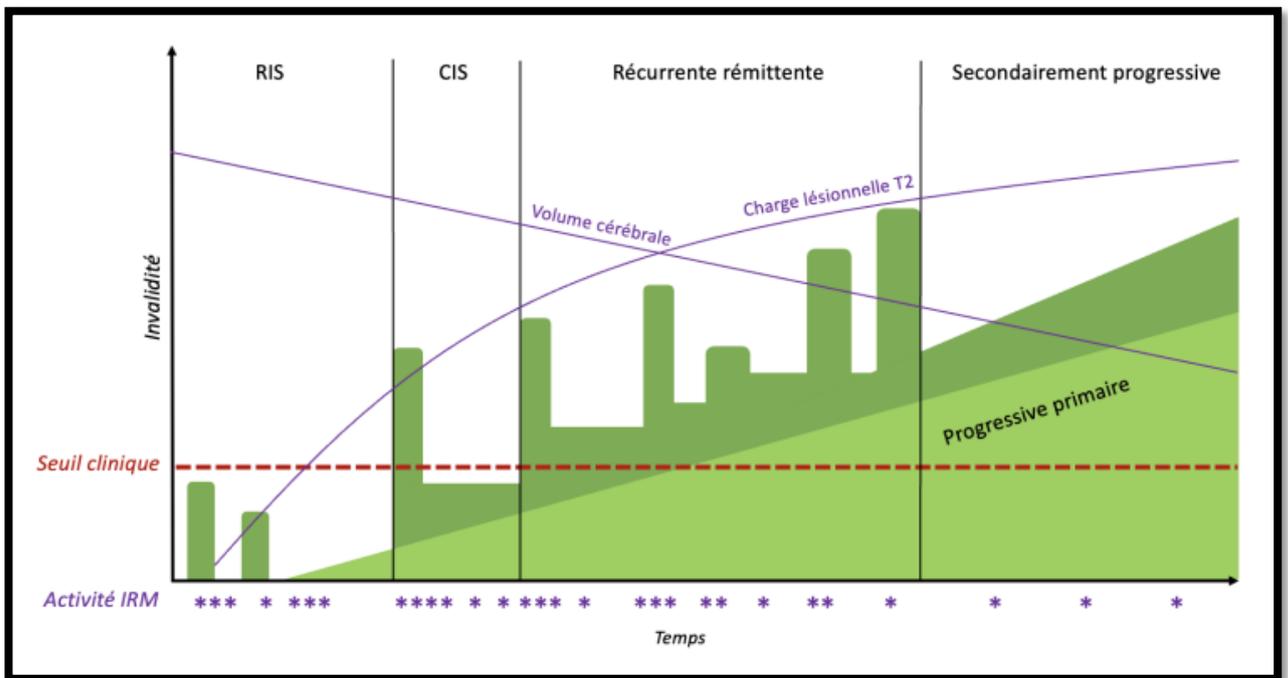


Figure 16 Evolution Temporelle : Illustration schématique d'évolution de la SEP dans le temps.
 . Figure adaptée de Baecher-Allan et al.(24)

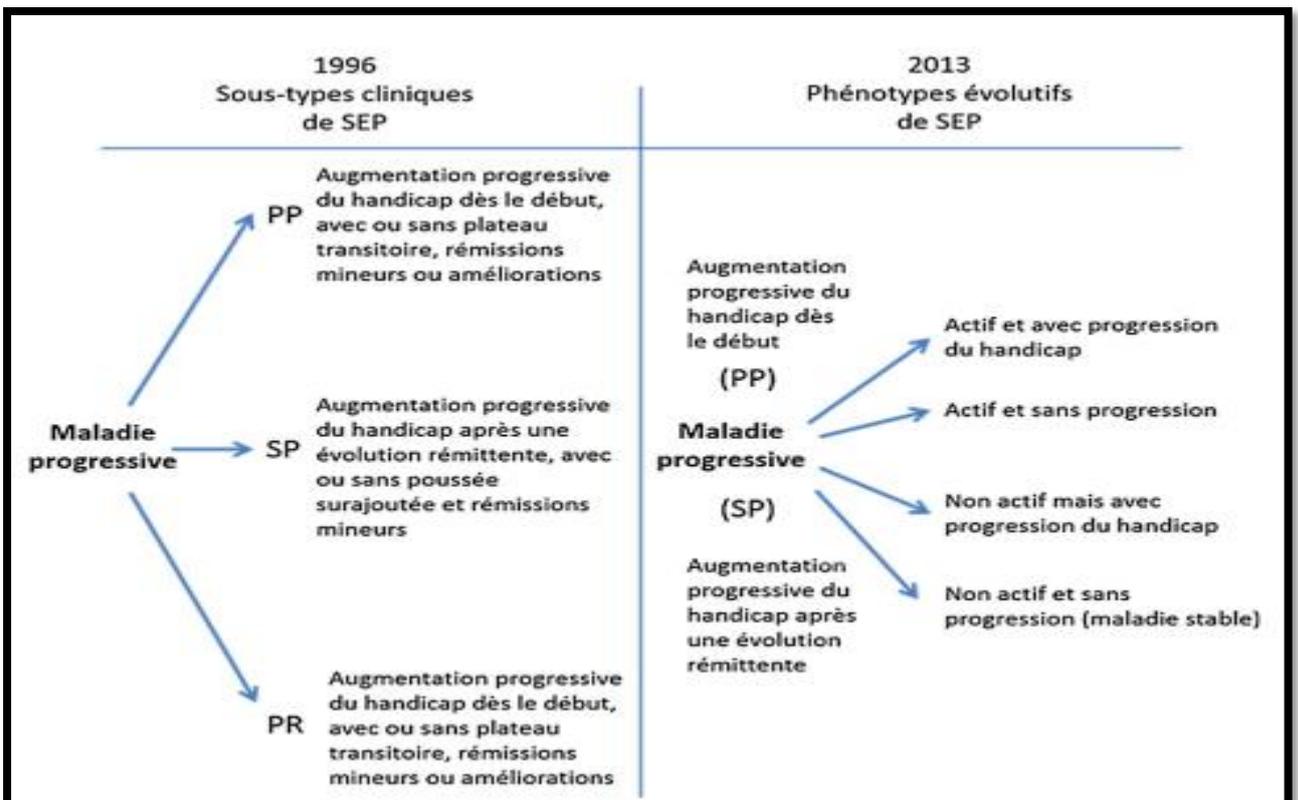


Figure 17: Comparaison de la description phénotypique des formes progressives de la SEP selon les consensus de 1996 et de 2013. Adapté de Lublin et collaborateurs, 2014(24).

6.2 Progression du sep et le nouveau concept PIRA :

Les progrès récents dans la compréhension de la pathogenèse de la SEP progressive ont été facilités par le développement de concepts pathogéniques plus précis et moins statiques de la SEP.

Ainsi, par des nouvelles techniques d'analyse des signatures protéomiques et transcriptomiques spécifiques dans le SNC humain qui mettent en évidence les principaux moteurs de la progression de la SEP et les cibles potentielles de son traitement.

L'étendue de l'invalidité permanente chez les patients atteints de SEP est en corrélation avec les signes de dommages neuronaux observés dans les études histopathologiques et d'imagerie par résonance magnétique IRM(12, 32, 33), Les processus physiopathologiques à multiples facettes qui sous-tendent la progression du handicap dans les formes progressives de la SEP ne sont pas encore bien compris. L'évolution progressive de la SEP survient généralement à un âge avancé et se caractérise par une aggravation des déficits neurologiques, même en l'absence de poussées.

Seuls 10 à 15 % des patients atteints de SEP présentent une évolution primaire progressive de la maladie(33) alors que la plupart des patients présentent initialement une évolution par poussées et rémissions. Avant la mise en œuvre des traitements de fond, la grande majorité des patients atteints de SEP récurrente-rémittente se transformaient en une maladie progressive secondaire, ce qui indique que le développement d'une maladie progressive est une caractéristique importante de l'histoire naturelle de la SEP (34).

La maladie progressive est rarement observée dans d'autres maladies inflammatoires chroniques démyélinisantes auto-immunes du SNC, telles que les troubles du spectre de la neuromyéélite optique(35). Jusqu'à présent, aucun biomarqueur spécifique ne permet de distinguer la SEP progressive primaire de la SEP progressive secondaire, ce qui suggère qu'il ne s'agit pas d'entités pathologiques totalement distinctes(36).

L'absence de traitements efficaces pour les formes progressives de la SEP souligne la nécessité urgente d'améliorer la compréhension de la pathogenèse de la SEP. La classification phénotypique historique de la SEP reposant uniquement sur des critères cliniques est de plus en plus remplacée par une caractérisation de la maladie basée sur des marqueurs de substitution de l'inflammation aiguë et de la neurodégénérescence, car des prédicteurs plus appropriés de l'issue clinique et des réponses au traitement sont nécessaires dans la thérapie des formes progressives de la maladie(37, 38).

En 2014, une nouvelle classification phénotypique de la SEP basée sur des critères cliniques et IRM combinés a été introduite (12)et s'est depuis avérée être un outil utile pour différencier les différents mécanismes pathologique de la progression du handicap. Dans la définition révisée du phénotype de la SEP, souvent appelée "critères de Lublin(24), la SEP récurrente-rémittente ainsi que la SEP progressive

primaire et secondaire ont été subdivisées en deux catégories : "active" et "inactive". Selon cette classification, l'activité de la maladie est définie par l'apparition de poussées ou de nouvelles lésions élargies ou augmentées de gadolinium, tandis que le terme "progression" a été introduit comme un modificateur supplémentaire de l'évolution de la maladie pour décrire l'aggravation de la maladie clinique en l'absence d'activité de la maladie(24).

Récemment, le terme "progression en l'absence d'activité de la maladie" (**PIRA**) a été inventé pour faciliter la distinction avec les processus pathogéniques associés à ce que l'on appelle l'aggravation associée à la rechute (12, 13, 39). Le démêlage des différents mécanismes pathologique associés à la progression de la maladie a encouragé le développement de concepts pathogéniques plus précis et moins statiques de la SEP progressive.

Une étude portant sur la pathologie cérébrale globale dans les tissus autopsiques de patients atteints de sclérose en plaques a émis l'hypothèse qu'une L'atteinte généralisée de la substance blanche avec des lésions axonales diffuses et une activation microgliale observée dans la substance blanche d'apparence normale est la caractéristique principale de la sclérose en plaques primaire et secondaire progressive(12),

Les résultats d'une étude IRM montrant des anomalies microstructurales étendues de la substance blanche dans les stades précoces de la SEP confirment l'hypothèse selon laquelle des anomalies plus diffuses de la substance blanche peuvent se développer indépendamment de l'étendue de la maladie active dans les stades précoces de la maladie(12, 37). Une étude IRM longitudinale analysant l'atrophie cérébrale dans la SEP a révélé que chez les patients atteints de **PIRA**, la perte totale de volume cérébral au fil du temps était principalement due à la perte de matière grise dans l'ensemble du cortex cérébral et était accélérée par rapport aux patients cliniquement stables atteints de SEP(37).

De nombreux mécanismes homéostatiques et physiopathologiques du SNC étant véhiculés par la microglie et les astrocytes, une analyse protéomique et transcriptomique de leur état fonctionnel dans le tissu cérébral humain de patients atteints de SEP a permis de comprendre la signification des changements généralisés du SNC associés à la **PIRA**.

Il convient de noter que les astrocytes et la microglie jouent un double rôle dans la SEP, en jouant un rôle de médiateur dans les mécanismes pathologiques pro-inflammatoires et neurodégénératifs, tout en favorisant la neuroprotection et la réparation (34-36). La microglie et les astrocytes jouent un rôle central dans l'établissement et la perpétuation de la neurodégénérescence et constituent donc une cible thérapeutique potentielle pour contrôler la **PIRA** et la SEP. Bien que la maladie active et la maladie progressive soient étroitement liées, elles sont régies par des pathomécanismes différents et partiellement indépendants. (**Voir figure26**)

Les différentes approches thérapeutiques doivent s'attaquer simultanément aux différents éléments pathogéniques de la maladie active et de la maladie progressive(40). Le succès du développement de futures thérapies pour la SEP progressive dépendra fortement de la poursuite de la recherche visant à élargir les connaissances actuelles sur les pathomécanismes à l'origine de la **PIRA**(12, 24).

6.3 Concept de Lublin :

Inclut également une notion importante relative à la progression de la sclérose en plaques (SEP) : Progression Indépendante des Poussées PIRA. Ce concept fait référence à la progression de la maladie en dehors des poussées cliniques, c'est-à-dire la dégradation continue des fonctions neurologiques même en l'absence d'épisodes aigus de démyélinisation.

Le PIRA est une notion introduite par Michael Lublin pour désigner la progression du handicap dans la SEP qui ne dépend pas directement des poussées. Elle reflète l'aggravation continue des symptômes, souvent due à une démyélinisation et une neurodégénérescence progressive sous-jacente, indépendamment des épisodes de poussées cliniques.

6.4 PIRA réversible et non réversible :

PIRA réversible :

Il s'agit d'une forme de progression où, bien que le handicap progresse, une partie de cette progression peut être inversée ou stabilisée avec un traitement approprié. Par exemple, des traitements modificateurs de la maladie peuvent potentiellement ralentir la progression, ou dans certains cas, améliorer la situation neurologique du patient.

PIRA non réversible :

Dans ce cas, la progression du handicap est irréversible, ce qui signifie que la dégradation des fonctions neurologiques est continue et qu'aucun traitement disponible ne permet de renverser cette progression. Cette situation est typique des formes progressives de la SEP (notamment la SEP secondairement progressive ou primairement progressive) où les lésions neurologiques sont irréversibles.

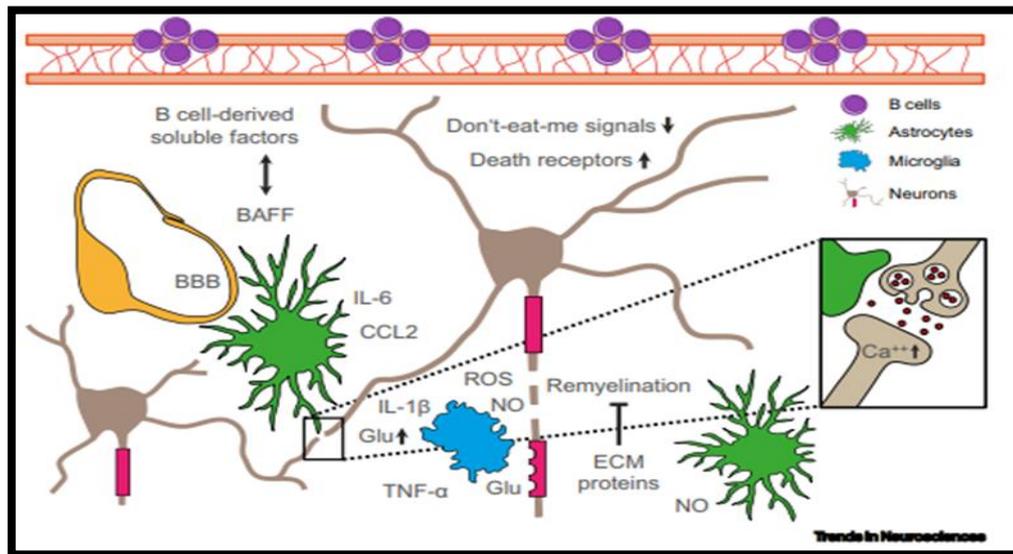


Figure 18 : Interaction des facteurs pathogènes dans le développement de la neurodégénérescence dans la sclérose en plaques (SEP) progressive(41).

6.5 Abréviations :

BAFF, facteur d'activation des cellules B ; BHE, barrière hémato-encéphalique ; Ca⁺⁺, ions calcium ; CCL2, chimiokine (motif C-C) ligand 2 ; ECM, matrice extracellulaire ; Glu, glutamate ; IL-1 β , interleukine-1 bêta ; IL-6, interleukine-6 ; NO, oxyde nitrique ; ROS, espèces réactives de l'oxygène ; TNF- α , facteur de nécrose tumorale alpha(12).

Les astrocytes en vert et la microglie en bleu sont parmi les moteurs de la progression de la maladie dans la SEP, contribuant aux changements structurels et fonctionnels dans le SNC. La diapasonie entre les lymphocytes B en violet et les cellules gliales favorise la perpétuation de l'inflammation du SNC : La production de BAFF par les astrocytes contribue à maintenir une inflammation leptoméningée riche en lymphocytes B, avec formation de structures semblables à des follicules de lymphocytes B. Les lymphocytes B sont une source de facteurs solubles neurotoxiques et de cytokines pro-inflammatoires qui favorisent l'activation, microgliale et astrocytaire. La microglie et les astrocytes activés produisent des espèces réactives cytotoxiques de l'oxygène et de l'azote ainsi que des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires qui modulent la transmission synaptique vers une transmission glutamatergique accrue, entraînant des dommages excitotoxiques aux neurones en marron et aux oligodendrocytes/myéline en rose.

Le dysfonctionnement **astrocytaire** entraîne une altération de l'absorption du glutamate et des lésions de la BHE associées à des altérations des cellules endothéliales en jaune, augmentant ainsi l'exposition des neurones à des facteurs néfastes. La perte du support trophique de la myéline et le dysfonctionnement mitochondrial rendent les neurones plus vulnérables à la neurodégénérescence, les neurones stressés

régulant à la hausse les récepteurs de mort cellulaire et à la baisse les récepteurs de surface cellulaire servant de signaux "ne me mangez pas". La modélisation des protéines de la matrice extracellulaire par les astrocytes entraîne l'inhibition de la remyélinisation et contribue ainsi à établir des altérations permanentes du SNC favorisant la neurodégénérescence. (Voir figure26)

7. BIOMARQUEURS DANS LA SEP :

Les biomarqueurs représentent un enjeu majeur pour l'avenir de la neurologie, notamment dans le cadre de la sclérose en plaques et des maladies neurodégénératives. Leur développement vise plusieurs objectifs : établir un diagnostic précis, prédire l'évolution de la maladie et, surtout, différencier les formes à progression rapide des formes à évolution plus lente. Cela permettra d'orienter la prise en charge vers un traitement individualisé. Un autre objectif essentiel est de mettre au point un biomarqueur à la fois accessible et non invasif, en vue d'un dépistage précoce chez les populations à risque.(42). Au cours de la dernière décennie, un nombre considérable de biomarqueurs ont été évalués dans les troubles neurologiques. Les biomarqueurs cliniques, biologiques, génétiques et d'imagerie sont tous des candidats potentiels pour refléter le diagnostic, l'évolution, le pronostic et/ou la réponse au traitement propres à la maladie(43). Un biomarqueur idéal devrait avoir une sensibilité et une spécificité élevées par rapport à la mesure ciblée, et devrait être reproductible, non invasif et rentable.(44)

Biomarqueurs Diagnostiques	Biomarqueurs pronostiques	Biomarqueurs de réponse au traitement
Mesures IRM	Mesures IRM	Mesures IRM
Index IgG & BOC	Index IgG	Anticorps spécifiques au traitement (NABs)
kFLC	NfL	NfL
	CHI3L1	CXCL13
	CXCL13	
	GFAP sérique	
	Mesures OCT	

Tableau 3 : Biomarqueurs de la SEP(42).

IRM : imagerie par résonance magnétique ; OCB : bandes oligoclonales ; κFLC : chaînes légères libres kappa ; NfL : neurofilament léger, CHI3L1 : Chitinase-3-like-1 ; GFAP : protéine acide fibrillaire gliale;NAA/Cr : rapport N-acétyl aspartate/créatinine ; MRSI : imagerie spectroscopique par résonance magnétique ; IFN-β : interféron- β ; NABs : anticorps neutralisants à Dissémination dans l'espace et le temps, selon les critères de McDonald 2017.

a/ Dissémination dans le temps et dans l'espace selon les critères de McDonald. b/ Signe de la veine centrale. c/ Lésions du bord paramagnétique. d/ Nombre et volume des lésions de la substance blanche, présence de lésions de la moelle épinière ou infratentorielles. e/ Lésions à expansion lente. f/ Perte de volume cérébral. g /Degrés de démyélinisation et de perte axonale sur l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI). h /Rapport NAA/Cr sur l'IRM i Nouveau rehaussement T1, et T2 nouveau ou élargissant le T2.

Récemment beaucoup d'études ont montrés que des mesures d'OCT peuvent être utilisées à la fois pour distinguer les personnes atteintes de SEP des témoins sains et pour prédire les changements dans les échelles d'incapacité de ces patients au fil du temps. Il existe des preuves de la corrélation entre les mesures OCT et les échelles d'incapacité et d'handicap dans la SEP(8).

7.1 Rôle De L'IRM dans le diagnostic et le suivi de la SEP :

L'IRM conventionnelle est devenue l'outil le plus sensible pour le diagnostic et le suivi de la SEP. Elle permet l'évaluation des deux processus physiopathologiques qui la composent, l'inflammation et la neurodégénérescence. L'inflammation correspond cliniquement à la survenue de poussées et radiologiquement à l'apparition de lésions inflammatoires. Son évaluation est devenue un outil diagnostique, pronostique et une aide à la décision thérapeutique(45).(voir tableau 7)

L'évaluation encore difficile de l'atrophie, le dépistage des effets positifs avec le concept de Non Evidence of Disease Activity et négatifs des traitements. L'harmonisation des protocoles IRM est la meilleure façon de suivre correctement les patients. Imagerie 3D, T1, T2 FLAIR permet d'améliorer la sensibilité de détection des lésions démyélinisantes et de la leuco-encéphalopathie multifocale progressive LEMP, une meilleure évaluation de l'atrophie, la possibilité de reconstruire dans différents plans et ainsi de comparer les examens entre eux pour mieux caractériser l'évolution des lésions actives. Un suivi rapproché avec un protocole court sans injection de gadolinium est préconisé pour le suivi des patients sous natalizumab en fonction de la stratification du risque de LEMP(46).

<i>Séquences recommandées</i>	
3D T1 sans injection de gadolinium [Gd]	Sagittale T2
Axiale diffusion et génération de la carte de CDA	Sagittale T1 avec injection de Gd
Axiale 2D TSE T2/DP ou 3D T2	
Injection de Gd (0,1 mmol/kg)	
3D FLAIR (ou 2D si indisponible)	
3D T1 avec injection de Gd	
<i>Séquences optionnelles</i>	
	En cas d'occurrence d'une lésion
DTI \geq 15 directions	Axiale T2 gradient écho
2D gradient écho T2 ou imagerie de susceptibilité magnétique (premier bilan)	Axiale T1 avec injection de Gd
	Sagittale STIR

Figure 19 : Protocole IRM dans le suivi de la SEP(46)

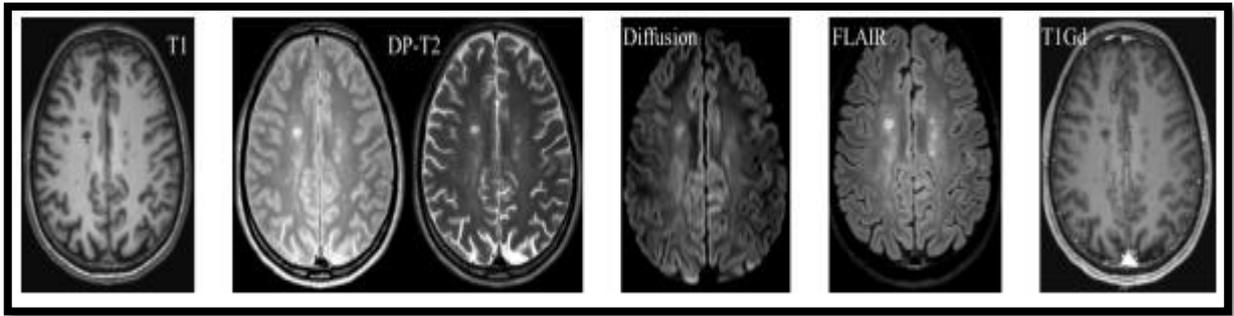


Figure 20 : Protocole IRM T1, densité-protonique et T2, diffusion, FLAIR et T1 après injection de gadolinium) (47)

Sont représentées de gauche à droite. Les images 3D sont généralement acquises dans le plan sagittal (moins de couverture) et reconstruites dans le plan axial transverse. Une fois reconstruites, généralement en coupes épaisses coronales/sagittales ou dans un plan particulier comme le plan neuro-orbitaire.

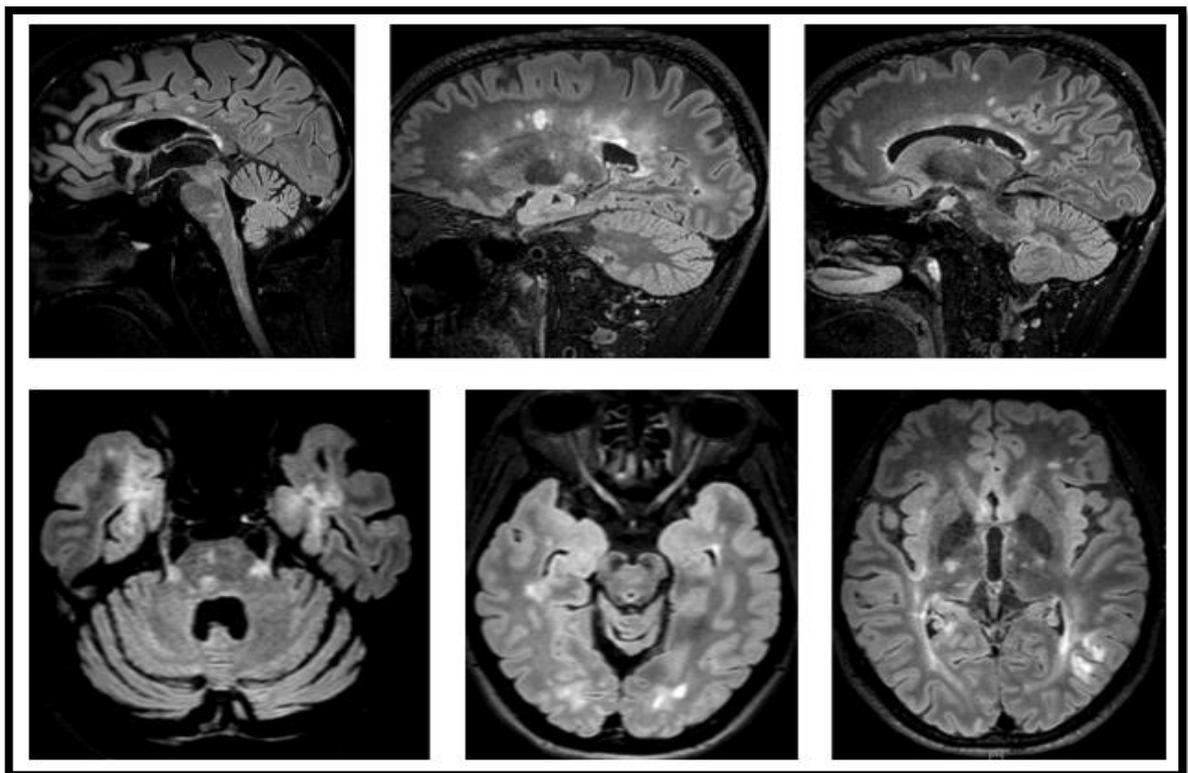


Figure 21 : Acquisition 3D FLAIR avec différentes reconstructions (47)

Permettant notamment d'identifier les lésions du tronc cérébral touchant les noyaux du V, les lésions calleuses, les lésions corticales, les lésions des noyaux gris centraux. Les lésions du gris et du tronc cérébral sont bien identifiées sur ces séquences 3D optimisées (TR à 8000 idéalement) à la différence des acquisitions 2D.

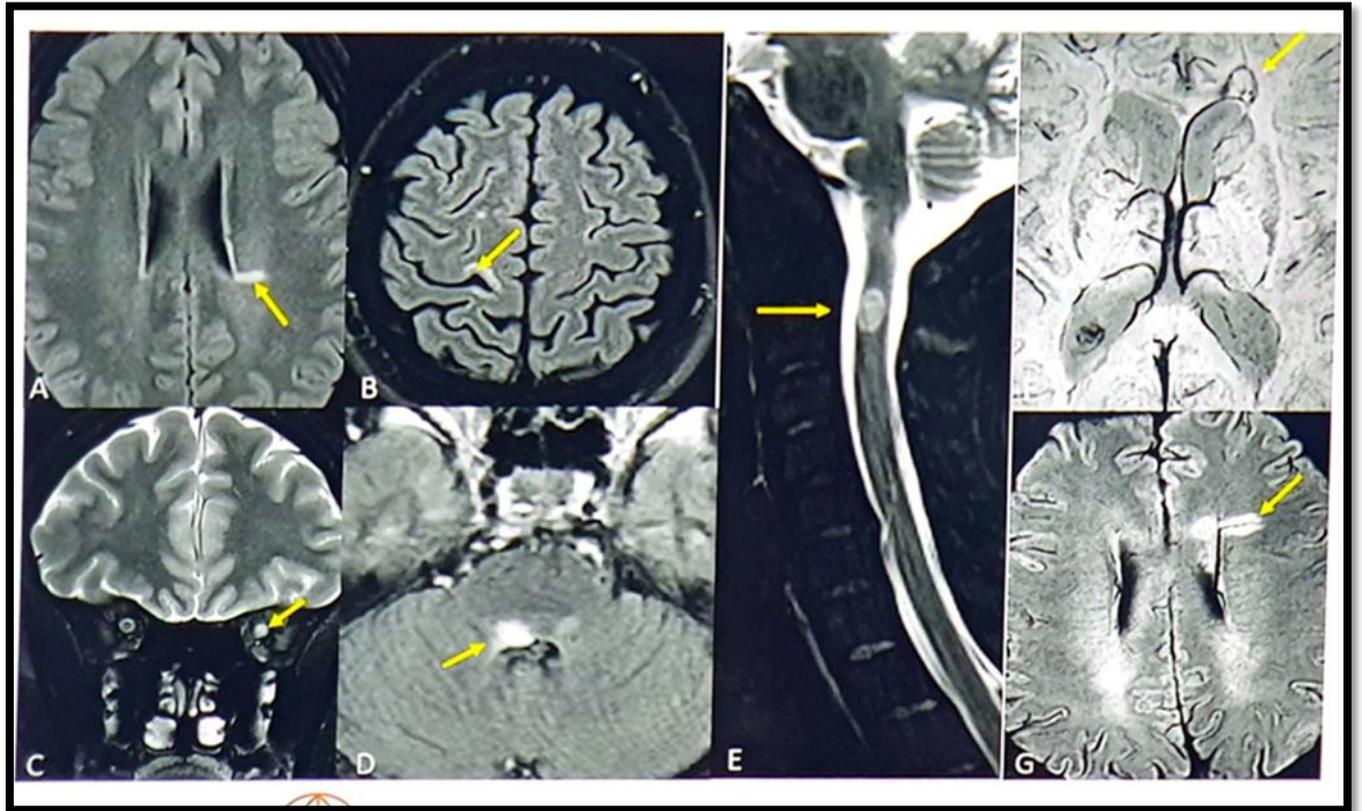


Figure 22 : 05 Topographies de DIS pour les critères 2024(46).

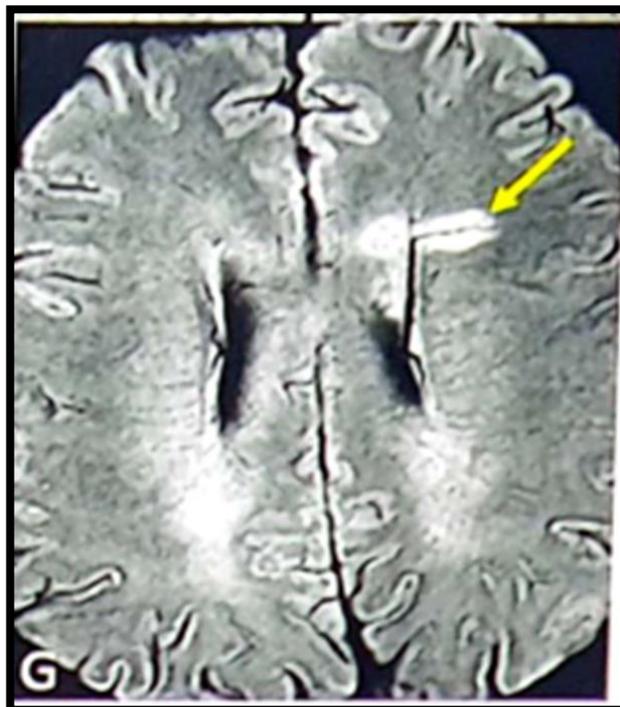


Figure 23 : Signe de la veine centrale sur séquence SWI(48).



Figure 24 : Signe de PRL paramagnétique RIM lésion(49).

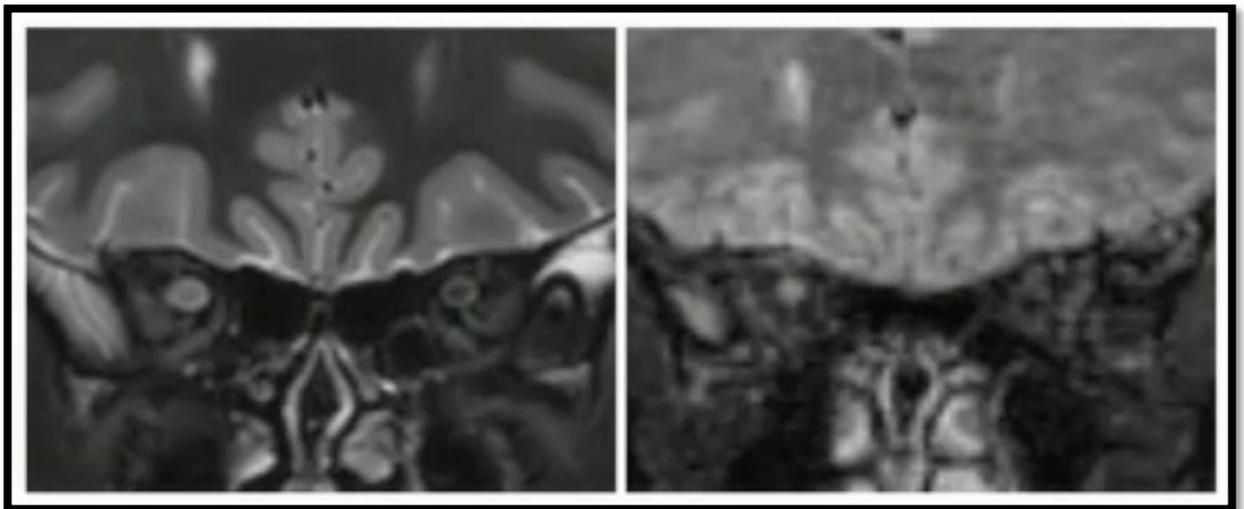


Figure 25 : Séquence 3D FLAIR encéphalique même si vous n'avez pas de séquence dédiée orbitaire, ses performances diagnostiques sont excellentes(47).

LARASSATI H et al. 2D-STIR and 3D-FLAIR MRI optic nerve lesion characteristics predict visual outcomes after clinically isolated syndrome

7.2 Progression de la sclérose en plaques à l'IRM :

Une étude récente s'est intéressée aux mesures de volumétrie du cerveau et de la moelle cervicale haute, sur une séquence standard classique sagittale 3DT1 acquise sur 3T. en utilisant Freesurfer SAMSEG

(50) et le C2/C3-CSA de la surface transversale de la moelle cervicale utilisant Spinal Cord Toolbox (51) ressortait comme le meilleur facteur prédictif de la progression et sûrement le plus robuste à utiliser en pratique clinique(50-52).

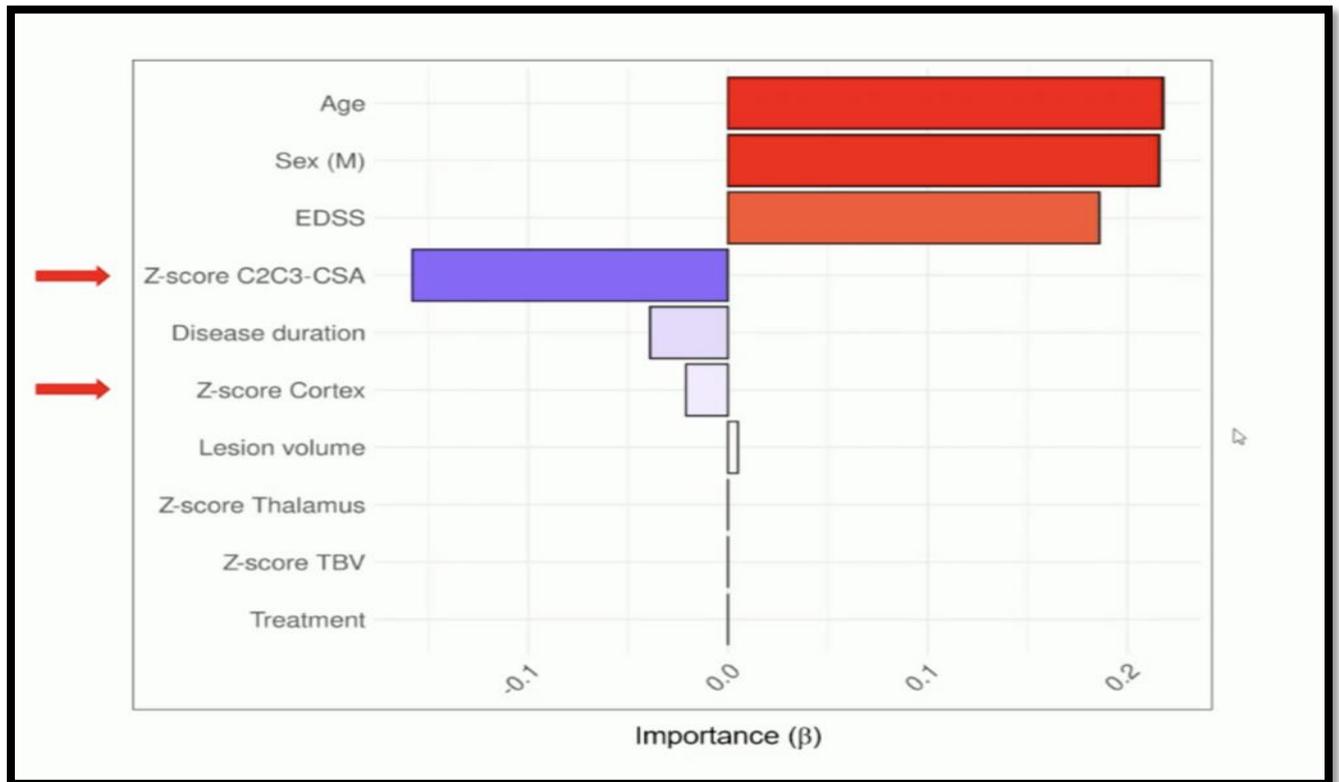


Figure 26: C2C3 spinal cord toolbox pour mesures de la surface médullaire cervicale comme facteur prédictif de progression de la maladie en comparaison avec les mesures du volume cérébrale(50)

7.2.1 Implication physiopathologique des plexus choroïdes dans la sclérose en plaques :

Plusieurs études récentes d'imagerie ont identifié les plexus choroïdes comme un acteur important de la physiopathologie de la SEP. Ils pourraient ainsi jouer un rôle clé sur l'entrée et la persistance d'une inflammation pathologique cérébrale, sur l'échec de réparation, avec au final des implications potentielles sur la progression du handicap clinique. Le perfectionnement des outils d'imagerie et de leur automatisation, facilité par l'apport de l'intelligence artificielle(53) L'élargissement des plexus choroïdes est associé à la perte de volume cérébral, à l'inflammation chronique, à l'échec de la remyélinisation dans la région périventriculaire, ainsi qu'au handicap moteur et cognitif, suggérant que ce nouveau biomarqueur d'imagerie pourrait jouer un rôle dans le suivi clinique des patients.(54)

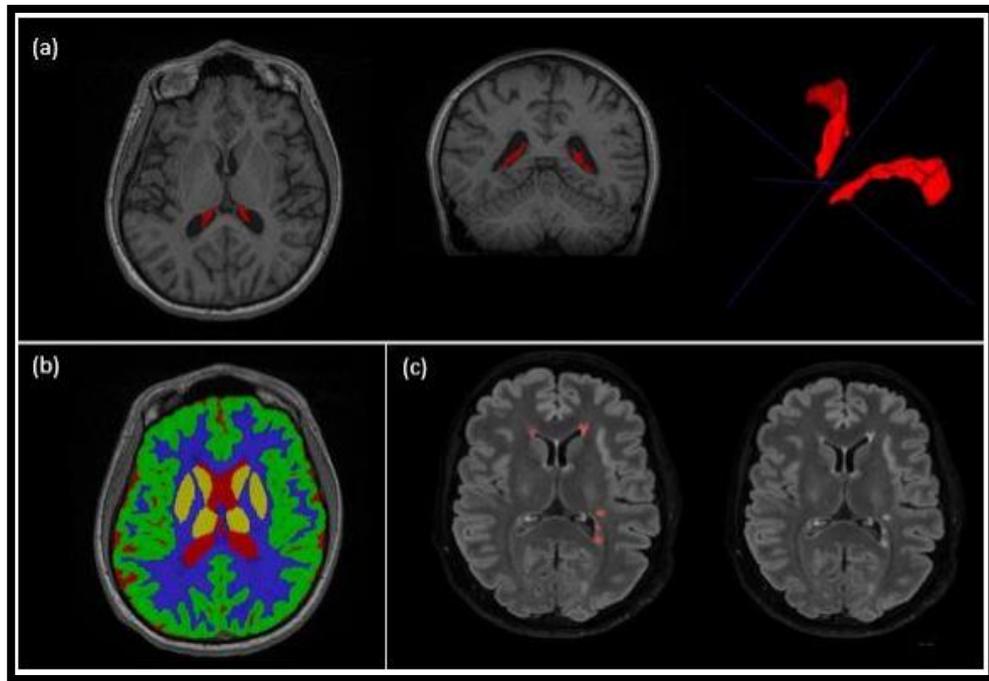


Figure 27 : Mesures du plexus choroïde à l'IRM (a) Segmentation des plexus choroïdes, (b) segmentation des tissus cérébraux en utilisant Assembly-NET de Volbrain, et (c) segmentation manuelle des lésions en utilisant TK-SNAP(55).

7.2.2 ARISE Study :

L'atrophie du tronc cérébral : Neuroinnovation Lab 2024 du Dr. Okuda se concentre sur l'application de technologies avancées, telles que l'impression 3D, pour améliorer la visualisation et la compréhension des maladies neurologiques. Par exemple, Jose Santoyo, coordinateur principal de recherche au laboratoire, a joué un rôle clé dans la réalisation de l'ARISE Study et est reconnu pour ses techniques innovantes de modélisation 3D. cette étude a montré que l'atrophie du tronc cérébral est facteur prédictif de progression de la SEP.

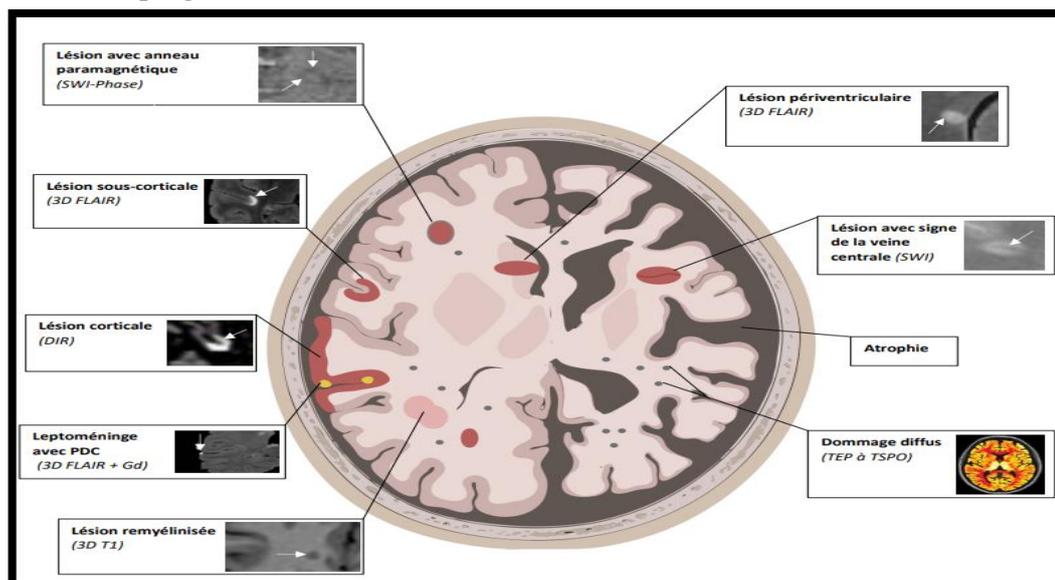


Figure 28 : Lésions de SEP et mesures d'imagerie. Figure réalisée sur Biorender et adaptée de Kuhlmann 2023(19)

Au début de la maladie, les dommages causés par les lésions peuvent être compensés par des mécanismes tels que la remyélinisation. Au cours du temps, les lésions de la substance blanche et grise s'accumulent. L'inflammation méningée, l'activation microgliale diffuse dans la substance blanche extralésionnelle et l'expansion lente des lésions existantes deviennent plus importantes (côté droit). La progression est marquée par une diminution de la capacité de remyélinisation et des dommages des réseaux neuronaux induits par la perte de neurones et de synapses. Une inflammation persistante et une perte des mécanismes compensatoires entraînent une atrophie régionale et globale. Dans la figure, les titres expliquent le contenu de chaque panneau d'imagerie. Abréviations : FLAIR, fluid attenuated inversion recovery ; Gd, gadolinium ; PDC, prise de contraste ; TEP, tomographie par émission de positons ; TSPO, protéine de translocation de 18-kilodaltons.

7.3 Chaines légères kappa et bandes oligoclonale dans le diagnostic de la SEP :

Nombreux examens biochimiques complémentaires ont été développés avec l'électrophorèse, l'étude des immunoglobulines, l'application d'index de transsudation et de synthèses intrathécales, l'isoélectrofocalisation à la recherche de bandes oligoclonales caractéristiques de la sclérose en plaques. Cependant la nécessité de développer des biomarqueurs spécifiques de la neurodégénérescence de la SEP devient pertinente. (56)(voir figure25)

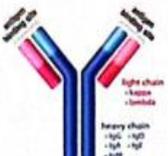
La mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines à partir de la détection de bandes oligoclonales de type immunoglobulines G dans le liquide céphalorachidien par isoélectrofocalisation représente le « gold standard » pour le diagnostic biologique de sclérose en plaques. Cette recherche constitue une aide indiscutable au diagnostic de sclérose en plaques, justifiant son intégration aux critères de McDonald, révisés en 2017(57). Une alternative consiste à doser les chaînes légères libres kappa sécrétées par les plasmocytes dans le liquide céphalorachidien et le sérum. Le dosage, effectué par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie est quantitatif et plus rapide que la recherche de bandes oligoclonales en s'affranchissant de la subjectivité de lecture.

Dans les révisions des critères de diagnostic proposées en 2024,les Chaines légères kappa est un outils de diagnostic(58). Aussi fiable que les BOC, non operateur dépendant et moins couteux (voir figure 24)

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaire au diagnostic de sclérose en plaques.
≥ 2 poussées cliniques	Aucune
Preuve clinique de ≥ 2 lésions	
≥ 2 poussées cliniques	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
Preuve clinique d'une lésion	
1 poussée clinique	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM
Preuve clinique de ≥ 2 lésions	ou
	BOC spécifiques dans le LCS
1 poussée clinique	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
Preuve clinique d'une lésion	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM
	ou
	BOC spécifiques dans le LCS

DIS : Dissémination dans l'espace ; **DIT** : dissémination dans le temps ; **BOC** : Bandes oligoclonales ; **LCS** : liquide cébrospinal ; **IRM** : imagerie par résonance magnétique ; **SNC** : système nerveux central.

Figure 29: BOC dans les critères de diagnostic McDonald 2017(59).



	N	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Q KFLC	77	86.8 (71.9-95.6)	38.5 (23.4-55.4)	57.9 (44.1-70.9)	75.0 (50.9-91.3)
OCB	77	92.1 (78.6-98.3)	33.3 (19.1-50.2)	57.4 (44.1-70.0)	81.3 (54.4-96.0)
Intrathecal IgG-Synthesis	76	43.2 (27.1-60.5)	64.1 (47.2-78.8)	53.3 (34.3-71.7)	54.3 (39.0-69.1)
IgG-Index >0.70	76	43.2 (27.1-60.5)	64.1 (47.2-78.8)	53.3 (34.3-71.7)	54.3 (39.0-69.1)
Barkhof	66	12.5 (3.5-29.0)	88.2 (72.5-96.7)	50.0 (15.7-84.3)	51.7 (38.2-65.0)

ECTRIMS 2024

Figure 30 : Chaînes légères kappa comme élément de diagnostic en 2024(58)

	SEP (n = 40)	Non SEP (n = 82)
Index $\kappa < 0.92$ FOC non réalisée	1 (2,5 %)	39 (47,5 %)
Index $\kappa > 8.33$ FOC non réalisée	29 (72,5 %)	1 (1,2 %)
0.92 < Index $\kappa < 8.33$ FOC réalisée :	10 (25 %)	42 (51 %)
Présence de BOC : 16	7	9
Absence de BOC : 36	3	33

SEP : sclérose en plaques ; **BOC** : bandes oligoclonales ;
FOC : isoélectrofocalisation
D'après [33].

Figure 31: Chaînes légères libres kappa CLLK ont été dosées par turbidimétrie dans les couples de LCR/sérum prélevés(60).

7.4 Neurofilaments chaînes légères et la GFAP :

Les neurofilaments chaînes légères et la GFAP sont les seuls biomarqueurs sériques dont les valeurs sont corrélées aux caractéristiques cliniques et radiologiques de la SEP(61). Leur valeur pronostique au long cours est incertaine. Une cohorte de SEP-RR a été suivie pendant 6 ans(62). L'association des valeurs sériques de NfL et GFAP avec les principales caractéristiques de la maladie a été analysée(61). La valeur pronostique a été étudiée à l'aide d'une analyse de survie sur les 2 critères suivants : conversion en SEP-SP et progression du handicap (augmentation de l'EDSS) et sérique ne semblent pas permettre d'identifier précisément, en conditions de vie réelle, les patients avec une SEP-RR à risque de conversion et/ou de progression du handicap(62) .

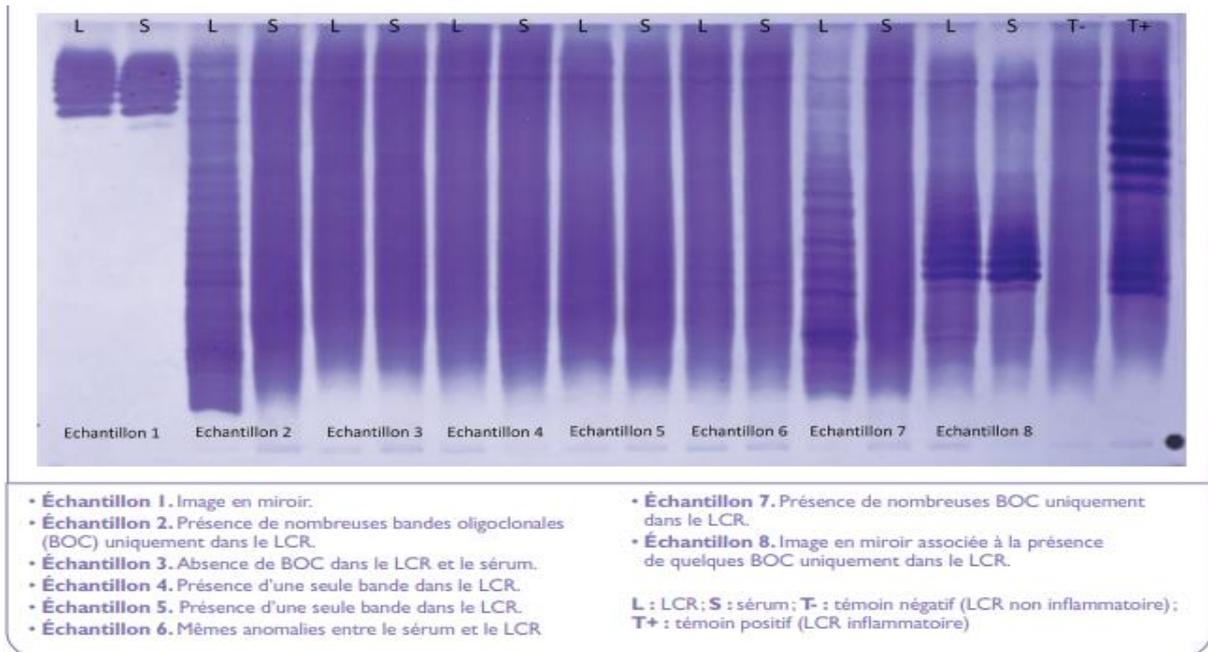


Figure 32 :Recherche de BOC par iso électrofocalisation du LCR (57)

8. L'OCT COMME NOUVEAU BIOMARQUEUR DE PROGRESSION DANS LA SEP :

8.1 Principe De L'OCT :

La tomographie par cohérence optique (Optical coherence tomography ou OCT) est un examen non invasif, qui permet d'obtenir les images de certaines structures oculaires in vivo et en temps réel. Depuis son apparition dans les années 1990 dans l'arsenal d'imagerie oculaire, la technologie a considérablement évolué, rendant accessible l'analyse anatomique et la mesure de la rétine, du nerf optique, de la cornée et de l'angle irido-cornéen(63).

La prise en charge des pathologies rétinienne nécessite cette technique qui est devenue indispensable, dans le domaine de la neuro-ophtalmologie, et en particulier dans les pathologies du nerf optique, elle joue un rôle de plus en plus important, surtout depuis que la segmentation des différentes couches de la rétine est devenue possible de façon automatique. En effet, la rétine étant le seul tissu dont une partie est

constituée d'axones non myélinisés (la myélinisation n'intervient qu'au-delà de la lame criblée), directement visibles par un examen d'une totale innocuité, la mesure de l'épaisseur de la couche des fibres ganglionnaires (retinal nerve fiber layer ou RNFL) est potentiellement un biomarqueur de la dégénération neuronale(63).L'OCT ne fait ainsi que renforcer l'image classique de l'œil fenêtre sur le cerveau.

8.2 Technique De réalisation de l'OCT :

8.2.1 Time-domain versus spectral-domain :

La différence entre time domain et spectral domain consiste sur le plan pratique à une vitesse d'acquisition et une définition bien meilleure avec ce dernier. En effet, d'une technique à l'autre, on passe d'une vitesse de 100 à 400 scans par seconde avec une résolution axiale de 10 μm pour le time domain, à une vitesse de 26000 à 53 000 scans par seconde avec une résolution axiale d'environ 5 μm pour le spectral domain(63). De plus, grâce à l'adjonction d'un eye tracker, la reproductibilité des examens en a été améliorée.

8.2.2 Acquisition des coupes OCT :

Retinal nerve fiber layer RNFL L'acquisition d'un scan circulaire autour de la papille permet la mesure de l'épaisseur des fibres ganglionnaires couramment appelée RNFL. Elle est augmentée en présence d'un œdème du nerf optique, et diminuée en cas de perte des fibres comme dans le glaucome ou d'atrophie optique(68).

8.2.2.1 Étapes d'une bonne acquisition du relevé OCT

Avant l'acquisition :

- Informer le patient du but et des modalités de l'examen afin d'obtenir une parfaite coopération.
- Insister sur l'importance de la fixation de la mire lumineuse dédiée à l'intérieur de l'objectif.
- La dilatation pupillaire est en général, nécessaire.
- Une bonne installation du patient est primordiale : elle doit être confortable, les

Pieds au sol, le contact entre le visage et la tête est contrôlé avant et pendant l'acquisition afin de limiter les mouvements antéropostérieurs car l'étendue de la plage

De focalisation des OCT est très courte.

- Enregistrer l'identité du patient sans oublier de renseigner son âge ainsi que son ethnie pour une analyse comparative des résultats avec les données de la base normative de l'appareil(69).

Pendant l'acquisition :

- Un bon alignement orthogonal des plans verticaux et horizontaux est nécessaire afin d'optimiser la réflectance et le rapport signal bruit.
- Une fois le plan focal déterminé, utiliser la fonction « optimisation » qui permet de renforcer le signal.

- Activer les systèmes de poursuite, de suivi du regard et de compensation des mouvements oculaires « eye-tracker » afin de limiter les artefacts de mouvements et d'optimiser la reproductibilité des scans.
- Utiliser la fonction logicielle de moyennage d'images afin de renforcer le rapport signal bruit.

En fin d'acquisition :

- Vérifier le critère qualitatif de puissance du signal, spécifique à chaque OCT-SD, et respecter les recommandations du constructeur. Un faible signal, lié à une mauvaise acquisition ou à une pathologie associée, révèle un manque de fiabilité du relevé qui ne doit pas être retenu.
- Éliminer une acquisition qui présente des artefacts de micromouvements mauvais alignement des vaisseaux rétiniens sur les images « en face » devenus rares avec les systèmes de suivi du regard « eye tracker ».
- Vérifier la bonne segmentation des scans-B. La segmentation du logiciel pour délimiter les interfaces entre les différentes couches rétiniennes peut être mise en défaut même avec un relevé dont la force du signal est bonne. Dans ce cas, une nouvelle acquisition doit être pratiquée.

8.2.2.2 Cube maculaire :

L'acquisition de plusieurs lignes horizontales couvrant le pôle postérieur de l'œil permet d'une part d'identifier une anomalie morphologique rétinienne, d'autre part de mesurer l'épaisseur rétinienne. Ainsi, il est possible de diagnostiquer une atrophie rétinienne ou au contraire un épaissement rétinien. Cette mesure prend toute sa valeur lorsqu'elle est combinée à celle du RNFL et peut redresser un diagnostic(63).

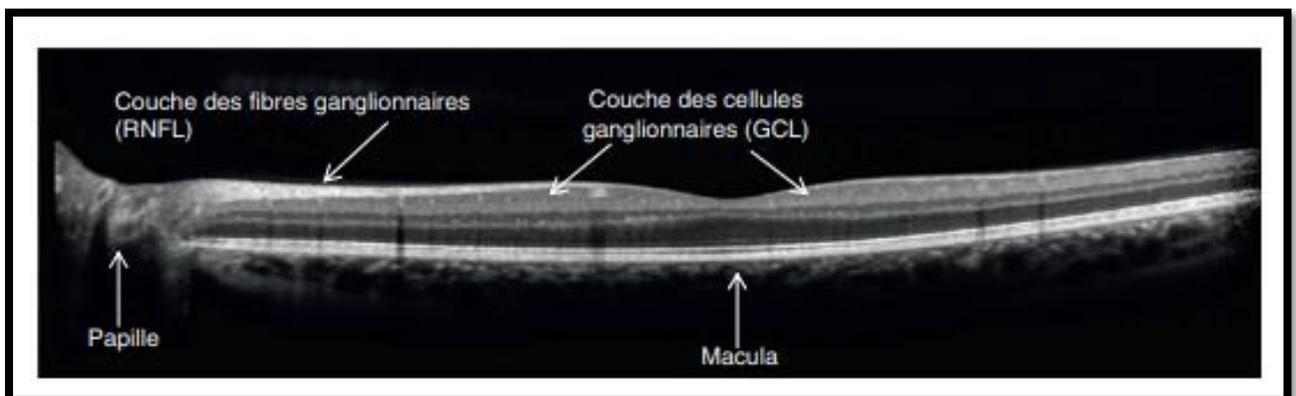


Figure 33 : Coupe OCT normale passant par la macula d'un œil gauche (On individualise la couche de fibres ganglionnaires (RNFL), très épaisse autour de la papille)(63)

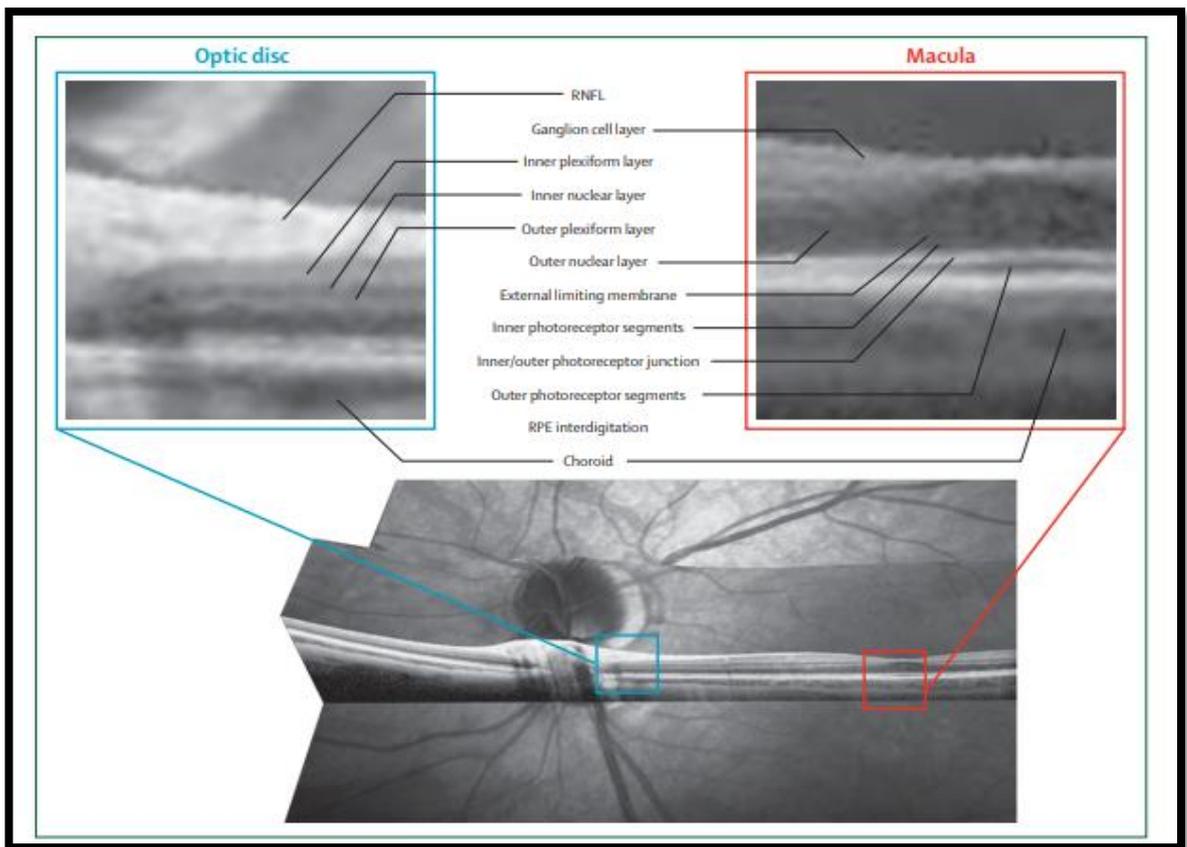


Figure 34 : Image OCT d'un œil normal montrant les couches rétiniennes(63)

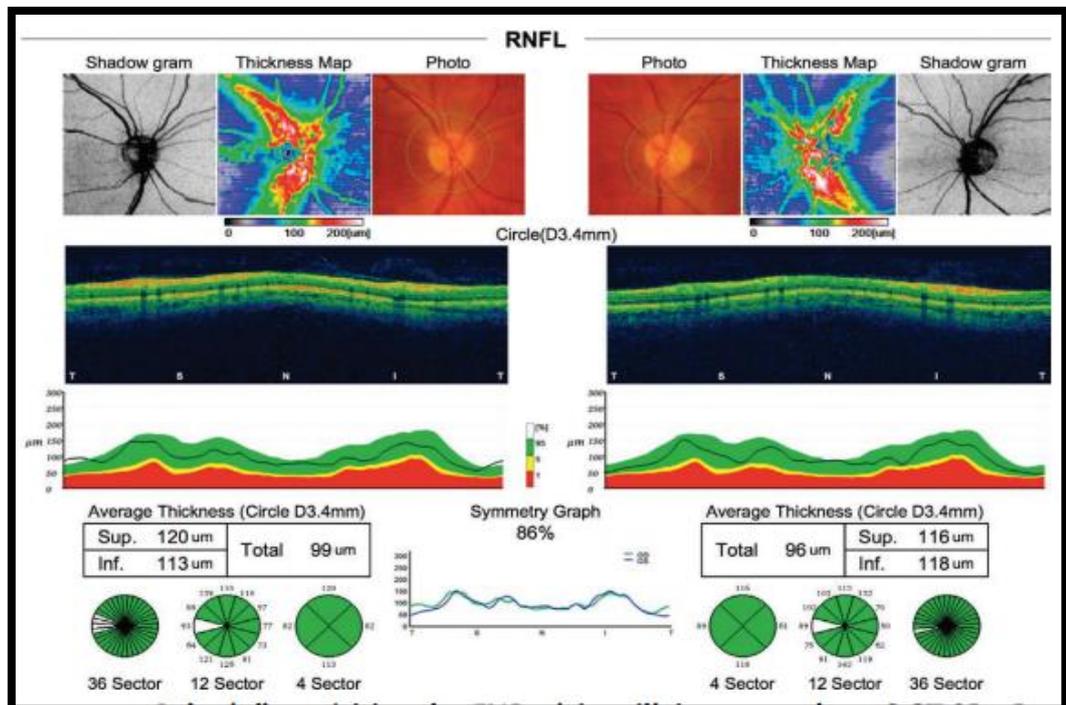


Figure 35 : Relevé d'acquisition des FNR péripapillaires normal 1.1.1.1 par OCT-SD 3D OCT 2000TM (Topcon)(69)

8.2.3 Interprétation de l'OCT

Les OCT disposent de bases de données de valeurs normales des épaisseurs de la couche des RNFL et du GCC en fonction des âges et des différentes ethnies. Les résultats de l'acquisition sont comparés à ces valeurs normales et exprimés avec un code coloré :

- La couleur blanche signifie que les valeurs sont plus épaisses que les limites de l'intervalle de confiance (5 % des sujets présentent les valeurs les plus épaisses). Il s'agit en général de sujets normaux ou atteints d'autres affections (œdème papillaire, attache et traction vitéo-papillaire...)
- La couleur verte signifie une probabilité de valeur normale de 95 %, à considérer comme normale.
- La couleur jaune indique une probabilité de résultat normal inférieur à 5 % (valeur suspecte).
- La couleur rouge $p < 0,01$ correspond à une probabilité de mesure normale inférieure à 1 %, à considérer comme statistiquement anormale.

Il convient donc de garder une attention vigilante dans l'interprétation du relevé OCT notamment pour l'interprétation du code coloré des résultats qui correspond à une analyse statistique par rapport à la base normative de référence de chaque appareil et peut ne pas couvrir l'ensemble des variations interindividuelles des résultats observés au sein de la population normale de même âge et de même sexe. L'analyse du relevé doit toujours être confrontée avec les données de l'examen clinique et du bilan l'atteinte fonctionnelle(69-71).

8.2.4 Interprétation du relevé :

L'analyse du relevé débute par une vérification de la bonne identité du patient, de son âge ainsi que du score ou puissance du signal qui témoigne de la qualité de l'acquisition. On s'attachera au respect rigoureux des valeurs minimales de qualité du signal propre à chaque appareil. Comme pour l'analyse du relevé de l'analyse des FNR péripapillaires, l'interprétation se fait sur les cartes colorimétriques, les cartes d'épaisseurs, et les cartes de déviations par rapport à une base de données normatives selon l'âge et l'ethnie, propre à chaque appareil. La carte des déviations est une représentation de l'analyse statistique comparative des résultats avec les valeurs de la base normative de chaque OCT.

La représentation colorée souligne l'importance statistique de l'écart des valeurs. Une atteinte débutante dans le secteur temporal inférieur fréquemment le premier concerné par un amincissement dans les glaucomes débutants doit être systématiquement recherchée.

La présentation sectorielle de la région maculaire avec les valeurs numériques de l'épaisseur dans chacun des secteurs est complétée par un tableau des mesures des différents paramètres : épaisseur moyenne, épaisseurs des hémizones maculaires supérieure et inférieure plus ou moins segmentées selon les appareils(71, 72).

8.3 RNFL et atrophie péripapillaire :

Lors de la réalisation du scanner péripapillaire, il faut vérifier qu'il ne passe pas par une zone d'atrophie, entraînant une diminution du RNFL non significative. Cela est particulièrement fréquent dans les yeux myopes. Un RNFL diminué n'implique pas nécessairement une neuropathie optique primitive. Une atrophie rétinienne entraîne automatiquement par dégénérescence antérograde une atrophie de la couche des fibres ganglionnaires(63). Il faut donc avant de parler de neuropathie optique vérifier que l'épaisseur rétinienne est normale.

Un RNFL normal n'implique pas nécessairement l'absence de neuropathie optique. En effet, il faut selon les cas plusieurs semaines pour le diagnostic de névrite optique rétrobulbaire ou NORB à plusieurs mois pour la souffrance du nerf optique dans la compression tumorale avant l'apparition d'un retentissement sur le RNFL. D'une manière générale, les atteintes rétrobulbaires du NO s'accompagnent de modifications du champ visuel CV avant celles du RNFL dans la NORB et la neuropathie optique compressive, à l'inverse des atteintes touchant la tête du NO dans le glaucome et l'œdème papillaire(63).

RNFL et GCL varient avec l'âge et surtout avec la longueur axiale. Pour des raisons à la fois mécaniques et optiques, l'épaisseur du RNFL diminue avec la longueur axiale. Cela prend une importance particulière chez le myope qui peut avoir de façon non pathologique des valeurs inférieures aux normes de la machine. Par ailleurs, il a été montré que le RNFL diminuait avec l'âge, avec une perte d'environ 2 µm tous les 10 ans(64).

La RNFL représente une structure unique du SNC car elle est dépourvue de myéline ; par conséquent, les changements visualisés dans l'intégrité de la RNFL, y compris les défauts de fente ou de coin, représentent une perte axonale causée par une dégénérescence rétrograde, généralement à partir d'une lésion du nerf optique, du chiasma ou des tractus. Dans le cadre d'une dégénérescence transsynaptique, les lésions postgéniques de la voie visuelle afférente peuvent également entraîner une pâleur du nerf optique, un amincissement du RNFL et des défauts correspondants dans la couche plexiforme interne de la rétine, qui peuvent tous être facilement détectés par l'OCT(73) .

Le RNFL est surtout considéré comme un biomarqueur de la dégénérescence axonale au cours de la SEP, au même titre que la mesure du volume cérébral à l'IRM (74) . [Petzold et al](#), dans une méta-analyse, reprennent ces études en distinguant trois types d'analyses différents. Le premier concerne la comparaison de patients ayant Présenté une neuropathie optique compliquant une SEP avec des sujets sains : il a été retrouvé une perte moyenne de 20 µm dans les yeux avec neuropathie optique, ce qui représente environ 20 % des fibres(63). Le deuxième type d'analyse compare le RNFL de patients porteurs d'une SEP mais qui n'ont jamais eu de neuropathie optique avec des sujets sains : il a été retrouvé une diminution moindre en moyenne de 7 µm , mais significative(63). Elle témoigne d'une probable

dégénérescence rétrograde trans-synaptique des cellules ganglionnaires à partir de lésions sur les radiations optiques. Enfin, le troisième type compare chez les mêmes patients atteints de SEP le RNFL des yeux atteints de neuropathie optique avec l'œil sain controlatéral : la diminution du côté atteint est de 14 μm en moyenne(63) .

Au cours de la SEP, le handicap étant lié à la perte axonale, l'utilisation de l'OCT comme biomarqueur de ce handicap a été explorée(75). Concernant la fonction visuelle, on retrouve sans surprise une corrélation positive entre le déficit visuel et la diminution du RNFL(63).cette association est particulièrement forte, les critères de corrélation entre RNFL, le score EDSS et l'imagerie cérébrale sont le sujet principale de plusieurs publications les dernières années (8, 76-78).

Une étude a démontré que les techniques d'apprentissage automatique, utilisant des données cliniques et OCT, peuvent aider à établir un diagnostic précoce et à prédire l'évolution de la SEP. Cette avancée pourrait aider les cliniciens à sélectionner des traitements plus spécifiques pour chaque patient atteint de SEP. Par conséquent, les résultats soulignent le potentiel de l'épaisseur du RNFL en tant que biomarqueur fiable(68).

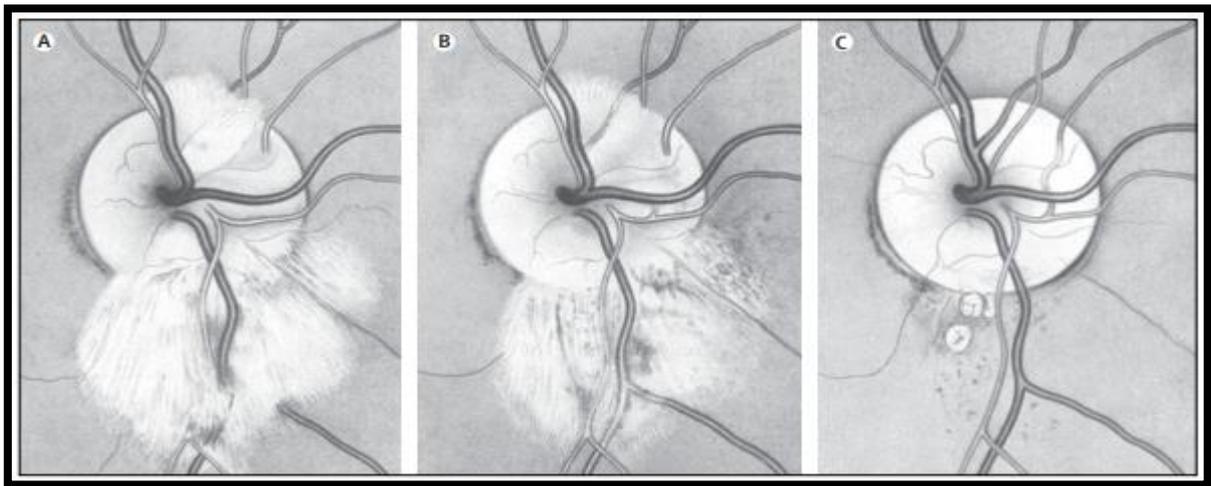


Figure 36 : lustrations dessinées à la main du développement de la dégénérescence axonale dans la rétine(79)

1921 À l'époque, cette observation n'était possible qu'en raison de deux bizarreries anatomiques coïncidant chez un homme de 28 ans souffrant d'insuffisance valvulaire mitrale : Premièrement, la présence d'axones myélinisés dans la rétine est un phénomène de développement, ici sous la forme d'un petit faisceau blanc en haut et d'un grand faisceau blanc en bas du disque optique ; deuxièmement, la présence d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine chez le même patient, qui a entraîné une dégénérescence des axones de la rétine au fil du temps.

(A) Quelques lacunes sombres sont visibles entre le faisceau inférieur d'axones myélinisés (croquis réalisé 2 mois après la perte soudaine de la vision dans l'œil droit), montrant le début de la perte des axones et de leur myélinisation.

(B) La perte axonale devient plus évidente après 4 mois

(C) l'atrophie optique complète est le résultat final un an après une embolie présumée de l'artère centrale de la rétine.

Bachmann a émis l'hypothèse que le mécanisme conduisant à cette apparence du fond d'œil aurait pu être une dégénérescence axonale ascendante wallérienne. Il est à noter que la présence très occasionnelle d'axones rétiniens myélinisés, comme on le voit dans cette esquisse, affecte les données RNFL acquises par OCT, car la myélinisation intrarétinienne se traduit par un RNFL plus épais et plus réfléchif dans ces zones(80). Les patients atteints de SEP dont les axones rétiniens sont myélinisés peuvent apparaître comme des valeurs aberrantes normales ou supérieures à la normale dans les essais thérapeutiques utilisant l'OCT comme indicateur de résultats, surtout si les axones rétiniens myélinisés ne sont pas endommagés au départ.

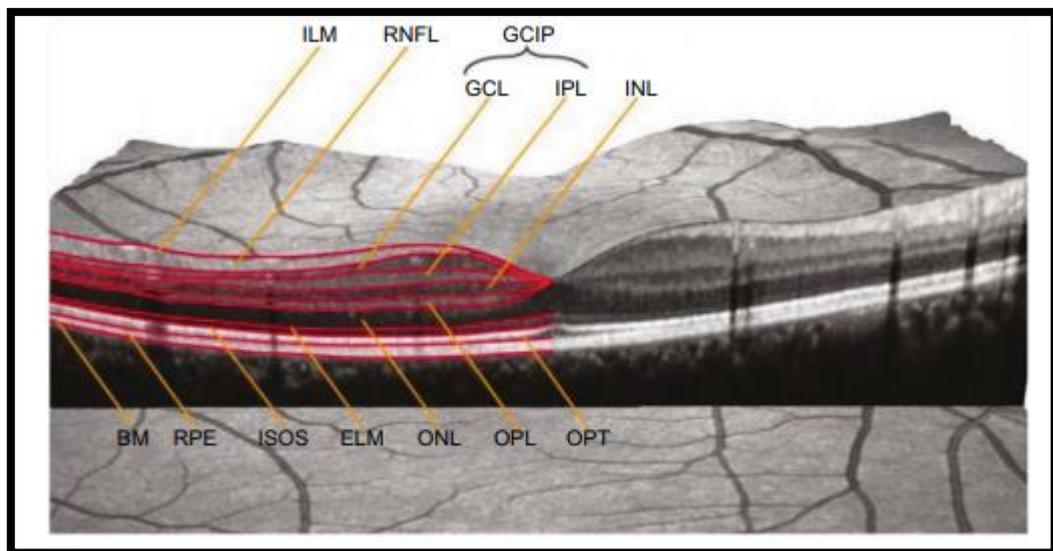


Figure 37 : OCT maculaire avec couches intrarétiniennes(81).

OCT, tomographie par cohérence optique ; ILM, membrane limitante interne ; RNFL, couche de fibres nerveuses rétiniennes ; GCIP, ganglion cell-internal plexiform ; GCL, ganglion cell layer ; IPL, internal plexiform layer ; INL, inner nuclear layer ; BM, membrane de Bruch ; RPE, retinal pigment epithelium ; ISOS, inner segment-outer segment (junction) ; ELM, external limiting membrane ; ONL, outer nuclear layer ; OPL, outer plexiform layer ; OPT, outer photoreceptor tip

8.4 pRNFL à OCT un Biomarqueur de progression dans la SEP :

8.4.1 Introductions :

La perte neuroaxonale dans le système nerveux central SNC est probablement le substrat pathologique le plus pertinent du handicap dans la sclérose en plaques SEP. Cependant, ce processus est difficile à quantifier in vivo(8). L'un des candidats est l'imagerie par résonance magnétique IRM et en particulier les mesures volumétriques, puisque plusieurs études ont montré

des associations entre l'atrophie cérébrale et le handicap dans la SEP(75). Cependant, les mesures volumétriques du cerveau n'ont pas encore pu être établies à grande échelle comme marqueurs dans la routine clinique et les algorithmes pronostiques individualisés, en raison de facteurs techniques et biologiques qui entraînent une grande variabilité de la mesure.

Un autre candidat, la chaîne légère des neurofilaments sériques NfL, peut être mesurée facilement in vivo et augmente en cas de lésions neuronales. Plusieurs études ont montré des associations entre la NfL et la progression de l'invalidité et le handicap cognitif dans la SEP(61, 82). Cependant, la NfL reflète également l'activité Neuro- inflammatoire dans la SEP, alors que des niveaux élevés ont été décrits dans le vieillissement et d'autres maladies du système nerveux central et périphérique(62, 75).

Il est donc urgent de trouver des marqueurs de la perte neuronale du SNC dans la SEP, qui allient une grande précision à la possibilité d'intégration dans des algorithmes individualisés en routine clinique. Ces marqueurs pourraient être obtenus par la tomographie par cohérence optique OCT, qui produit rapidement des résultats individuels concernant l'épaisseur et le volume des couches rétinienne et présente une grande fiabilité intra et inter évaluateurs. La couche des fibres nerveuses rétiniennes RNFL contient les neurones et les axones de la voie visuelle (2, 8, 75).

L'amincissement de ces couches est bien décrit dans la SEP et reflète probablement la neurodégénérescence dans l'ensemble du SNC. Des études antérieures ont montré des associations entre les mesures OCT et les handicaps physiques et cognitifs dans la SEP. Cependant, les données sur le rôle relatif de l'OCT, à côté d'autres marqueurs établis de la perte neuroaxonale, sont limitées. Nous avons donc cherché à étudier le rôle relatif de l'OCT en tant que marqueur de progression physique, par rapport aux mesures de l'amincissement de la couche RNFL en dehors de toute névrite optique(75, 83).

La tomographie par cohérence optique a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la SEP, la perte d'épaisseur du RNFL est en corrélation avec des paramètres cliniques et paracliniques tels que les biomarqueurs, la fonction visuelle, le handicap et l'imagerie par résonance magnétique dans la SEP. Certaines études indiquent que les paramètres OCT pourraient permettre de prédire la progression du handicap et la fonction visuelle dans la SEP(5, 84-89). Cette technique constitue donc un moyen rapide, facile et relativement peu coûteux de surveiller et de prédire l'évolution de la maladie dans la sclérose en plaques(85).

La tomographie par cohérence optique OCT est un outil d'imagerie non invasif qui a été utilisé dans la SEP, la NMO et d'autres maladies pour quantifier les dommages causés à la rétine, notamment aux cellules ganglionnaires et à leurs axones(89, 90). Le fait qu'il s'agisse des seuls axones non myélinisés du système nerveux central SNC fait de la voie visuelle afférente un modèle idéal pour l'étude de la dégénérescence axonale et neuronale dans les maladies neurodégénératives(90, 91).

L'imagerie par résonance magnétique structurale IRM peut être utilisée pour obtenir des informations anatomiques sur le SNC et pour quantifier l'évolution de la pathologie dans la SEP(92, 93), à la fois globalement et dans des régions spécifiques de la voie visuelle, y compris le nerf optique, les radiations optiques et le cortex visuel. Par conséquent, les corrélations entre les anomalies du cerveau ou du nerf optique à l'IRM et la pathologie rétinienne à l'OCT peuvent éclairer la manière dont les lésions d'une partie du SNC peuvent en affecter d'autres.

En outre, ces techniques d'imagerie peuvent aider à identifier des différences importantes entre la SEP et la NMOSD, telles que des dommages spécifiques à la maladie sur la voie visuelle(91), une dégénérescence trans-synaptique ou des changements pathologiques indépendants du processus pathologique sous-jacent. Cette revue se concentre sur les connaissances actuelles du rôle de la voie visuelle à l'aide de l'OCT et de l'IRM chez les patients atteints de SEP. L'accent est mis sur les études qui utilisent à la fois l'IRM et l'OCT pour étudier les lésions du système visuel dans ces maladies

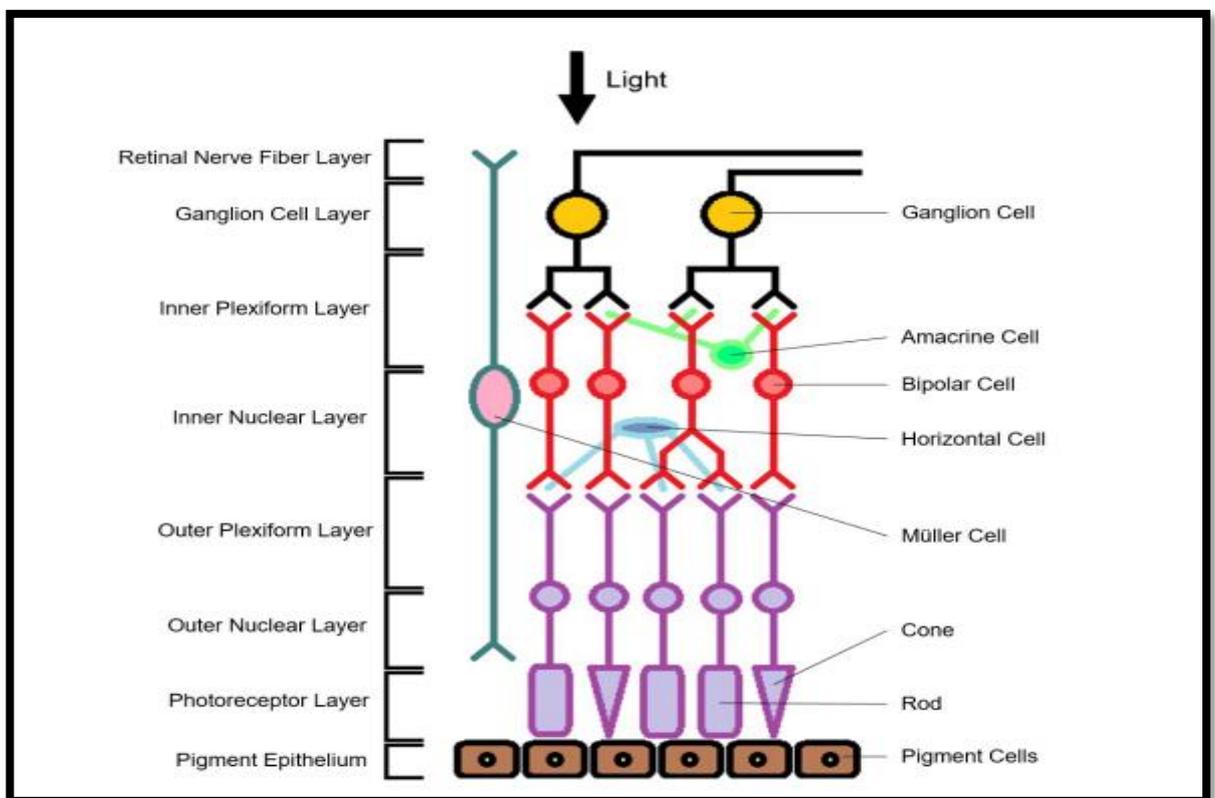


Figure 38: Différentes couches et cellules qui composent la rétine(94).

Couche des fibres nerveuses rétiniennes RNFL, couche des cellules ganglionnaires GCL, couche plexiforme interne IPL, couche nucléaire interne INL, couche plexiforme externe OPL, couche nucléaire externe ONL et couche des photorécepteurs PR. L'amincissement de la GCL et de l'IPL a été observé à la fois dans la SEP

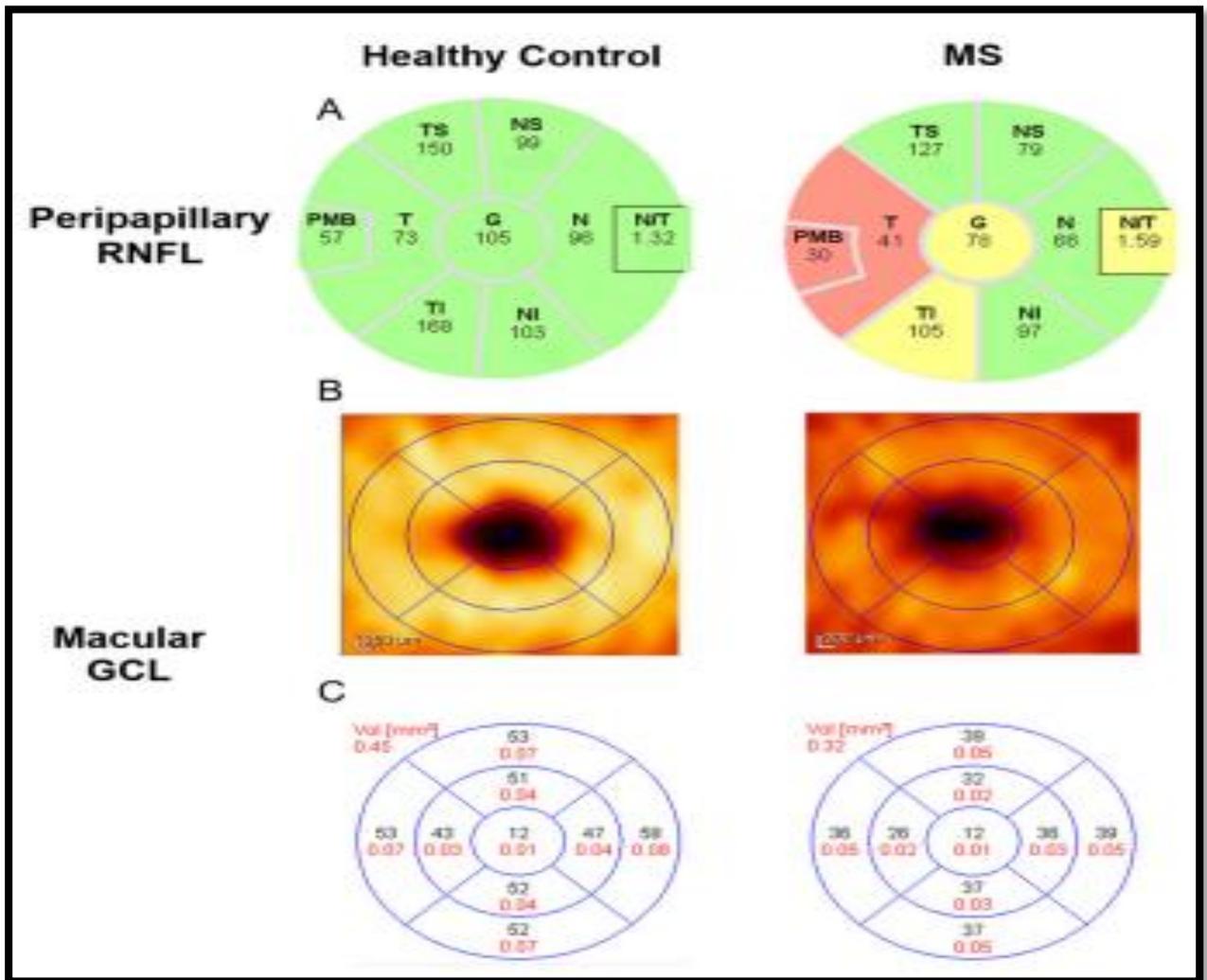


Figure 39 : Épaisseur du RNFL péripapillaire et de la GCL maculaire µm dérivée de l'OCT pour l'œil droit d'un témoin sain, d'un patient atteint de SEP.

(A) Épaisseur moyenne du RNFL péripapillaire en µm pour chaque quadrant. Vert = épaisseur du RNFL entre le 95e et le 5e percentile d'une base de données normative intégrée, Jaune = épaisseur du RNFL entre le 5e et le 1er percentile, Rouge = épaisseur du RNFL inférieure au 1er percentile.

(B) Carte de l'épaisseur de la GCL maculaire µm.

(C) épaisseur moyenne de la GCL maculaire µm ; en noir et volume mm³ ; en rouge pour chaque quadrant.

OCT = tomographie par cohérence optique, RNFL = couche de fibres nerveuses rétiniennes, GCL = couche de cellules ganglionnaires, MS = sclérose en plaques, T = temporal, S = supérieur, N = nasal, I = inférieur, G = global, PMB = faisceau papillomaculaire, N/T = rapport nasal ; temporal.

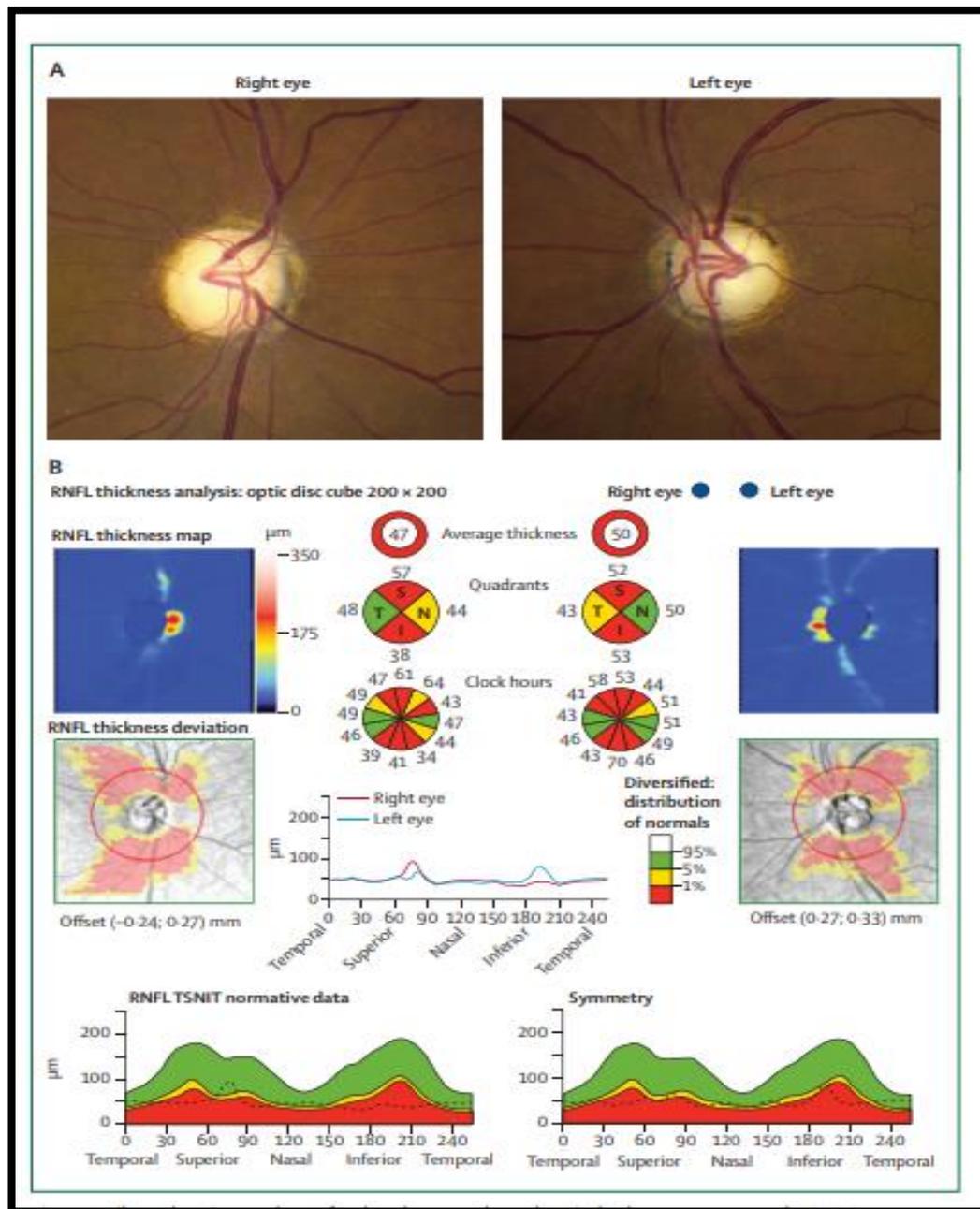


Figure 40 : Atrophie optique bilatérale sur les photographies du fond d'œil et la tomographie par cohérence optique OCT Ce patient présentait une neuropathie optique bilatérale sévère.

(A) Les deux nerfs optiques sont difficilement pâles sur les photographies du fond d'œil, ce qui suggère une atrophie optique bilatérale avec une perte sévère des cellules ganglionnaires de la rétine.

(B) L'OCT dans le domaine spectral des nerfs optiques permet de mesurer objectivement l'épaisseur du RNFL péripapillaire dans chaque œil. Ce protocole montre les résultats de l'OCT pour chaque œil côte à côte. L'épaisseur moyenne du RNFL représentée par les petits cercles rouges ; chez ce patient est sévèrement réduite et mesurée à 47 μm dans l'œil droit et à 50 μm dans l'œil gauche alors que la plage normale est de 85-105 μm . Ces mesures peuvent être répétées au fil du temps et constituent un moyen objectif de suivre la progression de la neuropathie optique compressive, en plus des mesures de la fonction visuelle. Les graphiques du bas montrent l'épaisseur du RNFL du patient dans chaque quadrant de chaque nerf optique de la ligne noire en pointillés, qui peut être comparée à la fourchette de valeurs attendues dans la population générale normale en vert ; les autres couleurs jaune et rouge indiquent des valeurs anormales RNFL plus mince par rapport à la population générale. RNFL = couche de fibre du nerf rétinien(95).

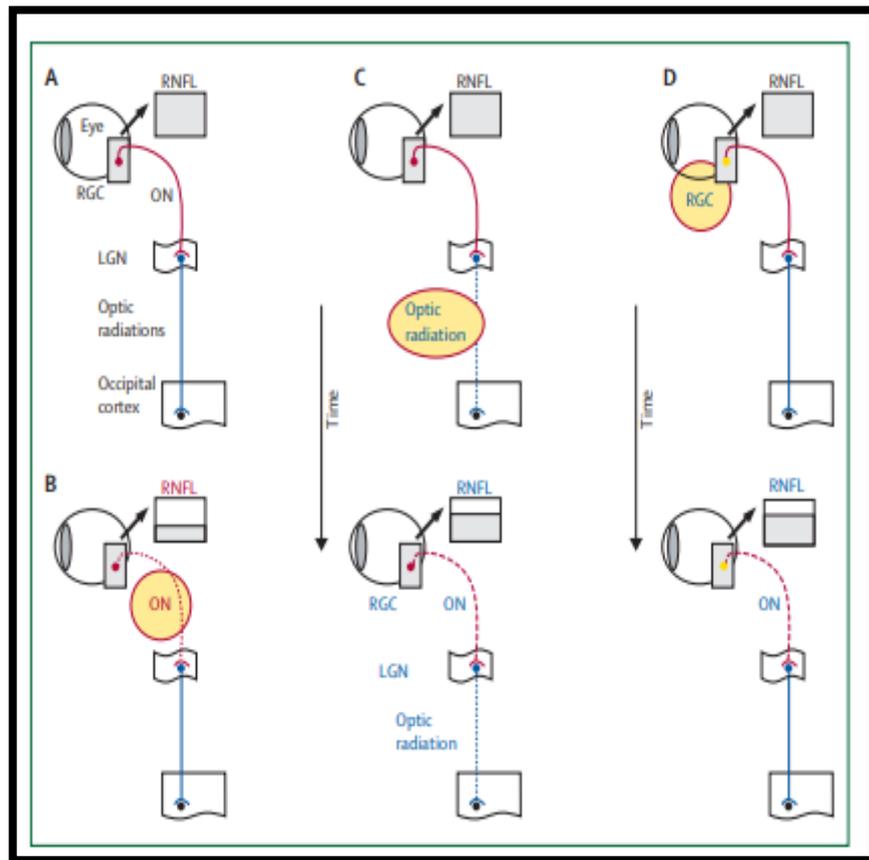


Figure 41 : Modèle de la relation présumée entre l'épaisseur du RNFL et la pathologie de la SEP (80)

(A) Croquis simplifié de la voie visuelle humaine. Les CGR envoient des axones non myélinisés dans l'œil, où ils forment la RNFL avec incrustation grise, se déplacent vers le disque optique et quittent l'orbite. Une fois que les axones ont passé la sclérotique, ils deviennent myélinisés et forment l'ON. Après avoir traversé le chiasma, où les fibres temporales se croisent, ils forment le tractus optique. Le tractus optique contourne le mésencéphale et pénètre dans le LGN, où tous ces axones font synapse. Après le LGN, les axones se déploient dans la substance blanche profonde (radiations optiques) pour atteindre le cortex occipital.

(B) Dans la SEP, la névrite optique provoque directement une perte axonale aiguë dans l'ON avec ligne pointillée rouge, entraînant un amincissement de la RNFL sur le petit carré gris.

(C) Les lésions de SEP dans les radiations optiques avec la ligne pointillée bleue n'entraînent pas immédiatement un amincissement du RNFL. On pense que ce résultat est une conséquence chronique de la perte axonale trans-synaptique à travers le LGN. Avec le temps, la dégénérescence axonale trans-synaptique entraîne une perte axonale moins importante dans la région ON avec ligne pointillée rouge, avec un degré quantifiable de -perte de RNFL avec encadré gris.

(D) La perte progressive des CGR point jaune est probablement le résultat de changements chroniques dans les voies visuelles antérieures elles-mêmes dans la SEP, et provoque une petite perte de RNFL (encadré gris). Il est à noter que (C) et (D) se produisent tous deux en l'absence de névrite optique. RNFL = couche de fibre du nerf rétinien. SEP = sclérose en plaques. CGR = cellule ganglionnaire de la rétine. ON = nerf optique. LGN=noyau géniculé latéral.

8.4.2 RNFL biomarqueur de Progression dans la SEP :

Une étude Espagnole de cohorte a étudié l'épaisseur de la rétine RNFL mesurée par OCT et risque d'aggravation du handicap dans la SEP, l'épaisseur de la couche de fibre rétinienne péripapillaire RNFL dans les yeux sans antécédents de névrite optique comme biomarqueur de l'aggravation du handicap dans une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques qui avaient au moins un œil sans névrite optique disponible(96-98) . Les patients ont été recrutés dans des centres en Espagne, en Italie, en France, en Allemagne, en République tchèque, aux Pays-Bas, au Canada et aux États-Unis, la première cohorte ayant débuté en 2008 et la dernière en 2013(96).

L'aggravation du handicap a été évaluée à l'aide de l'échelle EDSS Expanded Disability Status Scale. L'épaisseur du RNFL et le volume maculaire ont été évalués une fois au début de l'étude (base) par tomographie par cohérence optique OCT et ont été calculés comme la valeur moyenne des deux yeux sans névrite optique pour les patients sans antécédents de névrite optique ou la valeur de l'œil sans névrite optique pour les patients ayant déjà souffert d'une névrite optique unilatérale. Cette étude a démontré l'association de l'épaisseur du RNFL ou du volume maculaire au départ dans les yeux sans névrite optique avec le risque d'aggravation ultérieure du handicap en utilisant des modèles de risques proportionnels qui incluaient les mesures OCT et l'âge, la durée de la maladie, le handicap, la présence d'une névrite optique unilatérale antérieure et l'utilisation de thérapies de modification de la maladie en tant que covariables(88, 96).

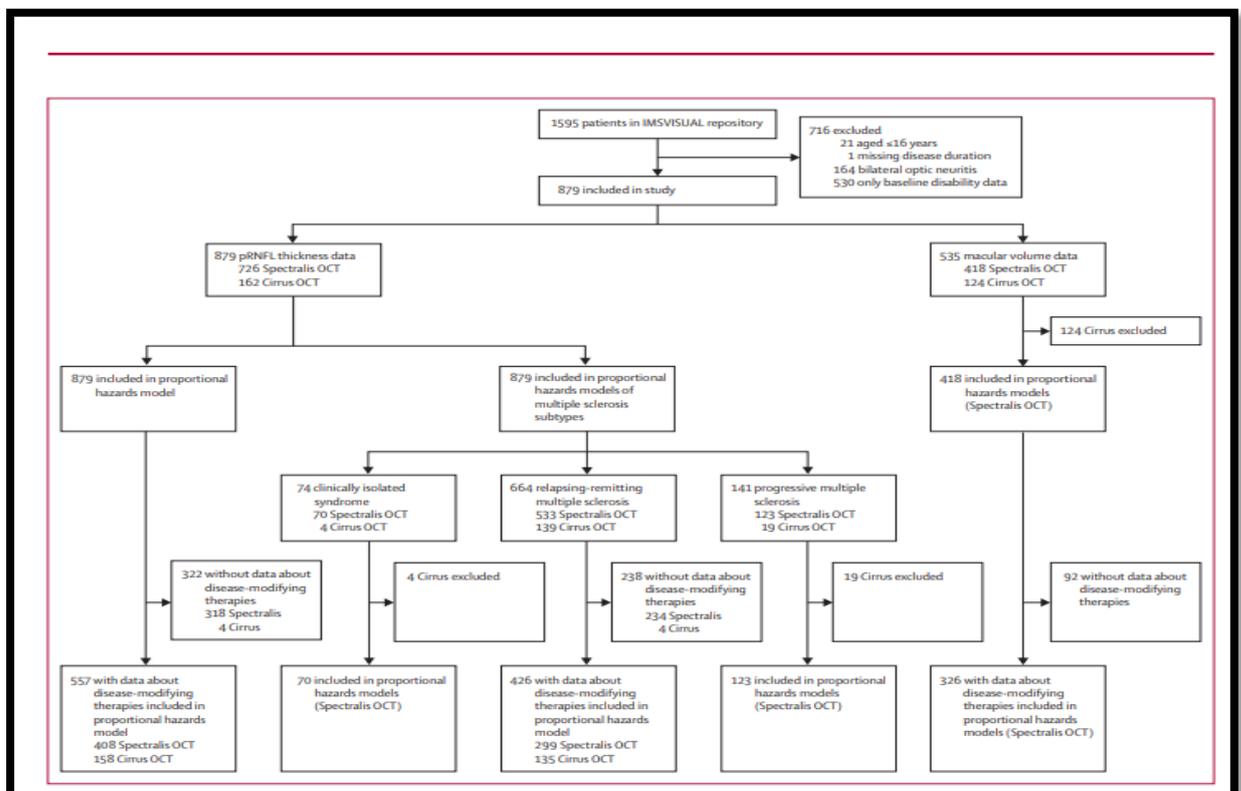


Figure 42 : Profil de l'étude : RNFLperipapillary retinal nerve fibre layer. OCT Optical cohérence tomography(80)

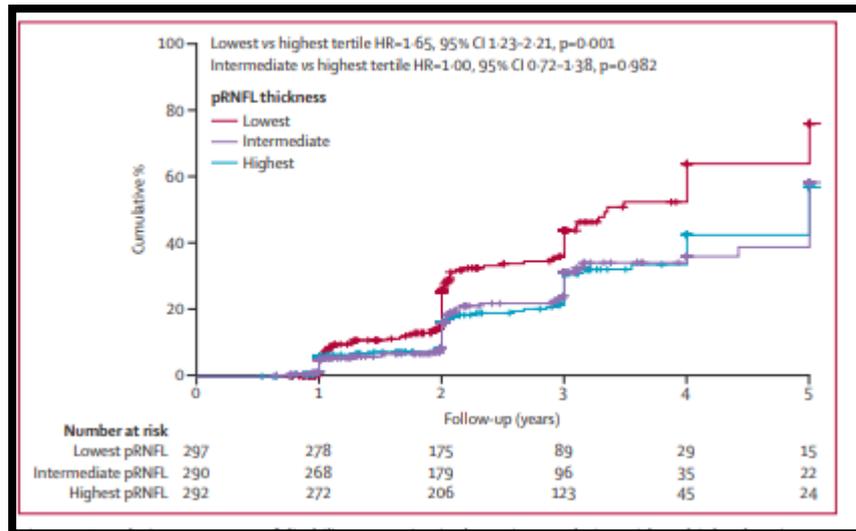


Figure 43 : Pourcentage cumulé d'aggravation du handicap dans l'ensemble de la population atteinte de sclérose en plaques en fonction de l'épaisseur du RNFL dans les yeux sans névrite optique.

RNFL couche de fibre nerveuse rétinienne péripapillaire. Les épaisseurs de RNFL sont les tertiles les plus faibles $\leq 87 \mu\text{m}$, intermédiaires $>87-97 \mu\text{m}$ Spectralis OCT et $>87-98 \mu\text{m}$ Cirrus OCT, et les plus élevés $>97 \mu\text{m}$ Spectralis OCT et $>98 \mu\text{m}$ Cirrus OCT(96).

	n/N	Hazard ratio (95% CI)	p value	Harrell's C (95% CI)
Proportional hazards models 1*				
pRNFL (Spectralis OCT)	187/726	0.98 (0.97-0.99)	0.006	0.56 (0.43-0.68)
pRNFL (Cirrus OCT)	67/162	0.98 (0.96-1.00)	0.102	..
pRNFL 87-97 μm (Spectralis OCT) or 87-98 μm (Cirrus OCT) vs >97 μm (Spectralis OCT) or >98 μm (Cirrus OCT)	252/879	0.97 (0.70-1.34)	0.839	0.58 (0.42-0.73)
pRNFL $\leq 87 \mu\text{m}$ (both OCT devices) vs >97 μm (Spectralis OCT) or >98 μm (Cirrus OCT)	252/879	1.49 (1.08-2.04)	0.015	0.58 (0.42-0.73)
pRNFL $\leq 87 \mu\text{m}$ (both OCT devices) vs >87 μm (both OCT devices)	252/879	1.51 (1.16-1.98)	0.003	0.57 (0.41-0.72)
Follow-up ≤ 1 year	46/879	0.76 (0.40-1.42)	0.387	0.57 (0.41-0.73)
Follow-up >1 year and ≤ 3 years	163/708	1.65 (1.19-2.28)	0.003	0.57 (0.41-0.73)
Follow-up >3 years and ≤ 5 years	43/171	2.28 (1.22-4.25)	0.010	0.57 (0.41-0.73)
Proportional hazards models 2†				
pRNFL (Spectralis OCT)	94/408	0.97 (0.95-0.99)	0.001	0.55 (0.39-0.70)
pRNFL (Cirrus OCT)‡
pRNFL 87-98 μm (Cirrus OCT) or 88-98 μm (Spectralis OCT) vs >98 μm (both OCT devices)	159/557	0.78 (0.51-1.20)	0.265	0.58 (0.42-0.73)
pRNFL (μm) $\leq 87 \mu\text{m}$ (Cirrus) or $\leq 88 \mu\text{m}$ (Spectralis) vs >98 μm (both OCT devices)	159/557	1.75 (1.19-2.59)	0.005	0.58 (0.42-0.73)
pRNFL (μm) $\leq 87 \mu\text{m}$ (Cirrus OCT) or $\leq 88 \mu\text{m}$ (Spectralis OCT) vs >87 μm (Cirrus OCT) or >88 μm (Spectralis OCT)	159/557	1.96 (1.39-2.76)	0.00013	0.57 (0.41-0.72)
Follow-up ≤ 1 year	31/557	1.06 (0.51-2.23)	0.873	0.57 (0.41-0.73)
Follow-up >1 year and ≤ 3 years	99/422	2.06 (1.36-3.11)	0.001	0.57 (0.41-0.73)
Follow-up >3 years and ≤ 5 years	29/104	3.81 (1.63-8.91)	0.002	0.57 (0.41-0.73)

n is number of events and N is number of patients at risk in the analyses. Nine patients had data from both Spectralis and Cirrus devices so the sum of n and N from Spectralis OCT and Cirrus OCT were 254 and 888, respectively, instead of 252 and 879 for the proportional hazards models. All proportional hazard models were also fitted in a stepwise fashion including all covariates except pRNFL thickness in a first model and adding pRNFL thickness in a second model. The likelihood ratio tests for all proportional hazard models were significant, with the exception of the model including only data from Cirrus, for which Harrell's C statistic was not estimated. pRNFL=peripapillary retinal nerve fibre layer. OCT=optical coherence tomography. EDSS=Expanded Disability Status Scale. *Models include variables for age (years), disease duration (years), unilateral optic neuritis (yes vs no), baseline EDSS, time (linear) \times EDSS, and pRNFL thickness (continuous or tertiles). †Models include variables for age (years), disease duration (years), unilateral optic neuritis (yes vs no), baseline EDSS, time (linear) \times EDSS, use of disease-modifying therapies (yes vs no) and pRNFL thickness (continuous or tertiles). ‡Model not presented because the number of events per variable was less than ten (9.57).

Figure 44 : Modèles de risques proportionnels pour l'épaisseur de base du RNFL en tant que prédicteur de l'aggravation du handicap(96)

Les méta-analyses des données de l'OCT dans le domaine temporel montrent un amincissement de la RNFL de 20-38 μm , IC 95 % 17-91-22-86, n=2063, p<0.0001 après une névrite optique dans la SEP, et de 7-08 μm p<0.0001, dans la SEP sans névrite optique(80). L'OCT suscite beaucoup d'enthousiasme dans la recherche sur la SEP, et Hughlings Jackson (1835-1911), l'un des premiers neurologues à avoir fait un usage intensif de l'ophtalmoscope, a déclaré qu' Il n'est pas exagéré de dire que L'OCT est une technologie de pointe et que, sans une connaissance approfondie de l'ophtalmologie, l'étude méthodologique des maladies du système nerveux n'est pas seulement difficile, mais impossible(80). L'OCT est une technique nouvelle et prometteuse qui a le potentiel de surveiller les effets du traitement dans les essais sur les stratégies neuroprotectrices dans la SEP(99).

- Premièrement, il existe un corrélat pathologique clair de perte axonale(100).
- Deuxièmement, la reproductibilité analytique est excellente(101).
- Troisièmement, la sensibilité au changement est deux fois plus élevée que les changements physiologiques normaux au cours du vieillissement et plus d'un ordre de grandeur supérieur aux changements moyens observés après une névrite optique(102).
- Quatrièmement, l'OCT est d'une grande pertinence clinique, car il est en corrélation avec les mesures cliniques avec perte de la fonction visuelle, ce qui permet de saisir une caractéristique fondamentale associée à la progression du handicap(103).
- Cinquièmement, les données issues de l'imagerie cérébrale et des études électrophysiologiques suggèrent que l'intégration de l'OCT dans la recherche sur la SEP pourrait permettre une vision plus précise des relations structure-fonction dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie énigmatique(104).

Une étude SCA-3 sur l'ataxie spinocérébelleuse de type 3 a révélé une diminution progressive de l'épaisseur de la RNFL chez les patients, avec une corrélation négative entre cette épaisseur et le score Scale for the Assessment and Rating of Ataxia SARA, indiquant que plus l'ataxie est sévère, plus la RNFL est amincie. [Alvarez, G., A. Rey, et al. \(2013\).](#)(105)

De même, dans l'ataxie de Friedreich, des études ont montré une réduction de l'épaisseur de la RNFL, corrélée à la sévérité de la maladie. Une étude a trouvé une corrélation entre l'épaisseur de la RNFL et le score SARA, suggérant que l'OCT pourrait être un biomarqueur utile pour suivre la progression de la maladie. [Bogdanova-Mihaylova, P., H. Chen, et al. \(2021\)](#)(106) |

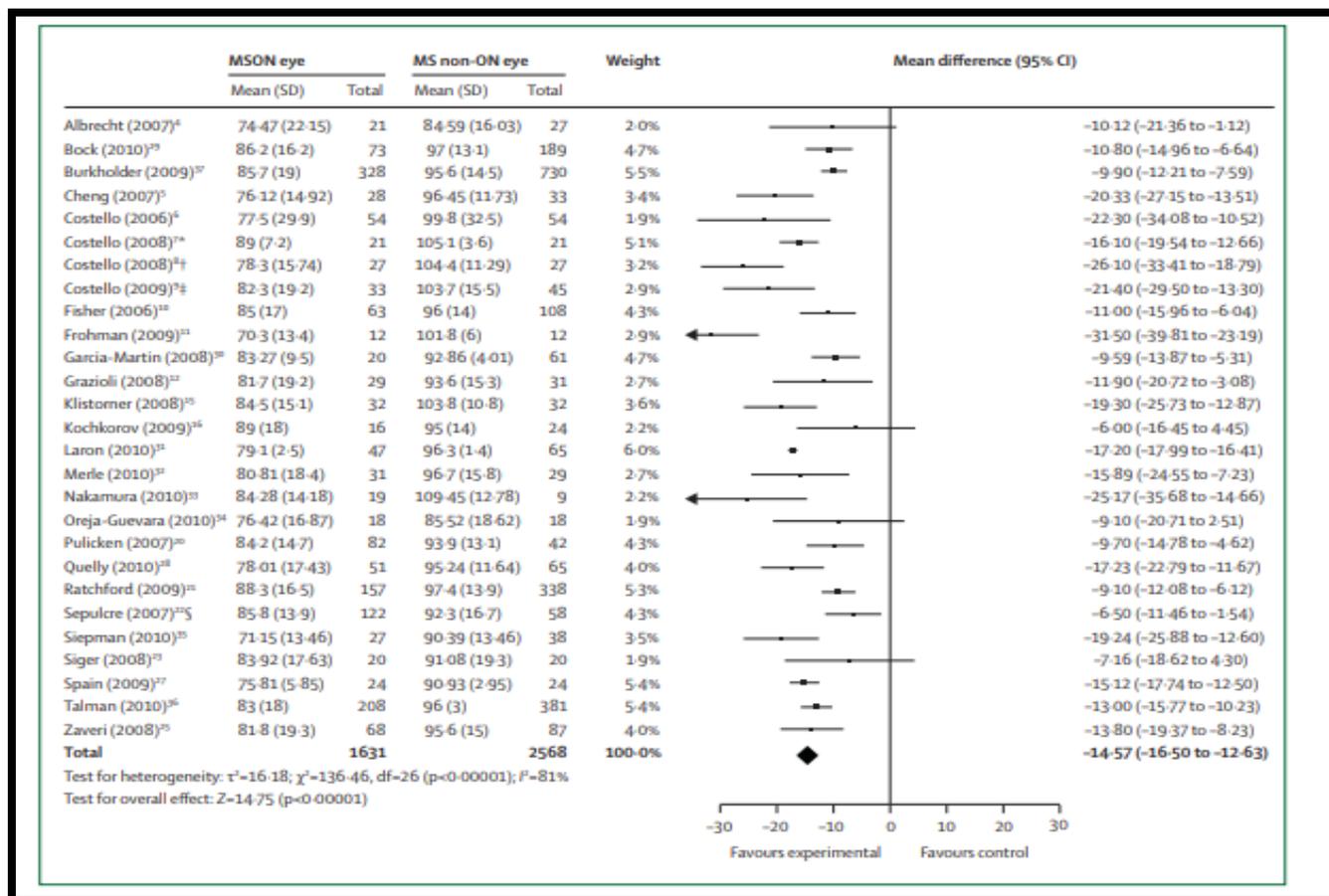


Figure 45: Méta-analyse des études OCT comparant les yeux atteints et non atteints de SEP(80)

L'épaisseur moyenne globale de la RNFL et le nombre d'yeux étudiés sont indiqués. La différence entre les yeux ON affectés et non affectés par NORB des patients atteints de SEP est plus faible que la différence entre les yeux MSON-affectés des patients et les yeux normaux des témoins NB, l'échelle de l'axe des x diffère entre les deux figures(80). OCT tomographie par cohérence optique. ON= névrite optique. MS sclérose en plaques. RNFL couche de fibre du nerf rétinien. Cette étude comprenait 24 yeux avec ON et 98 yeux sans ON ; les auteurs n'ont pas fourni d'autres détails.

8.4.3 RNFL et Paramagnetic Rim lesions PRL dans PIRA :

Les lésions paramagnétiques marginales PRL sont des lésions chroniques actives associées à une évolution sévère de la maladie dans la sclérose en plaques SEP(107-110). Cette étude a été entreprise pour examiner une association entre l'amincissement de la couche rétinienne (perte annualisée de la couche de fibres nerveuses rétiniennes péripapillaire RNFL et de la couche plexiforme interne des cellules ganglionnaires GCIPL et les PRL chez les patients atteints de SEP(107, 111).

Des modèles de régression des risques proportionnels de Cox ont été réalisés en utilisant la progression indépendante de l'activité de rechute (PIRA) comme variable dépendante, et RNFL, GCIPL, ou le nombre de PRL comme variables indépendantes, ajustées pour les covariables. Le nombre de PRL est

associé à l'amincissement de la couche interne de la rétine et à un risque accru de PIRA. La combinaison des PRL et de l'amincissement de la couche rétinienne pourrait servir d'indicateur de substitution pour les SEP RR présentant le risque le plus élevé de progression de l'invalidité(111).

Une étude autrichienne, observationnelle, prospective, s'est intéressée à l'apport de l'OCT au moment du diagnostic dans la prédiction du PIRA sur une cohorte de 313 patients nouvellement diagnostiqués SEP RR(51), ayant eu un OCT dans les 90 jours suivant le diagnostic, en excluant les yeux atteints de névrite optique, avec un suivi médian de 70 mois(112). Environ 25 % des patients ont eu un PIRA après une période médiane de 47 mois, avec un risque d'une rémission incomplète après la première poussée et de lésions infratentorielles sur l'IRM augmentant avec l'âge. Concernant l'OCT, une épaisseur plus faible de la RNFL avec HR 1,6 par 5 µm, $p < 0,001$ au diagnostic, marqueurs potentiels indirects de dommages axonaux, étaient des facteurs prédictifs indépendants de PIRA. L'ajout de l'OCT au modèle multivarié a amélioré la précision de la prédiction du PIRA de 48 à 62 % (51, 112).

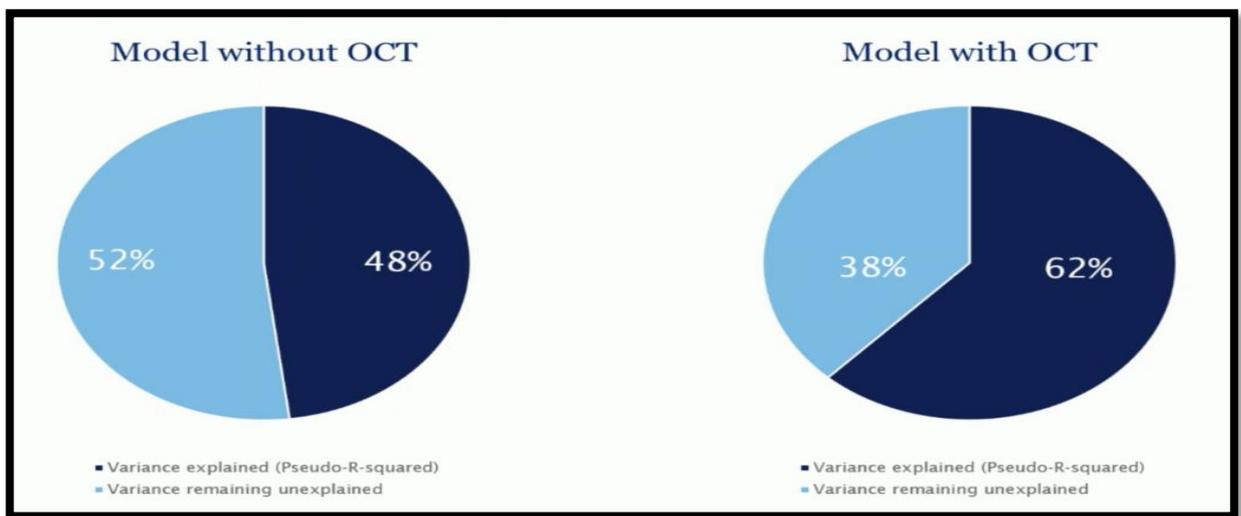


Figure 46 : Modèle de prédiction du PIRA sans et avec l'OCT(51).

8.5 8.6 L'OCT en pleine réflexion dans le domaine de la sep EN 2024 :

Le diagnostic de la sclérose en plaques repose sur une combinaison de tests cliniques et paracliniques. La contribution potentielle de la tomographie par cohérence optique de la rétine OCT a été reconnue. Nous avons testé la faisabilité des mesures OCT de l'asymétrie rétinienne en tant que test diagnostique de la sclérose en plaques au niveau communautaire. Dans cette étude communautaire portant sur 72 120 sujets, nous avons examiné le potentiel diagnostique de la différence inter-œil des données OCT de la rétine interne pour la sclérose en plaques en utilisant les données de la UK Biobank collectées sur 22 sites entre 2007 et 2010(113).

En 2024 une étude se concentre sur l'amincissement de la couche des fibres nerveuses rétinienne (RNFL) chez les yeux des patients atteints de SEP sans antécédents de névrite optique NORB. Cela la rend importante, car elle explore un aspect moins étudié mais cliniquement pertinent :

La majorité des études précédentes sur la RNFL incluent des patients ayant des antécédents de névrite optique, ce qui biaise souvent les résultats.

En excluant les yeux avec NORB, cette étude met en évidence des processus neurodégénératifs globaux, indépendants des lésions focales optiques.

L'OCT est une nouvelle technique d'imagerie prometteuse qui permet une quantification rapide et fiable des structures rétiniennes. À ce jour, l'épaisseur du RNFL est la mesure OCT la plus couramment utilisée pour suivre les changements longitudinaux chez les patients atteints de névrite optique et de sclérose en plaques. Une méta-analyse récente d'études OCT dans le domaine temporel, 14 études soit 2 063 yeux a démontré que les valeurs RNFL sont réduites de 5 à 40 μm dans les yeux atteints de NORB. Sur la base de la richesse des informations dérivées des études OCT à ce jour, les changements d'épaisseur du RNFL peuvent ouvrir une véritable fenêtre d'opportunité pour l'évaluation conviviale par le patient de la dégénérescence neuro-axonale la NORB et la SEP sans antécédents de NORB (95).

Une autre étude de l'équipe Danoise a étudié pour la première fois, un autre paramètre en OCT, les points hyper-réfectifs **FOCI** HF situés dans la couche nucléaire externe de la rétine CNE. Les foyers hyperréfectifs rétiniens, d'un diamètre de 25 à 50 μm , qui peuvent être imagés par tomographie en cohérence optique OCT non invasive peuvent représenter l'activité microgliale liée à l'inflammation (69).

Les points HF visualisés dans la couche nucléaire externe en OCT pourraient donc être un marqueur intéressant dans la SEP.

En conclusions cette étude a montré les patients atteints de SEP RR, notamment ceux ayant déjà souffert d'une névrite optique, présentaient des taux élevés d'infiltration rétinienne en l'absence de maladie rétinienne, ce qui suggère que le phénomène pourrait représenter une activité élevée d'un mécanisme de surveillance immunitaire ou d'entretien ménager plutôt qu'une maladie rétinienne (69-71). Seront-ils à prendre en compte un jour dans les paramètres OCT des nouveaux critères de McDonald ?

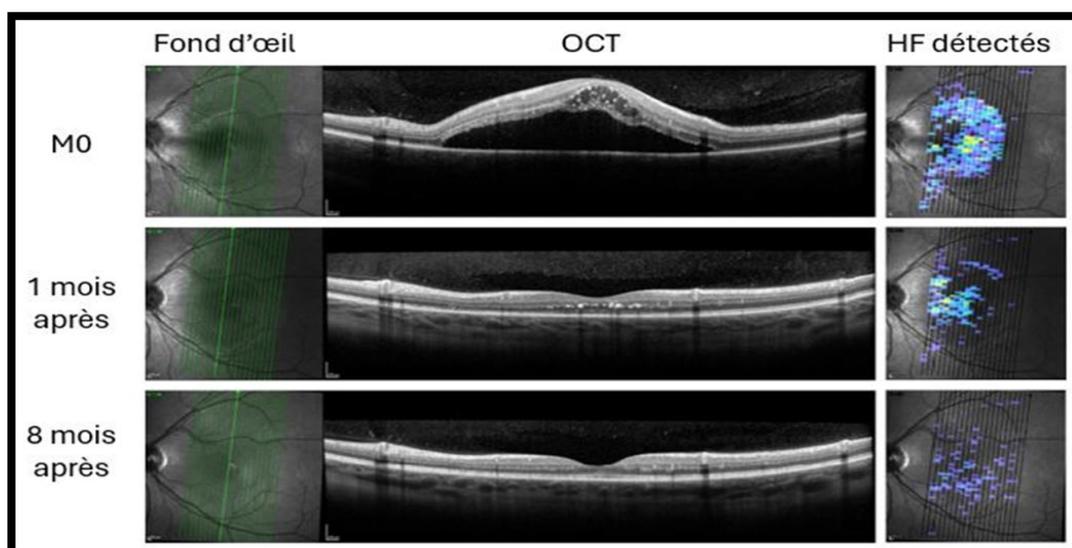


Figure 47: OCT objective des points hyperreflectifs HF sur la couche nucléaire externe de la rétine.

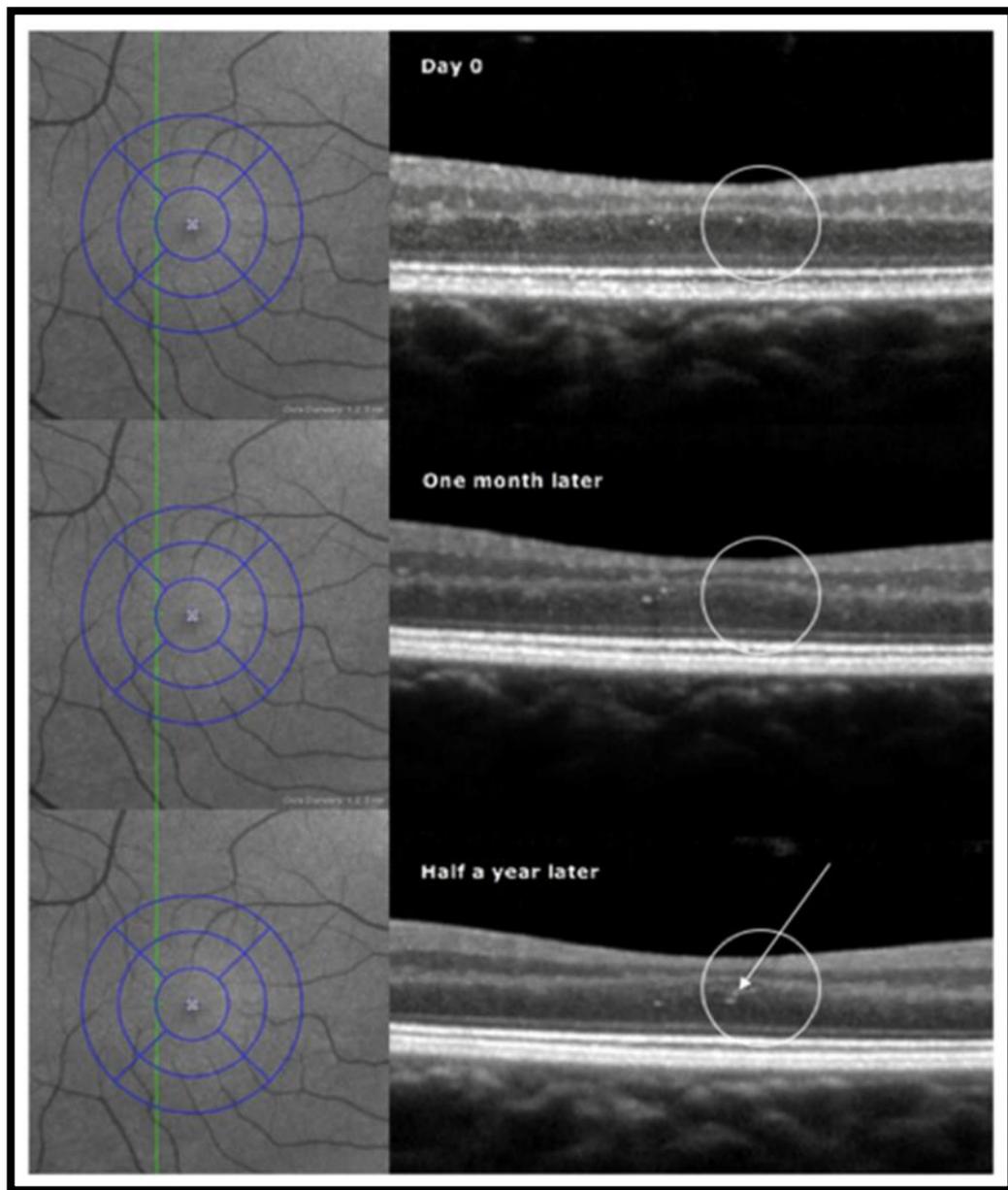


Figure 48 : Image infrarouge du fond d'œil en haut à gauche avec superposition d'une grille ETDRS en bleu et d'une ligne verticale de balayage OCT en vert.

L'OCT de base en haut à droite montre un foyer hyperréfléctif dans la couche nucléaire externe de la rétine entourée. Un mois plus tard (au milieu), aucun élément hyperréfléchissant n'a été observé. Après une demi-année à partir de la ligne de base ci-dessous, un foyer hyperréfléctif a été retrouvé au même endroit, désormais accompagné de trois foyers étroitement adjacents. Un autre groupe est visible à gauche de la zone encerclée, suivi de trois, puis de deux et enfin d'un seul élément hyperréfléchissant au cours de la même période.

PARTIE PRATIQUE

9. PROBLEMATIQUE :

La SEP est une maladie grave qui touche l'adulte jeune en plein d'activité, elle entraîne un handicap et une invalidité qui ont un impact très important sur le patient, sur son entourage, sur la société et l'économie. Cette invalidité est due essentiellement au phénomène de neurodégénérescence ou perte axonale qui évolue à bas bruits et qu'il n'existe pas à l'heure actuelle un moyen de l'évaluer ou la prédire, dont l'existence permet d'optimiser la prise en charge et de passer vers une classe thérapeutique plus agressive afin d'éviter l'aggravation des séquelles neurologiques. Malgré la révision des critères de diagnostic de McDonald en 2017 pour poser précocement le diagnostic et démarrer un traitement adapté dès le début de la maladie, plus le diagnostic est précoce meilleurs sera la prise en charge et le pronostic.

Notre capacité de faire un diagnostic précoce de SEP à partir de l'étape de pré RIS, de RIS et de SCI nécessiterai l'introduction d'autres marqueurs apporter par des explorations quantitatives plus précises.

Petzold et al., 2010 dans Lancet Neurology : l'amincissement du RNFL $> 10 \mu\text{m}$ est significativement associé à la progression du handicap neurologique à l'EDSS avec une sensibilité estimée à 71–79% et spécificité estimée à 65–72% selon la population étudiée.

Dans cette approche l'OCT rétinienne peut apporter une aide précieuse dans la prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique de cette maladie(2, 8, 73, 78, 93, 100, 104, 114).

L'OCT peut être utilisée en pratique clinique pour le diagnostic de la névrite optique avec une sensibilité et spécificité élevée.

Cependant peut-elle être un outil pour le suivi et la prédiction de la progression de la sclérose en plaques, en fournissant des biomarqueurs quantifiables de la neurodégénérescence et en permettant une évaluation différenciée selon les différentes formes cliniques de la maladie ?

10. OJECTIFS

10.1 Objectif principal :

Évaluer l'intérêt de l'OCT rétinienne par la mesure de l'amincissement de la COUCHE RNFL de l'œil sans névrite optique comme un biomarqueur de progression et de pronostic dans la sep.

10.2 Objectif secondaire :

1. Comparer le changement de l'épaisseur de la couche RNFL entre les différentes formes de la SEP rémittente-récurrente, primairement progressive, et secondairement progressive.
2. Mentionner les secteurs RNFL les plus touchés chez ces malades.
3. Comparer le changement entre l'épaisseur RNFL par rapport au score EDSS.

11. MATERIEL ET METHODES :

11.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale observationnelle que nous avons effectué au niveau de l'unité de neurologie à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) DOCTEUR ABDELAALI BENBAATOCHE

11.2 Matériel d'étude :

Population d'étude : nos malades de SEP ont été recrutés à partir de l'unité de neurologie de l'HMRUC Constantine.

11.3 Echantillon de l'étude :

La taille de l'échantillon : est calculée par la formule suivante :

- $N = \frac{Z^2 \times P \times (1-P)}{I^2}$
- N : Taille de l'échantillon 59 patients.
- T_p : Valeur associée à l'intervalle de confiance (95%) = 1.96
- P : Prévalence de la maladie = 0.038
- I : Précision ou la marge d'erreur = 0.05
- La taille de l'échantillon minimal N pour réaliser notre travail est 59 patients

11.4 Protocole de l'étude :

11.4.1 Critères d'inclusion :

Sont inclus dans notre étude tous les patients âgés de plus de 15 ans présentant une sclérose en plaques sous toutes ses formes (syndrome cliniquement isolé ou radiologiquement isolé, forme rémittente-récurrente, forme progressive). Le diagnostic repose sur les critères de McDonald révisés en 2017.

11.4.2 Critères de non-inclusion :

Sont exclus de l'étude les patients présentant :

- a. NORB bilatérale et Une neuropathie optique (ischémique, carencielle, toxique, héréditaire).
- b. Un syndrome d'HIC avec œdème papillaire.
- c. Un glaucome et/ou une hypertension oculaire (HTO).
- d. Une myopie supérieure à -6 D.
- e. Toute pathologie ophtalmologique modifiant l'épaisseur maculaire ou la couche des fibres optiques péri-papillaires, notamment : Œdèmes maculaires.

- Néovascularisation choroïdienne.
- Choriorétinopathie séreuse centrale.
- Dystrophies rétinienne (rétinopathie pigmentaire, maladie de Stargardt).
- Syndrome de traction vitréomaculaire et membranes épimaculaires.
- Uvéites et vascularites rétinienne.
- Occlusions veineuses et artérielles rétinienne.
- Télangiectasies rétinienne.

f. Des anomalies anatomiques et constitutionnelles du nerf optique, telles que :

- Dysversion papillaire.
- Syndrome de Morning Glory.
- Colobome papillaire,
- Fibres à myéline.

g. Toute pathologie ophtalmologique du segment antérieur ou postérieur entraînant des troubles des milieux optiques pouvant altérer les résultats de l'OCT, notamment :

- Kératopathies,
- Uvéite antérieure,
- Hyphéma,
- Cataracte,
- Hyalite,
- Hémorragie intravitréenne.

h. Les maladies neurologiques entraînant une dégénérescence axonale, telles que :

- Maladie d'Alzheimer, Maladie de Parkinson.

12. DEROULEMENT DE L'ETUDE :

Chaque patient de notre étude a bénéficié de deux examens OCT réalisés à six mois d'intervalle afin d'éliminer les faux positifs et les artefacts.

IRM des nerfs optique et cérébro-médullaire avec calcul de la surface médullaire cervicale C2 CSA pour chaque malade en mm²(115).

La séquence utilisée pour Axial T2 Echo de gradient mieux que l'Echo spin pour deux avantages :

- Plus rapide
- Moins d'artefacts du flux d'LCR pour une nette visualisation des contours de la moelle.
- L'inconvénient c'est la majoration de l'artéfact de la susceptibilité magnétique et déplacement chimique qui gêne l'imagerie osseuse sans influence sur l'acquisition de la moelle épinière.

Pour calculer la surface médullaire cervicale (CSA) au niveau des vertèbres C2 en mm², on utilise généralement des images obtenues par imagerie par résonance magnétique (IRM)(116-118), pour assurer la reproductibilité des résultats on a suivi les mêmes protocoles de mesure. Voici une méthode générale pour calculer la CSA :

- Étape 1 : Obtenir une image IRM

Une image IRM en coupe axiale de la région cervicale, centrée sur les vertèbres C2.

- Étape 2 : Identifier la moelle épinière

Sur l'image IRM, identifiez la moelle épinière, qui apparaît comme une structure ovale ou circulaire dans le canal rachidien.

- Étape 3 : Délimiter la surface

Utilisez un logiciel de traitement d'image (Spinal Cord Toolbox dédié à l'analyse IRM) pour délimiter manuellement le contour est précis et suit les bords de la moelle épinière.

- Étape 4 : Calculer la surface

Le logiciel calculera automatiquement la surface à l'intérieur du contour délimité. Cette surface est la CSA de la moelle épinière au niveau de C2.

Schéma : Voici une description schématique des étapes(118) :

- Image IRM axiale : Visualisez la coupe axiale de la région cervicale.
- Contour de la moelle épinière : Tracez le contour de la moelle épinière.
- Calcul de la surface : Le logiciel calcule la surface à l'intérieur du contour.

Remarques : Cette méthode est couramment utilisée en clinique pour évaluer des conditions comme la myélopathie cervicale ou d'autres pathologies affectant la moelle épinière.

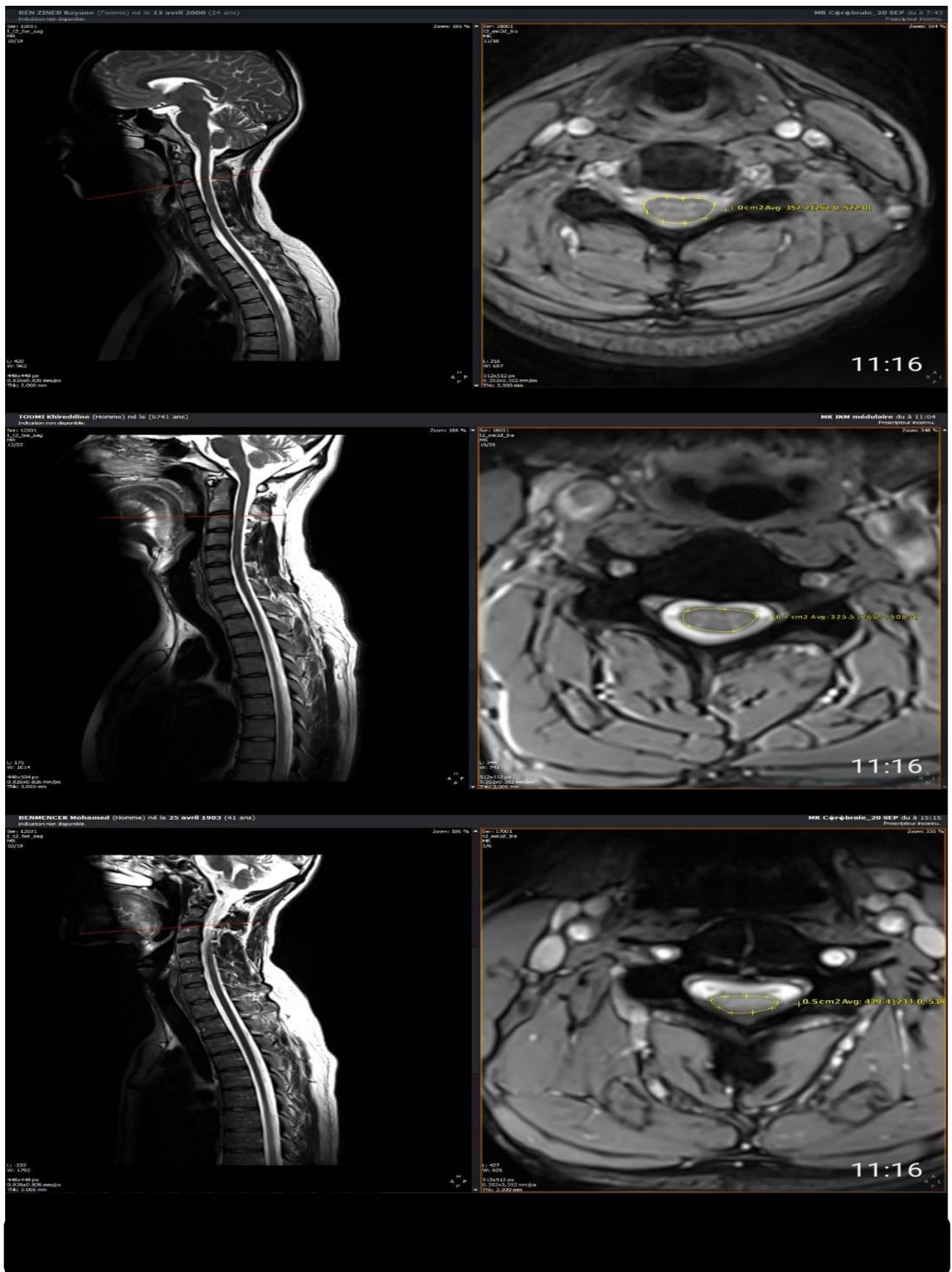


Figure 49 : Mesures de la surface medullaire au niveau C2 par C2CSA SUR sequence axiale T2 echo de gradient à l'hôpital militaire de Constantine

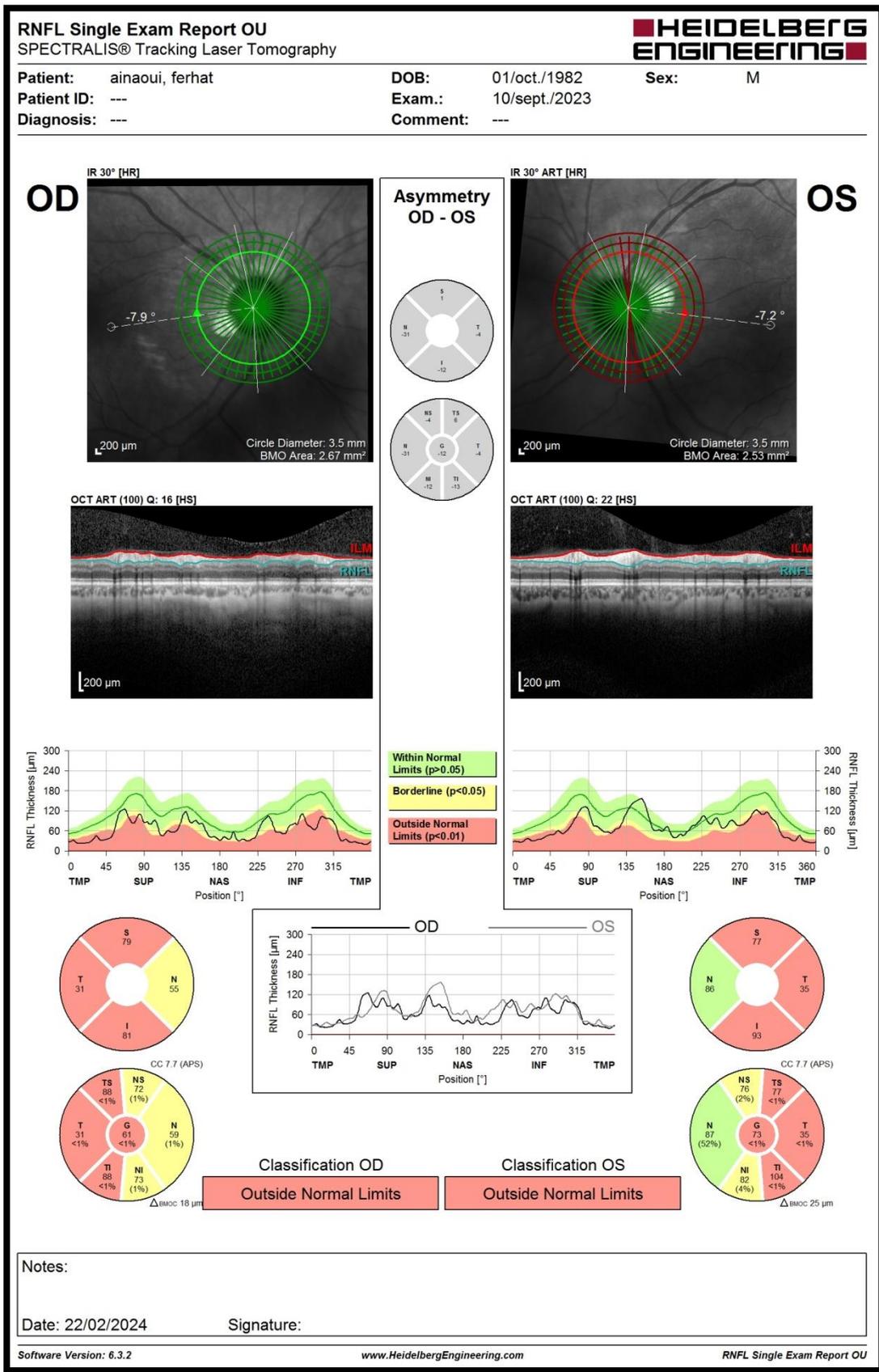


Figure 50 : Exemple d'OCT chez un malade atteint de SEP à l'hôpital militaire universitaire régional de Constantine

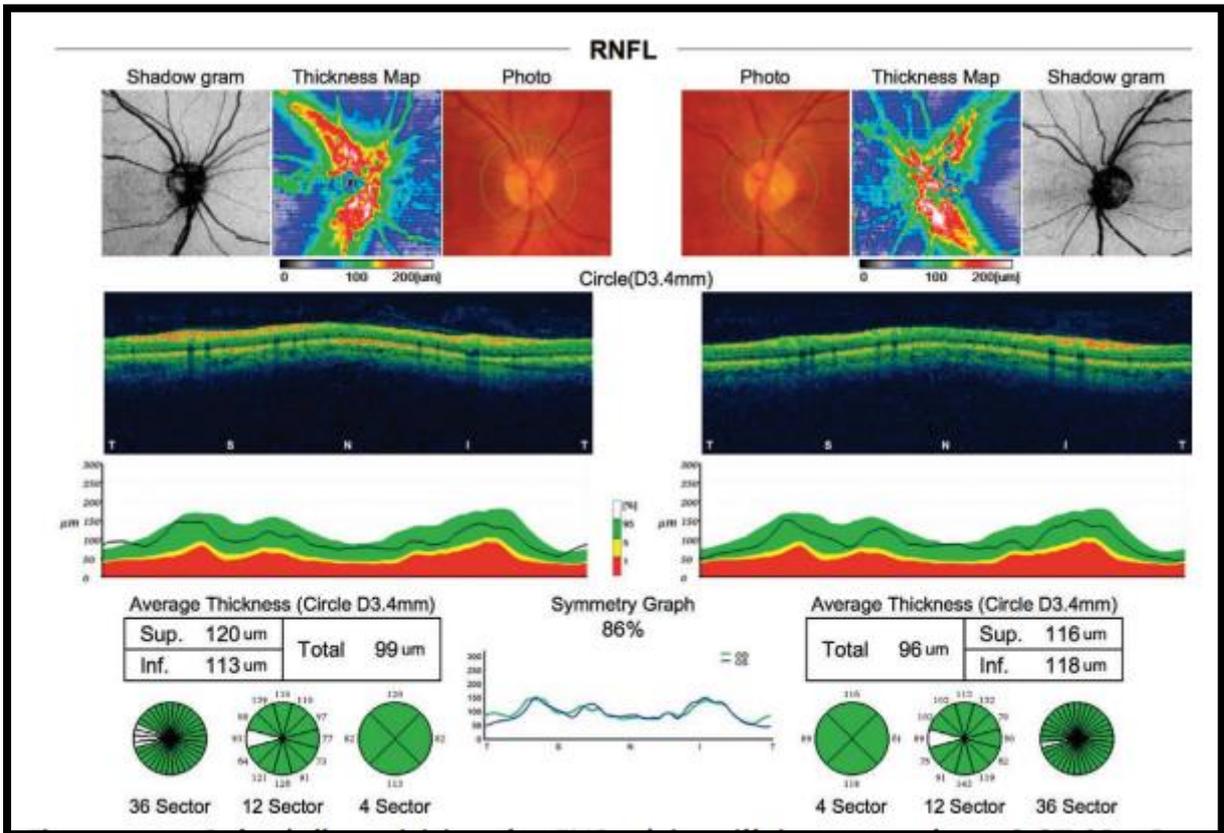


Figure 51: Relevé d'acquisition des FNR péripapillaires normal par OCT-SD 3D

Dénomination commerciale	Spectralis OCT
Fabricant	Heidelberg Engineering
SLD Longueur d'onde (μm)	870
Vitesse d'acquisition (Scan-A/s.)	40 000
Résolution axiale (μm)	7
Résolution latérale (μm)	14
Moyennage/ eye-tracking	oui/oui

Tableau 4: Caractéristiques de l'appareil OCT utilisé pour la réalisation de l'étude

11. Déroulement de l'examen ophtalmologique :

Le patient doit être examiné par neuro-ophtalmologue de l'hôpital militaire universitaire de Constantine, en position primaire du regard lors de la fixation d'un objet placé en face de lui. Dans un deuxième temps, la stabilité oculaire doit être évaluée à l'occlusion d'un œil puis de l'autre. Dans un troisième temps, elle doit être évaluée dans les regards excentrés horizontaux et verticaux, et en convergence. Si un déficit de la stabilité oculaire d'origine vestibulaire dans le cadre d'une oscillopsie pendant les déplacements, l'examen doit être complété par une recherche du Head impulse test (HIT).

L'examen doit comporter une mesure de l'acuité visuelle, une évaluation clinique du champ visuel par confrontation, l'examen du fond d'œil, la recherche d'une position compensatrice de la tête, la recherche de signes orbitaires ou palpébraux, l'évaluation de la motricité pupillaire, des releveurs de la paupière, et d'une hyperaction du muscle frontal(119).(voir tableau11)

1	Évaluer la stabilité oculaire en condition binoculaire puis monoculaire
2	Évaluer la stabilité oculaire en position primaire, dans les regards latéraux et en convergence
3	Regarder la pupille pour les mouvements horizontaux ou verticaux, et les vaisseaux épiscléaux pour les mouvements de torsion
4	Rechercher une instabilité oculaire minime : – au fond d'œil, sans et avec fixation de l'autre œil – sous lunettes de Frenzel

Tableau 5 : Comment examiner la stabilité de l'œil.

13. EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE AVANT LA REALISATION DE L'OCT :

- **Anamnèse** : Baisse de la vision, déformations des images (métamorphopsies), taches sombres (scotomes), etc. Antécédents médicaux et oculaires : Diabète, hypertension artérielle, DMLA, glaucome, chirurgie oculaire antérieure, etc. Traitements en cours : Médicaments systémiques ou collyres qui peuvent influencer l'état oculaire.
- **Examen de la Vision** : Acuité visuelle de loin et de près (avec et sans correction). Vision des couleurs (si nécessaire) pour détecter des anomalies du nerf optique.
- **Examen du Segment Antérieur** : Inspection à la lampe à fente : Conjonctive, cornée, chambre antérieure, iris, cristallin. Pression intraoculaire (PIO) : Mesure avec un tonomètre pour écarter un glaucome aigu avant dilatation. Recherche d'une opacité des milieux : Cataracte, opacités vitréennes qui peuvent gêner l'OCT.
- **Examen du Fond d'Œil (FO)** : Sans dilatation pupillaire (si possible) : Observation de la macula et de la papille optique. Avec dilatation pupillaire (mydriase) si nécessaire : Pour un examen plus détaillé, notamment en cas de suspicion de DMLA, œdème maculaire diabétique, etc.

- **Conditions Techniques pour l'OCT** : Pour s'assurer que le patient est bien installé et qu'il peut fixer un point lumineux. Pupilles suffisamment dilatées si nécessaire. Absence d'artéfacts : Vérifiez la position de la tête, la fixation, et la clarté des milieux oculaires.
- **Situations à Prendre en Compte Avant l'OCT** : Contre-indications relatives à la dilatation : Glaucome par fermeture de l'angle, allergies aux collyres mydriatiques. Pathologies rendant l'OCT difficile : Opacités cornéennes, cataractes denses, hémorragies intravitréennes.
- **Biomarqueur Accessible et Non Invasif** : L'OCT (Optical cohérence tomography), utilisé pour mesurer la RNFL, est une méthode rapide, non invasive et bien tolérée par les patients.
- **Recueil des données** : l'acquisition des données a été faite par un appareil Spectralis (Heidelberg Engineering). Nous avons évalué l'épaisseur de la couche RNFL dans les différents secteurs ; nasal, nasal supérieure nasal inférieure ainsi que temporal, temporal inférieure et temporal supérieure.

✓ **Interprétation de l'OCT** :



L'image présente trois rectangles de couleurs différentes :

- * **Vert** : "Dans les limites normales ($p > 0,05$)"
- * **Jaune** : "Limite ($p < 0,05$)"
- * **Rouge** : "En dehors des limites normales ($p < 0,01$)"

Interprétation des normes de l'OCT et des valeurs p

Ces rectangles représentent les résultats possibles d'une mesure OCT, et les couleurs indiquent si le résultat se situe dans les limites normales ou s'il est considéré comme anormal. Les valeurs "p" (probabilité) associées à chaque catégorie sont cruciales pour comprendre l'interprétation statistique de ces résultats.

* **Vert ($p > 0,05$)** : Un résultat vert signifie que la mesure se situe dans les limites normales attendues pour la population de référence. La valeur " $p > 0,05$ " indique qu'il y a plus de 5% de chances d'observer une telle valeur dans une population normale, ce qui est considéré comme statistiquement non significatif. En d'autres termes, il n'y a pas de différence significative entre le résultat du patient et les valeurs normales.

* **Jaune ($p < 0,05$)** : Un résultat jaune suggère que la mesure est à la limite de la normale. La valeur " $p < 0,05$ " signifie qu'il y a moins de 5% de chances d'observer une telle valeur dans une population normale, ce qui est souvent considéré comme statistiquement significatif. Cependant, il est important de noter que cette valeur est à la limite, et une interprétation clinique est nécessaire pour déterminer si elle est réellement anormale ou simplement une variation normale.

* **Rouge ($p < 0,01$)** : Un résultat rouge indique que la mesure est clairement en dehors des limites normales. La valeur " $p < 0,01$ " signifie qu'il y a moins de 1% de chances d'observer une telle valeur dans une population normale, ce qui est statistiquement très significatif. Ce type de résultat est plus susceptible d'indiquer une anomalie ou une pathologie.

✓ **L'analyse des données :**

L'étude explore les corrélations entre l'amincissement de la RNFL et : Le score EDSS mesure standardisée de la gravité du handicap dans la SEP.

Corrélation entre l'amincissement de la couche RNFL et l'atrophie de la moelle cervicale mesurée par la technique (C2 CSA).

La saisie des données, le contrôle des incohérences ainsi que l'analyse des données ont été faits sur le logiciel SPSS ver 23.

L'analyse des données est présentée en trois parties :

- Analyse mono-variée :

Les variables qualitatives sont représentées sous forme de fréquences et pourcentage.

Les variables quantitatives sont représentées par les moyennes, écarts type, variances, minimum, maximum.

- Analyse bivariée

L'analyse bivariée : est représentée par le croisement de deux variables. Les tests de χ^2 et les comparaisons de pourcentages sont utilisées pour les variables qualitatives. Nous avons calculé les variances pour faire les comparaisons de moyennes concernant les variables quantitatives.

Les tests statistiques ont été réalisés à un degré de signification alpha égal à 5%.

- Une analyse multivariée : a été réalisée par rapport aux facteurs de risques ayant répondu significatives aux croisements avec notre pathologie.

14. COLLABORATION SCIENTIFIQUE :

Pr LEBOUKHE Saad chef du service d'Ophtalmologie de l'hôpital militaire universitaire régional d'Oran HMRUO, ancien chef du service HMRUC de Constantine.

Pr SALEM ATTIA Alaa Edine Ophtalmologue à l'hôpital central de l'armée HCA.

Dr AOURAGH Omar Ophtalmologue à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine.

Dr GASMI Yahia Ophtalmologue à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine.

Dr MALKI Youcef Neuroradiologue au service de radiologie à l'hôpital central de l'armée.

Dr SELMANI Khaled radiologue à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine.

Dr BOUJEHAM Oussama radiologue au service de radiologie à l'hôpital central de l'armée.

Pr HAMBBA Mustapha chef du service d'Epidémiologie à l'hôpital militaire spécialisé mère et enfant de Benimessous /Alger.

Dr KAFI Sami Epidémiologie à l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine.

RESULTATS

15. RÉSULTATS

15.1 Étude descriptive :

15.1.1 Données sociodémographiques :

Répartition selon l'âge des patients :

L'âge moyen (**37,65 ans**) et la médiane (**38 ans**) montrent que la majorité des patients sont dans la tranche d'âge jeune à adulte moyen

Tableau 6 : Répartition selon l'âge

N	Valide	113
	Manquant	0
Moyenne		37,65
Médiane		38,00
Ecart type		10,907
Variance		118,960
Minimum		15
Maximum		69
Percentiles	25	31,50
	75	44,00

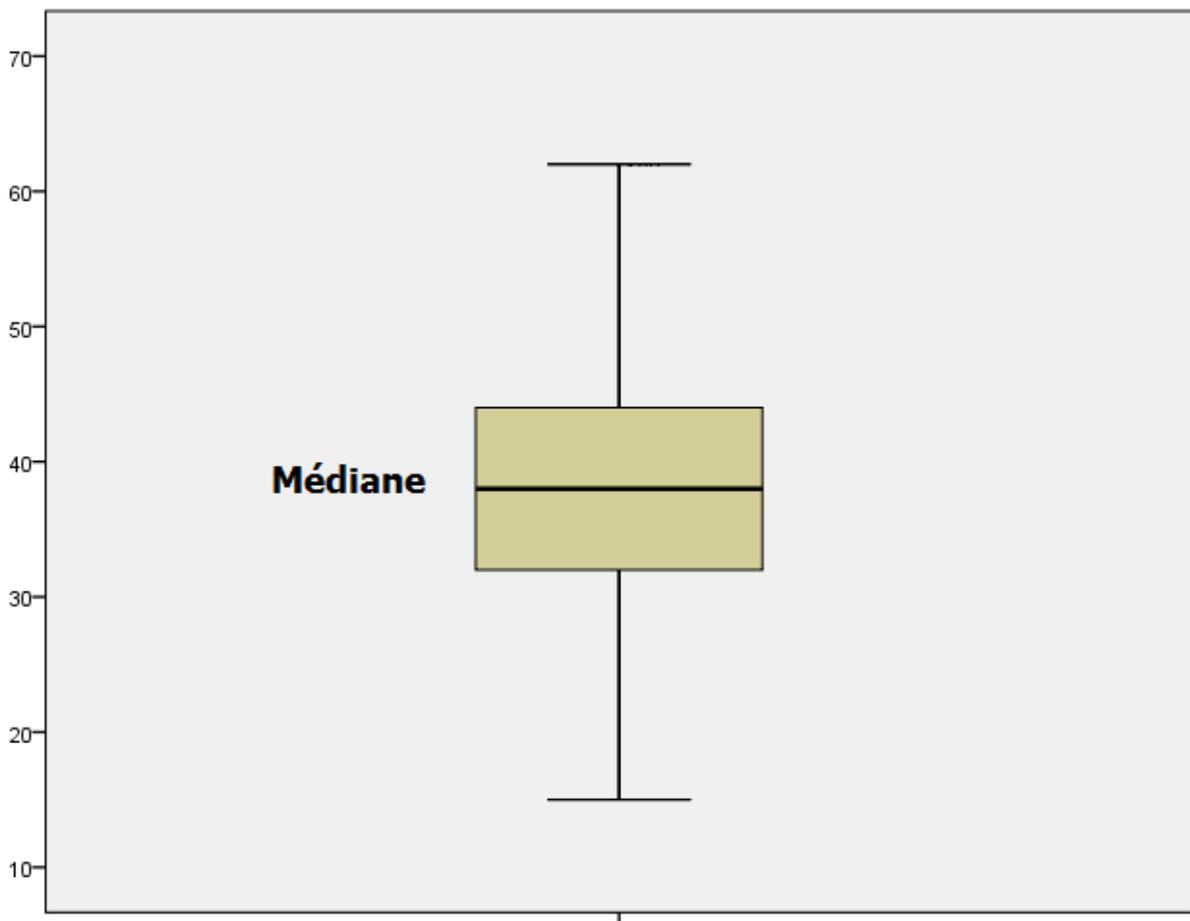


Figure 52 : Age du Patient

Cette analyse montre que la majorité des patients atteints de SEP se situent dans la tranche d'âge **31-44 ans**.

Tableau 7 : Classes d'âges des patients

Age (ans)	Fréquence	Pourcentage
15-19	2	1,8
20-29	21	18,6
30-39	43	38,1
40-49	35	31,0
50-59	4	3,5
60-69	8	7,1
Total	113	100,0

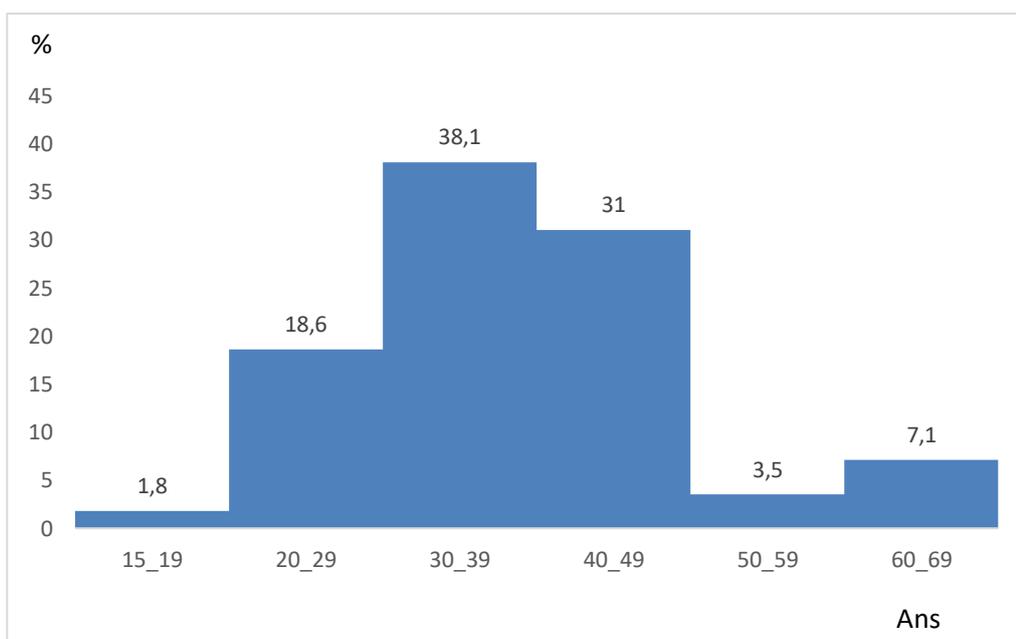


Figure 53: Classes d'âges des patients

Répartition selon le sexe des patients :

Les résultats montrent une légère prédominance des hommes (53,1 %) par rapport aux femmes (46,9 %).

Tableau 8 : Répartition selon le sexe

Sexe du patient	Fréquence	Pourcentage
Masculin	60	53,1
Féminin	53	46,9
Total	113	100,0

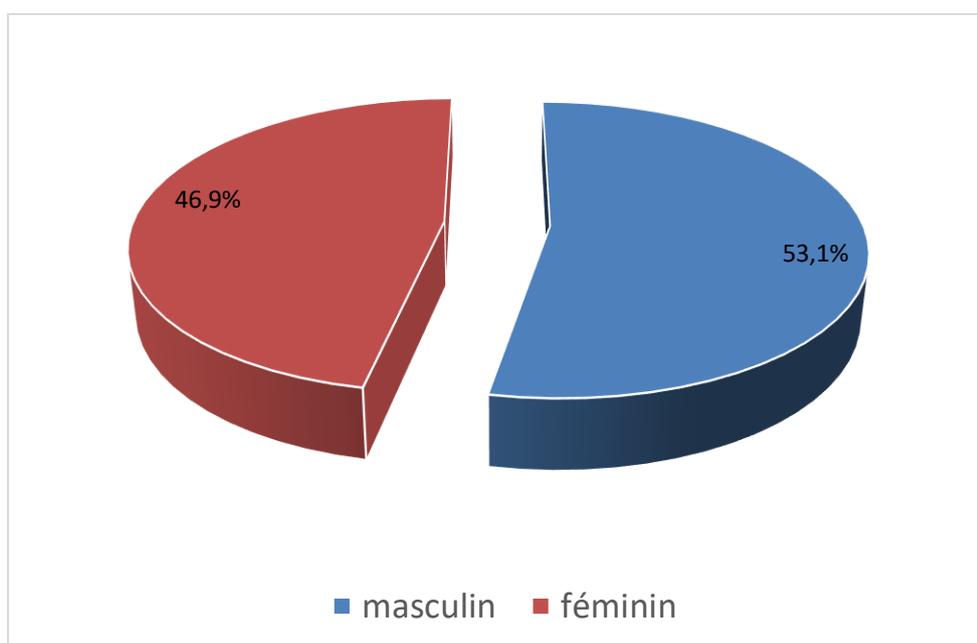


Figure 54 : Répartition selon le sexe

Répartition selon les antécédents familiaux de SEP :

l'analyse trouve 107 patients (94,7 %) déclarent ne pas avoir de cas similaire dans leur famille.

Tableau 9 : Antécédents familiaux de SEP

Cas similaire dans la famille	Fréquence	Pourcentage
Non	110	97,3
Oui	3	2,7
Total	113	100,0

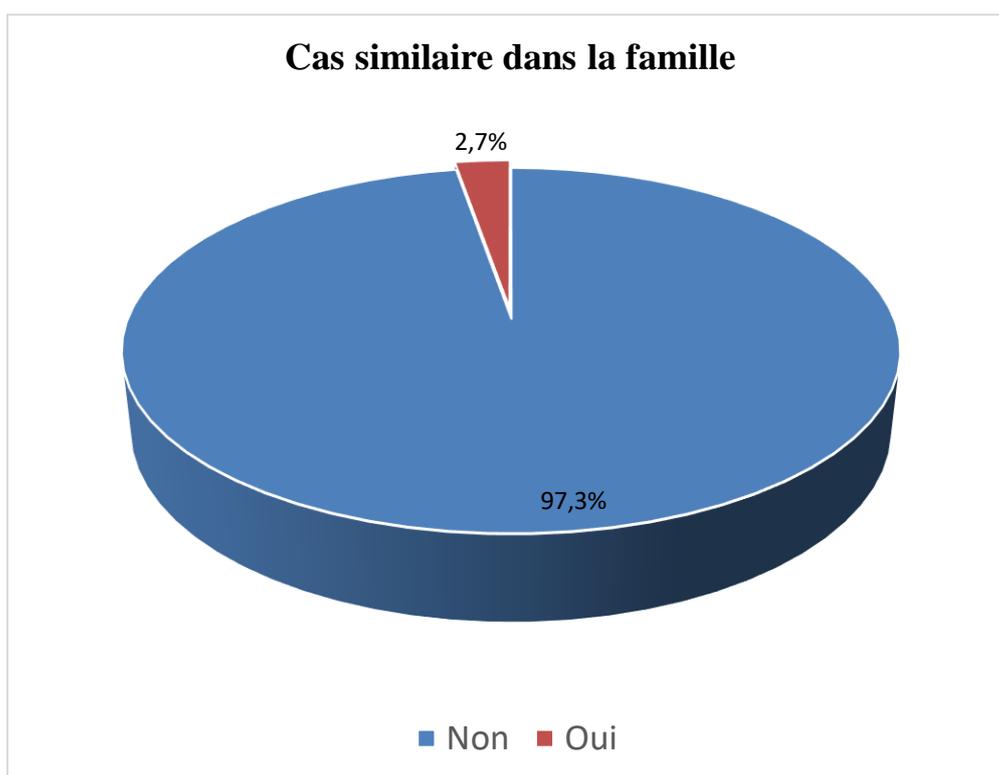


Figure 55 : Antécédents familiaux de SEP

Répartition selon l'origine géographique :

Alger a la plus grande fréquence avec **15** patients (**13,3 %**), représentant le centre géographique principal. Les wilayas avec des fréquences relativement élevées incluent : Constantine : **11** patients (**9,7 %**), Sétif et Mila : 8 patients chacune (**7,1 %**), Skikda : 8 patients (**7,1 %**). Plusieurs wilayas enregistrent un petit nombre de cas, avec une fréquence de 1 patient (**0,9 %**), comme Béjaïa, Ourgla, Bordj Bou Arreridj, Aïn Defla, et Relizane.

Tableau 10 : Origine géographique

Origine géographique	Fréquence	Pourcentage
CHLEF	5	4,4
OUM EL BOUAGHI	6	5,3
BATNA	4	3,5
BEJAIA	1	0,9
BLIDA	3	2,7
TEBESSA	4	3,5
ALGER	15	13,3
DJELFA	2	1,8
JIJEL	6	5,3
SETIF	8	7,1
SKIKDA	8	7,1
ANNABA	6	5,3
GUELMA	4	3,5
CONSTANTINE	11	9,7
MEDEA	4	3,5
MSILA	3	2,7
OURGLA	1	0,9
BORDJ BOU ARRERIDJ	1	0,9
EL TARF	3	2,7
TISSEMSSILT	2	1,8
KHENCHELA	1	0,9
SOUK AHRAS	4	3,5
MILA	8	7,1
AIN DEFLA	2	1,8
RELIZANE	1	0,9
Total	113	100,0

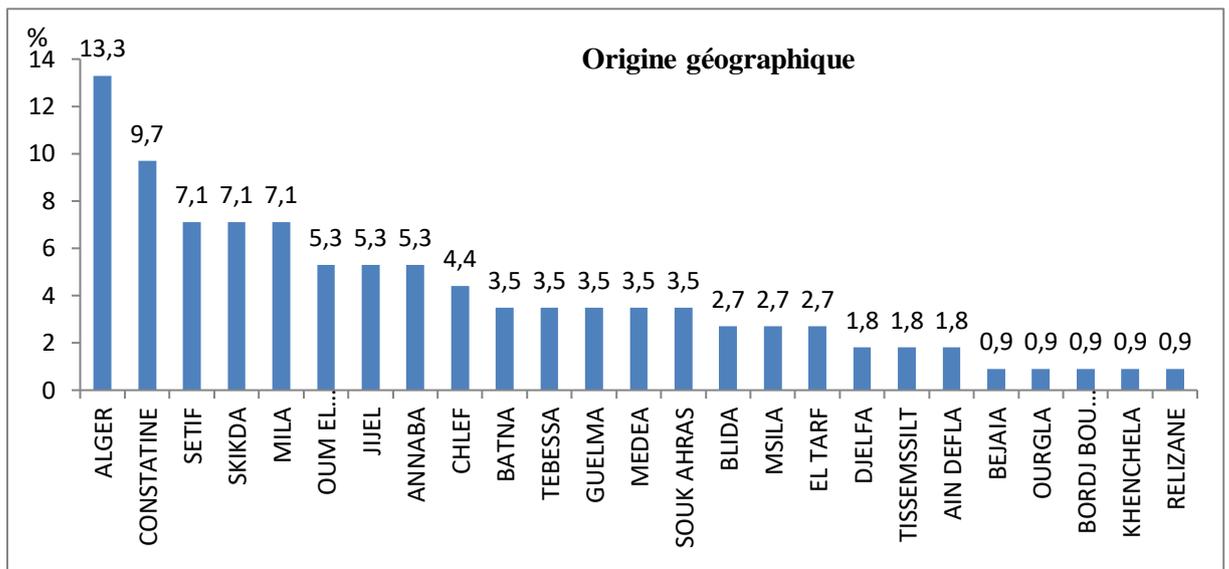


Figure 56: Répartition selon l'origine géographique

Répartition selon les antécédents médicaux :

Tableau 11 : Selon les antécédents médicaux

ATCDs Médicaux	Fréquence	Pourcentage
Non	60	53,1
Oui	53	46,9
Total	113	100,0

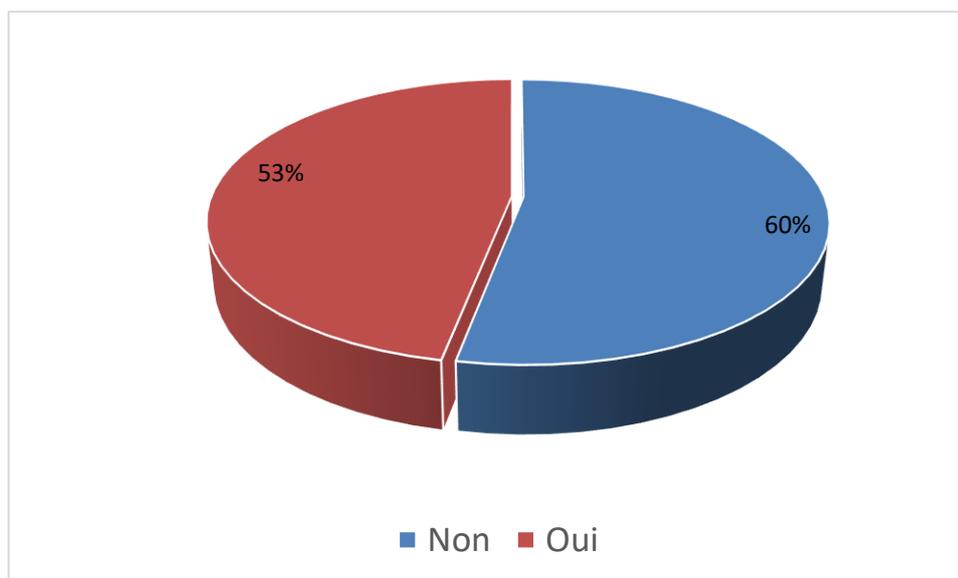


Figure 57: Répartition selon les antécédents médicaux

Antécédents médicaux :

Une proportion significative de patients atteints de SEP **46,9 %** présente des comorbidités

Tableau 12 : Comorbidités

Les antécédents	Nombre	Pourcentage
Tabac	29	25,7
Asthme	10	8,8
Obésité dans l'enfance	5	4,4
HTA	5	4,4
Diabète	4	3,5
Uvéite antérieure	3	2,7
Hyperthyroïdie	2	1,8

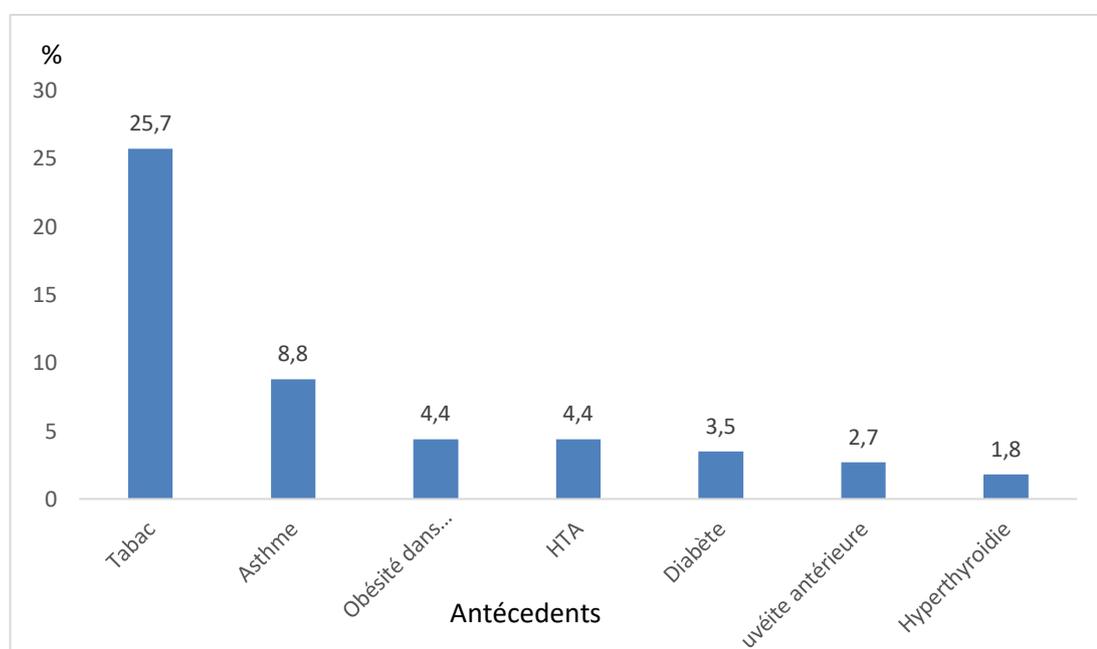


Figure 58: Comorbidités

Répartition selon le tabagisme :

Un taux de **25,7 %** des participants sont des fumeurs, contre **74,3 %** de non-fumeurs.

Tableau 13 : Répartition selon le tabagisme

Tabac	Fréquence	Pourcentage
Non	84	74,3
Oui	29	25,7
Total	113	100,0

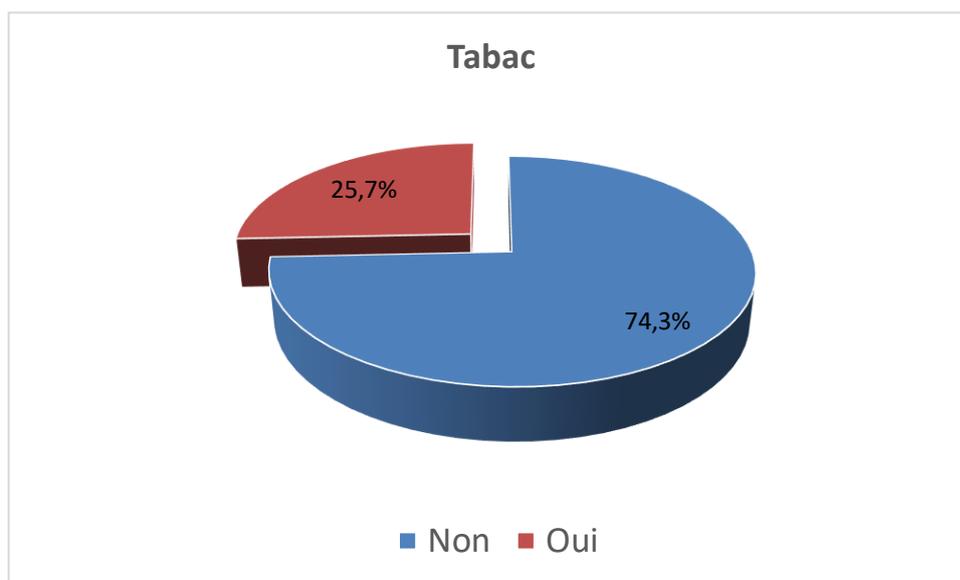


Figure 59 : Répartition selon le tabagisme

Répartition selon l'Obésité dans l'enfance :

Seulement **4,4 %** des participants ont déclaré avoir été obèses dans leur enfance.

Tableau 14 : Antécédents d'obésité dans l'enfance

Obésité dans l'enfance	Fréquence	Pourcentage
Non	108	95,6
Oui	5	4,4
Total	113	100,0



Figure 60 : Antécédents d'obésité dans l'enfance

Répartition selon les antécédents de maladie cardiovasculaire :

Les maladies cardiovasculaires semblent relativement rares dans cette population, **4,4 %** ont une hypertension artérielle (HTA), et **3,5 %** sont atteints de diabète.

Tableau 15 : Antécédents de maladie cardiovasculaire

Maladie cardiovasculaire	Fréquence	Pourcentage
Non	104	92,0
HTA	5	4,4
Diabète	4	3,5
Total	113	100,0

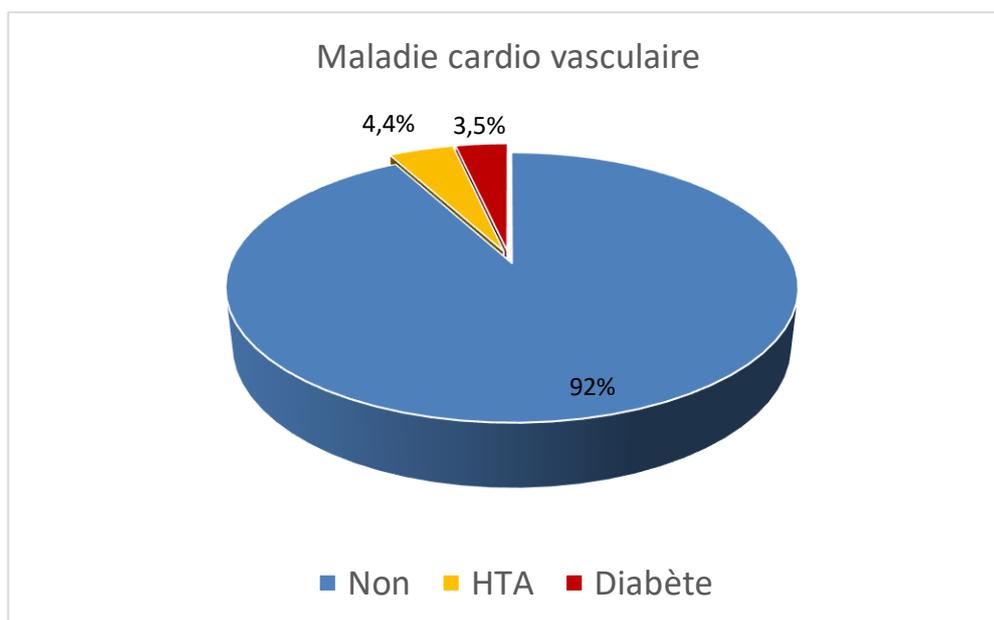


Figure 61 : Antécédents de maladie cardiovasculaire

Répartition selon les antécédents d'uvéite :

Un taux de **2,7 %** des participants ont des antécédents d'uvéite antérieure. Ce taux est faible mais non négligeable.

Tableau 16 : Antécédents d'uvéite

Uvéite antérieure	Fréquence	Pourcentage
Non	110	97,3
Oui	3	2,7
Total	113	100,0

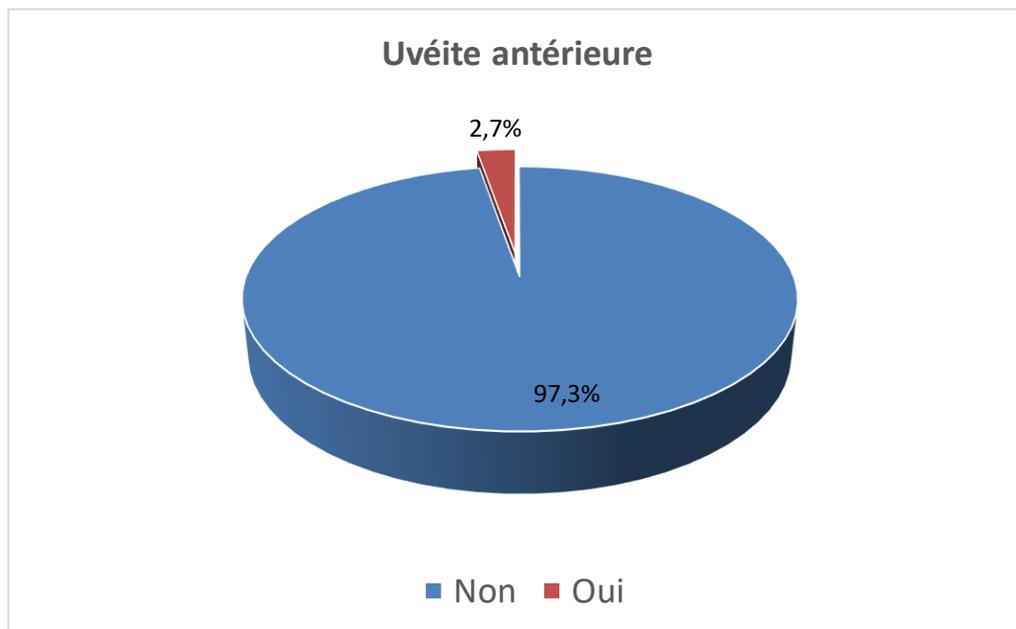


Figure 62 : Antécédents d'uvéite

Répartition selon d'autres antécédents :

L'étude montre **26,5 %** des participants ont des antécédents médicaux. Asthme : La comorbidité la plus fréquente (**10 cas, 8,8 %**). Les autres comorbidités (comme hyperthyroïdie, arthrose, fibrome, glaucome, sinusite, etc.) ont chacune une fréquence faible (≤ 1 cas, soit 0,9 % à 1,8 %).

Tableau 17 : Autres antécédents

Autres maladies	Fréquence	Pourcentage
Non	83	73,5
Asthme	10	8,8
SAPL	1	0,9
Sciatalgie sur hernie discale	1	0,9
Césarienne	1	0,9
Carcinome thyroïdien	1	0,9
Syndrome dépressif	1	0,9
Kyste synovial opéré	1	0,9
Hyperthyroïdie	2	1,8
Arthrose	1	0,9
Fibrome	1	0,9
Maladie sciliaque	1	0,9
Sinusite	1	0,9
Glaucome	1	0,9
Hypoacousie	1	0,9
Ostéoporose	1	0,9
Rhinite allergique	1	0,9
AIT	1	0,9
Anémie	1	0,9
TBC Pulmonaire traité avec traumatisme crânien et fracture diaphysaire de M5	1	0,9
Maladie de Gilbert avec traumatisme de genou	1	0,9
Total	113	100,0

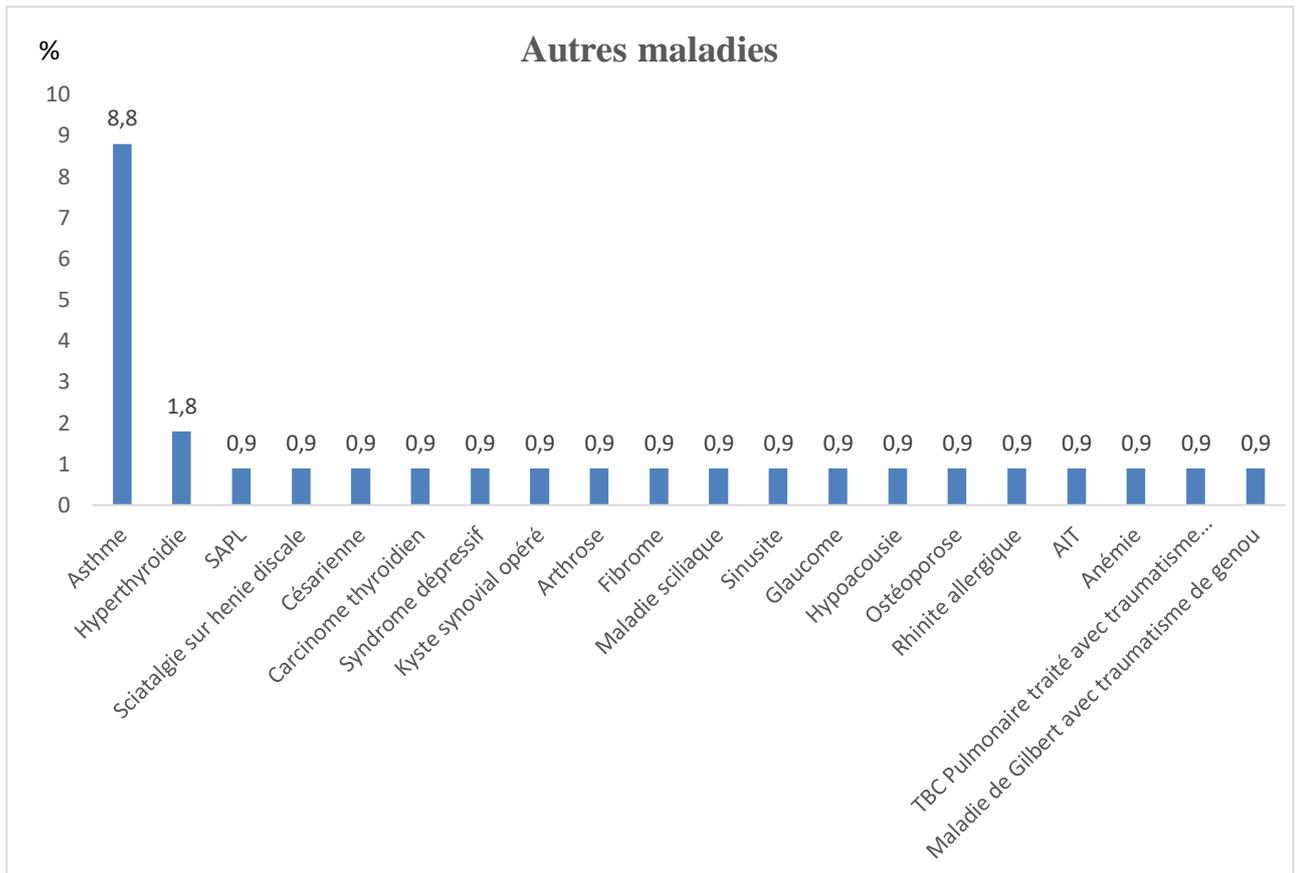


Figure 63 : Répartition selon d'autres antécédents

Répartition selon l'âge de début du déficit neurologique :

La majorité des cas (**74,3 %**) se situe entre 20 et 40 ans, avec un pic dans la tranche d'âge de 30-40 ans (**41,6 %**). L'incidence plus faible avant 20 ans (**13,3 %**) et après 40 ans (**12,4 %**).

Tableau 18 : Selon l'âge de début du déficit neurologique

Age de début du déficit neurologique (ans)	Fréquence	Pourcentage
<20	15	13,3
20-30	37	32,7
30-40	47	41,6
40-50	7	6,2
>50	7	6,2
Total	113	100,0

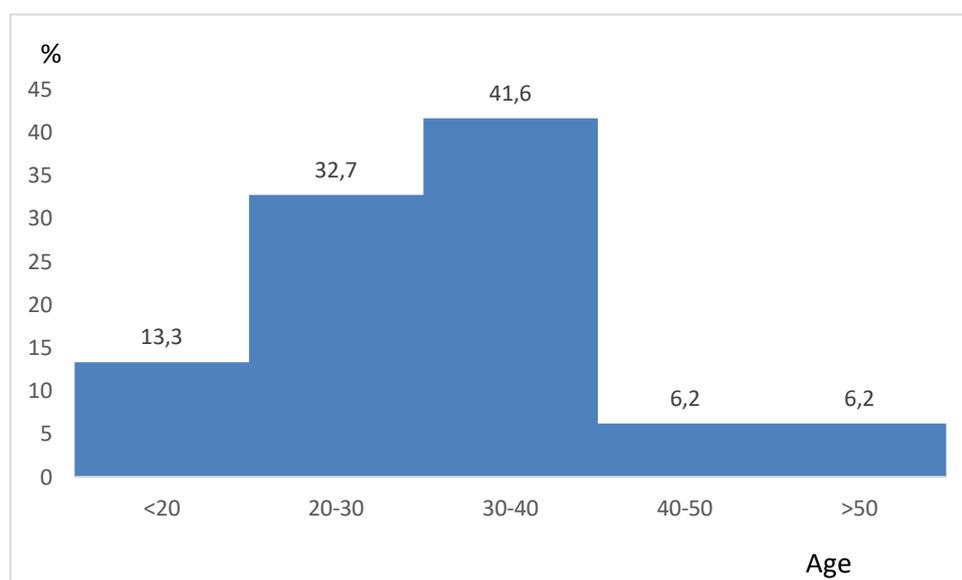


Figure 64 : Répartition selon l'âge de début du déficit neurologique

15.1.2 Signes cliniques :

Répartition selon les signes cliniques :

Tableau 19 : Répartition selon les signes clinique

Signes cliniques		Pourcentage
Troubles Moteurs	81	71,7
Troubles sensitifs	68	60,2
Ataxie	38	33,6
Atteinte de paires crâniennes	31	27,4
TVS Troubles_vésico_sphinctérien	30	26,5
NORB Droite	21	18,6
NORB Gauche	20	17,7
Crises	1	0,9
Syndrome jambe sans repos	1	0,9

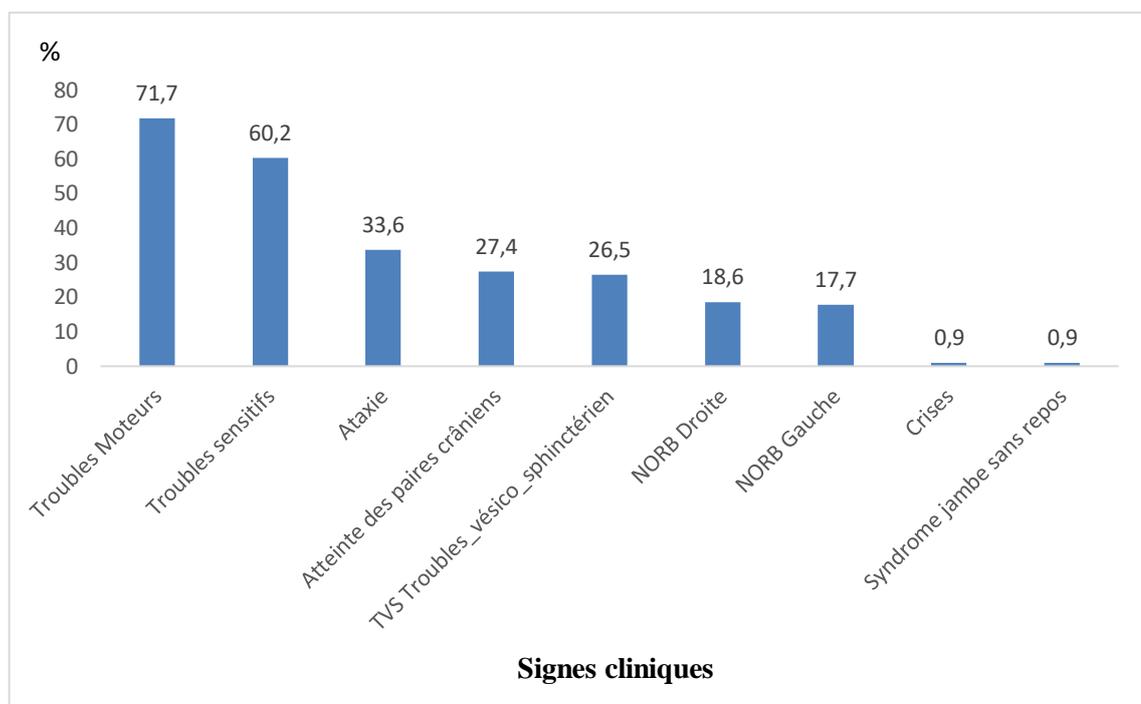


Figure 65: Répartition selon les signes cliniques

-

Répartition selon les signes moteurs :

Les troubles moteurs sont un symptôme majeur, affectant **71,7%** des participants.

Tableau 20 : Signes moteurs

Troubles Moteurs	Fréquence	Pourcentage
Non	32	28,3
Oui	81	71,7
Total	113	100,0

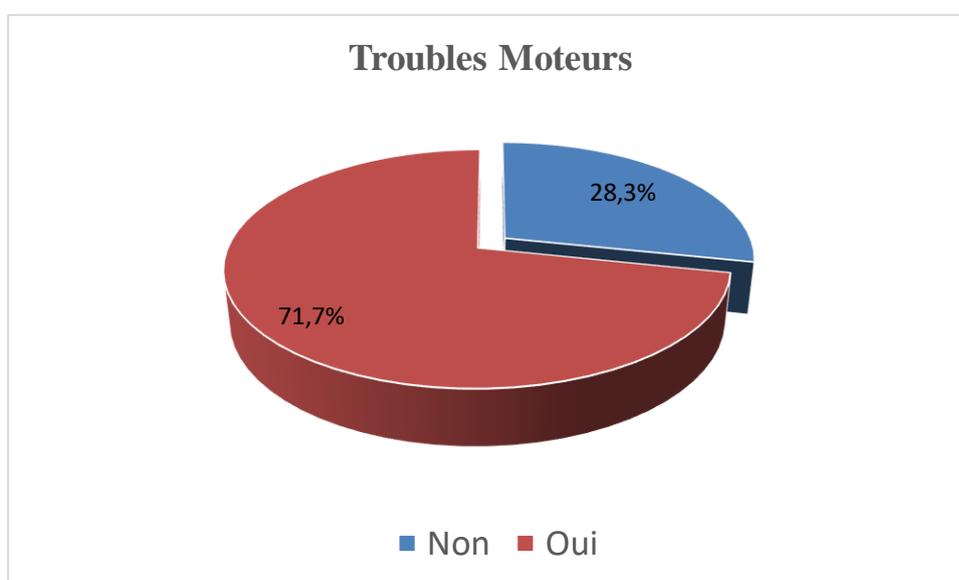


Figure 66 : Répartition selon les signes moteurs

Répartition selon l'atteinte de la NORB de l'œil droit ou l'œil gauche :

Environ **36,3%** des participants présentent une NORB, répartis de manière quasi égale entre l'œil droit et l'œil gauche.

Tableau 21 : NORB Droite et Gauche

NORB	Fréquence	Pourcentage
Non	72	63,7
NORB Droite	21	18,6
NORB Gauche	20	17,7
Total	113	100,0

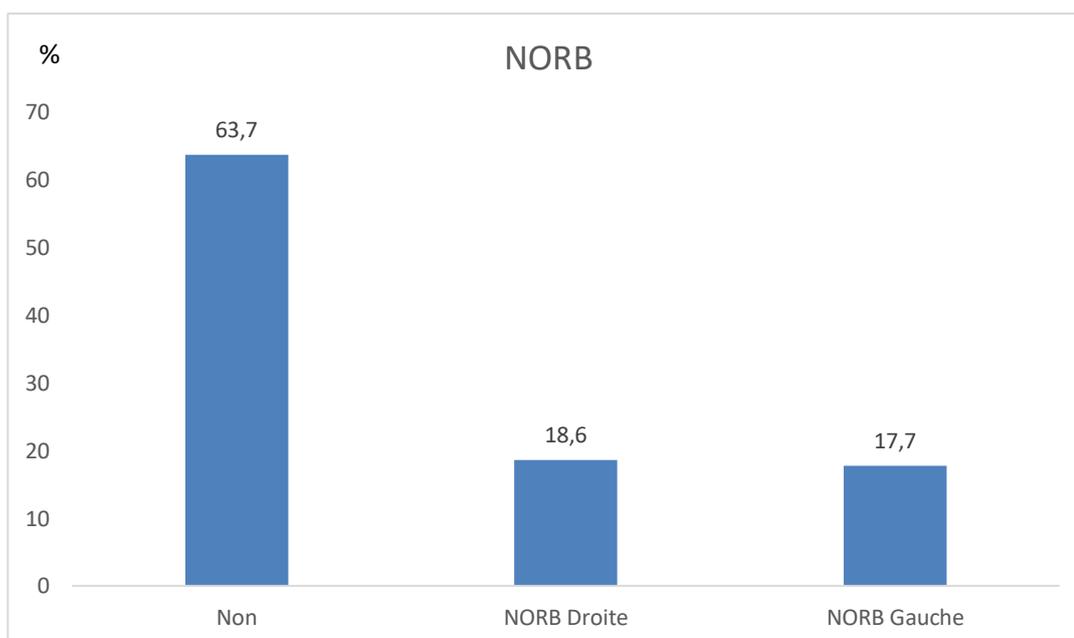


Figure 67 : Répartition selon l'atteinte par NORB

Répartition selon l'ataxie :

Un tiers des participants souffrent d'ataxie.

Tableau 22 : Répartition selon l'ataxie

Ataxie	Fréquence	Pourcentage
Non	75	66,4
Oui	38	33,6
Total	113	100,0

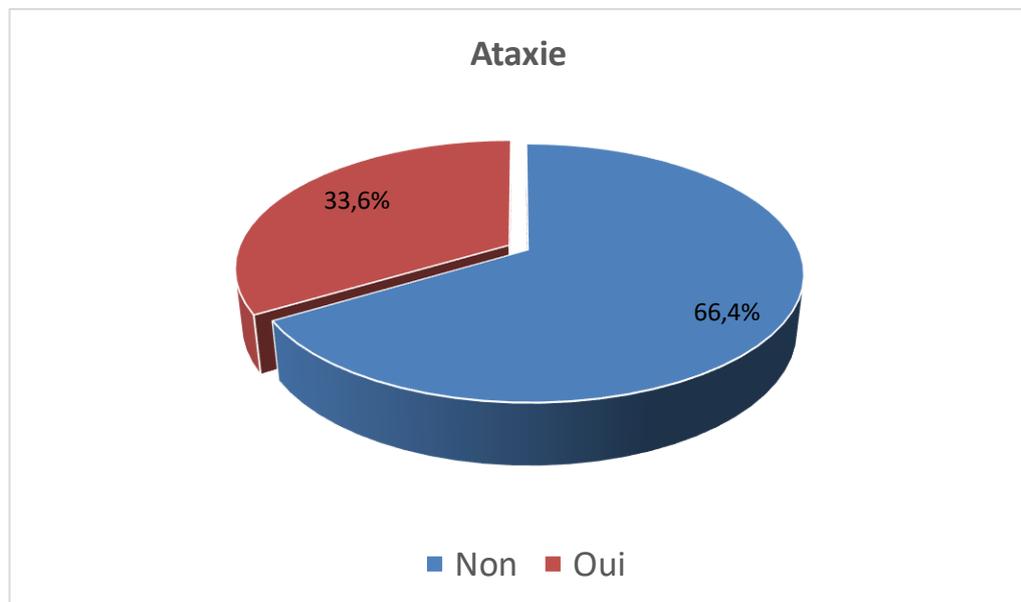


Figure 68 : Répartition selon l'ataxie

Répartition selon les troubles sensitifs :

Les troubles sensitifs affectent une majorité des participants (**60,2%**).

Tableau 23 : Troubles sensitifs

Troubles sensitifs	Fréquence	Pourcentage
Non	45	39,8
Oui	68	60,2
Total	113	100,0

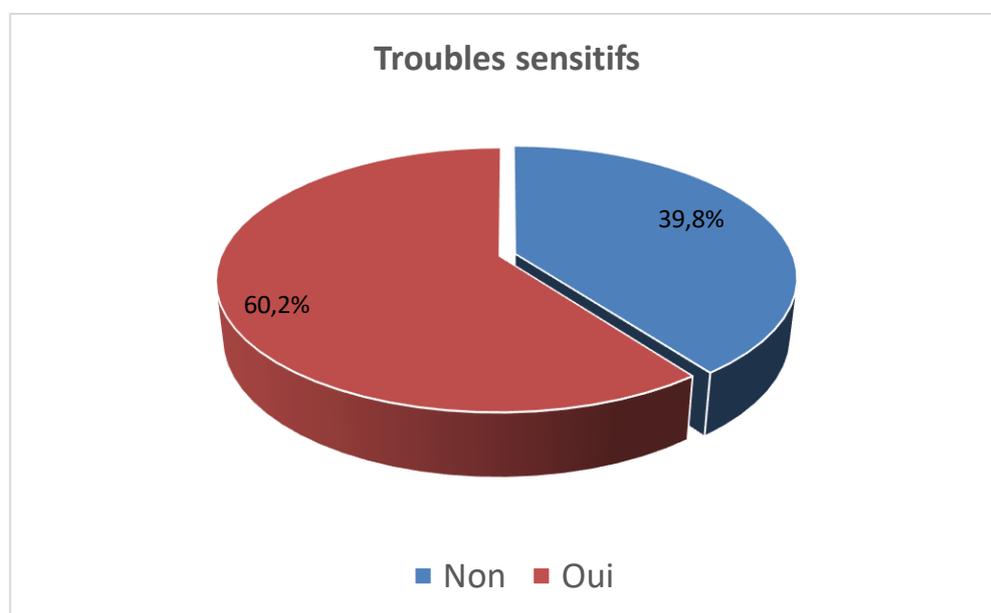


Figure 69 : Répartition selon les troubles sensitifs.

Répartition selon les troubles vesico-sphinctériens :

Bien que moins fréquents que d'autres symptômes, les troubles vésico-sphinctériens affectent tout de même plus d'un quart des participants (26,5%).

Tableau 24 : Troubles_vésico-_sphinctériens

Troubles_vésico_sphinctérien	Fréquence	Pourcentage
Non	83	73,5
Oui	30	26,5
Total	113	100,0

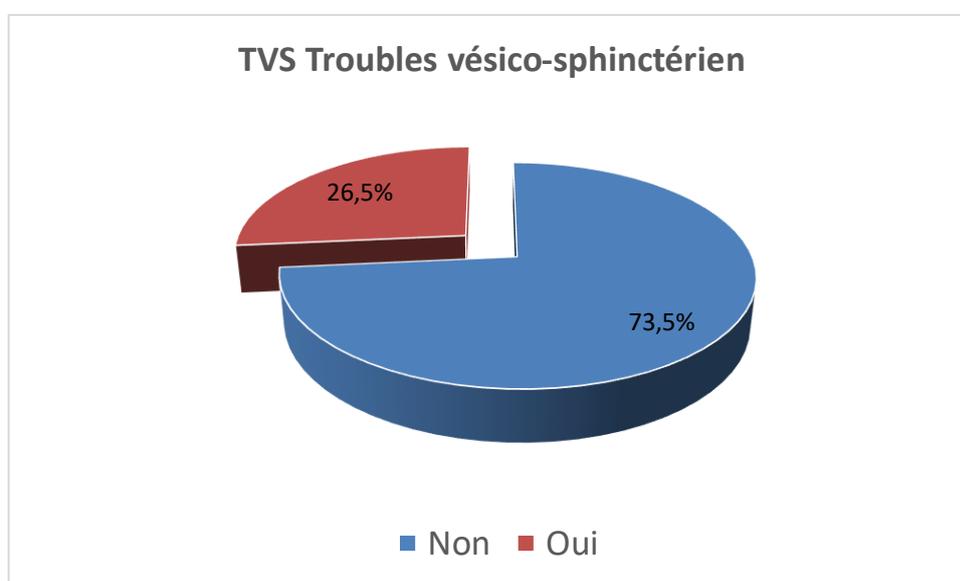


Figure 70 : Répartition selon les troubles vesico-sphinctériens

Répartition selon l'atteinte de paires crâniennes :

La majorité des participants de l'étude (**72,6%**) ne présentent pas d'atteinte des paires crâniennes, tandis qu'une proportion significative (**27,4%**) est affectée.

Tableau 25 : Selon l'atteinte de paires crâniennes

Atteinte des paires crâniens	Fréquence	Pourcentage
Non	82	72,6
Oui	31	27,4
Total	113	100,0

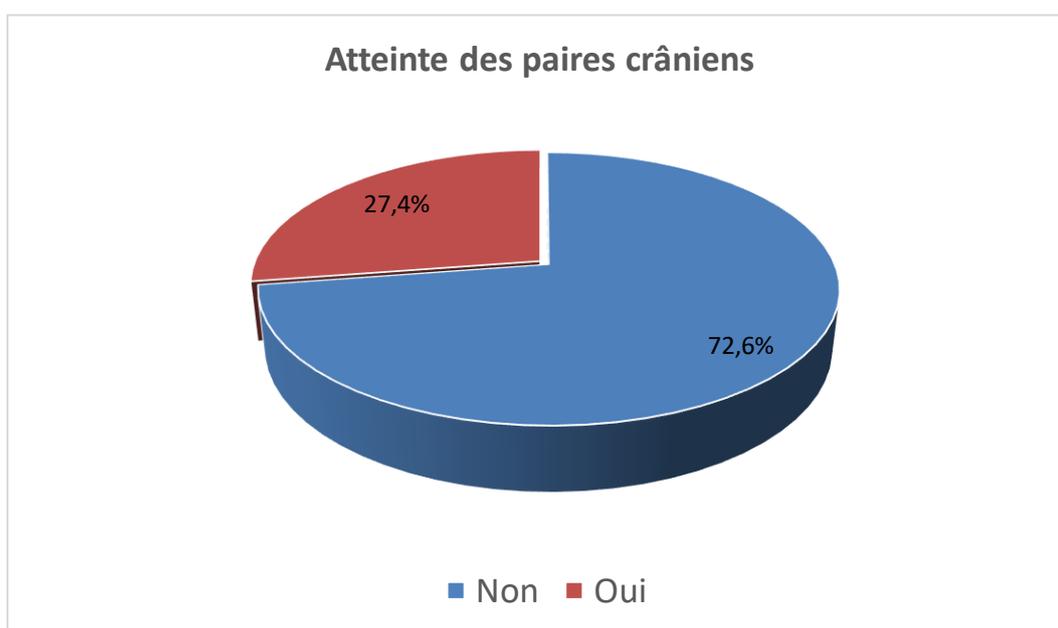


Figure 71 : Répartition selon l'atteinte de paires crâniennes

Répartition selon d'autres symptômes :

La majorité des participants (**98,2%**) ne présentent pas d'autres symptômes notables. Les cas spécifiques de crises d'épilepsie et de syndrome des jambes sans repos sont extrêmement rares, chacun ne représentant que **0,9%**.

Tableau 26 : Autres symptômes

Autres antécédents médicaux	Fréquence	Pourcentage
Crises	1	50,0
Syndrome jambe sans repos	1	50,0
Total	2	100,0

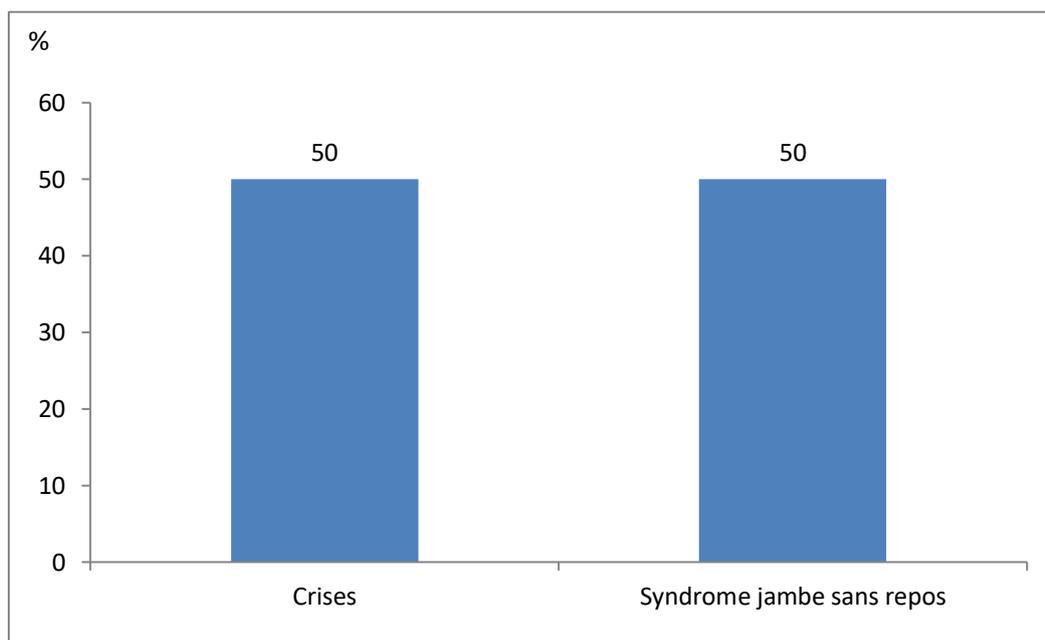


Figure 72 : Répartition selon d'autres symptômes

Répartition selon le score EDSS avant le traitement :

On observe une concentration des scores autour de la moyenne (**2,28**) et de la médiane (**2,00**), avec une dispersion modérée (écart type de **1,70**). La majorité des valeurs semblent se situer entre **0** et **4**, avec quelques cas atteignant des scores plus élevés. Ces résultats suggèrent que la majorité des patients présentent un handicap léger à modéré avant l'initiation du traitement.

Tableau 27 : Moyenne EDSS avant traitement

N	Valide	113
	Manquant	0
Moyenne		2,2788
Médiane		2,0000
Ecart type		1,70076
Variance		2,893
Minimum		,00
Maximum		7,00

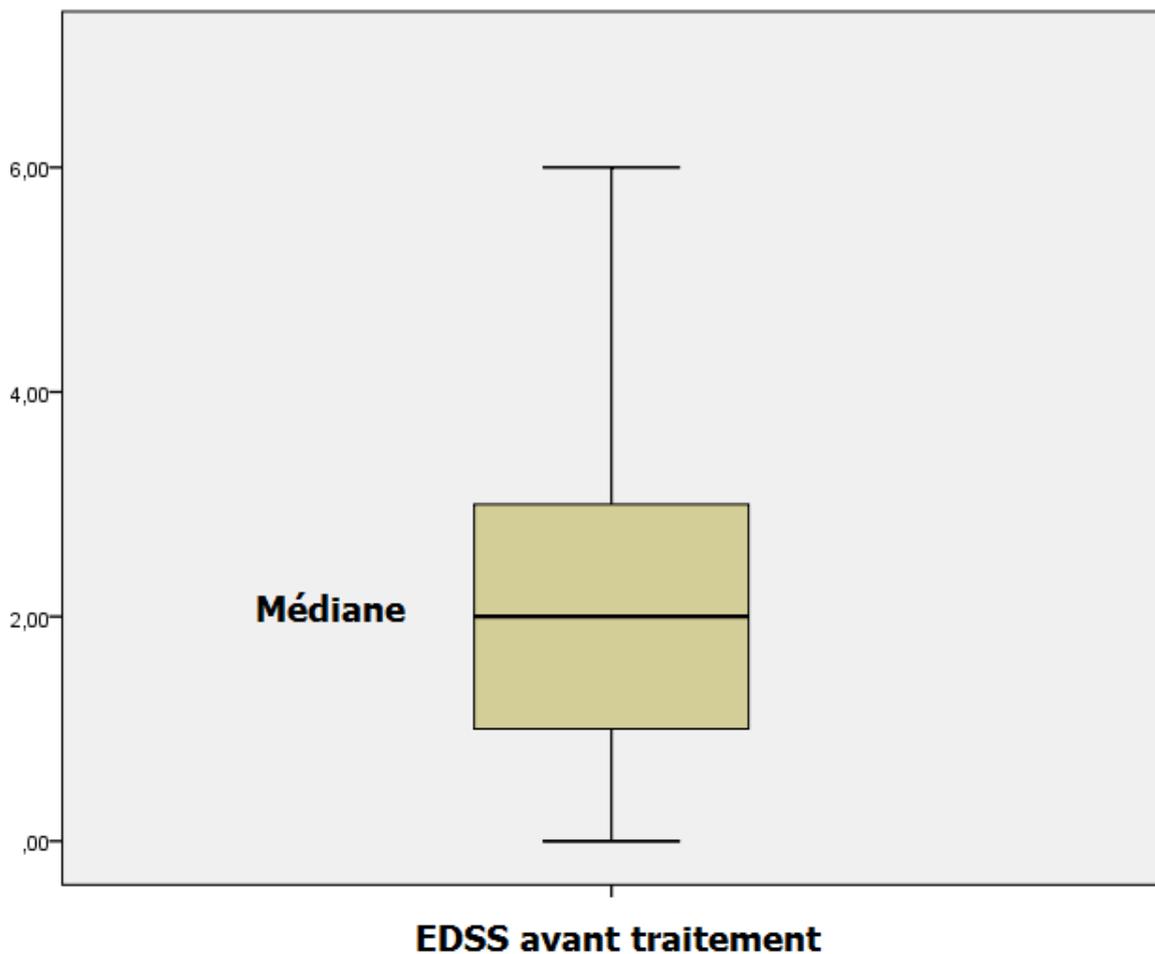


Figure 73 : Répartition selon le score EDSS avant le traitement

15.1.3 Données de l'IRM :

Tableau 28 : Données de l'IRM

IRM	Fréquence	Pourcentage
Lésions péri ventriculaires	109	96,5
Lésions juxta corticales	105	92,9
Lésions sous-tentorielles	100	88,5
Lésions médullaires	71	62,8
Lésions Gad	34	30,1

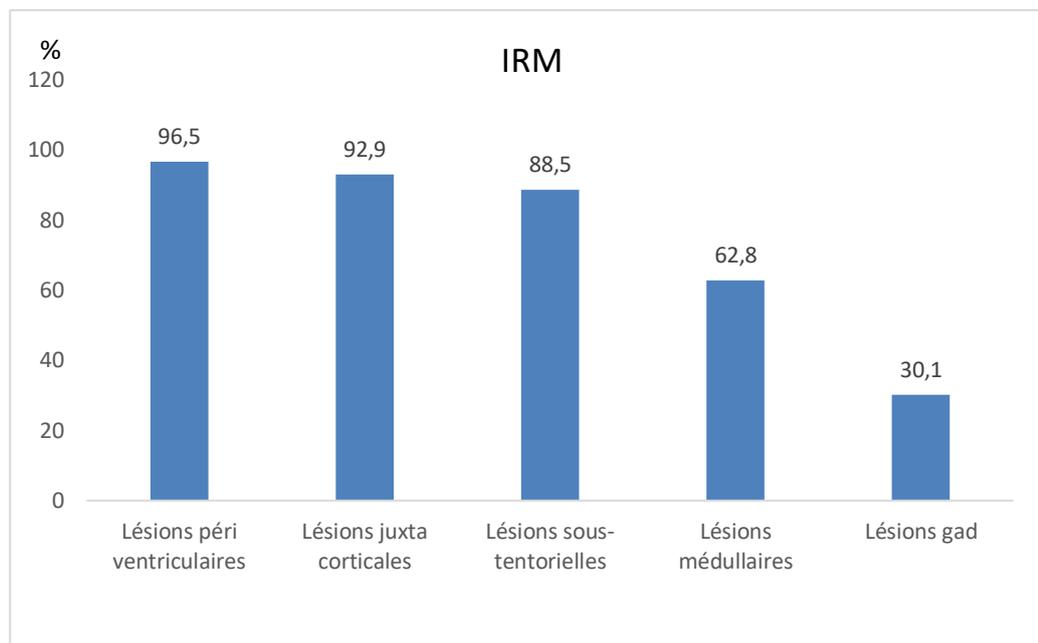


Figure 74 : Données de l'IRM

Répartition selon les lésions avec prise de contraste Gadolinium GAD :

Le diagramme circulaire illustrant la répartition des lésions avec prise de contraste Gadolinium (GAD). On observe que 69,9 % des patients n'ont pas de lésions prenant le gadolinium, alors que 30,1 % des patients avaient des lésions prenant le contraste sur leurs IRM.

Tableau 29 : Lésions Gad

Lésions gad	Fréquence	Pourcentage
Non	79	69,9
Oui	34	30,1
Total	113	100,0

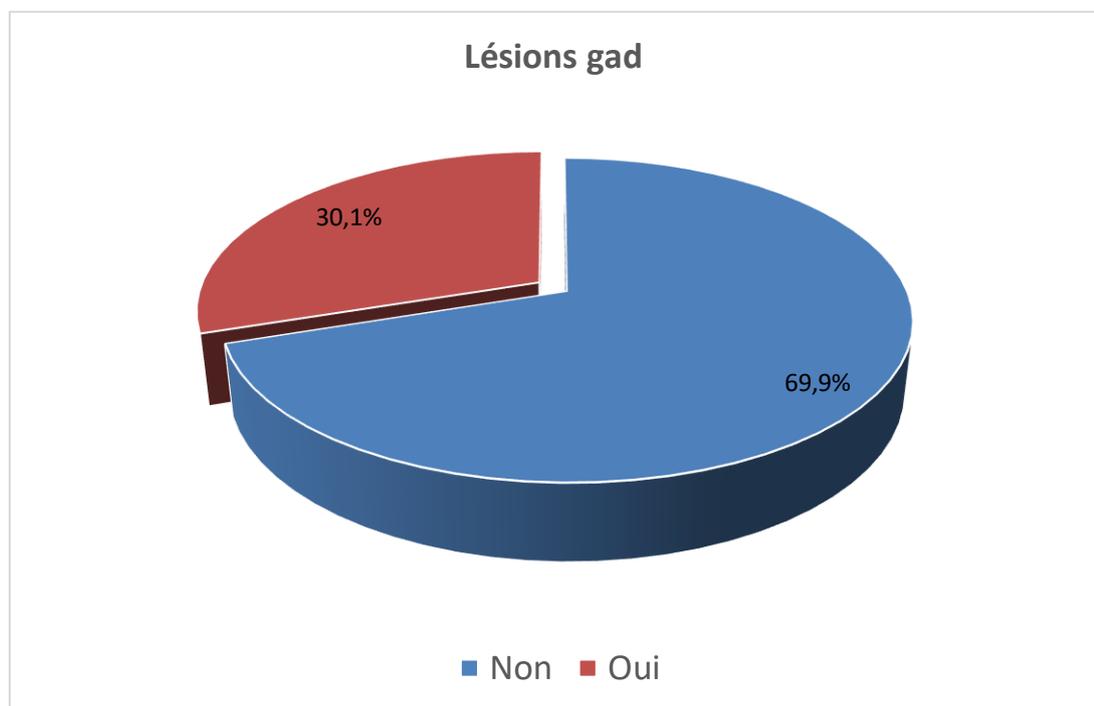


Figure 75 : Répartition selon les lésions avec prise de contraste Gadolinium GAD

Répartition selon les lésions juxta corticales et corticales :

Les lésions juxta corticales et corticales été présentent chez 92,9 % des patients.

Tableau 30 : Lésions juxta corticales et corticales

Lésions juxta corticales	Fréquence	Pourcentage
Non	8	7,1
Oui	105	92,9
Total	113	100,0

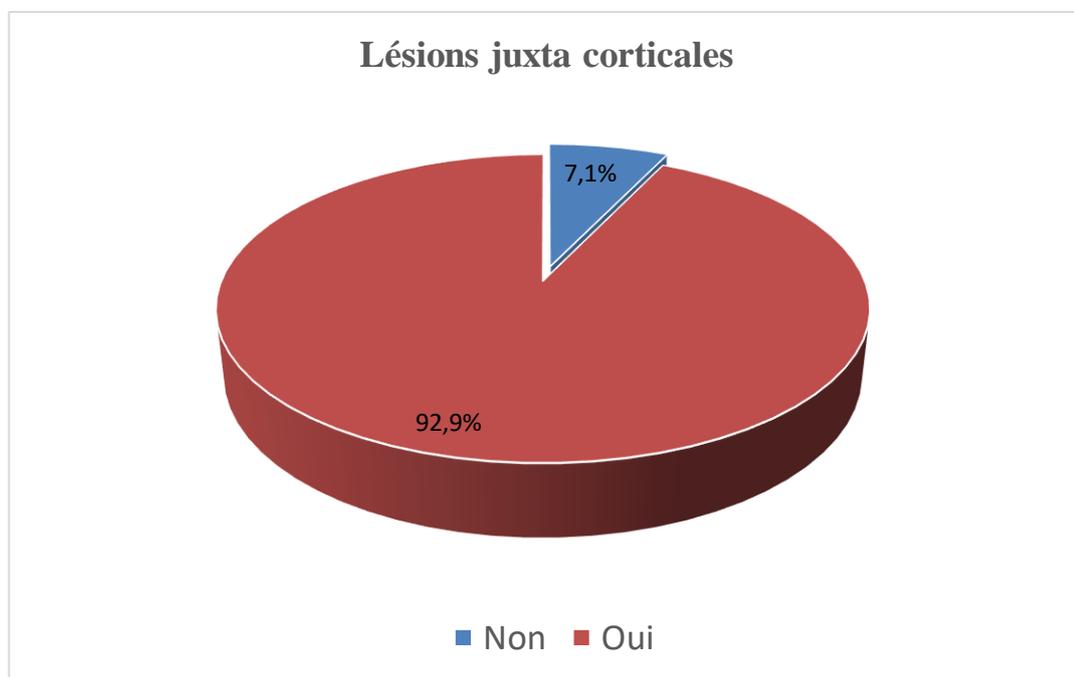


Figure 76 : Répartition selon les lésions juxta corticales et corticales

Répartition selon les lésions périventriculaire :

Les lésions péri- ventriculaires été constatées chez **96,5 %** des patients.

Tableau 31 : Lésions péri ventriculaire

Lésions péri ventriculaires	Fréquence	Pourcentage
Non	4	3,5
Oui	109	96,5
Total	113	100,0

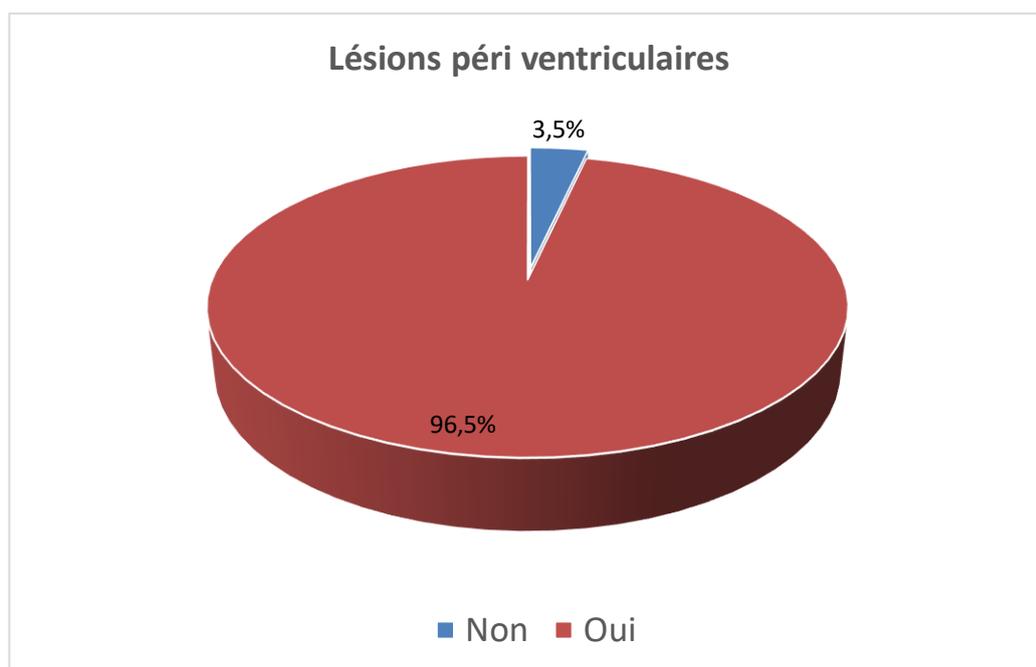


Figure 77 : Répartition selon les lésions périventriculaire

Répartition selon les lésions sous-tensorielle :

La localisation sous-tensorielles des lésions de démyélinisation été observées chez. **88,5 %** de nos patients.

Tableau 32 : Lésions sous-tensorielles

Lésions sous-tensorielles	Fréquence	Pourcentage
Non	13	11,5
Oui	100	88,5
Total	113	100,0



Figure 78 : Répartition selon les lésions sous-tensorielle

Répartition selon les lésions médullaire :

Les lésions médullaires été présente chez **62,8 %** des patients de notre cohorte.

Tableau 33 : Lésions médullaire

Lésions médullaires	Fréquence	Pourcentage
Non	42	37,2
Oui	71	62,8
Total	113	100,0

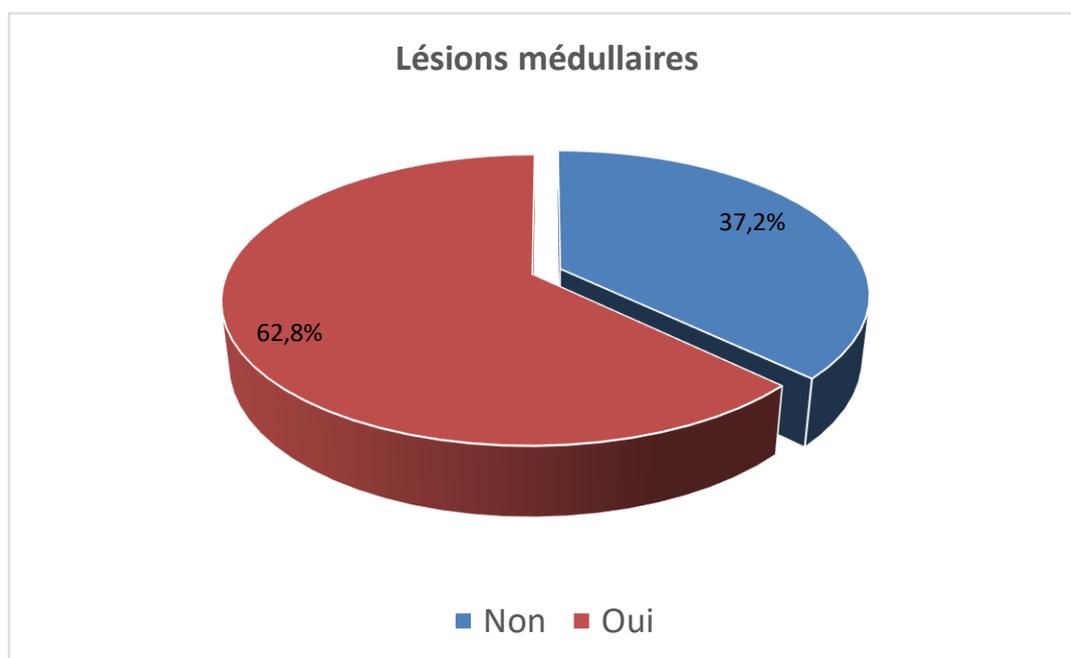


Figure 79 : Répartition selon les lésions médullaire

Répartition selon la surface numérique C2 CSA en (mm²) :

La surface médullaire moyenne étaient de **83,77** mm² dans notre série avec une médiane de **82,3** mm², et un écart type de **14,45** mm², avec des valeurs variantes entre **40** et **120** mm².

Tableau 34 : Moyenne C2_C3_Mesures_Médullaire (mm²)

N	Valide	113
	Manquant	0
Moyenne		83,7665
Médiane		82,3000
Ecart type		14,44663
Variance		208,705
Minimum		40,00
Maximum		120,00

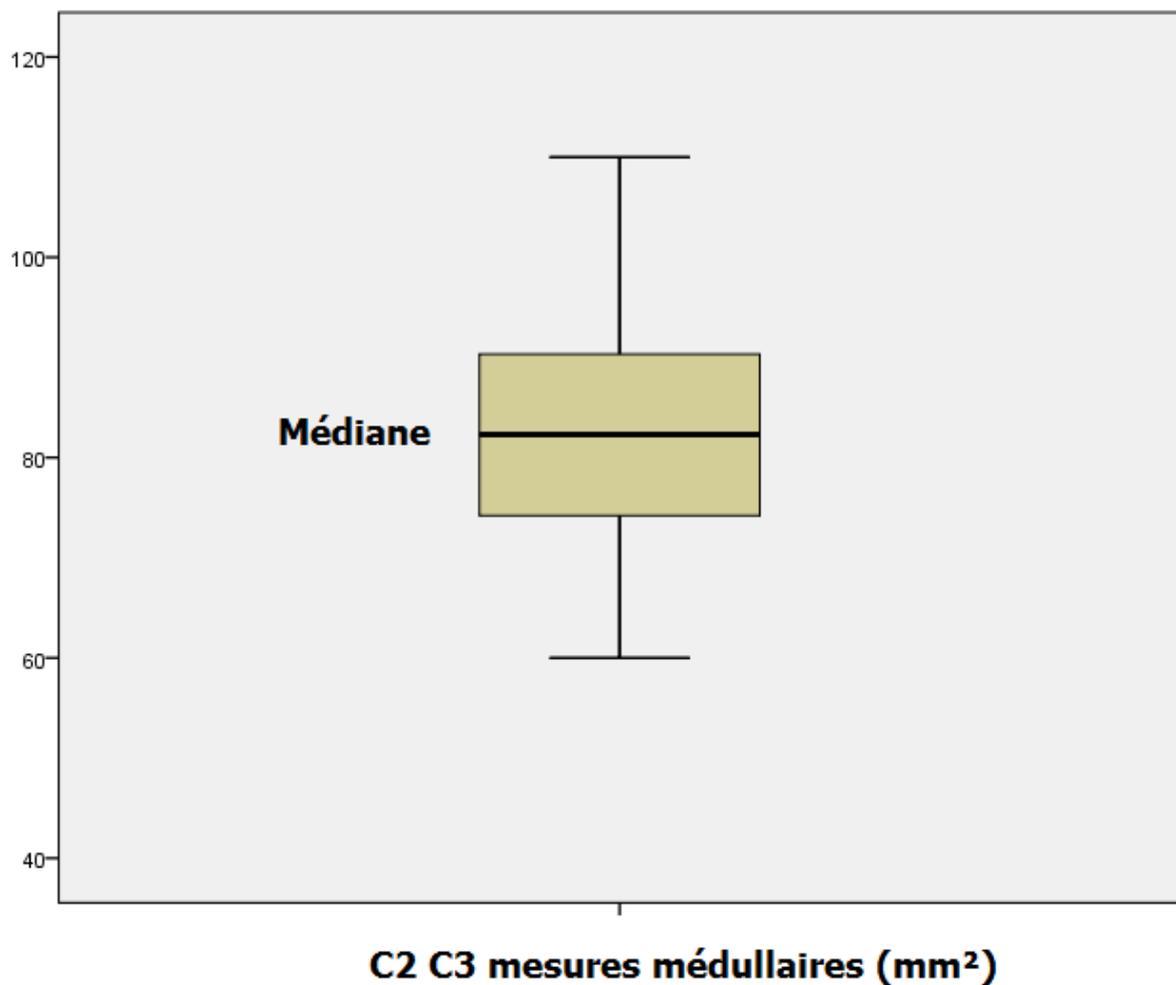


Figure 80 : Répartition selon la surface numérique C2 CSA en (mm²)

Répartition selon les Mesures C2 CSA de la surface médullaire en mm² :

La mesure CSA (Cross-Sectional Area) de la moelle épinière au niveau C2 a révélé que **55,8 %** des patients avaient une surface médullaire entre **81-120 mm²**, **41,6 %** entre **60-80 mm²**, et **2,7 %** entre **40-59 mm²**.

Tableau 35 : Mesures C2C3 CSA de la surface médullaire (mm²)

C2_C3_Mesures_Médullaire (mm ²)	Fréquence	Pourcentage
40-59	3	2,7
60-80	47	41,6
81-120	63	55,8
Total	113	100,0

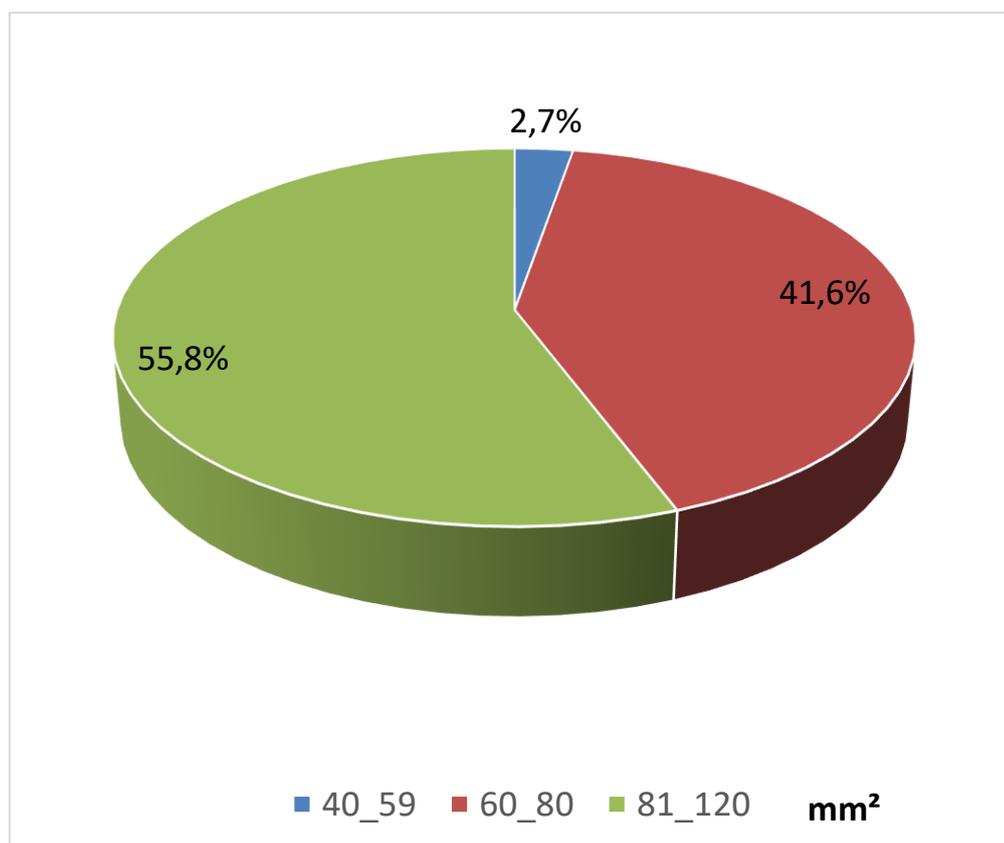


Figure 81 : Répartition selon les Mesures C2 CSA de la surface médullaire

15.1.4 Données du LCS (présence de BOC) :

Une synthèse intrathécale d'immunoglobulines été retrouvé chez 84 % des patients, alors qu'elles étaient absente chez 8,0% cependant 8,0% de nos patients n'ont pas bénéficiés de ponction lombaire.

Tableau 36 : Donnes du LCS (Synthèse intrathécale de BOC)

LCR (Synthèse intrathécale)	Fréquence	Pourcentage
Oui	95	84
Non	9	8,0
Non faite	9	8,0
Total	113	100,0

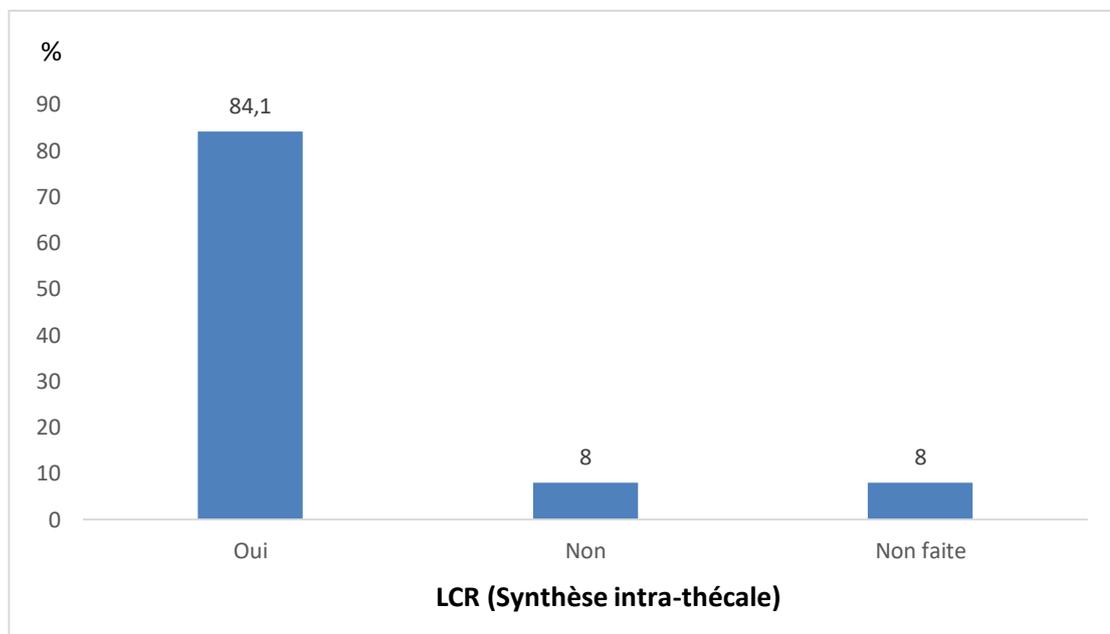


Figure 82 : Données du LCS (présence de BOC)

15.1.5 Données de l'OCT :

RNFL de l'œil droit :

Les mesures de l'épaisseur de la couche RNFL réalisées chez tous nos patients a objectivé que :

- **31,9 %** (36 patients) ont un RNFL dans les limites normales.
- **10,6 %** (12 patients) sont en zone borderline, indiquant une altération débutante.
- **38,9 %** (44 patients) ont un RNFL en dehors des limites normales, suggérant une atteinte neurodégénérative marquée.

Dans notre série **18,6 %** (21) des patients avaient une histoire de NORB unilatérale ont une histoire de NORB, confirmant un impact direct sur le nerf optique.

Tableau 37 : OCT de l'œil droit/ *Epaisseur* RNFL

OCT de l'œil droit/RNFL	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	36	31,9
Borderline	12	10,6
Outside Normal Limits	44	38,9
Norb	21	18,6
Total	113	100,0

Within Normal Limits (p>0.05)

Borderline (p<0.05)

Outside Normal Limits (p<0.01)

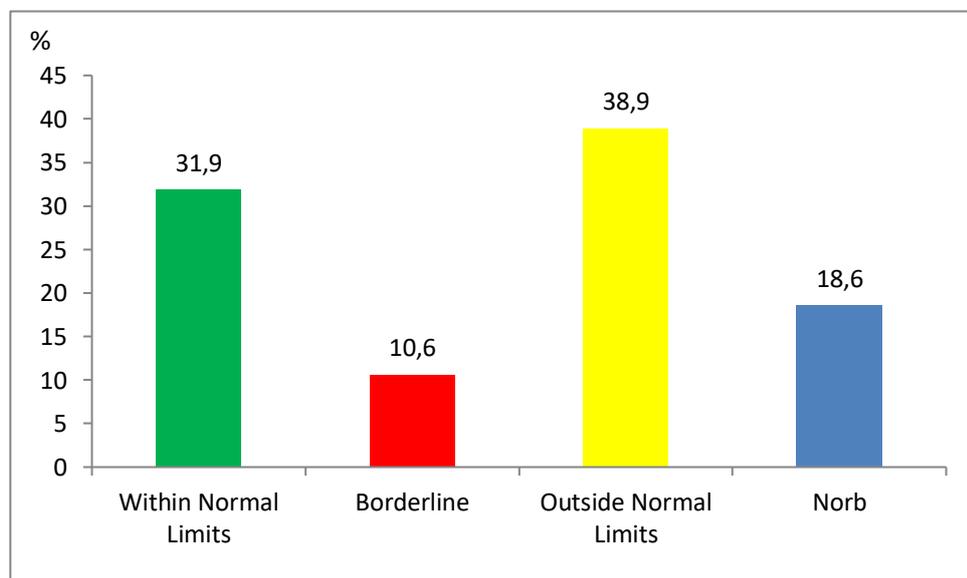


Figure 83 : OCT de l'œil droit/Epaisseur RNFL

RNFL de l'œil gauche :

Au niveau de l'œil gauche les mesures de l'épaisseur de la couche RNFL a objectivé que :

- (30,1%) des patients avaient des chiffres dans les limites normales.
- (17,7%) : Une partie non négligeable des résultats est à la limite, nécessitant une attention particulière.
- (34,5%) : Un pourcentage élevé de patients présente des anomalies, ce qui pourrait indiquer une atteinte importante.
- (17,7%) : Il est intéressant de noter que le même pourcentage que la catégorie borderline est affecté par la NORB



Tableau 38 : OCT de l'œil gauche/Epaisseur RNFL

OCT de l'œil gauche/RNFL	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	34	30,1
Borderline	20	17,7
Outside Normal Limits	39	34,5
Norb	20	17,7
Total	113	100,0

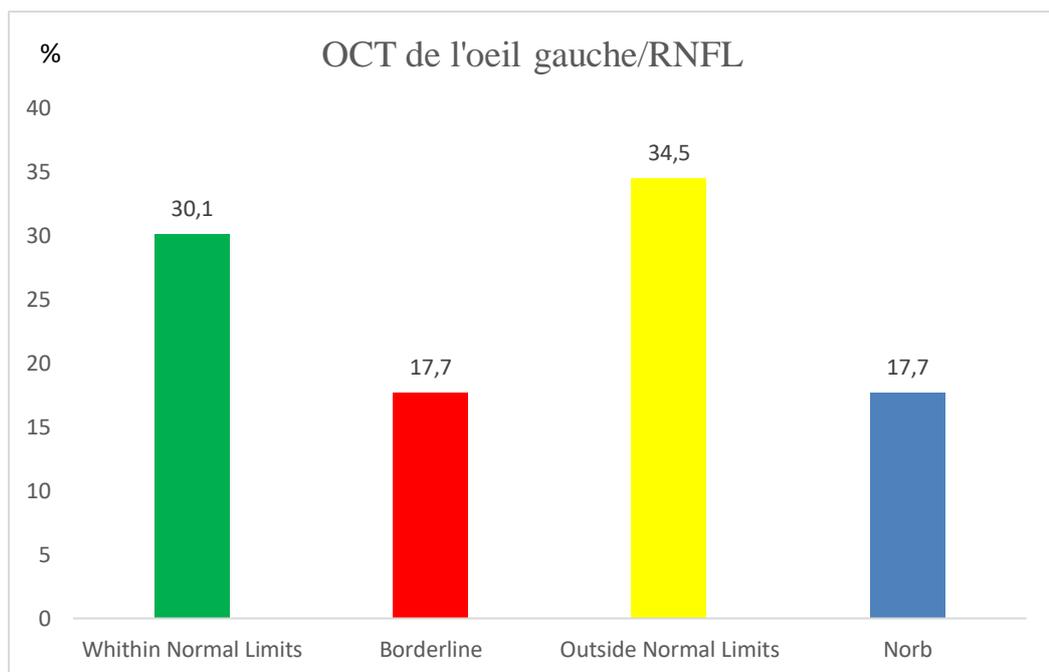


Figure 84: Données l'OCT de l'œil gauche/ Epaisseur RNFL

RNFL de l'œil droit et gauche :

L'analyse révèle des résultats significatifs.

- Une proportion légèrement plus élevée de l'œil droit (**32,5 %**) par rapport à l'œil gauche (**30,8 %**).
- L'œil gauche montre une proportion plus importante (**17,4 %**) que l'œil droit (**12,1 %**), suggérant une atteinte infraclinique plus marquée.
- L'œil droit est légèrement plus affecté (**37,8 %**) que l'œil gauche (**34,9 %**), ce qui indique une variabilité d'atteinte.
- NORB : Les valeurs sont similaires entre les deux yeux (**17,6 %** pour l'œil droit et **16,9 %** pour l'œil gauche), confirmant une atteinte modérée et homogène.

Comparaison RNFL à l'OCT : œil droit vs gauche chez les patients SEP sans NORB

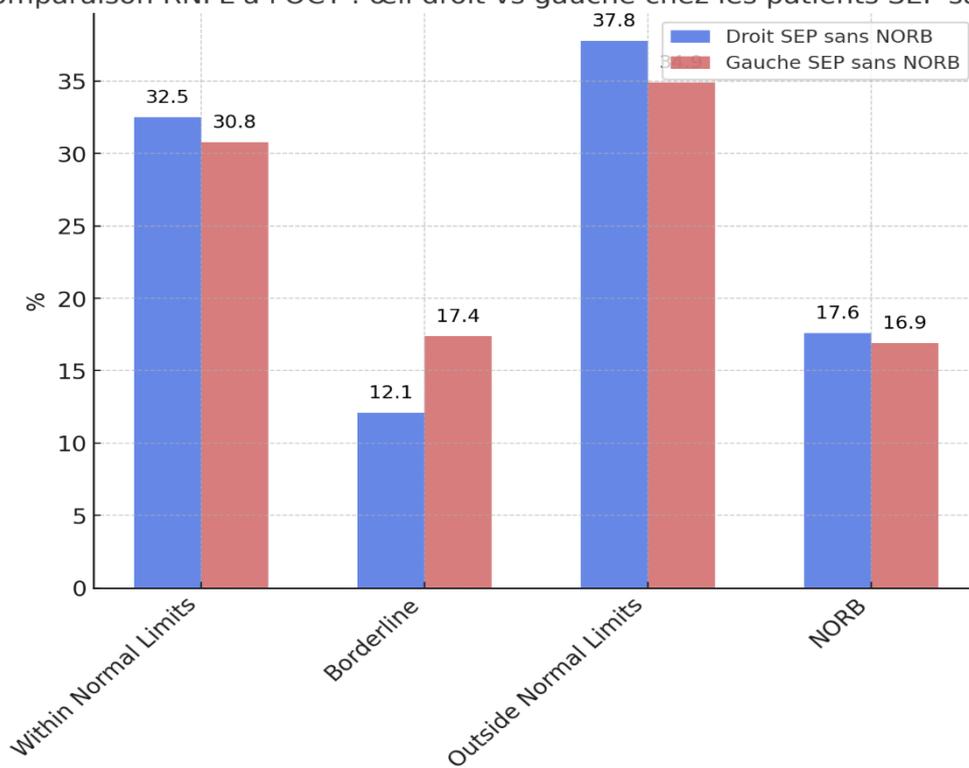


Figure 85 : Données l'OCT de l'œil droit/gauche Epaisseur RNFL avec et sans NORB

RNFL reparties par secteur :

RNFL de l'œil droit du Secteur Temporal supérieur TS :

Une majorité des patients **61,1%** présentaient un secteur temporal supérieur intact, **14,2%** avaient un amincissement et **6,2%** étaient en borderline.

18,6% des cas avaient une NORB

Tableau 39 : Données du secteur Temporal supérieur TS

Œil droit/Secteur Temporal supérieur	Fréquence	Pourcentage
Whithin Normal Limits	69	61,1
Borderline	7	6,2
Outside Normal Limits	16	14,2
NORB	21	18,6
Total	113	100,0

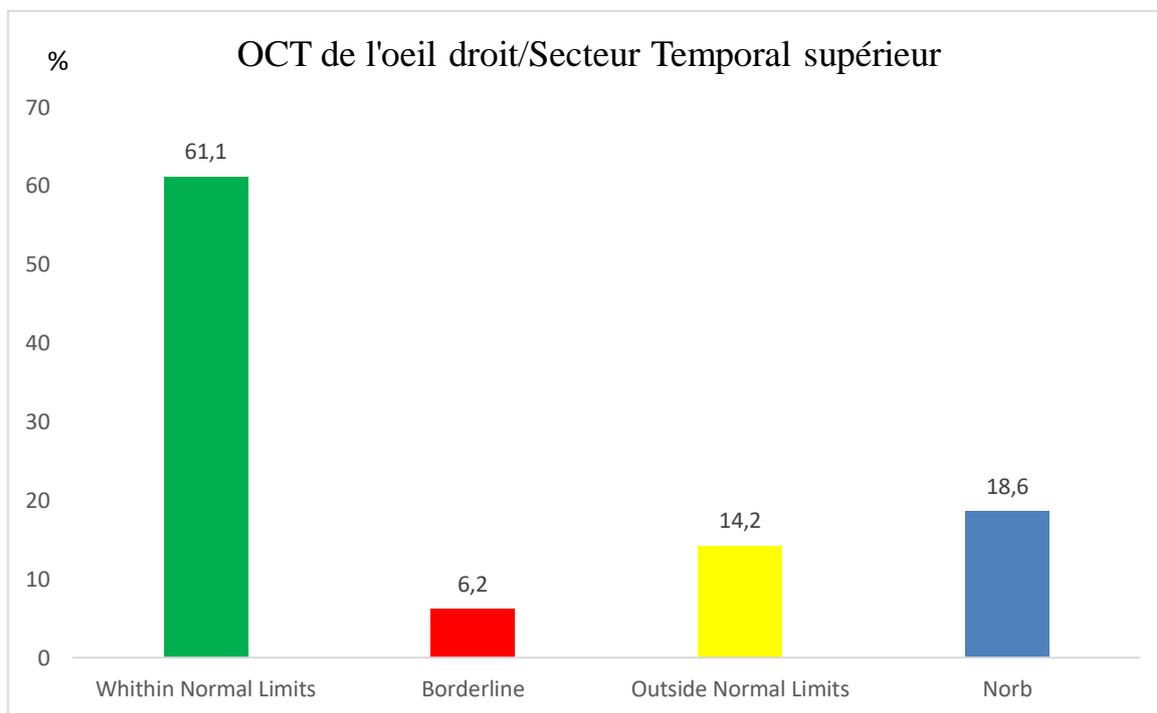


Figure 86 : Données de l'OCT de l'œil droit/RNFL Secteur Temporal supérieur TS

RNFL de l'œil gauche du Secteur Temporal supérieur :

Une majorité des patients (**58,4%**) n'a pas d'atteinte structurale détectable dans cette région. C'est légèrement inférieur à l'œil droit (**61,1%**), Alors que **10,6%** des patients sont en zone borderline.

Tableau 40 : OCT de l'œil gauche/ RNFL Secteur Temporal supérieur

OCT de l'œil gauche/Secteur Temporal supérieur	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	66	58,4
Borderline	12	10,6
Outside Normal Limits	15	13,3
Norb	20	17,7
Total	113	100,0

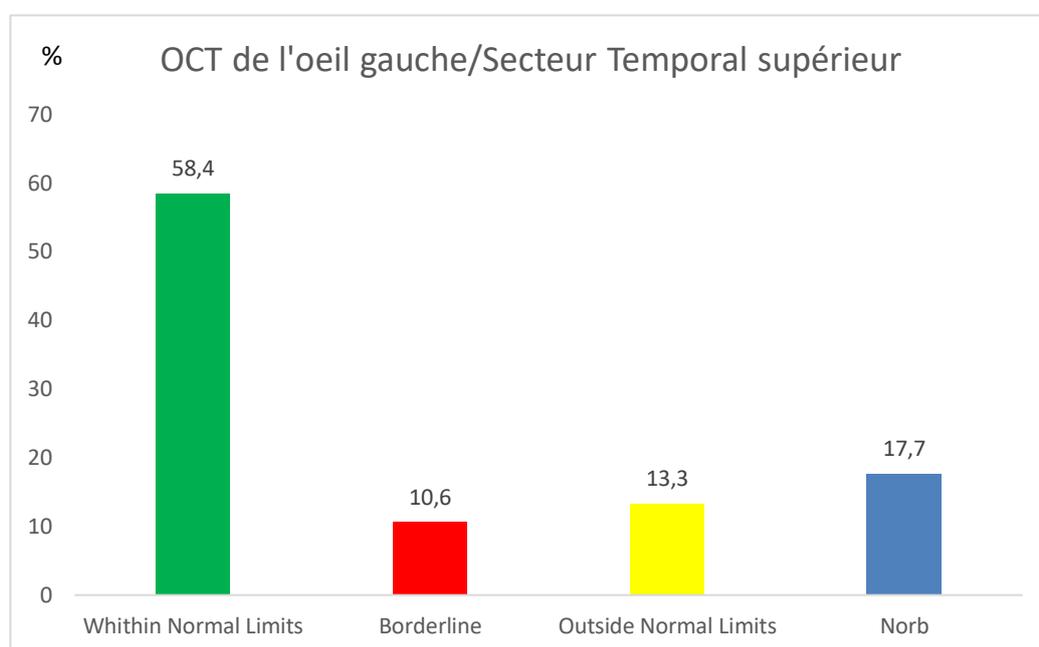


Figure 87 : OCT de l'œil gauche/RNFL Secteur Temporal supérieur

RNFL de l'œil droit et gauche du Secteur Temporal supérieur :

L'œil droit semble légèrement plus atteint en dehors des limites normales (14,2% vs 13,3%).

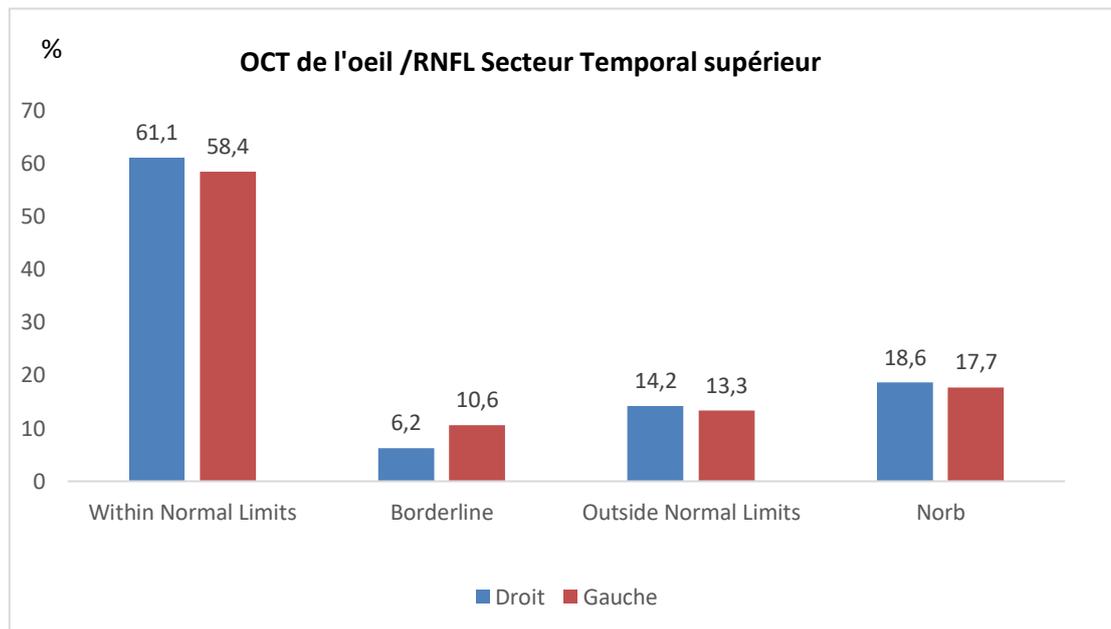


Figure 88 : RNFL OCT de l'œil droit/Secteur Temporal supérieur/ RNFL OCT de l'œil gauche/Secteur Temporal supérieur

RNFL de l'œil droit et gauche du Secteur Temporal T :

L'OCT de l'œil gauche présentait plus de cas borderline (**15,9% vs 9,7%**), indiquant que cet œil était plus fréquemment en phase de transition vers une atteinte plus marquée.

Tableau 41 : OCT de l'œil droit/RNFL Secteur Temporal T

OCT de l'œil droit/Secteur Temporal	Fréquence	Pourcentage
Witin Normal Limits	59	52,2
Borderline	11	9,7
Outside Normal Limits	22	19,5
Norb	21	18,6
Total	113	100,0

Tableau 42 : OCT de l'œil gauche/RNFL Secteur Temporal T

RNFL OCT de l'œil gauche/Secteur Temporal	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	54	47,8
Borderline	18	15,9
Outside Normal Limits	21	18,6
Norb	20	17,7
Total	113	100,0

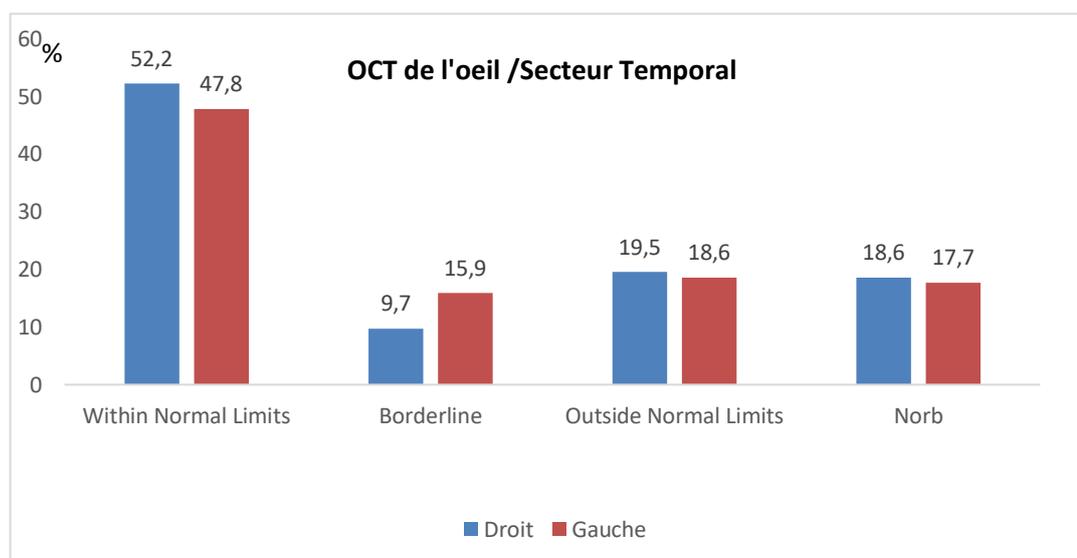


Figure 89 : RNFL OCT de l'œil droit/ gauche Secteur Temporal T

RNFL de l'œil droit et gauche du Secteur Temporal Inférieur :

Une proportion importante de cas en dehors des limites normales était constatée au niveau des deux yeux, plus marqué à gauche (19,5 % et 20,4 %). Une proportion non négligeable de cas borderline, particulièrement dans l'œil gauche (15,9 %) pouvant indiquer des atteintes précoces. La disparité légère entre les deux yeux pourrait indiquer une atteinte plus précoce ou plus marquée du côté gauche chez nos patients.

Tableau 43 : OCT de l'œil droit/Secteur Temporal inférieur

OCT de l'œil droit/Secteur Temporal Inférieur	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	56	49,6
Borderline	14	12,4
Outside Normal Limits	22	19,5
Norb	21	18,6
Total	113	100,0

Tableau 44 : OCT de l'œil gauche/Secteur Temporal inférieur

OCT de l'œil gauche/Secteur Temporal inférieur	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	53	46,9
Borderline	18	15,9
Outside Normal Limits	23	20,4
Norb	19	16,8
Total	113	100,0

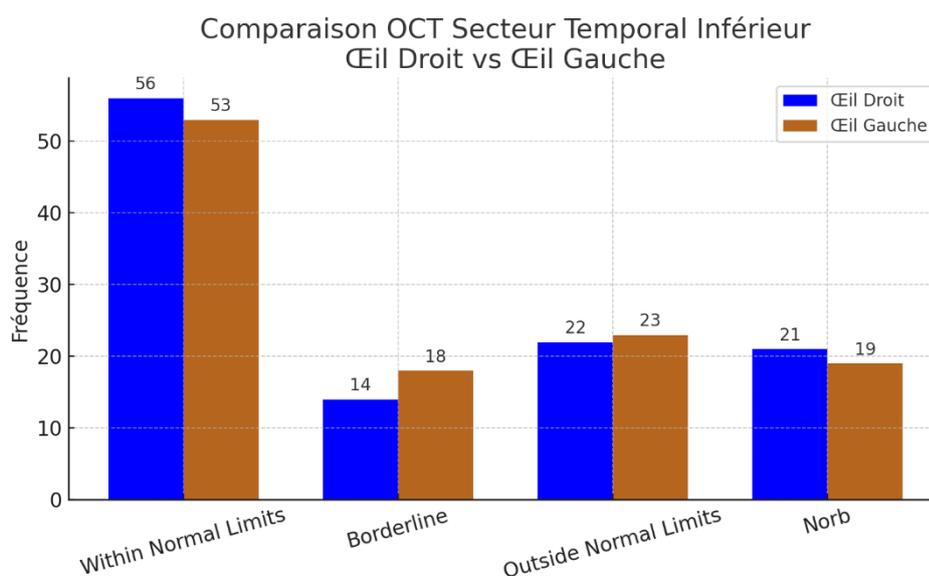


Figure 90 : RNFL OCT de l'œil droit/ gauche Secteur Temporal Inférieur

RNFL de l'œil droit et gauche du Secteur Nasal Supérieur :

L'œil droit présente un taux plus élevé d'atteintes Borderline (6,2%) et ONL (1,8%) comparé à l'œil gauche (4,4% et 0,9%). Cette différence pourrait refléter une atteinte plus marquée ou plus précoce du secteur nasal supérieur du nerf optique à droit chez certains patients atteints de SEP.

Conservation relative de l'épaisseur RNFL dans le secteur nasal supérieur

Tableau 45 : OCT de l'œil droit/ Secteur Nasal Supérieur

OCT de l'œil droit/Secteur Nasal Supérieur	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limit	83	73,5
Borderline	7	6,2
Outside Normal Limits	2	1,8
Norb	21	18,6
Total	113	100,0

Tableau 46 : OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal supérieur

OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal supérieur	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	87	77,0
Borderline	5	4,4
Outside Normal Limits	1	,9
Norb	20	17,7
Total	113	100,0

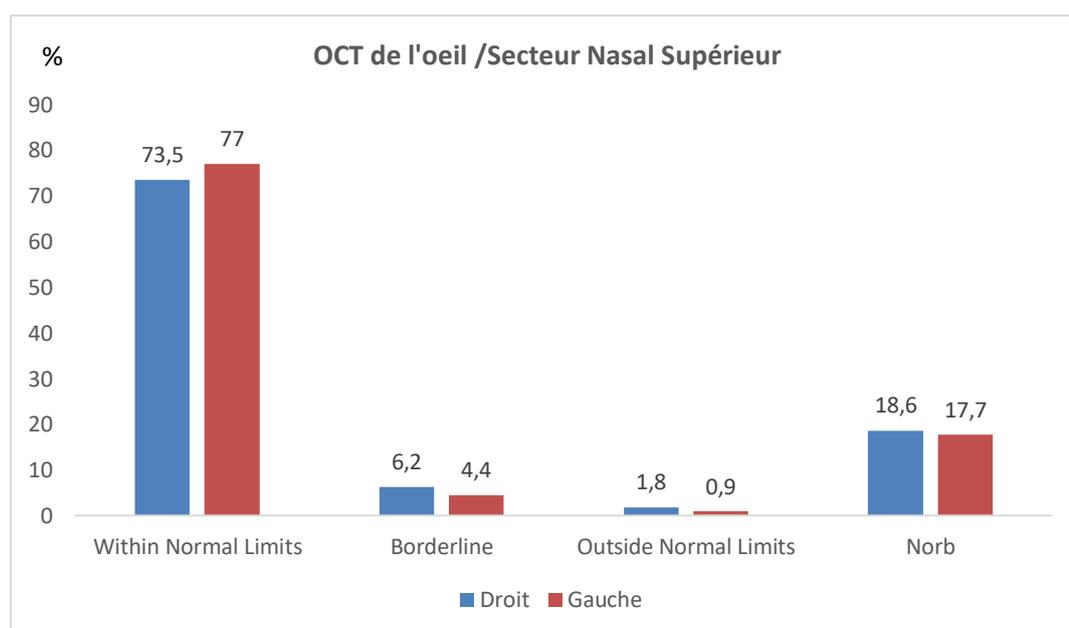


Figure 91 : RNFL OCT de l'œil droit/ gauche Secteur Nasal Supérieur

RNFL de l'œil droit et gauche du Secteur Nasal :

L'œil droit présente un taux plus élevé de cas "**Within Normal Limits**" (72,6%) par rapport à l'œil gauche (67,3%). Cela signifie que l'épaisseur des fibres nerveuses dans le secteur nasal est globalement mieux conservée à droite. L'œil gauche a un pourcentage plus élevé de cas "**Borderline**" (10,6%), ce qui pourrait indiquer une tendance à un amincissement plus marqué ou une variabilité dans les mesures.

Les cas "**Outside Normal Limits**" sont identiques (4,4%), la fréquence des cas NORB est relativement similaire pour les deux yeux (18,6% pour l'œil gauche et 17,7% à droite).

Tableau 47 : OCT de l'œil droit/ Secteur Nasal

OCT de l'œil droit/Secteur Nasal	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	82	72,6
Borderline	5	4,4
Outside Normal Limits	5	4,4
Norb	21	18,6
Total	113	100,0

Tableau 48 : OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal

OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	76	67,3
Borderline	12	10,6
Outside Normal Limits	5	4,4
Norb	20	17,7
Total	113	100,0

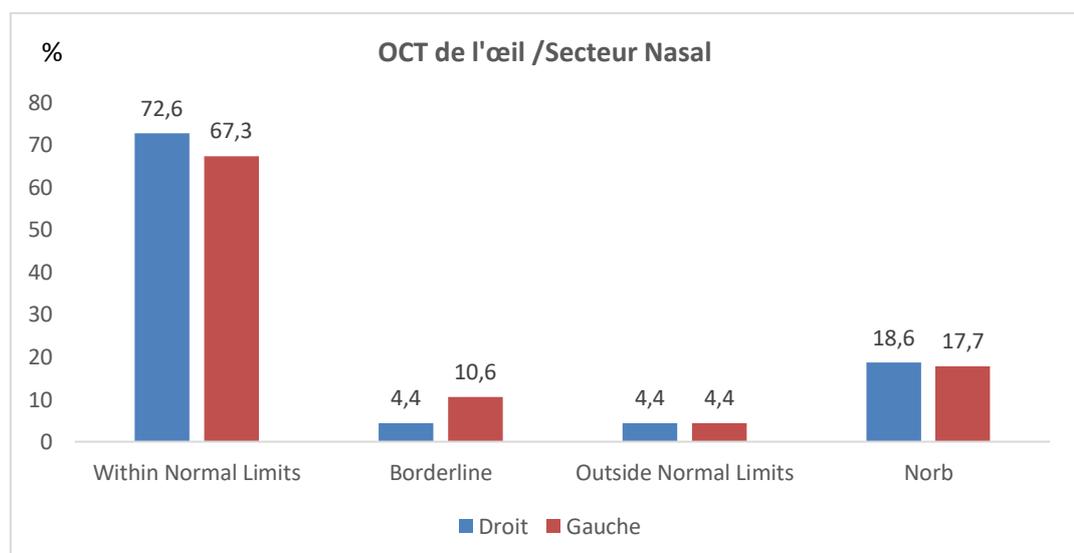


Figure 92 : RNFL OCT de l'œil droit/ gauche Secteur Nasal

RNFL de l'œil droit et gauche du Secteur Nasal Inférieur :

La majorité des patients présentaient des valeurs OCT normales :

73,5 % de l'Œil droit dans les limites normales, **76,1 %** de l'Œil gauche dans les limites normales. Un pourcentage significatif des patients présentaient des signes de névrite optique de l'œil droit et **18,6 %**, de l'Œil gauche : **17,7 %**.

Tableau 49 : OCT de l'œil droit Secteur Nasal Inférieur

OCT de l'œil droit/Secteur Nasal Inférieur	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	83	73,5
Borderline	7	6,2
Outside Normal Limits	2	1,8
Norb	21	18,6
Total	113	100,0

Tableau 50 : OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal inférieur

OCT de l'œil gauche/Secteur Nasal inférieur	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	86	76,1
Borderline	4	3,5
Outside Normal Limits	3	2,7
Norb	20	17,7
Total	113	100,0

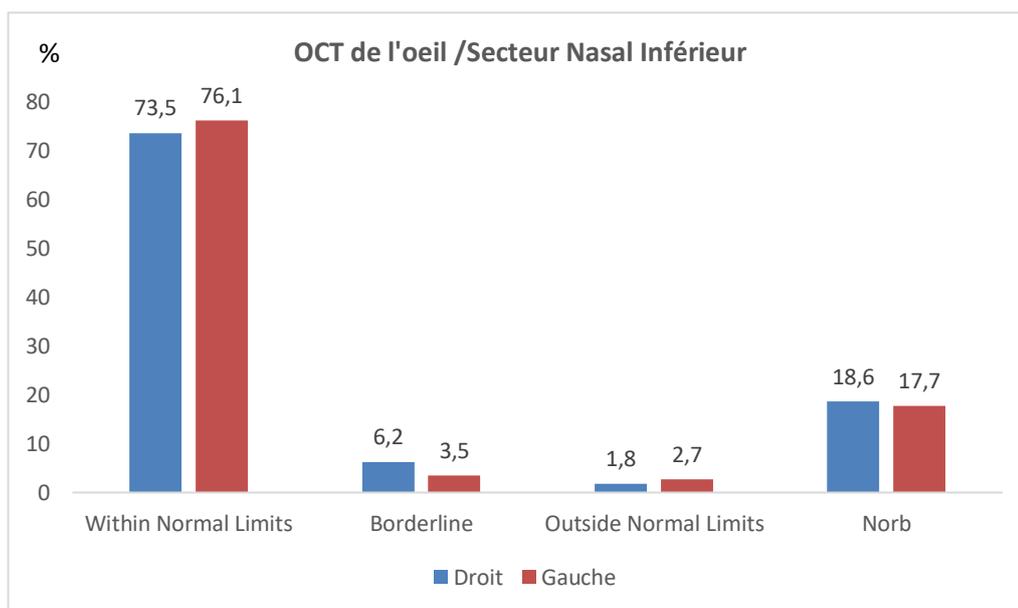


Figure 93 : OCT de l'œil droit/gauche Secteur Nasal Inférieur

RNFL de l'œil droit et gauche global G :

L'œil gauche présente plus de cas borderline (**13,3% vs 10,6%**), suggérant une tendance à un amincissement précoce plus marqué dans cet œil. Alors que l'atteinte était plus marquée au niveau de l'œil droit (NORB : **16,8% vs 15,0%**), indiquant une neurodégénérescence plus avancée à droite.

Tableau 51 : OCT de l'œil droit RNFL global G

OCT de l'œil droit/Secteur G	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	61	54,0
Borderline	12	10,6
Outside Normal Limits	19	16,8
NORB	21	18,6
Total	113	100,0

Tableau 52 : OCT de l'œil gauche RNFL global G

OCT de l'œil gauche/Secteur G	Fréquence	Pourcentage
Within Normal Limits	61	54,0
Borderline	15	13,3
Outside Normal Limits	17	15,0
NORB	20	17,7
Total	113	100,0

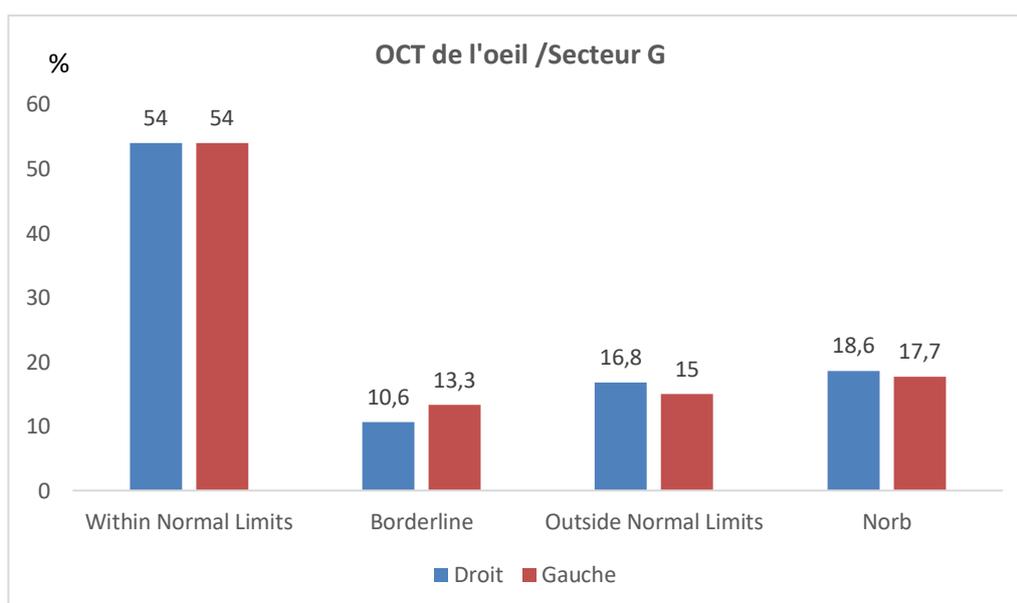


Figure 94 : RNFL OCT de l'œil droit /gauche RNFL global G

Moyenne RNFL de l'œil droit globale G :

La variabilité des valeurs indique une hétérogénéité de l'atteinte

Certains patients conservent un RNFL au-dessus de **100 µm**, tandis que d'autres ont des valeurs extrêmement basses (**40 µm**), compatible avec une atteinte avancée du nerf optique. Moyenne et Médiane proches (**~93-94 µm**) Indique une distribution relativement symétrique des données. Écart-type élevé (**20,17 µm**)

Un écart-type élevé signifie une variabilité importante dans l'échantillon.

Tableau 53 : Moyenne OCT droite globale

N	Valide	92
	Manquant	21
Moyenne		93,49
Médiane		94,00
Ecart type		20,170
Variance		406,846
Minimum		40
Maximum		164

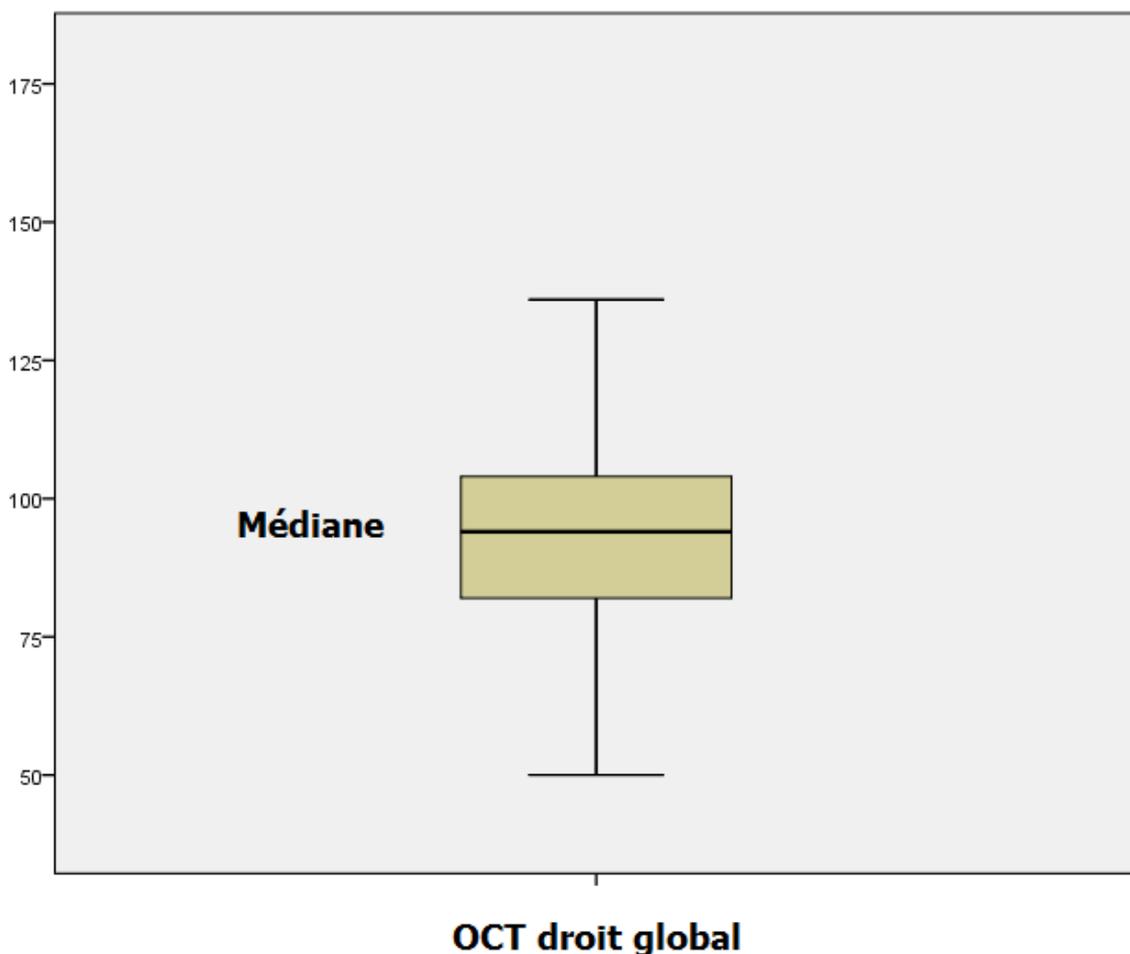


Figure 95 : Moyenne OCT droite globale

Moyenne RNFL de l'œil gauche global G :

L'analyse montre une Moyenne à **89,52 μm** et médiane à **88,50 μm** Ces valeurs sont légèrement inférieures à celles de l'œil droit (**93,49 μm**), suggérant une atteinte plus marquée du RNFL à gauche. Nous avons constaté des cas avec amincissement plus sévère de la couche RNFL aussi bien à gauche qu'à droite. la présence d'un minimum plus bas (**44 μm** à gauche vs **40 μm** à droite) nécessitant une analyse plus poussée.

Tableau 54 : Moyenne OCT gauche globale

N	Valide	112
	Manquant	1
Moyenne		89,52
Médiane		88,50
Ecart type		17,328
Variance		300,270
Minimum		44
Maximum		164
Percentiles	25	80,00
	75	101,50

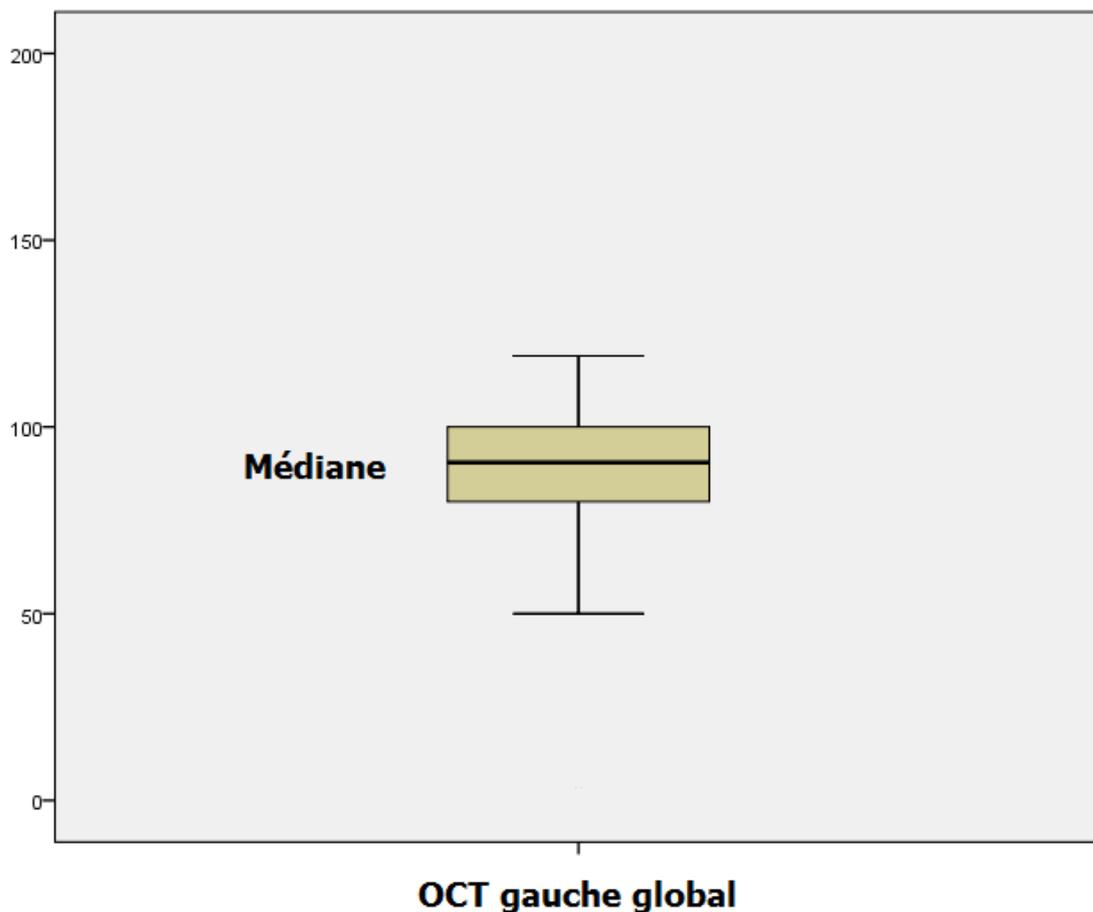


Figure 96 : Moyenne OCT gauche globale

15.1.6 Répartition selon la forme évolutive :

Formes remittente-récurrentes (RR) représentaient 72,6 % (82 cas) de notre cohorte, la forme secondairement progressive (SP) 18,6 % (21cas) et la forme progressive primaire (PP) 3,5 % (4 as).

Tableau 55 : Répartition selon la forme évolutive

Forme évolutive	Fréquence	Pourcentage
Rémittente-Récurrente	82	72,6
Secondairement Progressive	21	18,6
Progressive Primaire	4	3,5
CIS	5	4,4
RIS	1	,9
Total	113	100,0

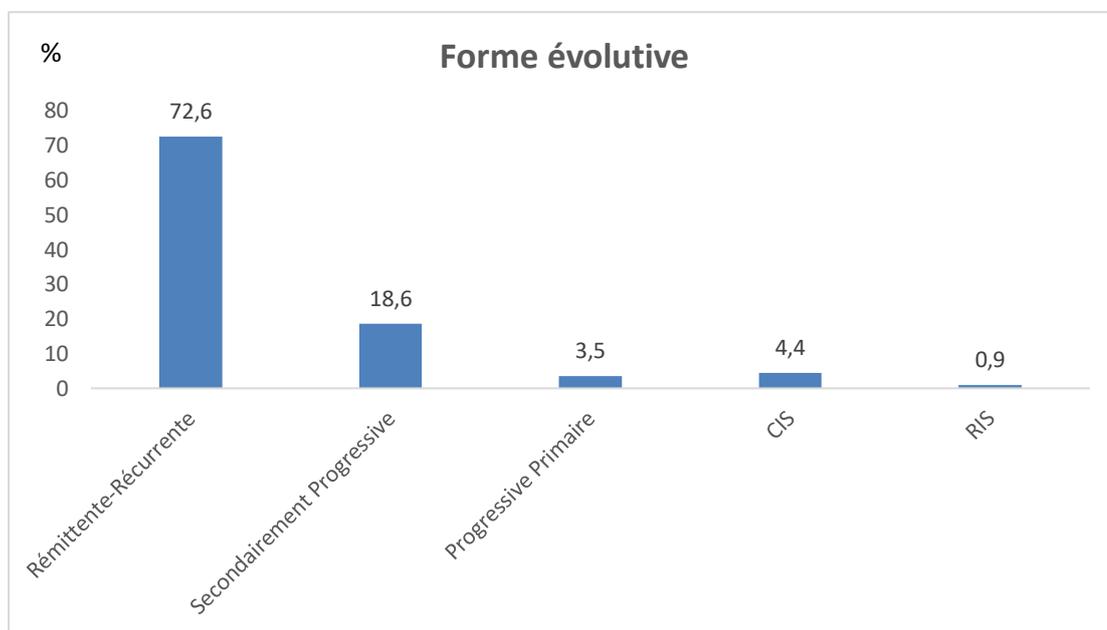


Figure 97 : Répartition selon la forme évolutive

15.1.7 Répartition selon le Traitement de fond entamé :

Les traitements de plateforme, tels que les l'interféron bêta et l'Acétate de Glatiramere étaient les plus utilisés chez nos patient **65.5%**, sont les plus fréquemment utilisés. Les traitements de haute efficacité, comme le Natalizumab (**12,4%**) et le Rituximab (**3,5%**), étaient moins prescrits.

Tableau 56 : Répartition selon le Traitement de fond entamé

Traitement entamé	Fréquence	Pourcentage
Rebif	30	26,5
Avonex	28	24,8
Bétaféron	13	11,5
Tysabri	14	12,4
Gylénia	2	1,8
Immurel	1	,9
Aubagio	3	2,7
Acétate de glatiramère	3	2,7
Rétuximab	4	3,5
Fingolimod	1	,9
Cladribine	4	3,5
Ocrevus	1	,9
Abstention thérapeutique	1	,9
Pas de traitement	8	7,1
Total	113	100,0

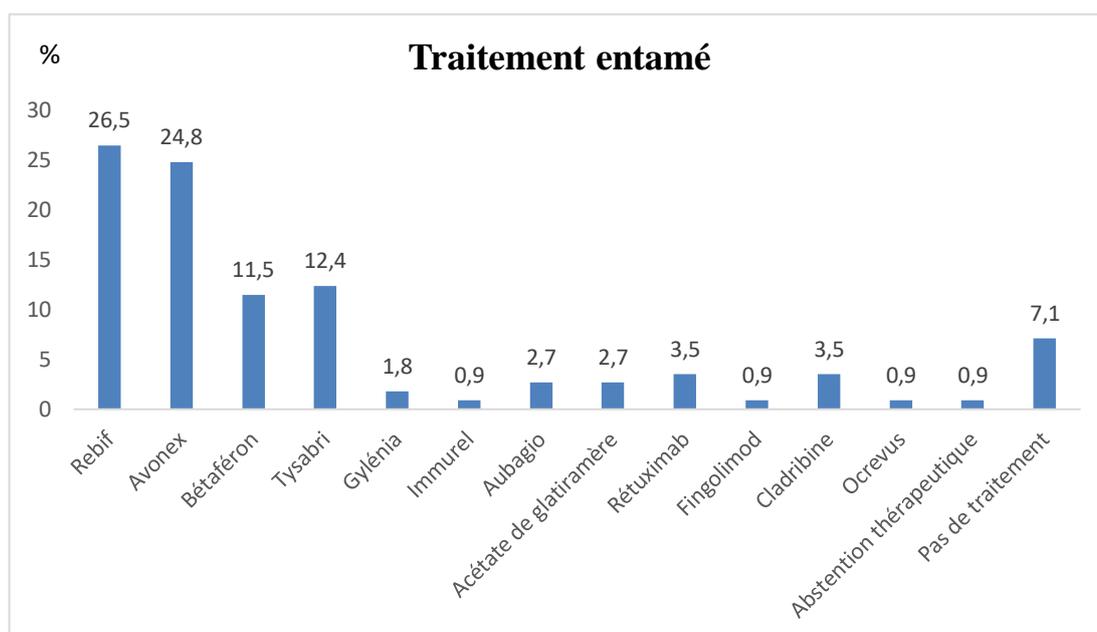


Figure 98 : Répartition selon le Traitement de fond entamé

15.1.8 Répartition selon le nombre des Poussées :

La majorité des patients (69%) ont eu entre 1 et 3 poussées, une proportion plus faible (8,8%) présentait un nombre élevé de poussées (>5).

La distribution semble suivre une tendance normale avec un pic autour de 2 poussées (26,5%). La proportion des patients sans poussées (2,7%) est faible.

Tableau 57 : Répartition selon le nombre des Poussées

Nombre des Poussées	Fréquence	Pourcentage
0	3	2,7
1	23	20,4
2	30	26,5
4	1	,9
3	25	22,1
4	21	18,6
5	4	3,5
6	1	,9
>6	5	4,4
Total	113	100,0

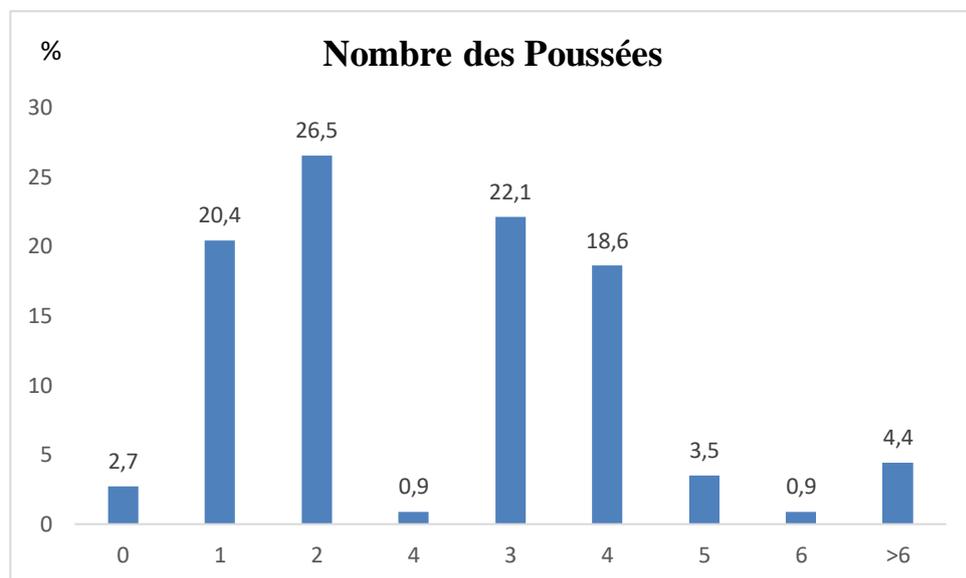


Figure 99 : Répartition selon le nombre des Poussées

15.1.9 Répartition selon la moyenne de nombre de poussée :

Distribution centrée autour de **3,5** poussées, avec un léger étalement vers le haut. Les valeurs extrêmes varient entre **1 et 8** poussées. Un écart type : **1,539** qui montre une dispersion modérée,

Tableau 58 : Moyennes des Nombres des Poussées

N	Valide	113
	Manquant	0
Moyenne		3,70
Médiane		3,50
Ecart type		1,539
Variance		2,369
Minimum		1
Maximum		8
Percentiles	25	3,00
	75	5,00

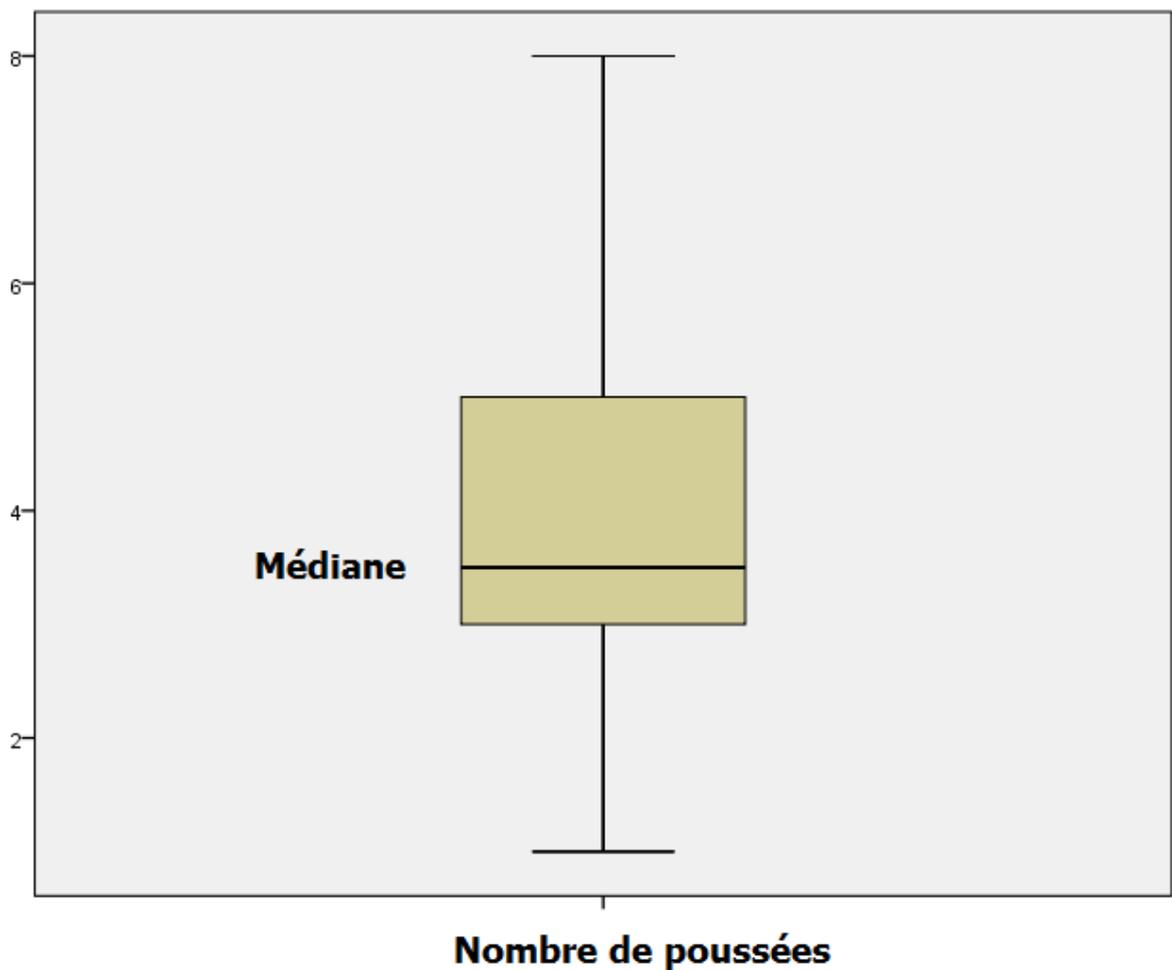


Figure 100 : Répartition selon la Moyenne des Nombre de Poussée

15.1.10 Répartition selon l'EDSS après traitement :

Les données recueillies montrent au moment du recrutement que :

64,6 % des patients ont un score **EDSS $\leq 3,0$** après traitement.

35,4 % des patients ont un score **EDSS $> 3,0$** après traitement.

Cela indique qu'une majorité de patients ont un score EDSS relativement bas après traitement

Tableau 59 : Répartition selon l'EDSS

EDSS_après_traitement	Fréquence	Pourcentage
≤ 3	73	64,6
> 3	40	35,4
Total	113	100,0

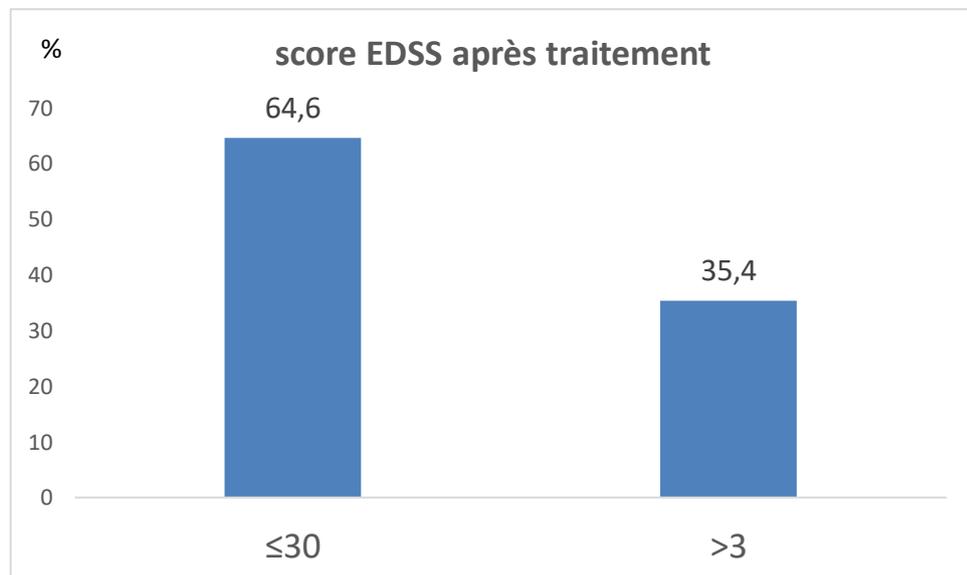


Figure 101 : Répartition selon l'EDSS après traitement

16. ETUDE ANALYTIQUE

16.1 Corrélation entre épaisseur RNFL et EDSS de l'œil droit :

Coefficient de corrélation de Spearman était de 0,89 indique une forte corrélation positive entre l'atteinte du RNFL et l'EDSS (plus l'atteinte du RNFL est sévère, plus l'EDSS est élevé). Valeur de p : 0.106

Cette valeur est supérieure au seuil de 0.05, donc la corrélation n'est pas statistiquement significative avec un niveau de confiance de 95%. Cependant, elle montre une forte tendance à l'association.

Interprétation : Bien que le test ne soit pas strictement significatif $p = 0.106$, la forte corrélation (0,89) suggère une relation importante entre l'atteinte du RNFL et l'aggravation de l'EDSS. Une étude longitudinale avec plus de données pourrait renforcer la significativité statistique.

Tableau 60 : OCT de l'œil droit/ RNFL en corrélation EDSS

OCT de l'œil droit/RNFL	EDSS_après_trt				Total
	<3		≥3		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	27	37,0	9	22,5	36
Borderline	10	13,7	2	5,0	12
Outside Normal Limits	22	30,1	22	55,0	44
NORB	14	19,2	7	17,5	21
Total	73	100	40	100	113

P=0.053

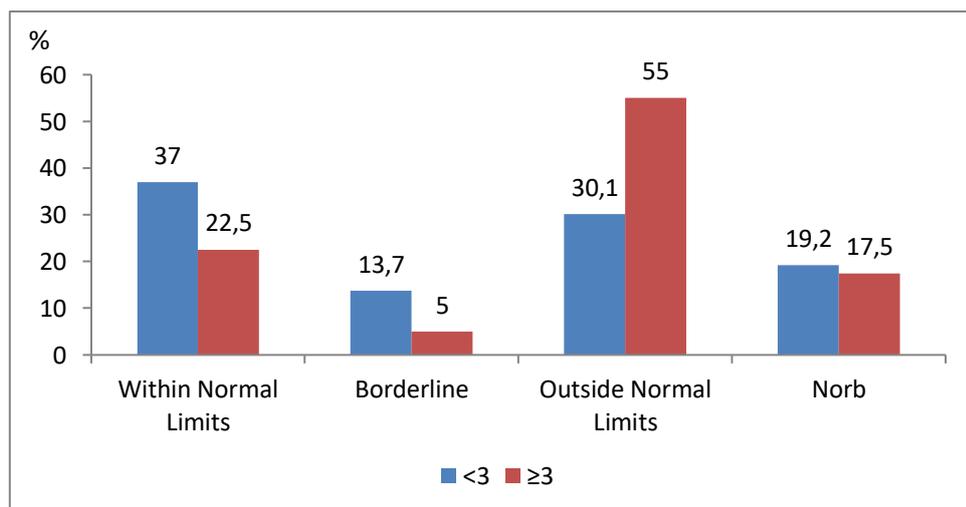


Figure 102 : Corrélation entre RNFL et EDSS

Corrélation entre épaisseur RNFL et EDSS de l'œil GAUCHE :

L'analyse statistique bivarié confirme une forte relation entre l'amincissement de la couche RNFL et le score EDSS ≥ 3 , cette corrélation était extrêmement significative ($p < 10^{-6}$).

Les patients avec un EDSS ≥ 3 sont majoritairement dans la catégorie "En dehors des limites normales 67,5 %, plus, l'atteinte du RNFL est sévère, plus l'EDSS est élevé.

Les patients avec un EDSS < 3 sont majoritairement dans la catégorie "Dans les limites normales 39,7% ; ce qui signifie que Les patients avec un EDSS faible ont une structure RNFL mieux préservée. La catégorie "Borderline" semble plus importante chez les patients SEP EDSS < 3 (20,5% vs 12,5%).

Tableau 61 : OCT de l'œil gauche/RNFL en corrélation EDSS

OCT de l'œil gauche/RNFL	EDSS_après_trt				Total
	<3		≥ 3		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	29	39,7	5	12,5	34
Borderline	15	20,5	5	12,5	20
Outside Normal Limits	12	16,4	27	67,5	39
NORB	17	23,3	3	7,5	20
Total	73	100	40	100	113

$P < 10^{-6}$

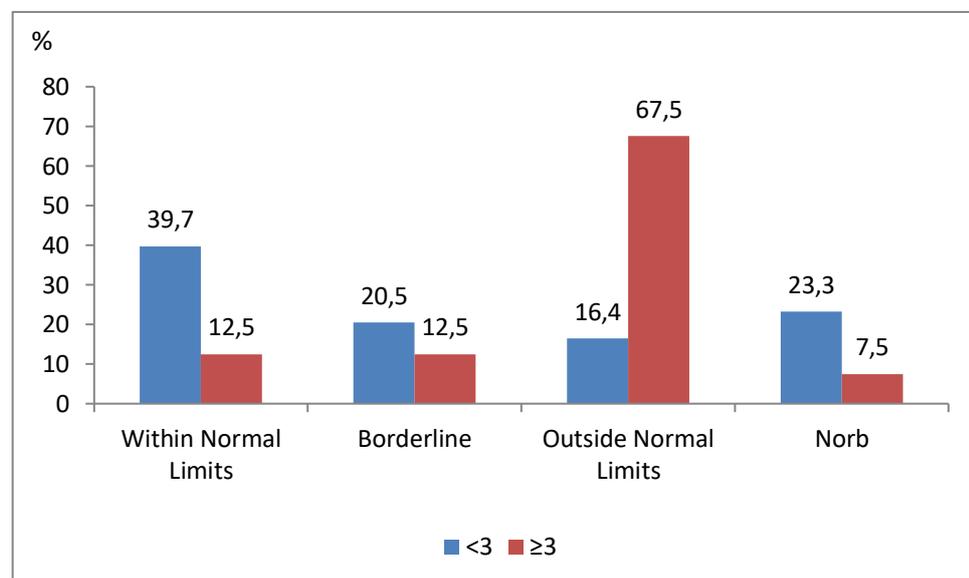


Figure 103: Corrélation entre RNFL gauche ET EDSS

Corrélation entre RNFL de l'œil droit RNFL global G et EDSS

Corrélation entre RNFL et EDSS

Ces nouvelles données examinent la corrélation entre l'état du RNFL Global de l'œil droit et l'EDSS après traitement, avec $p = 0.047$, ce qui indique une association statistiquement significative $p < 0.05$. Les patients avec un EDSS ≥ 3 sont principalement dans la catégorie "En dehors des limites normales (30,0 %). Un EDSS élevé est associé à une atteinte plus marquée du RNFL.

Les patients avec un EDSS < 3 sont majoritairement dans la catégorie "Dans les limites normales (58,9 %), cela signifie que les patients avec un EDSS plus faible ont un RNFL mieux préservé

Tableau 62 : OCT de l'œil droit/ G EDSS

OCT de l'œil droit/Secteur G	EDSS_après_trt				Total
	<3		≥3		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	43	58,9	18	45,0	61
Borderline	9	12,3	3	7,5	12
Outside Normal Limits	7	9,6	12	30,0	19
NORB	14	19,2	7	17,5	21
Total	73	100	40	100	113

P=0.047

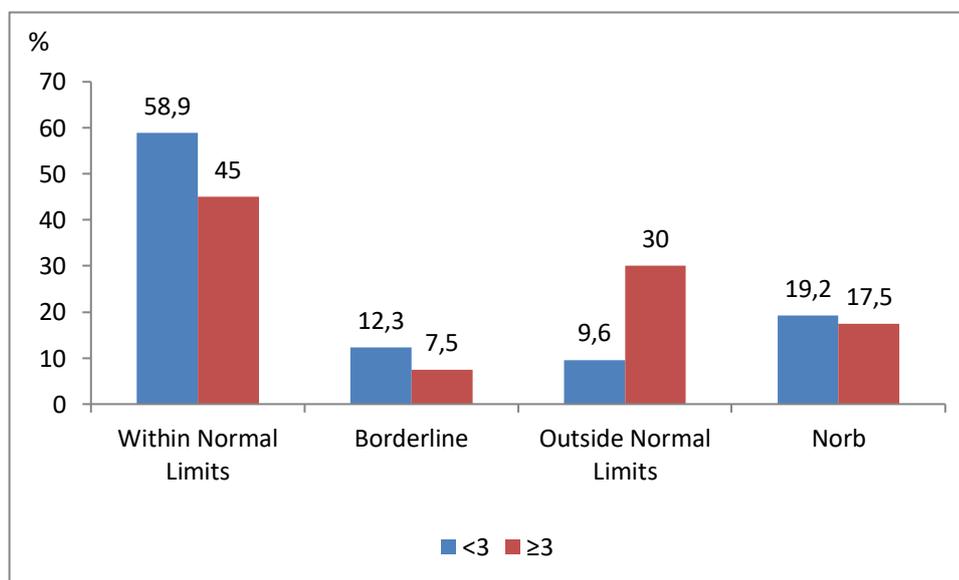


Figure 104 : OCT de l'œil droit RNFL Global G RNFL / EDSS

Corrélation entre RNFL de l'œil gauche RNFL global G et EDSS :

L'analyse bivariée objective une corrélation très significative entre l'amincissement de la couche RNFL Global de l'œil gauche et l'EDSS ≥ 3 après traitement avec répartition plus élevée de la catégorie outside limits normal (32,5% contre 5,5 % EDSS < 3), avec $p < 10^{-6}$.

Cela confirme que la dégradation de la couche RNFL dans l'œil gauche est fortement associée à une progression de l'EDSS.

Les patients avec un EDSS < 3 sont principalement dans la catégorie "Dans les limites normales" (65,8 %). Les sujets avec un faible EDSS ont un RNFL mieux préservé.

Les patients avec un EDSS ≥ 3 sont largement répartis dans les catégories "Borderline" (27,5 %) et "En dehors des limites normales (32,5 %). L'atteinte sévère du RNFL est associée à un EDSS plus élevé.

Tableau 63 : RNFL OCT de l'œil gauche / G EDSS

OCT de l'œil gauche/Sceteur G	EDSS_après_trt				Total
	<3		≥ 3		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	48	65,8	13	32,5	61
Borderline	4	5,5	11	27,5	15
Outside Normal Limits	4	5,5	13	32,5	17
Norb	17	23,5	3	7,5	20
Total	73	100	40	100	113

$P < 10^{-6}$

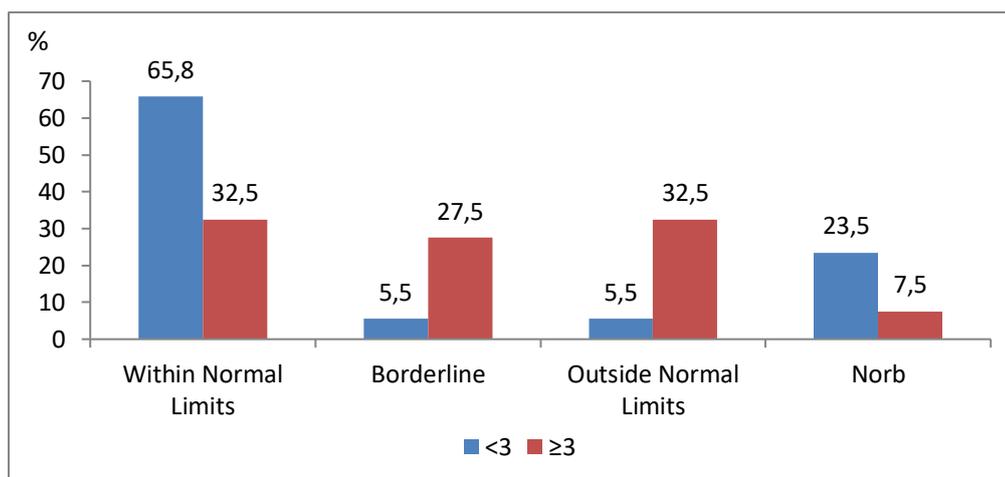


Figure 105 : OCT de l'œil gauche RNFL Global G RNFL / EDSS

16.2 Corrélations entre épaisseur RNFL de l'œil droit et la forme évolutive :

Les patients atteints de formes progressives PP et SP sont plus susceptibles de présenter une atteinte significative du RNFL Outside Normal Limits (50% et 57,1%).

Les formes rémittentes-récurrentes présentent une distribution plus équilibrée entre les catégories, mais une proportion non négligeable est touchée. (36,6%)

Les groupes CIS et RIS semblent avoir un impact plus faible sur le RNFL

Le p-value de 0.157 indique qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes, bien que certaines tendances soient observables.

Les résultats indiquent que les formes progressives présentent un impact plus marqué sur l'épaisseur du RNFL, tandis que les formes rémittentes sont moins affectées.

Tableau 64 : OCT de l'œil droit/RNFL / Forme évolutive

OCT de l'œil droit/RNFL	Forme évolutive										Total
	Rémittente-Récurrente		Secondairement Progressive		Progressive Primaire		CIS		RIS		
	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	
Within Normal Limits	29	35,4	3	14,3	1	25,0	2	40,0	1	100	36
Borderline	10	12,2	1	4,8	1	25,0	0	0,0	0	0,0	12
Outside Normal Limits	30	36,6	12	57,1	2	50,0	0	0,0	0	0,0	44
NORB	13	15,9	5	23,8	0	0,0	3	60,0	0	0,0	21
Total	82	100	21	100	4	100	5	100	1	100	113

P=0.157

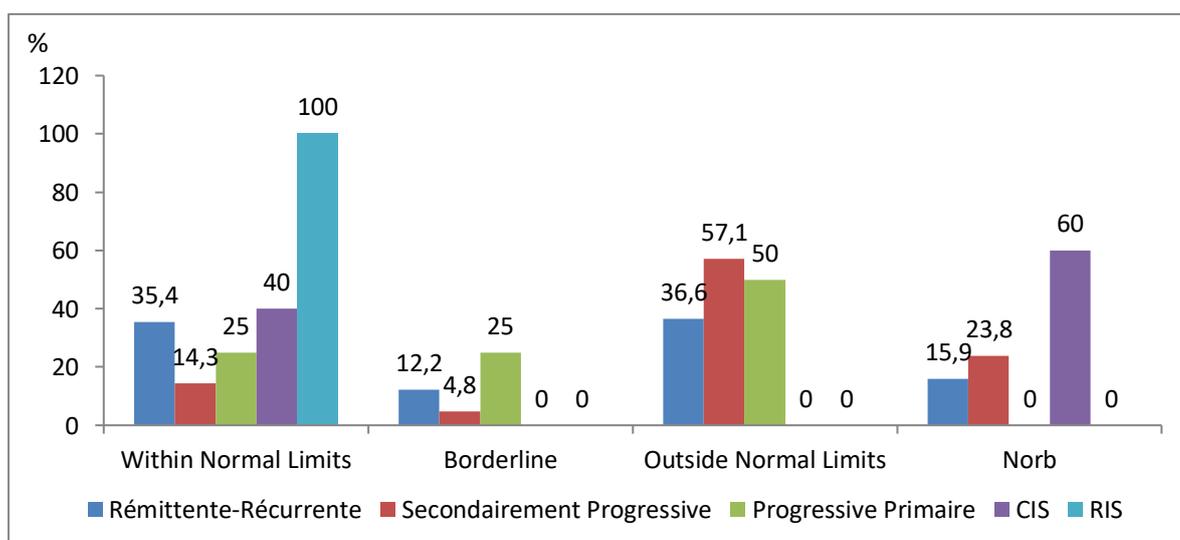


Figure 106 : OCT de l'œil droit/RNFL / Forme évolutive

Corrélation entre épaisseur RNFL de l'œil gauche et la forme évolutive :

Au niveau de l'œil gauche, l'analyse bivariée objective une corrélation significative entre les formes progressives SP et PP et l'amincissement de la couche RNFL, avec une majorité des patients qui étaient en dehors des limites normales >70 %. Cela reflète l'atteinte axonale et la perte neuronale progressive. Le p-value = 0.014 indique une différence statistiquement significative entre les groupes en fonction de la classification OCT. L'intervalle de confiance inférieure à 0.05 suggère que la distribution des catégories RNFL n'est pas due au hasard et qu'il existe une corrélation entre la forme évolutive et l'atteinte du RNFL. L'analyse bivariée des rares cas de CIS et RIS a montré une préservation relative de la RNFL avec la majorité des cas dans la catégorie Within Normal Limits.

Tableau 65 : OCT de l'œil gauche/RNFL / Forme évolutive

OCT de l'œil gauche/RNFL	Forme évolutive										Total
	Rémittente-Récurrente		Secondairement Progressive		Progressive Primaire		CIS		RIS		
	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	
Within Normal Limits	27	32,9	2	9,5	1	25,0	3	60,0	1	100	34
Borderline	17	20,7	2	9,5	0	0,0	1	20,0	0	0,0	20
Outside Normal Limits	20	24,4	15	71,4	3	75,0	1	20,0	0	0,0	39
NORB	18	22,0	2	9,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Total	82	100	21	100	4	100	5	100	1	100	113

P=0.014

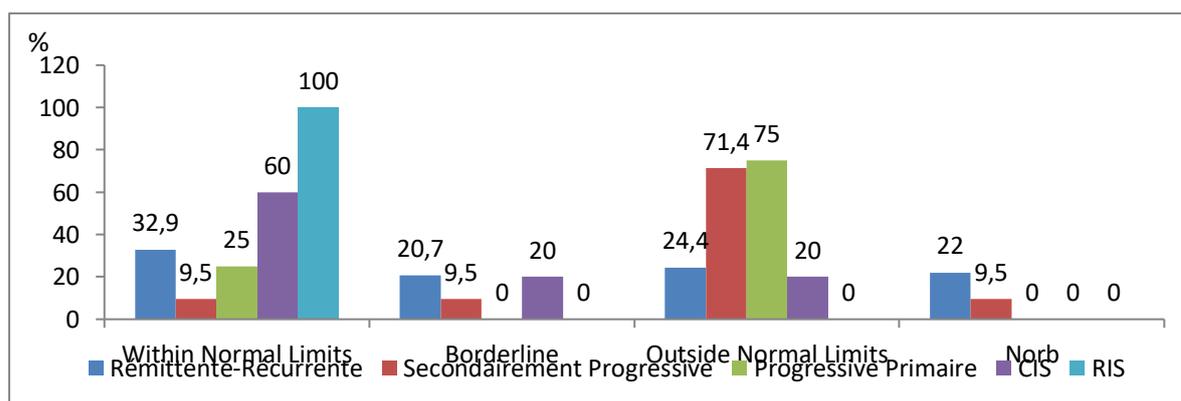


Figure 107 : OCT de l'œil gauche RNFL / Forme évolutive

Corrélation entre l'épaisseur RNFL G de l'œil droit et forme évolutive :

Contrairement à l'œil gauche, l'analyse bivariée n'objective pas de corrélation entre les formes évolutives aussi bien progressives que RR et l'amincissement du RNFL avec un $P = 0.107$. Les variations observées pourraient être dues au hasard.

Cela peut être dû à une variabilité interindividuelle ou à des différences entre les deux yeux en termes d'atteinte de la maladie.

Tableau 66 : OCT de l'œil droit/RNFL global G /Forme évolutive

OCT de l'œil droit/Sceteur G	Forme évolutive										Total
	Rémittente-Récurrente		Secondairement Progressive		Progressive Primaire		CIS		RIS		
	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	
Within Normal Limits	49	59,8	7	33,3	2	50,0	2	40,0	1	100	61
Borderline	10	12,2	2	9,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	12
Outside Normal Limits	10	12,2	7	33,3	2	50,0	0	0,0	0	0,0	19
NORB	13	15,9	5	23,8	0	0,0	3	60,0	0	0,0	21
Total	82	100	21	100	4	100	5	100	1	100	113

P=0.107

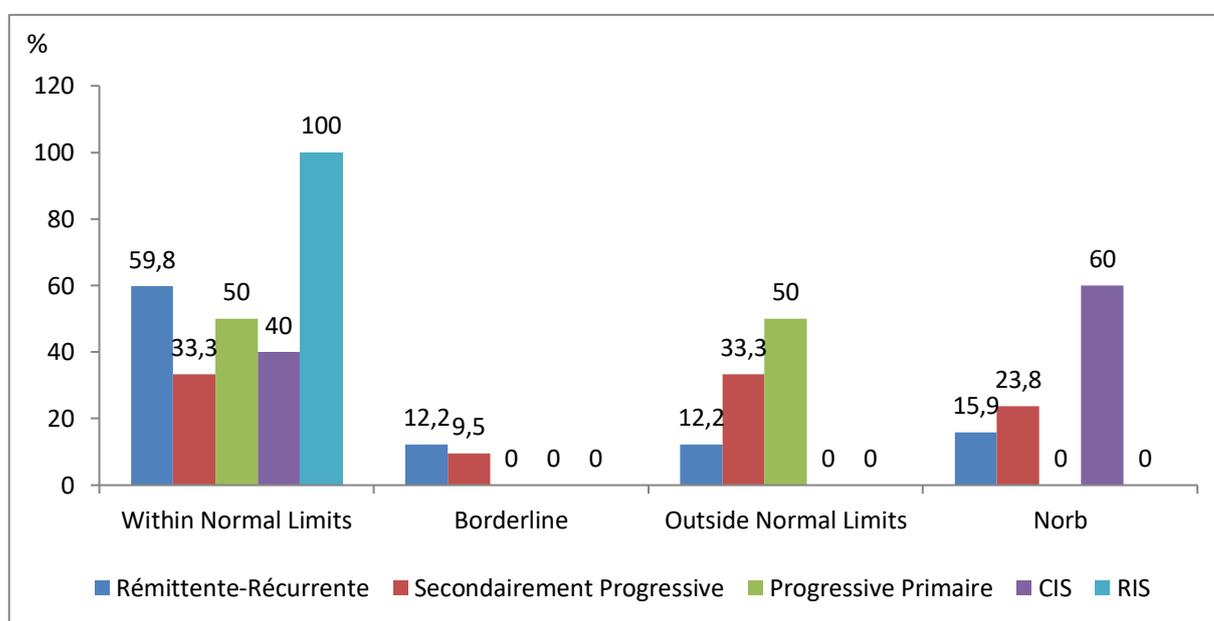


Figure 108 : OCT de l'œil droit/RNFL global G /Forme évolutive

Corrélation entre l'épaisseur RNFL global G de l'œil gauche et forme évolutive :

L'analyse bivariée des données de l'OCT du RNFL global de l'œil gauche révèle des tendances marquées selon la forme évolutive de la maladie.

Le p-value = 0.004 indique une différence statistiquement significative entre les groupes., Cela confirme que l'atteinte du RNFL est bien corrélée à la forme évolutive de la maladie.

Tableau 67 : OCT de l'œil gauche RNFL global G/ Forme évolutive

OCT de l'œil gauche/Sceteur G	Forme évolutive										Total
	Rémittente-Récurrente		Secondairement Progressive		Progressive Primaire		CIS		RIS		
	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	
Within Normal Limits	50	61,0	4	19,0	2	50,0	4	80,0	1	100	61
Borderline	7	8,5	7	33,3	1	25,0	0	0,0	0	0,0	15
Outside Normal Limits	7	8,5	8	38,1	1	25,0	1	20,0	0	0,0	17
NORB	18	22,0	2	9,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Total	82	100	21	100	4	100	5	100	1	100	113

P=0.004

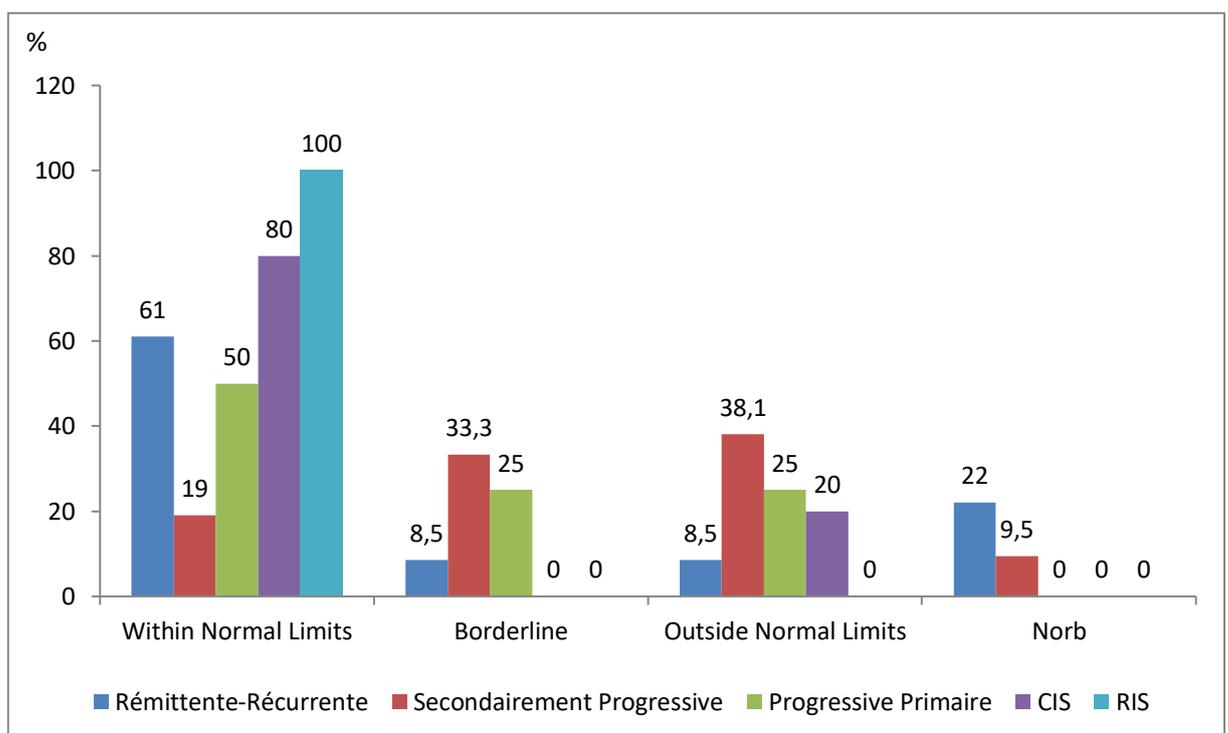


Figure 109 : OCT de l'œil gauche RNFL global G/ Forme évolutive

16.3 Corrélations entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et l'âge de début :

Les patients ayant un début précoce ou tardif de la maladie (<20 ans et >50 ans) semblent mieux préserver leur RNFL. Les patients dont la maladie commence entre 30 et 50 ans présentent plus d'atteintes sévères, avec une forte proportion "Outside Normal Limits ». (Voir tableau 74)

La NORB est plus fréquente entre 30 et 50 ans, ce qui correspond souvent aux formes plus actives de la maladie. Aucune tendance nette n'est statistiquement confirmée ($p = 0.912$), ce qui suggère que ces différences peuvent être dues au hasard. Une analyse par une étude longitudinale avec un échantillon plus large pourrait mieux confirmer ces tendances.

Tableau 68 : OCT de l'œil droit RNFL /Age de début

OCT de l'œil droit/RNFL	Age (ans) de début du déficit neurologique										Total
	<20		20-30		30-40		40-50		>50		
	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	
Within Normal Limits	6	40,0	12	32,4	13	27,7	1	14,3	4	57,1	36
Borderline	2	13,3	4	10,8	6	12,8	0	0,0	0	0,0	12
Outside Normal Limits	5	33,3	14	37,8	19	40,0	4	57,1	2	28,6	44
NORB	2	13,3	7	18,9	9	19,1	2	28,6	1	14,3	21
Total	15	100	37	100	47	100	7	100	7	100	113

P=0.912

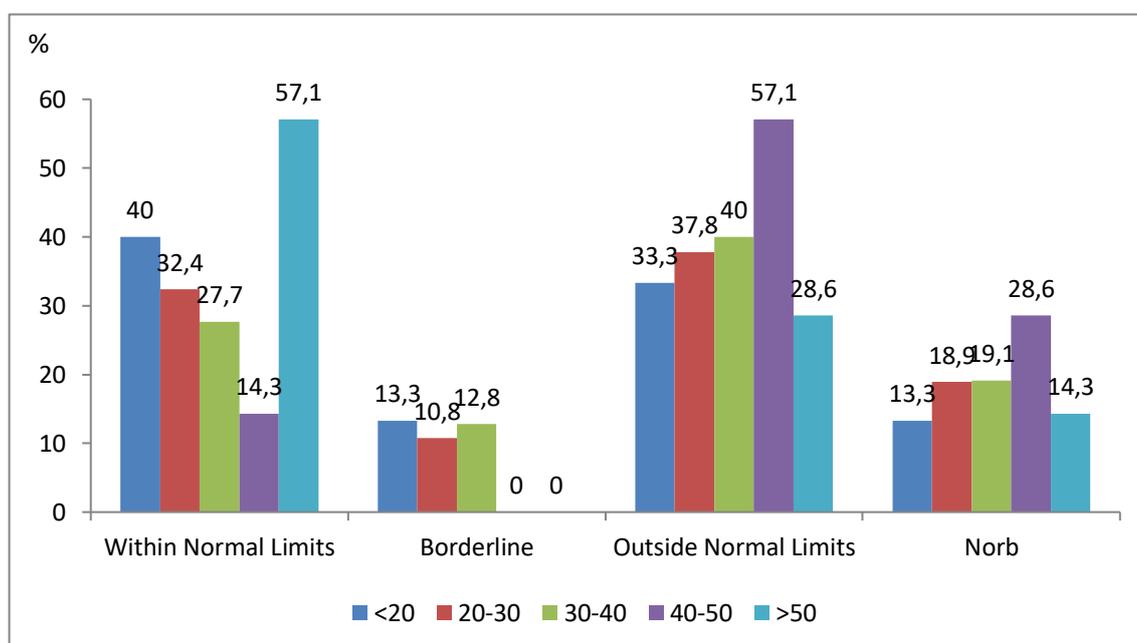


Figure 110 : OCT de l'œil droit RNFL /Age de début du déficit neurologique

16.3.1 Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil gauche et l'âge de début :

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été observé entre la réduction de la couche RNFL et l'âge début de la maladie, ($p > 0.05$). Une étude avec échantillon plus large serait nécessaire pour une évaluation plus précise

Tableau 69 : OCT de l'œil gauche RNFL /Age de début du déficit neurologique

OCT de l'œil gauche/RNFL	Age (ans) de début du déficit neurologique										Total
	<20		20-30		30-40		40-50		>50		
	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	
Within Normal Limits	1	6,7	12	32,4	17	36,2	2	28,6	2	28,6	34
Borderline	6	40,0	7	18,9	5	10,6	1	14,3	1	14,3	20
Outside Normal Limits	6	40,0	15	40,5	13	27,7	2	28,6	3	42,9	39
NORB	2	13,3	3	8,1	12	25,5	2	28,6	1	14,3	20
Total	15	100	37	100	47	100	7	100	7	100	113

P=0.261

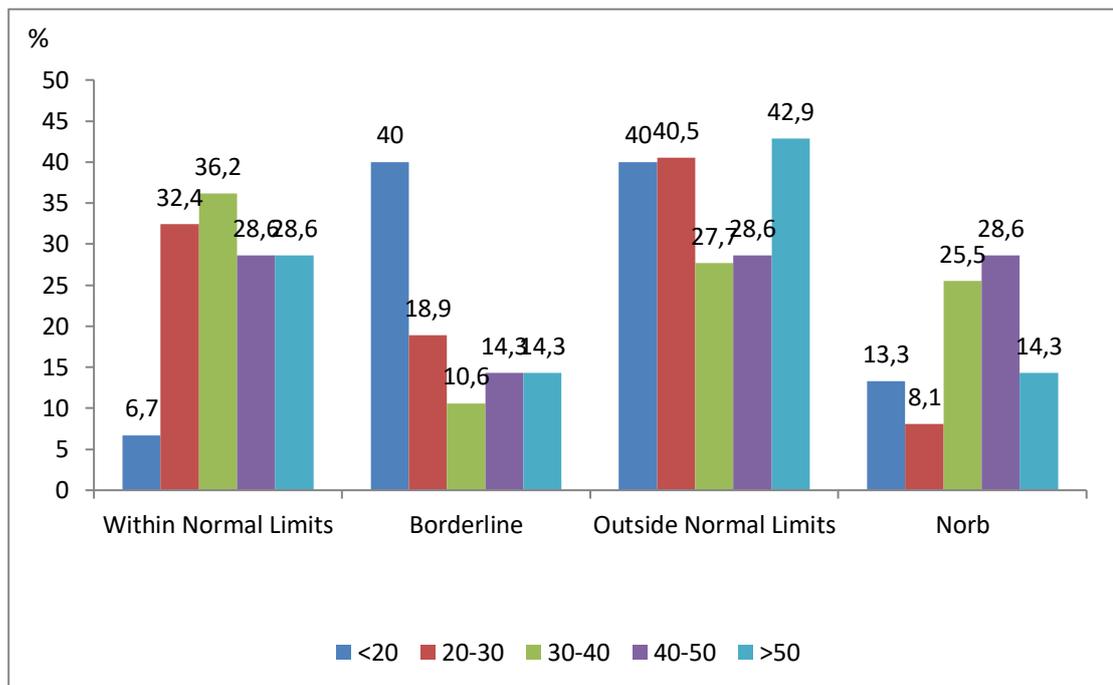


Figure 111 : OCT de l'œil gauche RNFL /Age de début du déficit neurologique

16.3.2 Corrélation entre l'épaisseur G RNFL de l'œil droit et l'âge de début de la maladie :

Aucune corrélation statistiquement significative (**P=0.981**)

Tableau 70 : ŒIL DROIT RNFL GLOBAL G / DUREE DE LA MALADIE

OCT de l'œil droit/Sceteur G	Age (ans) de début du déficit neurologique										Total
	<20		20-30		30-40		40-50		>50		
	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	
Within Normal Limits	9	60,0	21	56,8	25	53,2	2	28,6	4	57,1	61
Borderline	2	13,3	4	10,8	5	10,6	1	14,3	0	0,0	12
Outside Normal Limits	2	13,3	5	13,5	8	17,0	2	28,6	2	28,6	19
Norb	2	13,3	7	18,9	9	19,1	2	28,6	1	14,3	21
Total	15	100	37	100	47	100	7	100	7	100	113

P=0.981

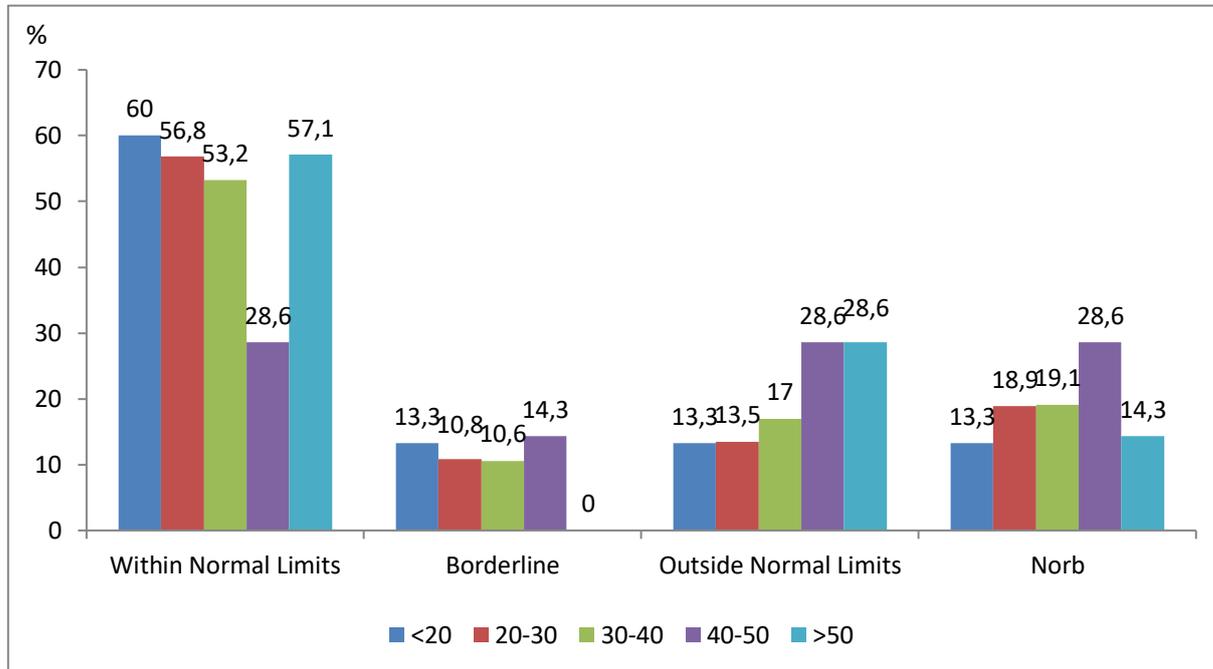


Figure 112 : OCT de l'œil droit/RNFL global G /Age de début du déficit neurologique

Corrélation entre l'épaisseur g RNFL de l'œil gauche et l'âge de début de la maladie :

Aucune corrélation statistiquement significative (**P=0.186**)

Tableau 71 : OCT Œil gauche/ RNFL global G /Age de début

OCT de l'œil gauche/Sceteur G	Age (ans) de début du déficit neurologique										Total
	<20		20-30		30-40		40-50		>50		
	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	Fréq	%	
Within Normal Limits	10	66,7	24	64,9	23	48,9	2	28,6	2	28,6	61
Borderline	1	6,7	4	10,8	5	10,6	3	42,9	2	28,6	15
Outside Normal Limits	2	13,3	6	16,2	7	14,9	0	0,0	2	28,6	17
NORB	2	13,3	3	8,1	12	25,5	2	28,6	1	14,3	20
Total	15	100	37	100	47	100	7	100	7	100	113

P=0.186

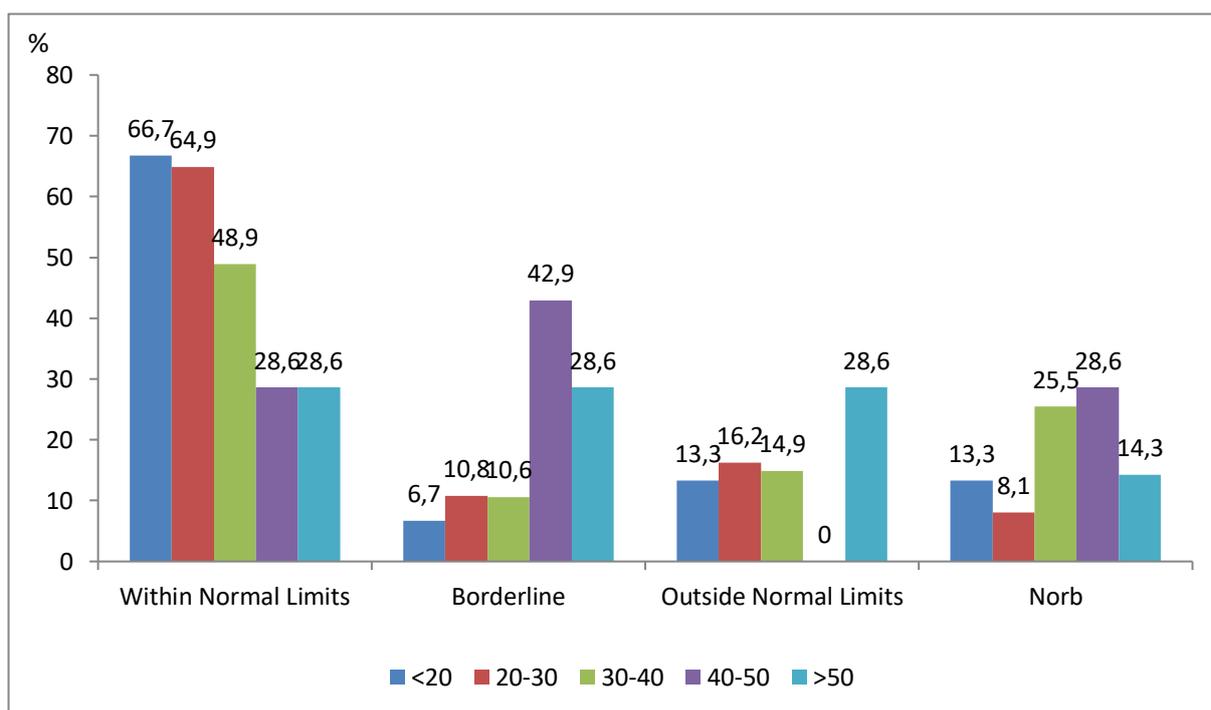


Figure 113 : OCT de l'œil gauche/RNFL global G /Age de début du déficit neurologique

Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et l'âge de début de la maladie :

Aucune corrélation statistiquement significative ($P=0.728$)

Tableau 72 : OCT de l'œil droit/RNFL /AGE

OCT de l'œil droit/RNFL	Age												Total
	15-19 ans		20-29 ans		30-39 ans		40-49 ans		50-59 ans		60-69ans		
	Fréq	%	Fréq	%									
Within Normal Limits	2	100	7	33,3	15	34,9	7	20,0	2	50,0	3	37,5	36
Borderline	0	0,0	4	19,0	4	9,3	3	8,6	0	0,0	1	12,5	12
Outside Normal Limits	0	0,0	6	28,6	16	37,2	17	48,6	2	50,0	3	37,5	44
NORB	0	0,0	4	19,0	8	18,6	8	22,9	0	0,0	1	12,5	21
Total	2	100	21	100	43	100	35	100	4	100	8	100	113

$P=0.728$

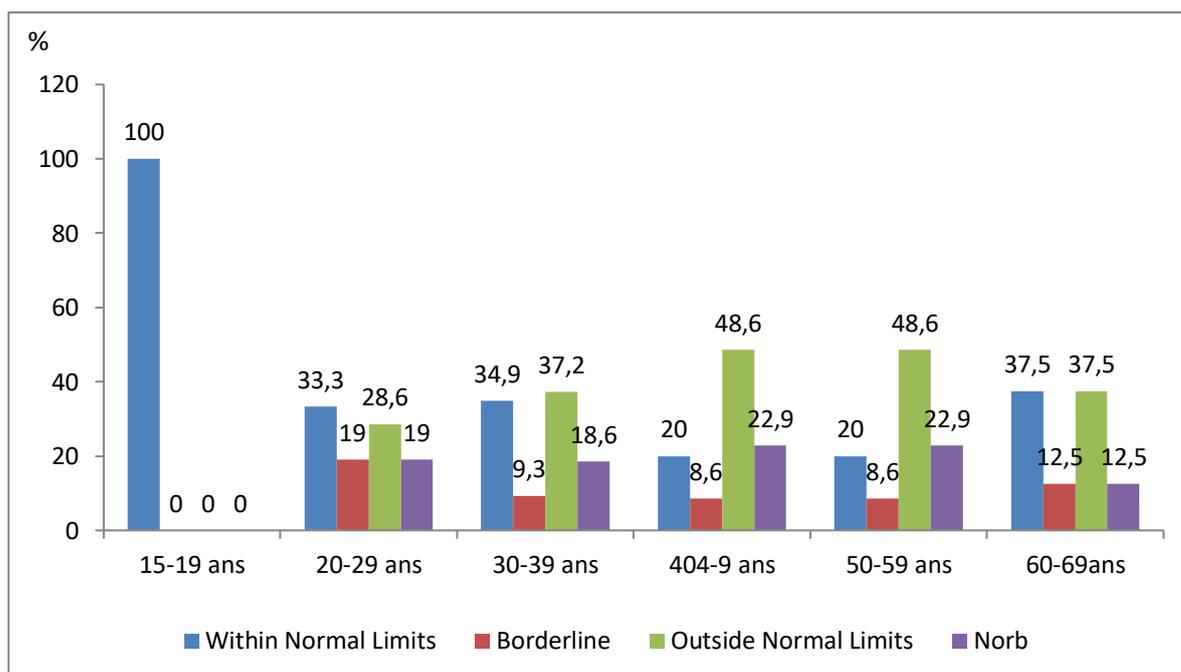


Figure 114 : OCT de l'œil droit/RNFL /AGE

Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil gauche et l'âge de début de la maladie :

Aucune corrélation statistiquement significative ($P=0.110$)

Tableau 73 : OCT de l'œil gauche/RNFL /AGE

OCT de l'œil gauche/RNFL	Age												Total
	15-19 ans		20-29 ans		30-39 ans		40-9 ans		50-59 ans		60-69ans		
	Fréq	%	Fréq	%									
Within Normal Limits	0	0,0	6	28,6	14	32,6	11	31,4	2	50,0	1	12,5	34
Borderline	0	0,0	8	38,1	5	11,6	4	11,4	1	25,0	2	25,0	20
Outside Normal Limits	0	0,0	6	28,6	17	39,5	12	34,3	1	25,0	3	37,5	39
Norb	2	100	1	4,8	7	16,3	8	22,9	0	0,0	2	25,0	20
Total	2	100	21	100	43	100	35	100	4	100	8	100	113

$P=0.110$

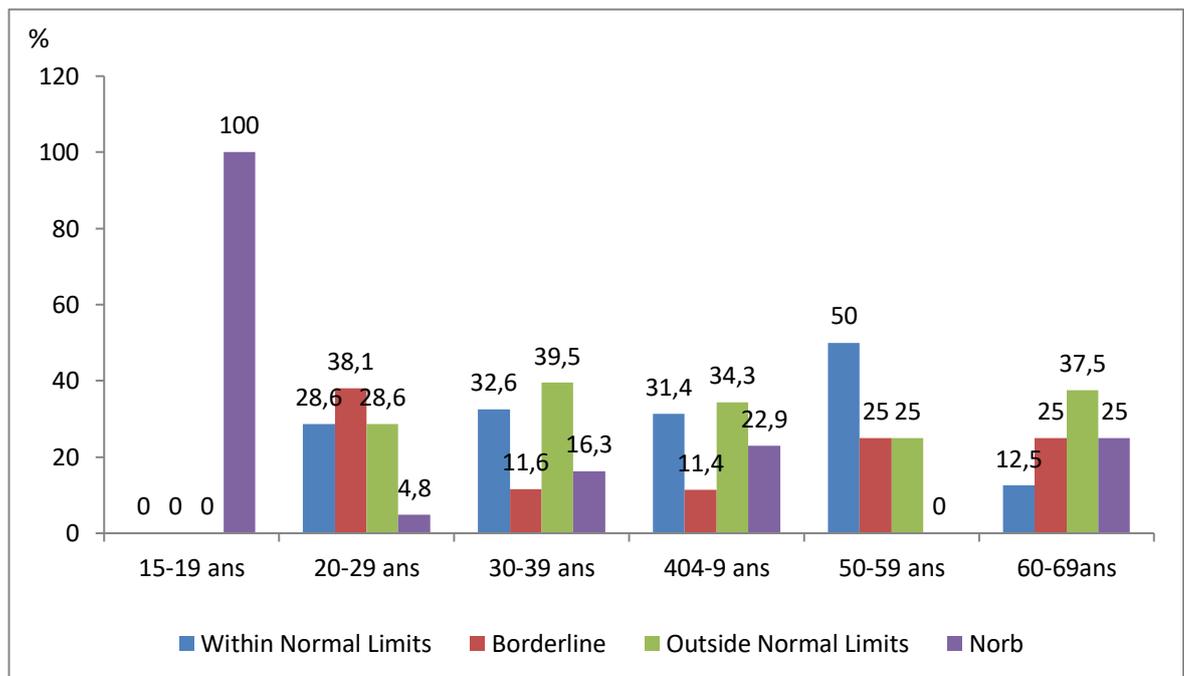


Figure 115 : OCT de l'œil gauche/RNFL /AGE

16.4 Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et le sexe

Aucune corrélation statistiquement significative ($P=0.534$)

Tableau 74 : OCT de l'œil droit/RNFL /sexe du patient

OCT de l'oeil droit/RNFL	Sexe du patient				Total
	Masculin		Féminin		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	18	30,0	18	34,0	36
Borderline	8	13,3	4	7,5	12
Outside Normal Limits	21	35,0	23	43,4	44
NORB	13	21,7	8	15,1	21
Total	60	100	53	100	113

$P=0.534$

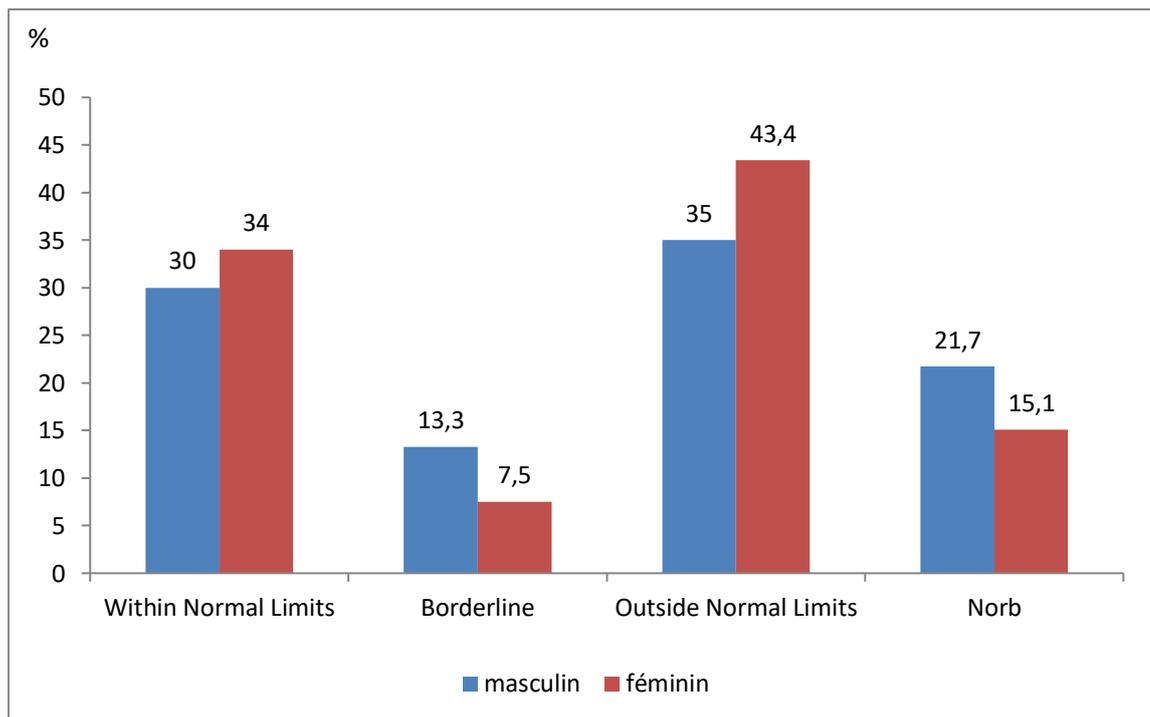


Figure 116: OCT de l'œil droit/RNFL /sexe du patient

Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil gauche et le sexe

Aucune corrélation statistiquement significative ($P=0.643$)

Tableau 75 : OCT de l'œil gauche/RNFL /sexe du patient

OCT de l'œil gauche/RNFL	Sexe du patient				Total
	masculin		féminin		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	20	33,3	14	26,4	34
Borderline	9	15,0	11	20,8	20
Outside Normal Limits	22	36,7	17	32,1	39
NORB	9	15,0	11	20,8	20
Total	60	100	53	100	113

$P=0.643$

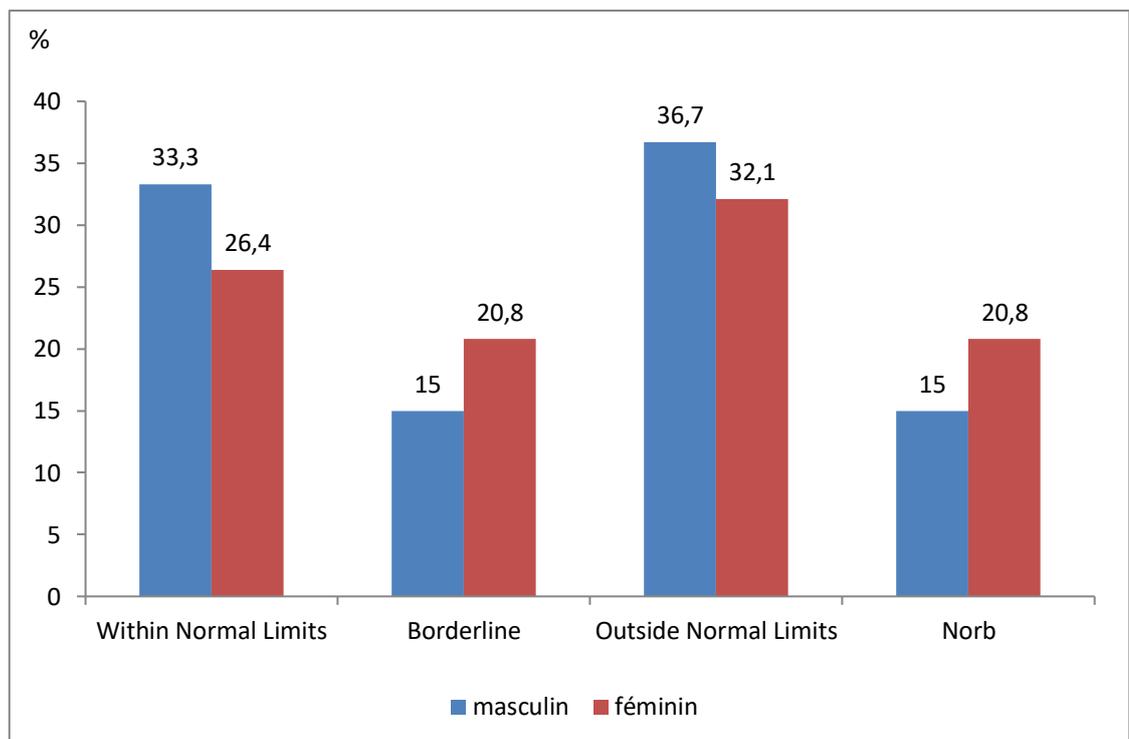


Figure 117 : OCT de l'œil gauche/RNFL /sexe du patient

16.5 Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et le tabac

Aucune corrélation statistiquement significative ($P=0.836$)

Tableau 76 : OCT de l'œil droit/RNFL /Tabac

OCT de l'oeil droit/RNFL	Tabac				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	27	32,1	9	31,0	36
Borderline	9	10,7	3	10,3	12
Outside Normal Limits	34	40,5	10	34,5	44
Norb	14	16,7	7	24,1	21
Total	84	100	29	100	113

$P=0.836$

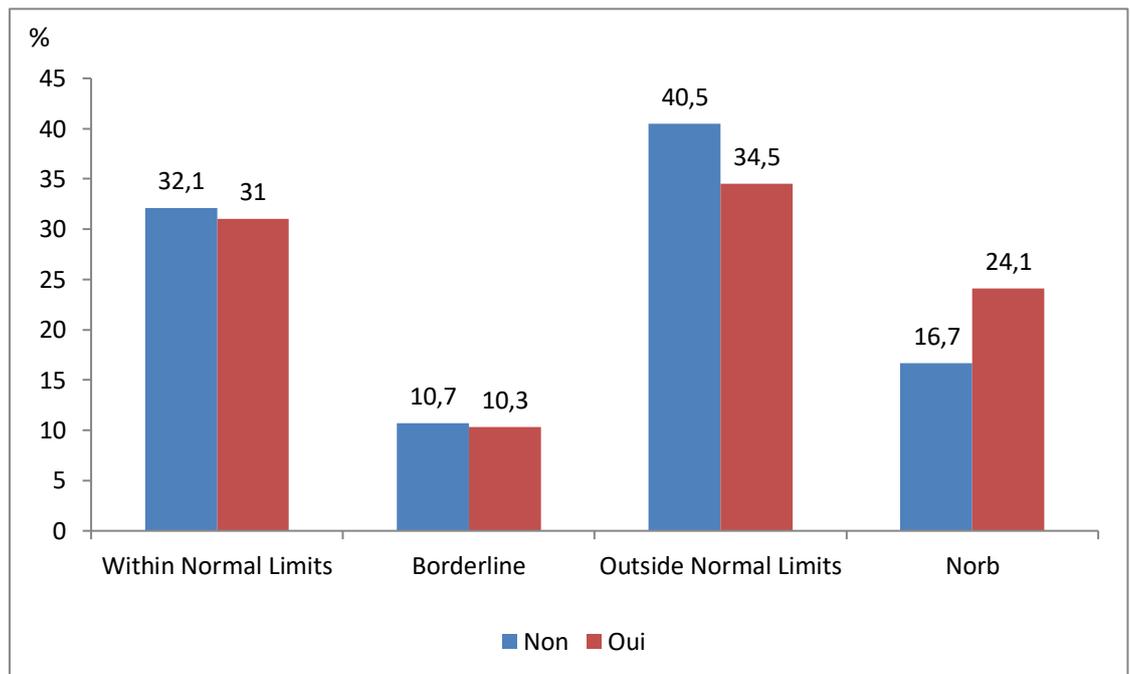


Figure 118 : OCT de l'œil droit/RNFL /Tabac

Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil gauche et le tabac

Aucune corrélation statistiquement significative (**P=0.582**)

Tableau 77 : OCT de l'œil gauche /RNFL /Tabac

OCT de l'oeil gauche/RNFL	Tabac				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	26	31,0	8	27,6	34
Borderline	16	19,0	4	13,8	20
Outside Normal Limits	26	31,0	13	44,8	39
NORB	16	19,0	4	13,8	20
Total	84	100	29	100	113

P=0.582

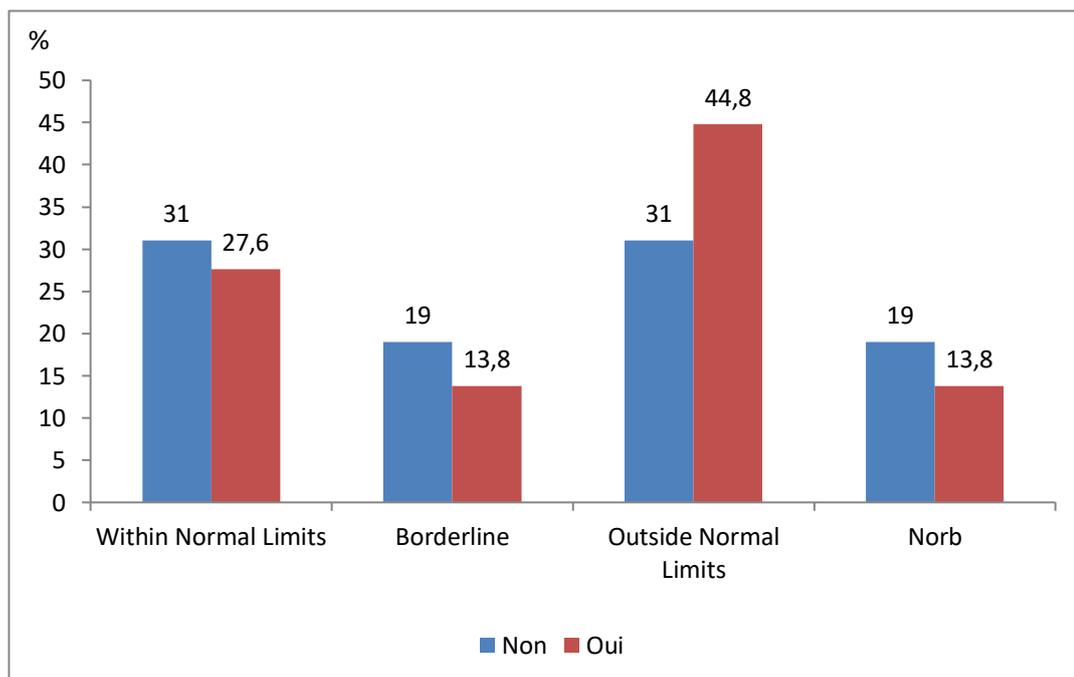


Figure 119 : OCT de l'œil gauche /RNFL /Tabac

16.6 Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et le déficit moteur :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL et le déficit moteur (**P=0,363**)

Tableau 78 : OCT de l'œil droit/RNFL /Troubles Moteurs

OCT de l'œil droit/RNFL	Troubles Moteurs				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	12	37,5	24	29,6	36
Borderline	5	15,6	7	8,6	12
Outside Normal Limits	8	25,0	36	44,4	44
NORB	7	21,9	14	17,3	21
Total	32	100	81	100	113

P=0.363

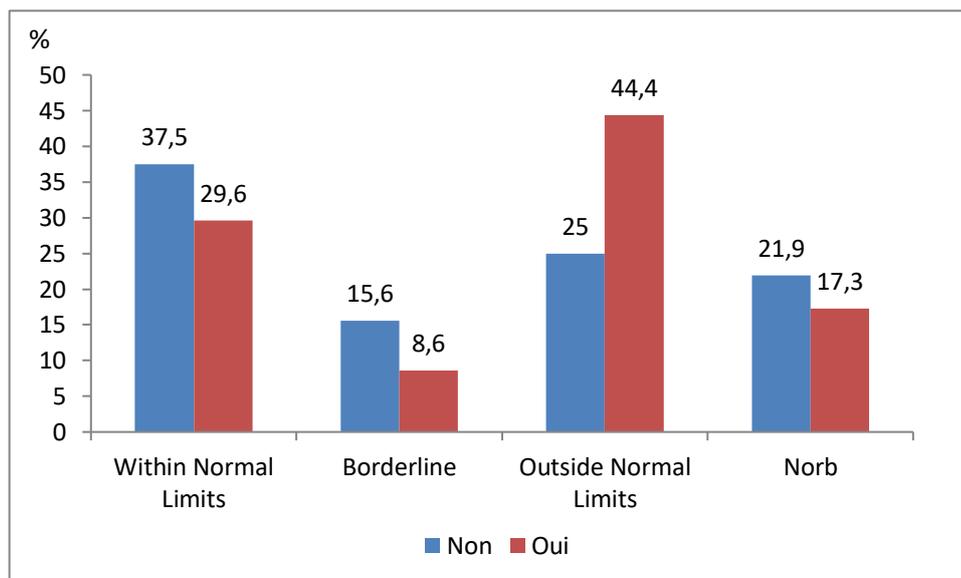


Figure 120 : OCT de l'œil droit/RNFL /Troubles Moteurs

Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil gauche et le déficit moteur :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL et le déficit moteur

Tableau 79 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Troubles Moteurs

OCT de l'œil gauche/RNFL	Troubles Moteurs				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	13	40,6	21	25,9	34
Borderline	6	18,8	14	17,3	20
Outside Normal Limits	7	21,9	32	39,5	39
NORB	6	18,8	14	17,3	20
Total	32	100	81	100	113

P=0.288

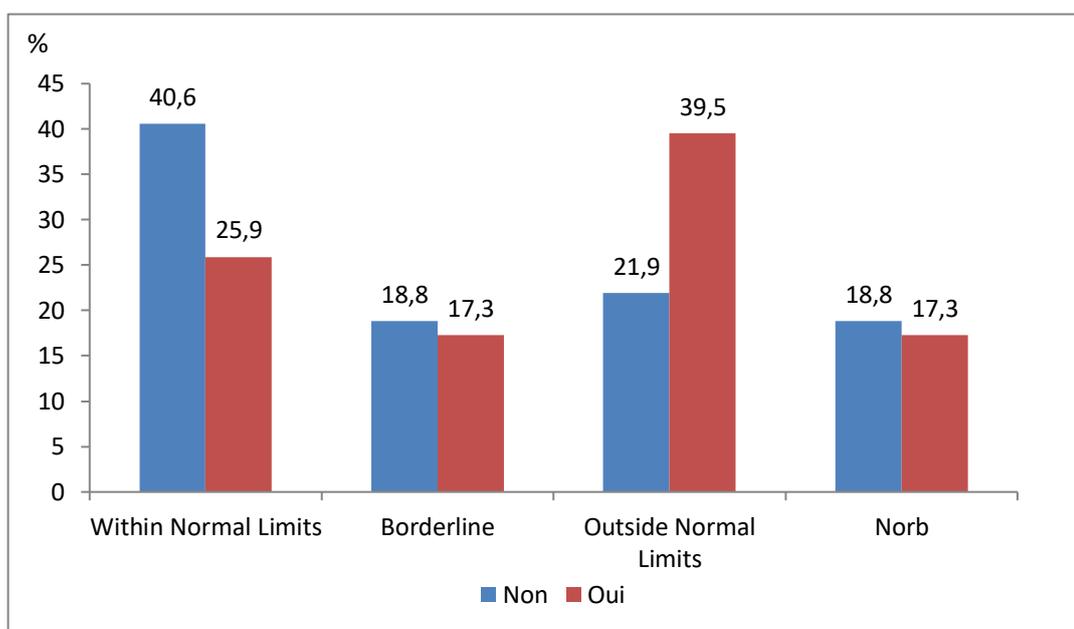


Figure 121 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Troubles Moteurs

16.7 Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et ataxie

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL de l'œil droit et l'ataxie

Tableau 80 : OCT de l'œil droit/RNFL /Ataxie

OCT de l'œil droit/RNFL	Ataxie				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	27	36,0	9	23,7	36
Borderline	8	10,7	4	10,5	12
Outside Normal Limits	25	33,3	19	50,0	44
NORB	15	20,0	6	15,8	21
Total	75	100	38	100	113

P=0.356

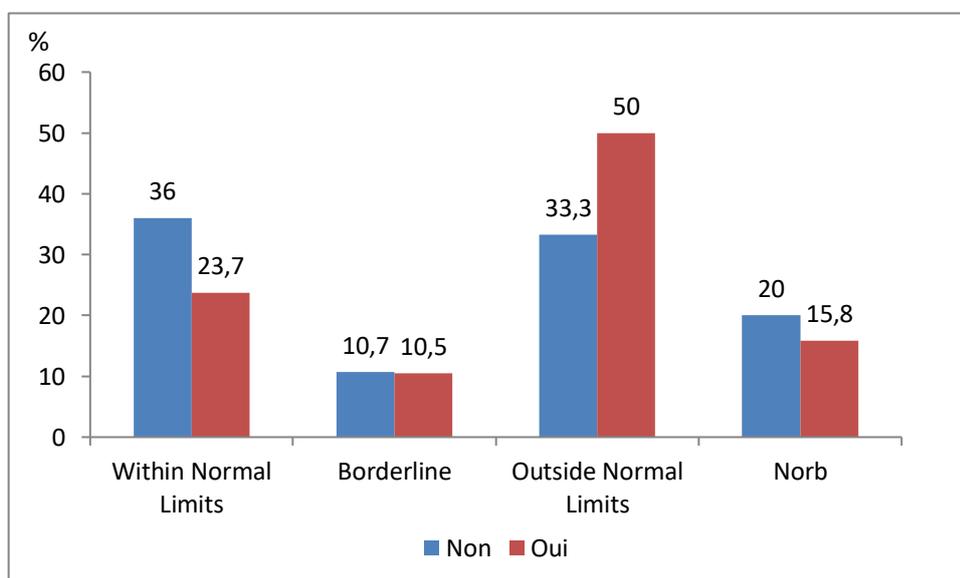


Figure 122 : OCT de l'œil droit/RNFL /Ataxie

Corrélation entre l'épaisseur couche RNFL de l'œil gauche et ataxie :

L'analyse statistique bivariée révèle la présence d'une corrélation significative entre l'amincissement de la couche RNFL et la présence de l'ataxie chez nos patients.

Le test du Khi-2 était très significatif et un p-value (< 0.00001)

Tableau 81 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Ataxie

OCT de l'œil gauche/RNFL	Ataxie				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	28	37,3	6	15,8	34
Borderline	14	18,7	6	15,8	20
Outside Normal Limits	14	18,7	25	65,8	39
NORB	19	25,3	1	2,6	20
Total	75	100	38	100	113

P<10⁻⁶

16.8 Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et troubles sensitif :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL des deux yeux et les troubles sensitifs

Tableau 82 : OCT de l'œil droit/RNFL / troubles sensitif

OCT de l'œil droit/RNFL	Troubles sensitifs				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	18	40,0	18	26,5	36
Borderline	5	11,1	7	10,3	12
Outside Normal Limits	12	26,7	32	47,1	44
NORB	10	22,2	11	16,2	21
Total	45	100	68	100	113

P=0.172

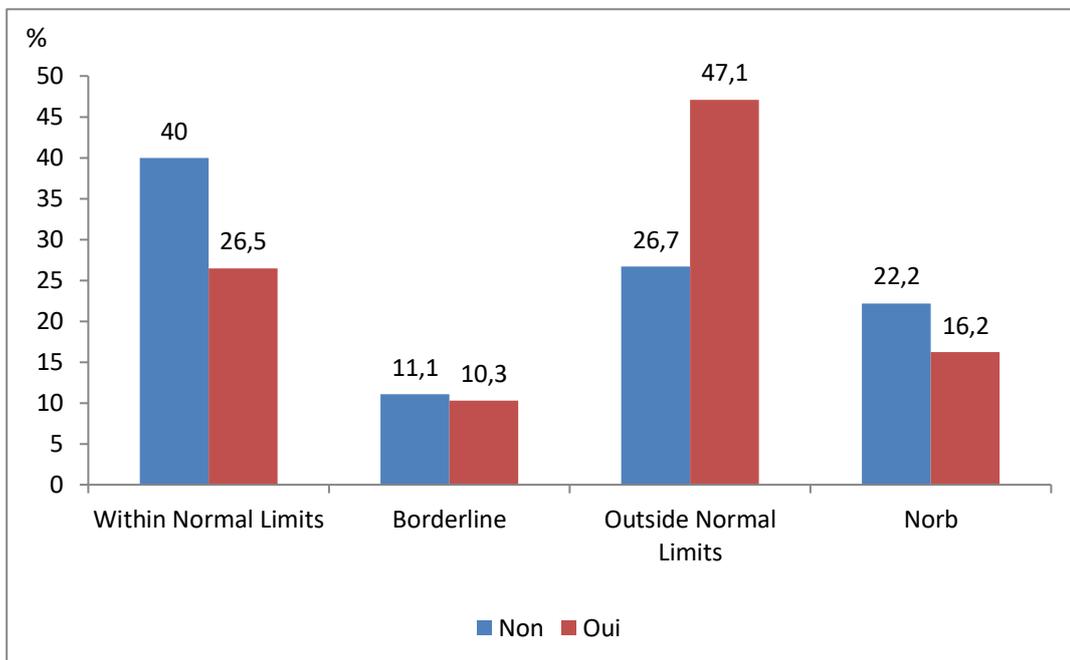


Figure 123 : OCT de l'œil droit/RNFL / troubles sensitif

16.9 Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et troubles vésico-sphinctériens

TVS :

Nous avons constaté une corrélation fortement significative entre la réduction de l'épaisseur RNFL au niveau des deux yeux et la présence de TVS ; elle plus marquée à droite.

Statistique de Khi-2 : 23,63

La p-value < 0.00005

Tableau 83 : OCT de l'œil droit RNFL / troubles vésico-sphinctériens TVS

OCT de l'œil droit/RNFL	TVS				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	31	37,3	5	16,7	36
Borderline	10	12,0	2	6,7	12
Outside Normal Limits	24	28,9	20	66,7	44
NORB	18	21,7	3	10,0	21
Total	83	100	30	100	113

P=0.004

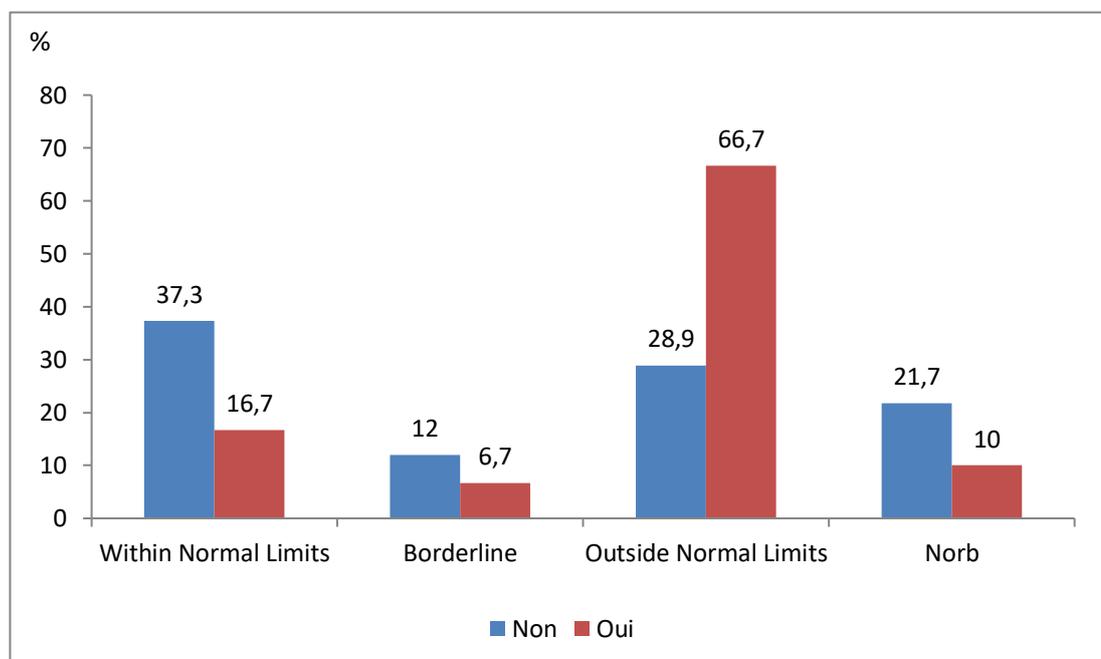


Figure 124 : OCT de l'œil droit RNFL / troubles vésico-sphinctériens TVS

Tableau 84 : OCT de l'œil gauche RNFL / troubles vésicaux-_sphinctériens TVS

OCT de l'œil gauche/RNFL	TVS				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	31	37,3	3	10,0	34
Borderline	16	19,3	4	13,3	20
Outside Normal Limits	18	21,7	21	70,0	39
NORB	18	21,7	2	6,7	20
Total	83	100	30	100	113

P<10⁻⁶

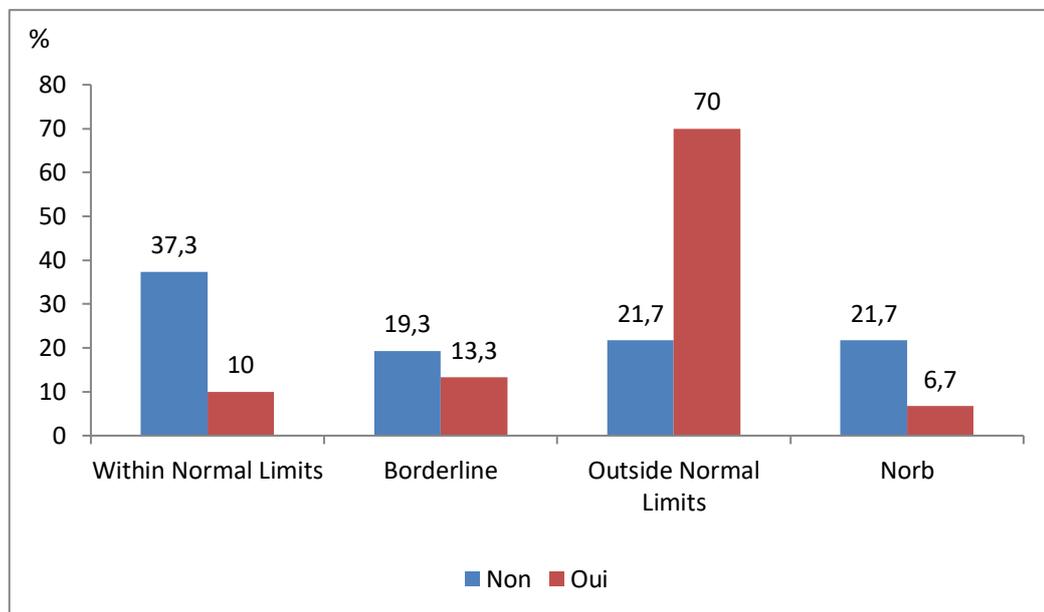


Figure 125 : OCT de l'œil gauche RNFL / troubles vésicaux-_sphinctériens TVS

16.10 Corrélation entre L'épaisseur RNFL des deux yeux et atteinte des paires crâniens :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL des deux yeux et l'atteinte des paires crâniens.

Tableau 85 : OCT de l'œil droit/RNFL /Atteinte des paires crâniens

OCT de l'œil droit/RNFL	Atteinte des paires crâniens				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	26	31,7	10	32,3	36
Borderline	8	9,8	4	12,9	12
Outside Normal Limits	33	40,2	11	35,5	44
NORB	15	18,3	6	19,4	21
Total	82	100	31	100	113

P=0.949

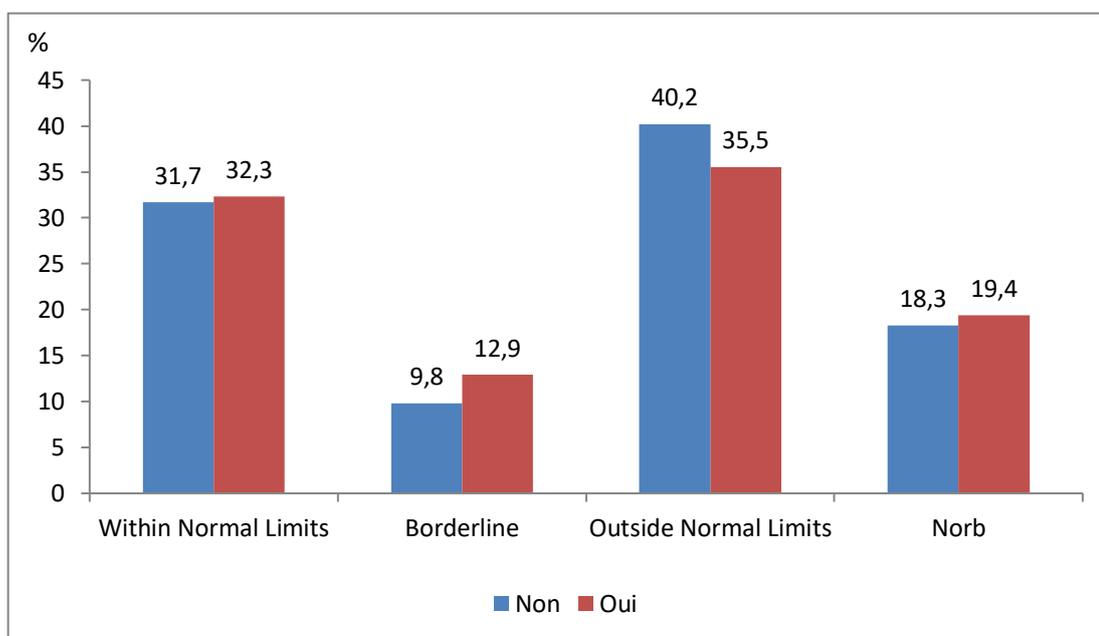


Figure 126 : OCT de l'œil droit/RNFL /Atteinte des paires crâniens

Tableau 86 : OCT de l'œil gauche/RNFL Atteinte de paires crâniennes

OCT de l'œil gauche/RNFL	Atteinte de paires crâniennes				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	24	29,3	10	32,3	34
Borderline	17	20,7	3	9,7	20
Outside Normal Limits	27	32,9	12	38,7	39
NORB	14	17,1	6	19,4	20
Total	82	100	31	100	113

P=0.593

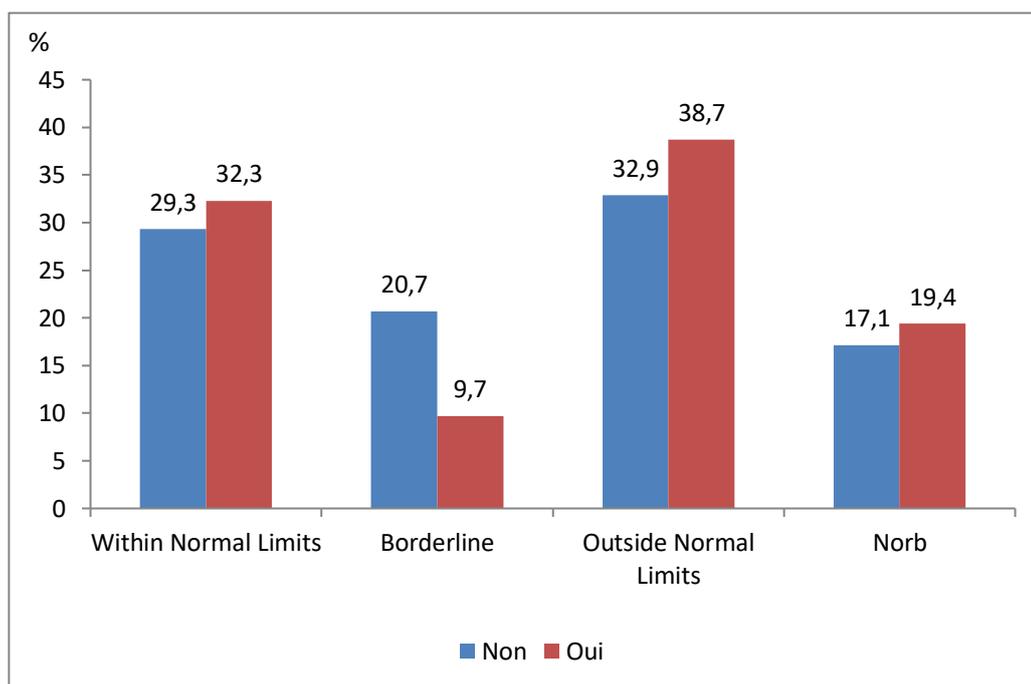


Figure 127 : OCT de l'œil gauche/RNFL Atteinte de paires crâniennes

16.11 Corrélations entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et les paramètres de l'IRM :

OCT corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et lésions Gad :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL de l'œil droit et les lésions GAD
(**P=0.656**)

Tableau 87 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions Gad

OCT de l'œil droit/RNFL	Lésions gad				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	25	31,6	11	32,4	36
Borderline	8	10,1	4	11,8	12
Outside Normal Limits	29	36,7	15	44,1	44
NORB	17	21,5	4	11,8	21
Total	79	100	34	100	113

P=0.656

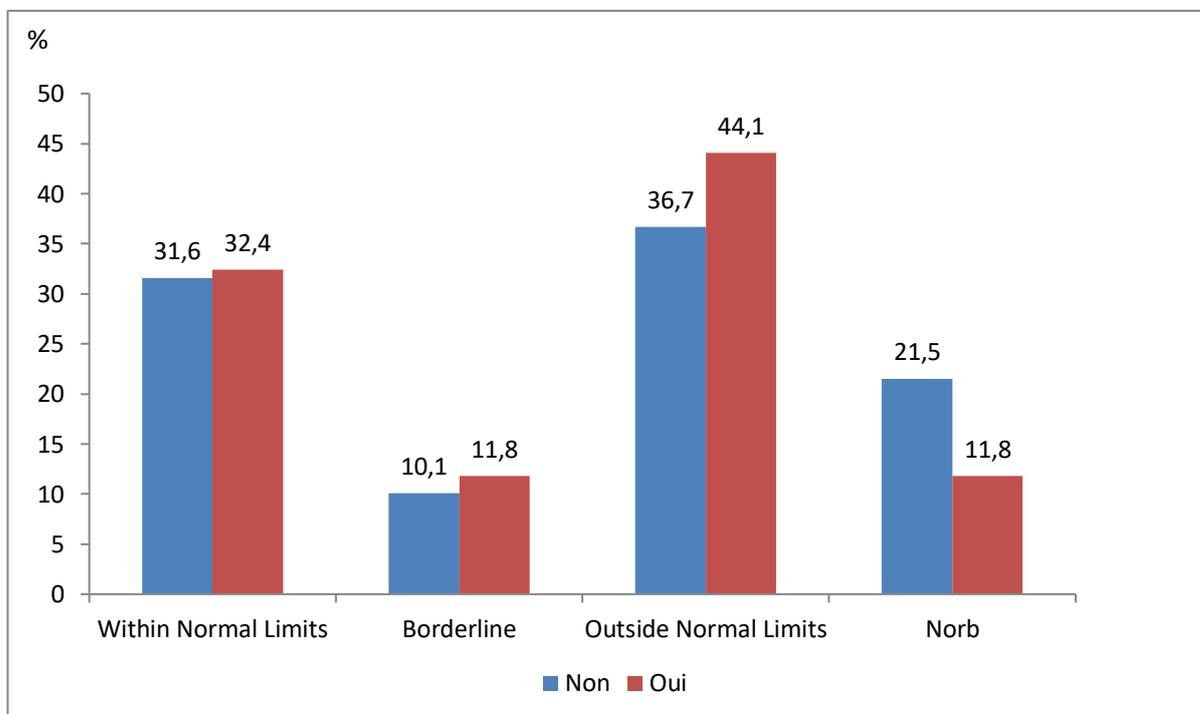


Figure 128 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions Gad

Corrélation Entre L'épaisseur RNFL De L'œil Gauche et les lésions GAD :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL de l'œil gauche et les lésions GAD
(**P=0.445**)

Tableau 88 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions Gad

OCT de l'œil gauche/RNFL	Lésions Gad				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	23	29,1	11	32,4	34
Borderline	13	16,5	7	20,6	20
Outside Normal Limits	26	32,9	13	38,2	39
NORB	17	21,5	3	8,8	20
Total	79	100	34	100	113

P=0.445

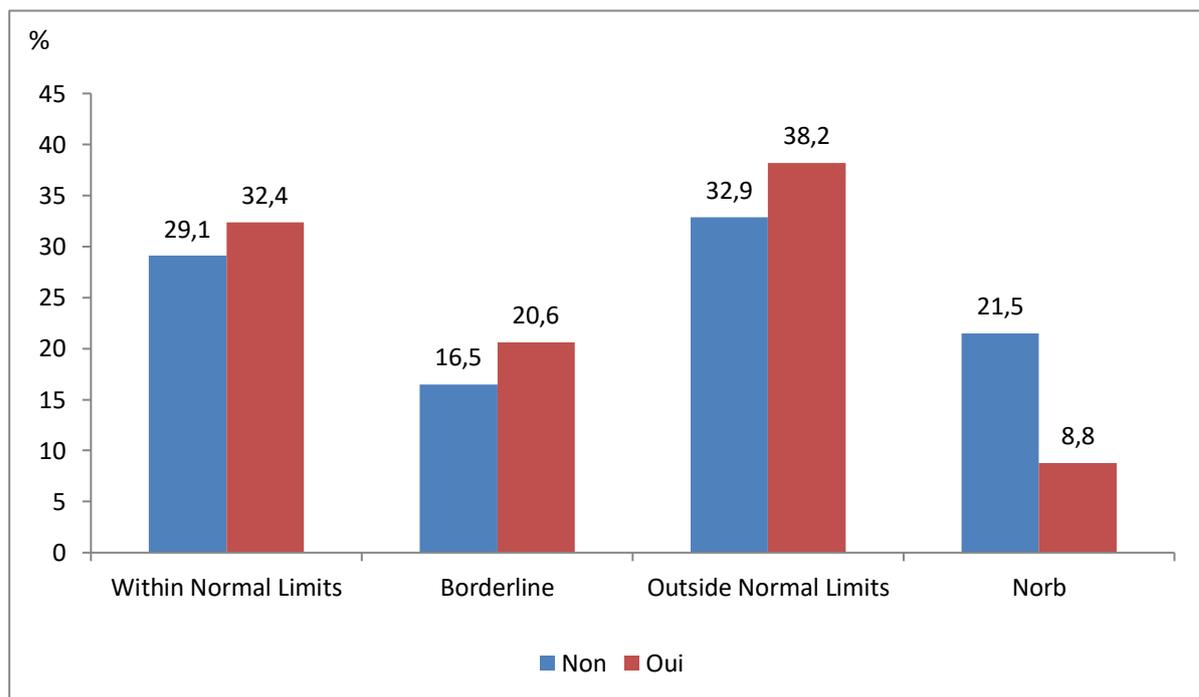


Figure 129 : OCT de l'œil gauche/RNFL Lésions Gad

16.12 Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et les lésions juxta corticales :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL de l'œil droit et les lésions juxta corticales (**P=0.299**)

Tableau 89 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions juxta corticales

OCT de l'œil droit/RNFL	Lésions juxta corticales				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	4	50,0	32	30,5	36
Borderline	0	0,0	12	11,4	12
Outside Normal Limits	4	50,0	40	38,1	44
NORB	0	0,0	21	20,0	21
Total	8	100	105	100	113

P=0.299

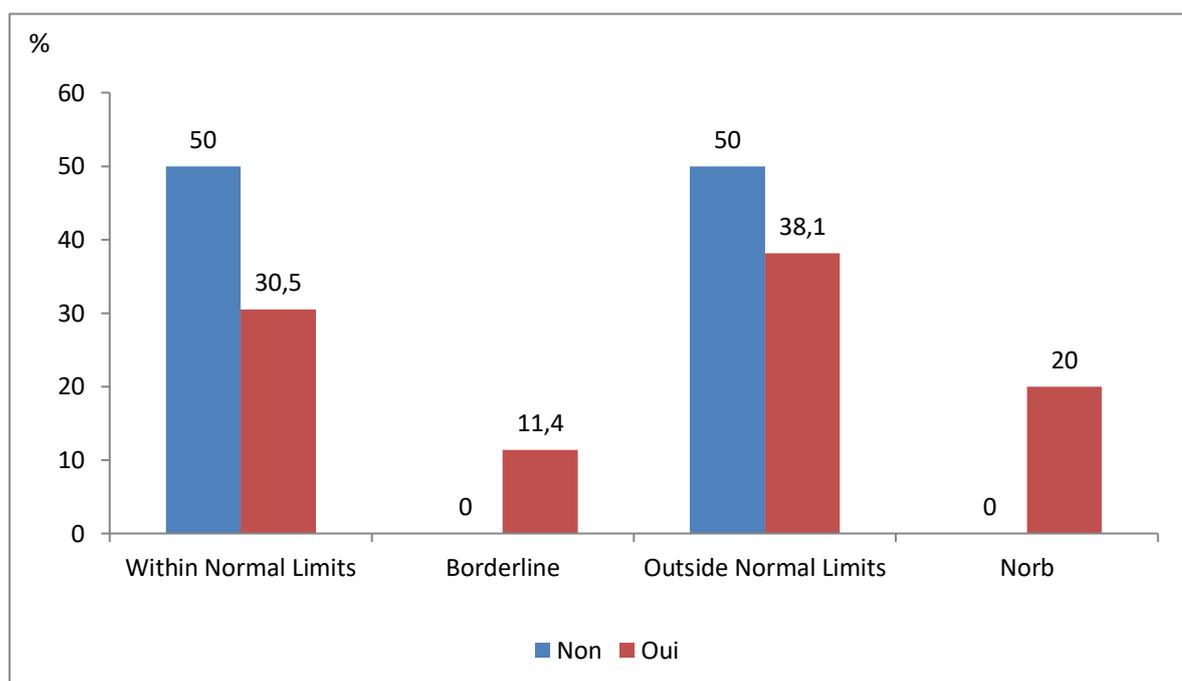


Figure 130 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions juxta corticales

Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil gauche et les lésions juxta corticales :

L'analyse des données de l'OCT de l'œil gauche (RNFL) objective la présence d'une corrélation statistiquement significative entre l'existence de lésions juxta-corticales et l'amincissement de la couche RNFL avec un $p = 0,010$.

Tableau 90 : OCT de l'œil gauche/RNFL Lésions juxta corticales

OCT de l'œil gauche/RNFL	Lésions juxta corticales				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	0	0,0	34	32,4	34
Borderline	1	12,5	19	18,1	20
Outside Normal Limits	7	87,5	32	30,5	39
NORB	0	0,0	20	19,0	20
Total	8	100	105	100	113

P=0.010

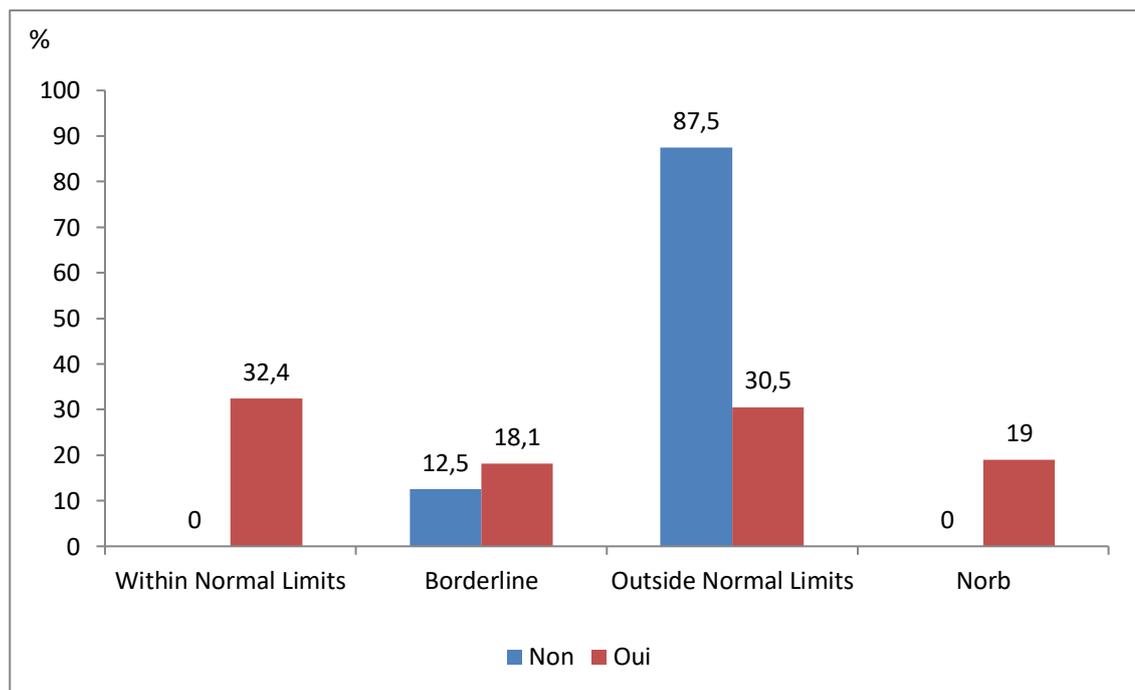


Figure 131 : OCT de l'œil gauche/RNFL Lésions juxta corticales

16.13 Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et les lésions péri -ventriculaires :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL des deux yeux et les lésions péri-ventriculaire.

Tableau 91 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions péri -ventriculaires

OCT de l'œil droit/RNFL	Lésions péri ventriculaires				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	3	75,0	33	30,3	36
Borderline	0	0,0	12	11,0	12
Outside Normal Limits	1	25,0	43	39,4	44
NORB	0	0,0	21	19,3	21
Total	4	100	109	100	113

P=0.279

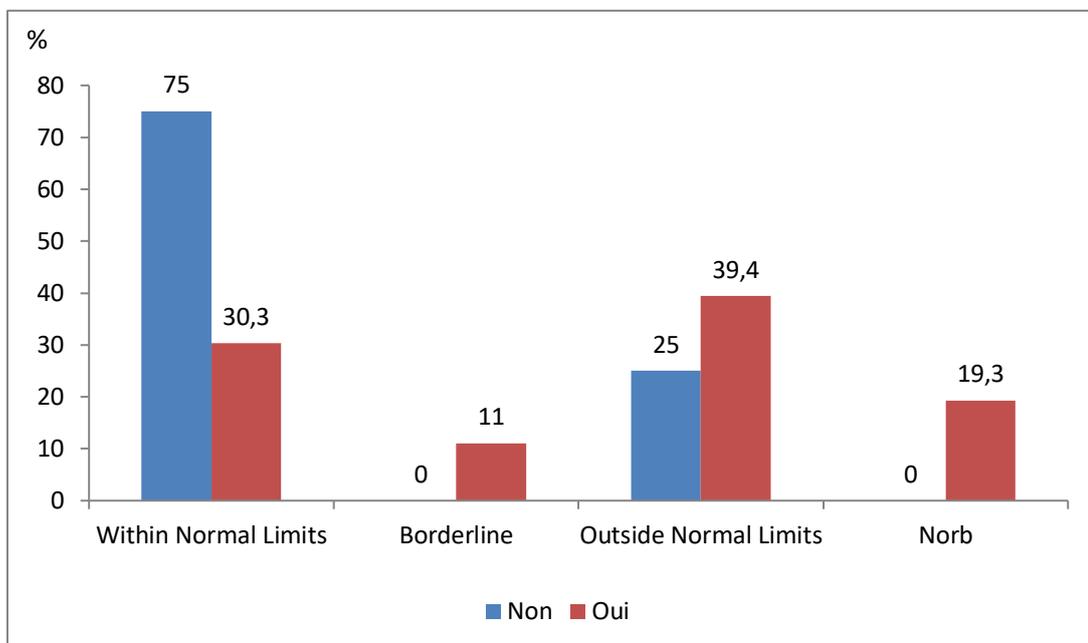


Figure 132 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions péri -ventriculaires

Tableau 92 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Lésions péri ventriculaires

OCT de l'œil gauche/RNFL	Lésions péri ventriculaires				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	1	25,0	33	30,3	34
Borderline	0	0,0	20	18,3	20
Outside Normal Limits	3	75,0	36	33,0	39
NORB	0	0,0	20	18,3	20
Total	4	100	109	100	113

P=0.324

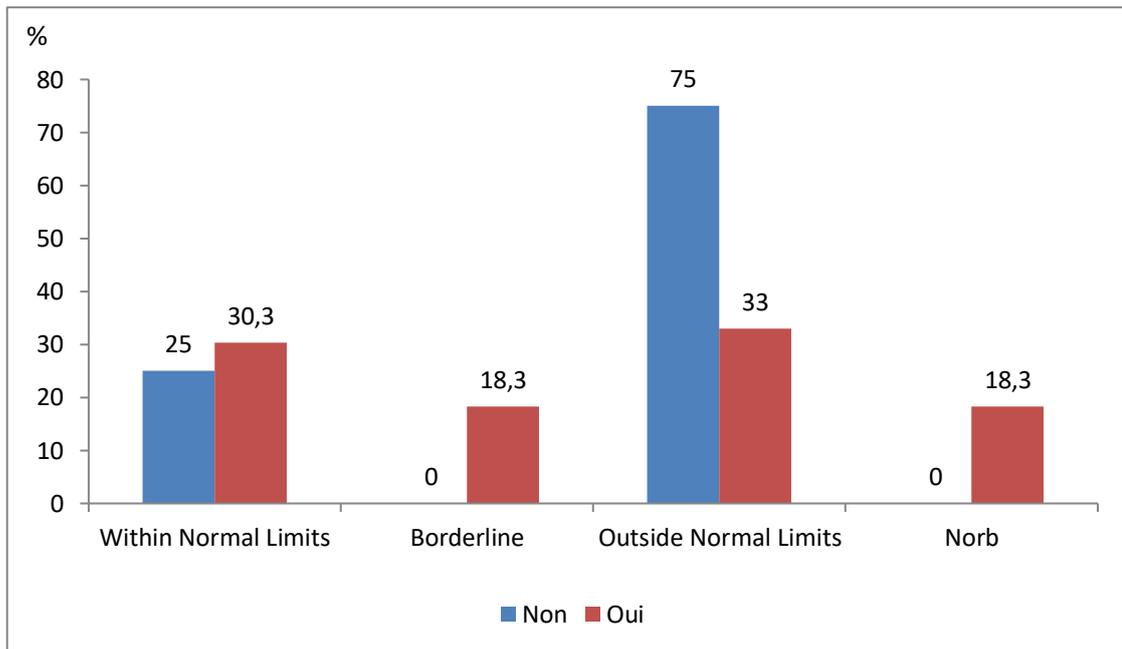


Figure 133 : OCT de l'œil gauche/RNFL /Lésions péri ventriculaires

16.14 Corrélation entre l'épaisseur RNFL des deux yeux et les lésions sous-tentorielles :

Aucune corrélation significative entre l'amincissement RNFL des deux yeux et les lésions sous-tentorielles.

Tableau 93 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions sous-tentorielles

OCT de l'œil droit/RNFL	Lésions sous-tentorielles				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	8	61,5	28	28,0	36
Borderline	1	7,7	11	11,0	12
Outside Normal Limits	2	15,4	42	42,0	44
NORB	2	15,4	19	19,0	21
Total	13	100	100	100	113

P=0.096

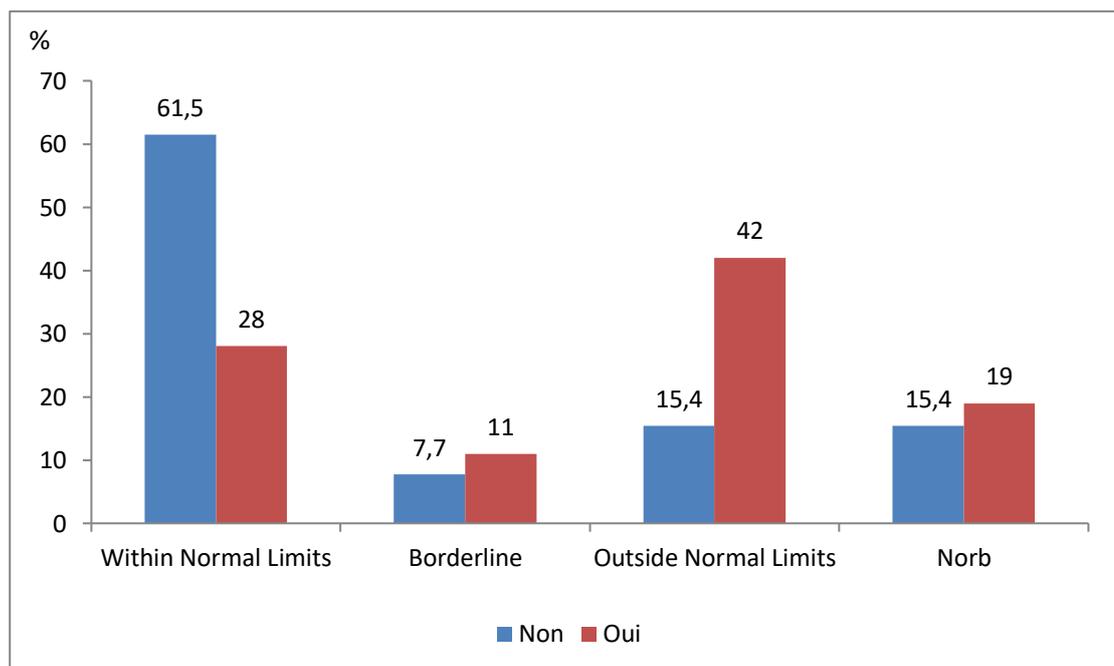


Figure 134 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions sous-tentorielles

Tableau 94 : OCT de l'œil gauche/RNFL/ Lésions sous-tentorielles

OCT de l'œil gauche/RNFL	Lésions sous-tentorielles				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	5	38,5	29	29,0	34
Borderline	3	23,1	17	17,0	20
Outside Normal Limits	2	15,4	37	37,0	39
NORB	3	23,1	17	17,0	20
Total	13	100	100	100	113

P=0.497

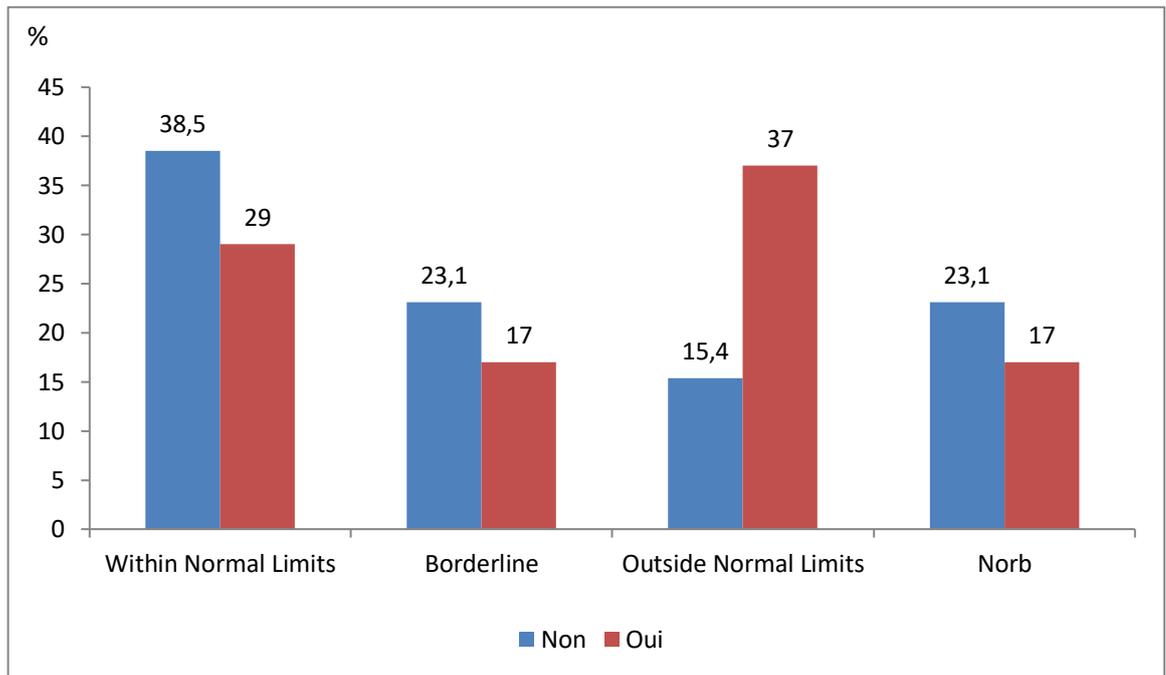


Figure 135 : OCT de l'œil gauche/RNFL/ Lésions sous-tentorielles

16.15 Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et lésions médullaires

L'analyse bivariée ne révèle pas de corrélation statistiquement significative (**P=0.492**)

Tableau 95 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions médullaires

OCT de l'œil droit/RNFL	Lésions médullaires				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	16	38,1	20	28,2	36
Borderline	3	7,1	9	12,7	12
Outside Normal Limits	14	33,3	30	42,3	44
NORB	9	21,4	12	16,9	21
Total	42	100	71	100	113

P=0.492

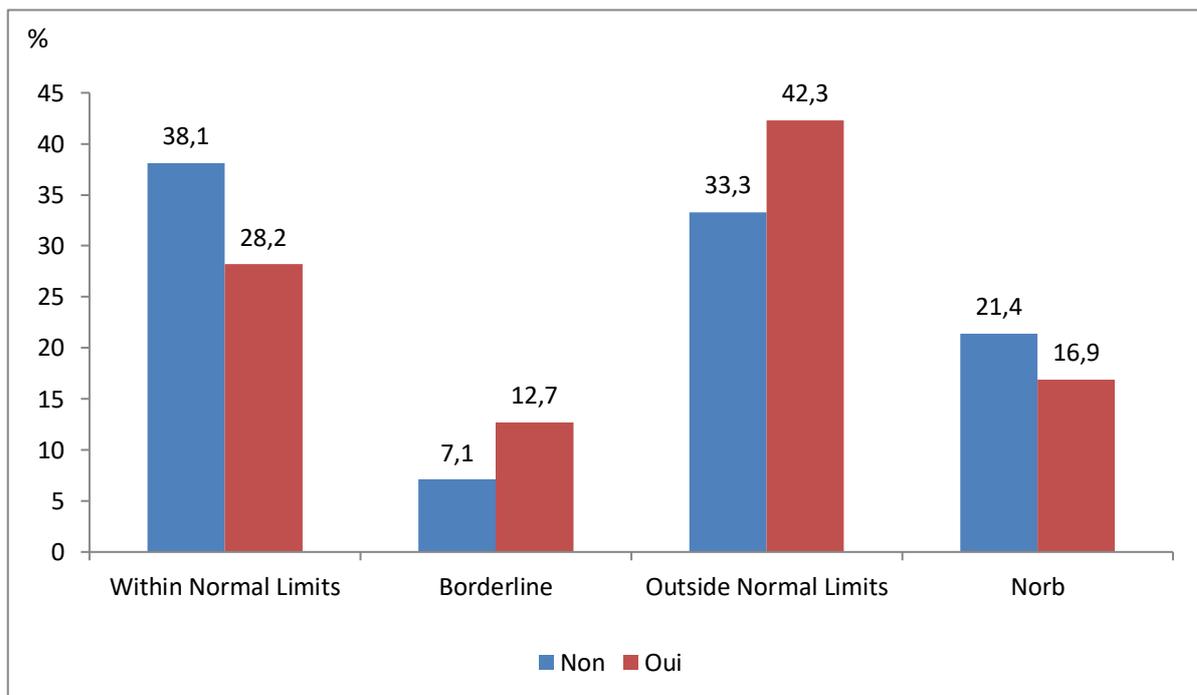


Figure 136 : OCT de l'œil droit/RNFL /Lésions médullaires

16.16 Corrélation Entre L'épaisseur RNFL De L'œil gauche et lésions médullaires

Une corrélation significative est retrouvée entre l'amincissement de la couche RNFL de l'œil gauche et la présence de lésion démyélinisante médullaire avec un test de Khi-2 : **10,62** et **p = 0.014**

Tableau 96 : OCT de l'œil gauche RNFL /Lésions médullaires

OCT de l'œil gauche/RNFL	Lésions médullaires				Total
	Non		Oui		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	14	33,3	20	28,2	34
Borderline	6	14,3	14	19,7	20
Outside Normal Limits	9	21,4	30	42,3	39
NORB	13	31,0	7	9,9	20
Total	42	100	71	100	113

P=0.014

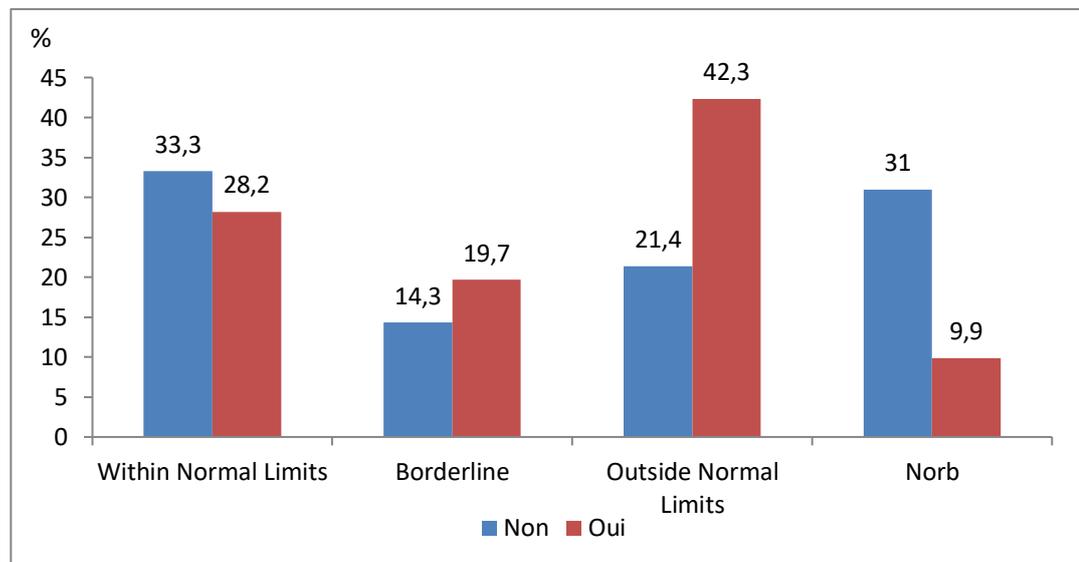


Figure 137 : OCT de l'œil gauche RNFL /Lésions médullaires

16.17 Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil droit et C2 CSA mesures médullaire :

Nous avons constaté qu'il y avait une relation nette entre la présence de l'amincissement de la couche RNFL de l'œil droit et l'atrophie médullaire évaluée par la mesure C2 CSA sur IRM. Le test Khi-2 : 16,99 et un P-value : 0.0093

Tableau 97 : OCT de l'œil droit/RNFL /C2 CSA Mesures Médullaire en mm2

OCT de l'œil droit/RNFL	C2_Mesures_Médullaire						Total
	40-59		60-80		80-120		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	0	0,0	7	14,9	29	46,0	36
Borderline	0	0,0	6	12,8	6	9,5	12
Outside Normal Limits	2	66,7	26	55,3	16	25,4	44
NORB	1	33,3	8	17,0	12	19,0	21
Total	3	100	47	100	63	100	113

P=0.009

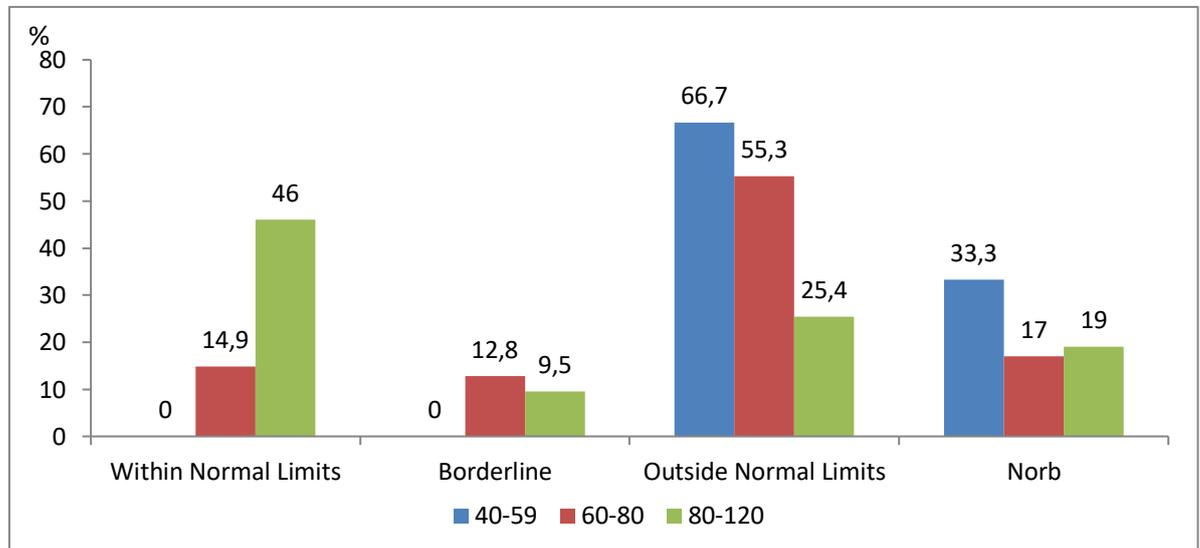


Figure 138 : OCT de l'œil droit/RNFL /C2 CSA Mesures Médullaire en mm2

Corrélation entre l'épaisseur RNFL de l'œil gauche et c2 CSA mesures médullaire :

Une relation nette est également constatée au niveau de l'œil gauche entre la présence de l'amincissement de la couche RNFL et l'atrophie médullaire évaluée par la mesure C2 CSA sur IRM. Le test Statistique de Khi-2 : 19,13 et un P-value : 0.0039.

Tableau 98 : OCT de l'œil gauche/RNFL /C2 CSA Mesures Médullaire

OCT de l'œil gauche/RNFL	C2_Mesures_Médullaire						Total
	40-59		60-80		80-120		
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage	
Within Normal Limits	1	33,3	9	19,1	24	38,1	34
Borderline	0	0,0	6	12,8	14	22,2	20
Outside Normal Limits	2	66,7	26	55,3	11	17,5	39
NORB	0	0,0	6	12,8	14	22,2	20
Total	3	100	47	100	63	100	113

P=0.004

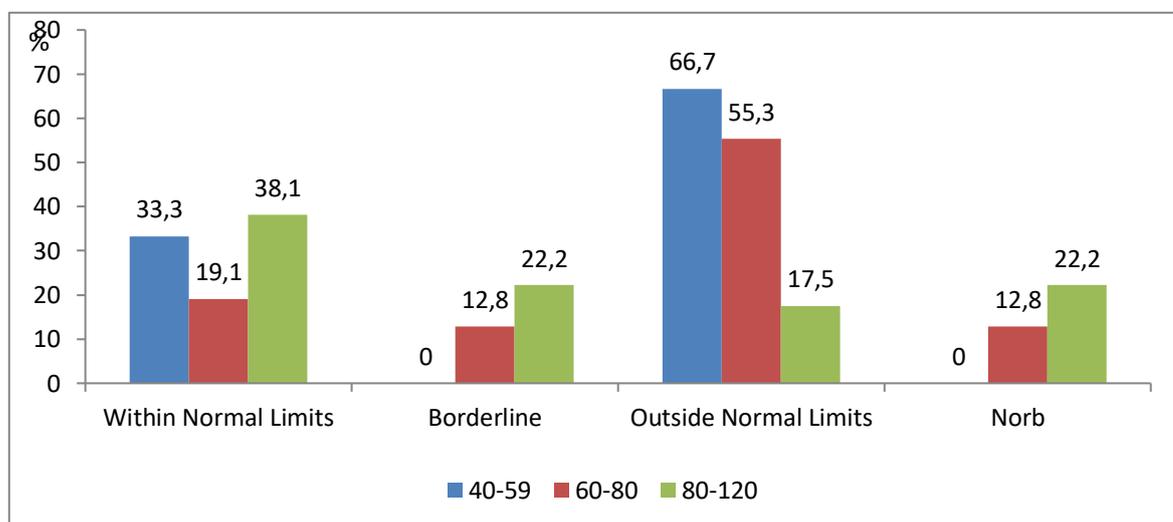


Figure 139 : OCT de l'œil gauche RNFL /C2 CSA Mesures Médullaire en mm2

17. DISCUSSIONS :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire dysimmunitaire chronique du système nerveux central (SNC) qui entraîne une neurodégénérescence progressive. L'évaluation des biomarqueurs permettant de suivre la progression de la maladie et de prédire le pronostic est essentiel.

L'OCT (tomographie par cohérence optique) rétinienne, qui permet de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL), s'est imposée comme un outil potentiellement pertinent pour l'évaluation de la dégénérescence axonale dans la SEP.

Cette étude vise à évaluer l'amincissement du RNFL de l'œil sans névrite optique comme biomarqueur de progression et de pronostic dans la SEP. Elle analyse également les différences d'épaisseur du RNFL selon les formes de la SEP, les secteurs rétiniens les plus touchés, ainsi que la corrélation entre l'amincissement du RNFL et le score EDSS, les lésions à l'IRM et l'atrophie médullaire.

17.1 Données socio-démographiques :

17.1.1 L'âge :

L'âge moyen (**37,65** ans) et la médiane (38 ans) montrent que la majorité des patients sont dans la tranche d'âge jeune à adulte moyen.

Les études menées en Afrique du Nord et au Moyen-Orient montrent souvent un âge moyen légèrement plus élevé (**35-40** ans), en raison d'un retard au diagnostic ou d'un accès plus tardif aux soins.

Les patients plus jeunes (20-40 ans) développent majoritairement la forme rémittente-récurrente, caractérisée par des poussées et des rémissions

Les patients ayant débuté une sclérose en plaques avant l'âge de 18 ans ont moins de risque que les autres malades de présenter une progression indépendante des poussées (PIRA)(120). [APF France handicap](#).

Notre résultat est cohérent avec la littérature, ce qui indique que la SEP est souvent diagnostiquée entre 20 et 40 ans, et cela correspond au pic de prévalence. Selon des études épidémiologiques(121) ([ex. Compston et Coles](#)), environ 70% des cas de SEP sont diagnostiqués avant 40 ans.

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été trouvée entre l'âge de début du déficit neurologique et l'amincissement du RNFL ($p = 0.912$ pour l'œil droit, $p = 0.261$ pour l'œil gauche). Les patients dont la maladie a commencé entre 30 et 50 ans semblent avoir une atteinte plus marquée du RNFL.

Les patients ayant un début précoce (<20 ans) ou tardif (>50 ans) semblent mieux préserver leur RNFL. L'âge en lui-même ne semble pas influencer directement l'amincissement du RNFL, mais la durée et la

sévérité de la maladie pourraient jouer un rôle plus important d'où la nécessité de réaliser des analyses multivariées plus poussées et une étude longitudinale plus prolongée.

17.1.2 Le sexe :

Les résultats montrent une légère prédominance des hommes (53,1 %) par rapport aux femmes (46,9 %). Cela pourrait être surprenant dans le cas de la sclérose en plaques, car selon la littérature scientifique, cette maladie est généralement plus fréquente chez les femmes.

Une telle distribution été en rapport avec une population spécifique des ayants droit à la prise en charge médicale dans une structure hospitalière militaire

Il est important de considérer que des facteurs contextuels peuvent influencer cette distribution, tels que l'accès aux soins, ou des caractéristiques propres à la population étudiée. Cette distribution reflète une réalité spécifique.

les hommes ont une légère tendance à avoir un RNFL plus épaisse que les femmes, mais les études suggèrent qu'ils pourraient présenter une atrophie plus rapide au fil du temps(79).

Aucune différence statistiquement significative entre l'épaisseur du RNFL chez les hommes et les femmes. Les valeurs **p** étant toutes supérieures à 0.05, il n'y a pas de preuve formelle d'une corrélation forte dans cet échantillon. On n'a pas pu réaliser une corrélation multivariée entre EDSS, sexe et épaisseur de la couche RNFL.

Cependant la majorité des études(121, 122) ([Balk et al.](#) ; [Petzold et al.](#)) ont trouvé une corrélation négative significative entre RNFL et EDSS, surtout lorsque l'atrophie de la couche RNFL est avancée.

Certaines études (123)([Ratchford et al.](#)) montrent que les hommes ont tendance à avoir une atrophie RNFL plus rapide et une progression EDSS plus sévère,

17.2 Antécédents familiaux de SEP :

Trois patients (2,7 %) rapportent un cas similaire dans leur famille. Cela signifie que la grande majorité des patients inclus dans l'étude n'ont pas d'antécédents familiaux identifiés de SEP.

[Sadovnick et al.](#) rapporte une fréquence de cas familiaux de 2-5%(parents du 1er degré) (124) alors que [Willis et al.](#) 2017 note une fréquence plus élevée de 25-30% chez les jumeaux identiques(125)

Les antécédents familiaux de SEP augmentent le risque de développer la maladie, mais la majorité des cas restent sporadiques. Notre cohorte a un taux d'antécédents familiaux légèrement plus bas que les moyennes rapportées dans la littérature (3-10%). Des études génétiques sont nécessaires pour mieux comprendre l'héritabilité et les interactions entre gènes et environnement.

17.3 L'origine géographique :

Une proportion importante de patients provient de régions urbaines ou semi-urbaines comme Alger, Constantine, Sétif, Skikda et Mila.

Certaines études sur la sclérose en plaques montrent une influence de l'exposition aux infections virales, aux carences en vitamine D (126)(due à un manque d'exposition au soleil) et à d'autres facteurs environnementaux. Ces éléments peuvent varier d'une région à une autre.

Les données ne montrent pas si ces cas sont proportionnels à la population totale des wilayas, ce qui pourrait biaiser l'interprétation

17.3 Antécédents médicaux :

Dans notre étude 53,1 % des participants n'ont pas d'antécédents médicaux (ATCDs), contre 46,9 % qui en ont :

17.3.1 Maladies cardio-vasculaires (HTA et diabète) :

4,4 % ont une hypertension artérielle (HTA), et 3,5 % sont atteints de diabète. Les maladies cardiovasculaires semblent relativement rares dans cette population, ce qui pourrait expliquer par l'âge moyen jeune chez nos patients. Une étude de [Marrie et al. \(127\)](#) a montré que les comorbidités cardiovasculaires sont plus fréquentes chez les patients atteints de SEP que dans la population générale. Une méta-analyse de [\(128\)](#) a montré que les patients atteints de SEP et de maladies cardiovasculaires avaient un déclin plus rapide de la fonction motrice. Cependant, toutes les études ne trouvent pas de lien direct avec l'EDSS, ce qui est cohérent avec les résultats de notre analyse.

17.3.2 Uvéite antérieure :

Dans notre étude 2,7 % des participants ont des antécédents d'uvéite antérieure. Interprétation : Ce taux est faible mais non négligeable, car des études montrent une association entre certaines maladies inflammatoires comme l'uvéite et la SEP. Dans l'étude de [Grisanti](#), l'uvéite est présente chez 0,4 à 1% des patients atteints de SEP, et sa présence peut être un marqueur d'une activité inflammatoire élevée dans la maladie(129).L'uvéite est souvent associée à une atteinte du nerf optique, notamment en cas de névrite optique rétrobulbaire, ce qui pourrait expliquer l'amincissement du RNFL observé ici.

17.3.3 Obésité dans l'enfance :

Seulement 4,4 % des participants ont déclaré avoir été obèses dans leur enfance. Ces chiffres suggèrent que l'obésité infantile n'est pas très courante parmi les patients atteints de SEP dans cette cohorte. $R=0.087$, $p=0.359$ donc pas de corrélation statistiquement significative. Plusieurs études ont montré que l'obésité dans l'enfance est un facteur de risque pour développer la sclérose en plaques (SEP), en particulier chez les femmes. Une étude de [Munger et al. \(130\)](#) a montré que les jeunes filles obèses avaient un risque multiplié par 2 à 3 de développer la SEP par rapport aux non-obèses. 'obésité est

associée à un état pro-inflammatoire chronique, avec une augmentation des cytokines inflammatoires (IL-6, TNF- α) qui pourraient influencer l'auto-immunité. La carence en vitamine D liée à l'obésité pourrait aussi augmenter le risque de SEP. Contrairement à son rôle dans le déclenchement de la maladie, l'impact de l'obésité infantile sur la progression de la SEP (EDSS) est moins clair. Certaines études suggèrent que l'obésité à l'âge adulte pourrait être associée à une progression plus rapide, mais aucune corrélation forte n'a été trouvée avec l'EDSS. Dans notre analyse, l'absence de corrélation significative avec EDSS est donc cohérente avec les résultats de la littérature.

17.4 Autres comorbidités :

Les principaux comorbidités constatés chez nos patients étaient l'asthme avec 8,8 % : l'hyperthyroïdie, arthrose, fibrome, glaucome, sinusite, avec une fréquence de 0,9 à 1,8. la majeure partie de notre patient n'avait pas de comorbidités chez 73,5 %. Le pourcentage élevé (73,5 %) de patients sans comorbidités pourrait refléter une population relativement saine, Une méta-analyse de [Marrie et al.](#) (131) a montré que les patients SEP ayant des comorbidités avaient un EDSS plus élevé et une progression plus rapide du handicap. Cependant, certaines études suggèrent que l'impact dépend du type de comorbidité. Par exemple Les maladies cardiovasculaires sont fortement associées à une progression plus rapide de la SEP. Les troubles psychiatriques (dépression) influencent surtout la qualité de vie et l'adhésion aux traitements. L'obésité et le diabète ont un impact inflammatoire qui pourrait aggraver la SEP.

17.4.1 Tabac :

Dans notre étude 25,7 % des participants sont des fumeurs, cependant nous n'avons pas trouvé une corrélation significative entre l'amincissement de la couche RNFL et le tabagisme ceci est probablement dû à la taille de notre échantillon. Cependant plusieurs études confirment que le tabagisme est significativement associé à une réduction de l'épaisseur du RNFL, suggérant un effet délétère du tabac sur le nerf optique. Une étude de [Rosso et al.](#) a trouvé une réduction plus rapide du RNFL chez les fumeurs, suggérant un effet neurotoxique du tabac sur la rétine (132). Le tabagisme est associé à une progression plus rapide du handicap dans plusieurs études, notamment celle de [Manouchehrinia et al.](#) qui a trouvé que les fumeurs ont un risque plus élevé de transition vers une forme progressive de SEP(133). Cependant, toutes les études ne trouvent pas une corrélation directe entre tabac et EDSS.

17.8 Données cliniques :

Ces tableaux montrent une grande diversité dans la symptomatologie de la sclérose en plaques. Les troubles moteurs (71,7%), les troubles sensitifs (60,2%) et l'ataxie (33,6%) se révèlent être les symptômes les plus fréquents, suivis par la NORB (36,3%) et les troubles vésico-sphinctériens (26,5%). D'autres symptômes comme les atteintes des paires crâniennes (27,4%) et les crises rares (<1%) témoignent de la variabilité de la maladie.

17.4.2 Troubles moteurs :

La fréquence élevée observée ici (71,7%) est alignée avec les données cliniques de la littérature, le déficit moteur et la spasticité sont parmi les premiers symptômes observés rapportés par l'étude de [Compston & Coles](#) (134). De même la spasticité était constatée chez 80 % des patients de l'étude de [Feys et al.](#) et était considéré comme une cause de l'invalidité (135).

17.4.3 Troubles sensitifs :

Dans notre étude 60,2%. Dans la littérature : Les troubles sensitifs, comme les paresthésies (fourmillements, engourdissements), sont également fréquents dans la SEP. Une revue de la littérature indique une prévalence entre 50% et 70% chez les patients atteints de SEP. [Olek et al.](#) ; les troubles sensitifs sont souvent les premiers signes de la SEP, notamment les paresthésies (fourmillements)(136).

17.4.4 Ataxie :

Dans notre étude (33,6%) Dans la littérature : L'ataxie (troubles de coordination) est fréquente dans les formes progressives de la SEP, en raison de la démyélinisation dans le cervelet ou les voies cérébelleuses. Elle est présente dans environ 30% à 40% des cas selon plusieurs études.

17.4.5 Névrite optique rétrobulbaire :

Dans notre étude, nous avons constaté que 36,3% de nos patients avaient une NORB. Dans la littérature elle est présente chez environ 20% à 40% des patients, selon des études cliniques., elle peut être le premier symptôme de la maladie chez certains patients. [Balcer et al.](#) : 50% des patients SEP présentent une névrite optique au cours de la maladie(137).

17.4.6 Troubles vésico-sphinctériens :

Ils étaient observés chez 26,5% de nos cas (incontinence, rétention urinaire), dans la littérature des études estiment leur prévalence entre 20% et 40%. Leurs prévalences augmentant avec la progression de la maladie. Dans l'étude de [Panicker et al.](#) , 60% des patients SEP ont des troubles urinaires, souvent liés à une atteinte de la moelle épinière(138).

La constipation et l'incontinence fécale sont sous-estimées dans la SEP(139).

17.4.7 Atteinte des paires crâniennes :

Dans notre étude (27,4%). Dans la littérature : Les atteintes des paires crâniennes, comme la diplopie (troubles oculomoteurs) ou la paralysie faciale, sont moins fréquentes mais bien documentées. Elles résultent de lésions dans le tronc cérébral. [Prosiegel et al.](#)) Les troubles de la déglutition secondaire à l'atteinte des nerfs crâniens sont corrélés à l'évolution du handicap (EDSS élevé)(140) .

17.4.8 Autres symptômes :

Les crises d'épilepsie ont été noté uniquement chez un seul patient (0,9%), de même pour le syndrome des jambes sans repos (0,9%). Dans la littérature : Les crises d'épilepsie sont rares dans la SEP, avec une

prévalence rapportée entre 2% et 5%. Le faible taux de 0,9% dans cette étude peut refléter un échantillon plus limité ou un stade spécifique de la maladie. Le syndrome des jambes sans repos est également moins fréquent mais a été rapporté comme une comorbidité possible dans environ 3% à 10% des cas. (141)

17.4.9 Discussion générale :

Les résultats de notre étude concordent globalement avec les données de la littérature : Les troubles moteurs et sensitifs apparaissent comme les manifestations les plus fréquentes. La NORB et l'ataxie sont également des symptômes majeurs mais secondaires. Les troubles vésico-sphinctériens et les atteintes des paires crâniennes restent significatifs, bien que moins fréquents. Les autres symptômes comme les crises et le syndrome des jambes sans repos sont rares.

17.5 Formes évolutives et échelle EDSS :

Dans notre étude la forme rémittente-récurrente (RRMS) est la plus retrouvée avec 72,6%, suivie de la forme secondairement progressive (SPMS) à 18,6%, et enfin la forme primaire progressive (PPMS) à 3,5%. Une méta-analyse [Lublin et al.](#) Montre que 85% des cas de SEP commencent par une forme rémittente-récurrente, et environ 60-70% évoluent vers la forme secondairement progressive après 15-20 ans. La prévalence de la forme primaire progressive est estimée entre 10-15% des patients SEP, ce qui est plus élevé que nos résultats (3,5%). L'hypothèse de suivi plus long pourrait augmenter la proportion des formes progressives dans notre cohorte(142)

17.5.1 Corrélation entre RNFL et Forme évolutive :

Nos résultats montrent que l'amincissement de la RNFL est plus marqué dans les formes progressives (SPMS et PPMS), ce qui est statistiquement significatif pour l'œil gauche ($p = 0.014$). Dans la forme RRMS, un RNFL préservé est observé chez **35,4%** des patients. Dans l'étude de [Petzold et al.](#) La réduction du RNFL est plus marquée dans les formes progressives, ce qui est similaire aux résultats de notre étude et confirmant ainsi que la neurodégénérescence est plus prononcée à ce stade.

17.5.2 Corrélation entre RNFL et EDSS :

Trouve une forte corrélation entre RNFL et EDSS pour l'œil gauche ($p < 10^{-6}$) et une corrélation significative pour l'œil droit ($p = 0.047$) est associée à une augmentation du handicap neurologique. Les résultats sont en accord avec les études de [Petzold et al. \(2010\)](#), qui rapporte une corrélation de (0.35), ainsi que celle de [Saidha et al. \(2011\)](#) (-0.34) ; également [Balk et al. \(2016\)](#) montre une corrélation similaire (-0.29), particulièrement chez les patients avec progression du handicap.

Cependant [Pietroboni et al. \(2020\)](#) et [Sepulcre et al. \(2007\)](#) rapportent une corrélation plus faible, ce qui pourrait être expliqué par la nature de leurs cohortes (exclusion des patients avec NORB).

[Abalo-Lojo et al. \(2014\)](#) ont trouvé une corrélation modérée entre EDSS et amincissement du RNFL ($r = -0.43$, $p = 0.003$).

Pour [Saidha et al. \(2012\)](#) Une atteinte du nerf optique est un marqueur précoce de la neurodégénérescence(143).

Dans l'étude [Behbehani et al.](#) Une épaisseur RNFL < 90 µm était considéré comme seuil critique pour une progression plus rapide du handicap.

Une autre preuve que l'amincissement de la couche RNFL est un marqueur de la progression en dehors d'une NORB était rapporté dans l'étude [Goncalves et al.](#)

L'atrophie du RNFL est significativement corrélée au score EDSS dans l'étude de [Balk et al. \(2015\)](#) , ce qui est cohérent avec votre analyse. Ces résultats suggèrent que l'OCT pourrait être un biomarqueur prédictif de la conversion de la SEP-RRMS vers une forme progressive. Ce constat était noté dans [ietroboni et al. 2020](#) : Suivi précoce de SEP RRMS (-0.28, p = 0.002).

[Sepulcre et al. 2007](#) : Analyse chez 302 patients sans NORB, corrélation plus faible (-0.27, p < 0.05).

Nos résultats renforcent l'idée que l'EDSS et la RNFL sont fortement corrélés, ce qui pourrait permettre d'anticiper l'évolution du handicap.

17.5.3 Conclusion et implications cliniques :

Notre étude confirme l'intérêt de l'OCT comme biomarqueur de progression du handicap dans la SEP, avec une forte corrélation entre l'amincissement de la couche RNFL et l'EDSS. Les résultats sont en accord avec plusieurs études antérieures, notamment celles de [Petzold et al. \(2010\)](#), [Balk et al. \(2016\)](#) et [Saidha et al. \(2011\)](#).

Toutefois, certaines particularités, comme l'asymétrie entre les yeux et l'absence de corrélation avec certaines lésions IRM, mériteraient d'être explorées davantage dans des études longitudinales. En pratique clinique, l'OCT pourrait être utilisé comme outil de suivi chez les patients SEP en complément de l'IRM et du score EDSS, notamment pour les formes progressives.

17.6 Données de l'IRM :

Notre étude rapporte les fréquences suivantes pour les lésions IRM : Lésions péri-ventriculaires (96,5 %), lésions juxta-corticales (92,9 %), lésions sous-tentorielles (88,5 %), les lésions médullaires (62,8 %) et les lésions prenant le gadolinium (Gad) (30,1 %).

Les études antérieures ([Filippi et al. ; Thompson et al.](#))(144, 145) ont montré que es lésions péri-ventriculaires sont parmi les plus fréquentes dans la sclérose en plaques (SEP), généralement autour de 90-95 %, ce qui est similaire à nos résultats.

Les lésions juxta-corticales sont aussi très courantes (90-95 %), en ligne avec notre étude.

Les lésions sous-tentorielles varient entre 75-90 % selon les cohortes, ce qui correspond à notre fréquence (88,5 %).

Les lésions médullaires sont plus variables selon les études, entre 50-70 %, en accord avec notre valeur de 62,8 %.

Les lésions prenant le gadolinium, indiquant une inflammation active, sont souvent rapportées entre 25-35 %, votre résultat de 30,1 % est donc cohérent.

Corrélation entre l'IRM et l'OCT :

Dans notre cohorte les lésions juxta-corticales sont significativement associées à une atteinte plus marquée du RNFL ($p = 0.010$). Les lésions sous-tentorielles et médullaires montrent une tendance à être associées à des atteintes plus importantes du RNFL, mais sans signification statistique forte ($p > 0.05$).

Plusieurs études, comme [Henderson et al.](#) (103) et [Fisher et al.](#) (146), ont montré que l'amincissement du RNFL est plus fortement corrélé aux lésions infra-tentorielles et du tronc cérébral. [Petzold et al.](#) (80) ont confirmé que les lésions juxta-corticales sont modérément corrélées avec l'amincissement du RNFL, probablement en raison de la connexion entre le cortex et les voies visuelles. [Klistorner et al.](#) (147) ont montré que les lésions médullaires sont plus corrélées avec la progression du handicap moteur qu'avec l'atteinte du RNFL ; [Zivadinov et al.](#) (148) ont trouvé une corrélation entre les lésions médullaires et une réduction de la substance grise corticale, ce qui pourrait affecter indirectement la vision.

La littérature montre que les lésions juxta-corticales sont souvent associées à une atteinte cognitive et motrice dans la sclérose en plaques (149) ([Bo et al.](#)). Toutefois, leur impact direct sur l'atteinte du RNFL n'est pas systématiquement décrit. Certaines études indiquent que les lésions infratentorielles et périventriculaires peuvent avoir un impact plus direct sur la dégénérescence du nerf optique (146) ([Fisher et al.](#)).

Des études en OCT ont montré une corrélation entre l'amincissement du RNFL et la charge lésionnelle cérébrale globale, en particulier dans les régions infra-tentorielles et du tronc cérébral (150) ([Henderson et al.](#)).

IRM médullaire C2 CSA :

Dans notre étude la valeur p-value 0.0093 est inférieure à 0.05, ce qui signifie qu'il existe une relation statistiquement significative entre l'amincissement de l'épaisseur de la couche RNFL l'OCT de l'œil droit et les mesures médullaires au niveau de C2. La moyenne de 83,77 mm² et la présence de valeurs aussi basses que 40 mm² confirment une atrophie médullaire chez de nombreux patients, une caractéristique commune dans les formes progressives de la maladie, ce qui peut représenter une

réduction modérée par rapport aux valeurs normales observées dans une population en bonne santé typiquement autour de 90-100 mm²(151).

Une étude qui mesure le volume de la moelle cervicale supérieure **MUCCA** (Mean Upper Cervical Cord Area), a développé une technique de mesure du volume de la moelle cervicale supérieure, appelée MUCCA, et a évalué sa corrélation avec le handicap clinique chez des patients atteints de SEP. Les résultats ont montré une corrélation significative entre la MUCCA, l'amincissement de l'épaisseur rétinienne et le score EDSS, suggérant que l'atrophie de la moelle cervicale est associée à une progression du handicap clinique. **Rusu, M.-A.** (148).

Une autre recherche a démontré que l'épaisseur de la RNFL, mesurée par OCT, est corrélée avec le ratio cerveau/crâne (BCR) et les sous-types de sclérose en plaques (SEP). Cette étude suggère que la diminution de l'épaisseur de la RNFL reflète une atteinte axonale rétinienne liée à des processus neurodégénératifs cérébraux. **Abalo-Lojo, J. M., C. C. Limeres, et al.** (2014)(131).

Notre étude est globalement en accord avec **la thèse de Rusu (2018)**(148), en confirmant que l'atrophie médullaire à C2 CSA est fortement corrélée à la progression de la SEP. Elle apporte cependant des résultats complémentaires sur la corrélation avec les lésions IRM cérébrales et cervicales, ce qui pourrait être un élément clé à approfondir.

L'étude de **Cagol et al.** (51) montre une corrélation significative entre CSA et EDSS ($p = 0.001$), confirmant que l'atrophie médullaire est un indicateur de l'handicap et la progression de la maladie. L'atrophie était plus rapide chez les patients avec PIRA (MD-APC : -1.39% , $p = 0.0008$). C2CSA médullaire plus basse chez les patients qui développeront un PIRA ($p = 0.003$).

Une autre étude de **Valošek, J. & Cohen-Adad, J.** (152) Revue des avancées dans l'imagerie quantitative de la moelle épinière, y compris l'utilisation du Spinal Cord Toolbox (SCT) pour mesurer la surface transversale médullaire ; confirme que SCT est un outil clé pour l'évaluation de l'atrophie médullaire et un biomarqueur clé dans la SEP.

Notre étude et celle de **Cagol et al.** (48) confirment que l'atrophie médullaire à C2-C3 est un biomarqueur clé dans la progression de la SEP. Cependant, notre étude pourrait être enrichie par une approche longitudinale et par l'intégration des PRL comme facteur pronostique.

Les études établissant une corrélation directe entre les mesures de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) obtenues par tomographie par cohérence optique (OCT) et l'atrophie médullaire au niveau C2 (surface de section transversale, CSA) sont limitées. Cependant, des recherches ont exploré séparément ces deux aspects dans le contexte de maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques (SEP).

17.7 Données de la ponction lombaire :

Notre résultat Les données concernant la synthèse intrathécale des bandes oligoclonales IgG indiquent que 95 patients (84,1%) ont un résultat positif ,9 patients (8,0%) ont un résultat négatif et 9 patients (8,0%) n'ont pas fait le test.

Cela montre que la majorité des patients testés présentent une production intrathécale d'IgG, caractéristique des maladies inflammatoires du système nerveux central (SNC), dont la sclérose en plaques (SEP).

La présence de bandes oligoclonales IgG en l'absence de ces mêmes bandes dans le sérum est considérée comme un critère diagnostique de la SEP selon les critères de McDonald.

Selon les données de la littérature ,[Freedman et al.](#)(153)rapportent que les bandes oligoclonales IgG sont présentes dans 85-95% des cas de SEP, ce qui est cohérent avec les 84,1% observés dans nos données alors que [Dobson & Giovannoni](#) indiquent que leurs absence diminue significativement la probabilité d'un diagnostic de SEP(154).

[Rovira et al.](#) (155) soulignent que l'association des bandes oligoclonales avec une atteinte clinique isolée (CIS) augmente la probabilité d'évolution vers une SEP définie.

Les bandes oligoclonales ont une valeur pronostique selon [Tintore et al.](#) la présence de ces bandes chez des patients avec un syndrome clinique isolé (CIS) est associée à un risque accru de conversion vers une SEP confirmée et [Rojas et al.](#) (156) montrent que des patients avec des bandes oligoclonales positives ont une progression plus rapide vers la forme récurrente-rémittente de la SEP.

L'étude de [Bandodkar et al.](#) (157) a identifié un panel de 13 biomarqueurs (métabolites du tryptophane-kynurénine et de l'oxyde nitrique) permettant de différencier les pathologies neuro-inflammatoires.

[Han et al.](#) (158)soulignent que certains métabolites inflammatoires pourraient être plus spécifiques à la SEP que les bandes oligoclonales IgG.

[Levrault, M.](#) (159)large étude de cohorte multicentrique ; Les chaînes légères libres kappa et leurs biomarqueurs sont efficaces pour le diagnostic de sclérose en plaques

[Delourme, A.](#) (60). Intérêts diagnostique et pronostique du calcul d'index de chaîne légère Kappa dans la sclérose en plaques

[Bourdilleau, A.](#) (160) Apport du dosage des chaînes légères libres kappa et lambda dans le diagnostic de la sclérose en plaques

17.8 Données de l'OCT :

17.8.1 Objectif principal :

De notre étude c'est d'évaluer l'intérêt de l'OCT rétinienne par la mesure de l'amincissement des couches RNFL de l'œil sans névrite optique comme un biomarqueur de progression et de pronostic dans la SEP.

17.8.2 Objectifs secondaires :

Comparer le changement de l'épaisseur de la couche RNFL entre les différentes formes (sous-groupes) de la SEP (rémittente-récurrente, primairement progressive, et secondairement progressive).

Mentionner les secteurs RNFL les plus touchés chez ces malades.

Comparer entre l'amincissement de l'épaisseur RNFL et le score EDSS.

17.8.3 Résultats de notre étude :

17.8.3.1 Atteinte de la couche RNFL

Notre étude a objectivé l'amincissement de la couche RNFL de l'œil droit chez 38,9 % des patients présentent un RNFL en dehors des limites normales et 34,5 % à gauche en dehors de toute névrite optique. Le secteur temporal inférieur et supérieur est significativement touché ($p < 0.01$).

Les études de [Petzold et al.](#) (80) ont montré qu'un RNFL pathologique est présent chez 30-50 % des patients SEP sans névrite optique, ce qui est cohérent avec nos résultats.

[Fisher et al.](#) (146) ont trouvé que l'amincissement moyen du RNFL est de 10 à 20 μm chez les patients SEP, reflétant une atteinte axonale.

[Gabilondo et al.](#) (161) ont démontré que les formes progressives ont un amincissement plus marqué du RNFL, similaire à notre étude où le RNFL est plus réduit dans les formes progressives.

17.8.3.2 Atteinte sectorielle rétinienne du RNFL :

Dans notre cohorte l'amincissement est plus marqué dans les secteurs temporaux ($p < 0.01$ pour plusieurs secteurs). Les secteurs nasaux sont mieux préservés (RNFL normal chez > 70 % des patients).

Dans l'étude de [Saidha et al.](#) (162) ont identifié le secteur temporal inférieur comme la région la plus touchée dans la SEP, ce qui correspond aux résultats de notre étude.

[Costello et al.](#) (163) ont rapporté que le secteur nasal est moins impacté, ce qui est aussi observé ici.

17.8.3.3 Corrélation entre l'atteinte de la couche RNFL et EDSS :

Notre étude montre une corrélation statistiquement significative ($p < 10^{-6}$) entre l'amincissement de la couche RNFL de l'œil gauche et l'augmentation du score EDSS ; pareil pour

Œil droit avec ($p = 0.047$).

Une étude a rapporté une corrélation significative entre l'épaisseur moyenne du RNFL et le score EDSS ($r = -0.43$, $p = 0.003$), indiquant qu'une réduction de l'épaisseur du RNFL est liée à une augmentation du handicap chez les patients atteints de SEP [Abalo-Lojo, J. M., C. C. Limeres, et al.](#) .(131)

Une autre recherche a observé une tendance à la diminution de l'épaisseur du RNFL avec l'augmentation du score EDSS ($p = 0.006$, $r = -0.268$), suggérant que l'amincissement du RNFL est associé à une progression du handicap dans la SEP [Behbehani, R., A. A. Al-Hassan, et al.](#) .(164)

Cependant, certaines études ont trouvé des corrélations faibles à modérées entre l'épaisseur du RNFL et le score EDSS, même chez les patients sans antécédents de névrite optique, ce qui suggère que la relation peut varier en fonction des caractéristiques de la population étudiée. [Goncalves, F. F., L. F. A. Lucatto, et al.](#) .(165)

17.8.3.4 Corrélation entre OCT et Formes Cliniques de la SEP :

Notre étude montre une atteinte plus marquée dans les formes progressives (SP et PP).

Différence statistiquement significative ($p = 0.014$ pour l'œil gauche).

Dans la littérature l'étude de [Petzold et al. \(2010\)](#) (77) confirment que les formes progressives ont une perte plus sévère du RNFL, ce qui est en accord avec notre étude.

[Gonçalves et al. \(2013\)](#) (166) ont trouvé une diminution plus rapide du RNFL chez les patients SEP progressifs.

17.8.3.5 Corrélation entre l'amincissement de la couche RNFL et les mesures IRM C2 CSA :

Notre étude a montré qu'il y avait une corrélation significative la valeur de Khi-2 (16.99) et P-value (0,0093), l'association entre les deux variables est statistiquement significative.

Chez les patients ayant une C2 CSA plus faible (40-59 mm²), 66,7% sont en dehors des limites normales pour le RNFL (Outside Normal Limits).

À l'inverse, chez les patients avec une C2 CSA plus élevée (80-120 mm²), une plus grande proportion 46% se situe Within Normal Limits (WNL).

On observe donc une corrélation entre l'atrophie de la moelle cervicale (réduction de C2 CSA) et l'amincissement de la couche RNFL à l'OCT. Plusieurs études ont mis en évidence des corrélations entre l'atrophie de la moelle épinière cervicale et la progression du handicap clinique chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) tels que l'étude française de [A Rusu](#) (148) qui a trouvé une

corrélation entre le RNFL , les lésions IRM médullaires et l'aggravation du score EDSS, soutenant l'idée que l'atteinte du nerf optique reflète la neurodégénérescence globale.

L'autre étude de [Valošek, J. and J. Cohen-Adad](#) (152) ont aussi rapporté une relation entre l'atrophie de la moelle cervicale et la progression de la maladie.

L'une de spécificité de notre étude c'est de faire une corrélation entre le biomarqueur OCT (épaisseur RNFL) et la surface de la moelle cervicale C2CSA. Cette analyse nous a permis de confirmer la présence d'une corrélation très significative entre l'atrophie médullaire, marqueur majeur de la progression et l'amincissement de la couche RNFL d'où l'intérêt de lancer des études plus élargit sur la sensibilité et la spécificité de ce biomarqueur dans la détection de la progression.

Tableau comparative entre notre étude et d'autres études

	Mon étude	Littérature
1. Formes évolutives de la SEP	72,6% forme rémittente-récurrente, 18,6% forme secondairement progressive.	Forme rémittente-récurrente prédominante, environ 85% des cas au début. 60-70% évoluent vers la forme progressive après 15-20 ans.
2. Sexe	Légère prédominance des hommes (53,1%), RNFL plus épais chez les hommes.	En général, la SEP est plus fréquente chez les femmes (environ 2,1).
3. Antécédents familiaux	Antécédents familiaux de SEP chez 2,7% des patients.	Les antécédents familiaux de SEP sont présents dans environ 3-10% des cas.
4. Âge moyen	Âge moyen de 37,65 ans.	Âge moyen généralement autour de 30-40 ans.
5. Âge de début de la maladie	SEP diagnostiquée souvent entre 20 et 40 ans.	La SEP est généralement diagnostiquée entre 20 et 40 ans.
6. Atteinte du RNFL	38,9% des patients ont un RNFL en dehors des limites normales.	Environ 30-50% des patients SEP ont un RNFL pathologique.
7. Corrélation RNFL et EDSS	Corrélation significative entre RNFL et EDSS, plus marquée pour ($p < 10^{-6}$).	Corrélation négative entre RNFL et EDSS, souvent plus marquée dans les formes progressives.
8. Tabagisme	25,7% des patients fument. Corrélation significative entre tabac et amincissement du RNFL.	Le tabagisme est un facteur de risque connu pour la progression de la SEP.
9. IRM	Les lésions péri-ventriculaires (96,5%) et juxta-corticales (92,9%) sont les plus fréquentes.	Les lésions péri-ventriculaires (90-95%) et juxta-corticales (90-95%) sont les plus courantes.
10. Bandes oligoclonales IgG	84,1% des patients ont des bandes oligoclonales IgG positives.	Les bandes oligoclonales IgG sont positives dans 85-95% des cas de SEP.
11. Atrophie Médullaire C2 CSA	Atrophie médullaire C2 CSA corrélée avec l'amaigrissement du RNFL ($p = 0.0093$).	Données non disponible

18. LIMITES DE L'ETUDE :

1. Design transversal non longitudinal

Cette étude étant de nature transversale, elle ne permet pas d'établir des relations causales ou d'observer l'évolution dynamique de l'amincissement du RNFL dans le temps. Une étude longitudinale est nécessaire pour mieux permis d'apprécier la progression individuelle de la neurodégénérescence rétinienne.

2. Taille de l'échantillon et représentativité

Bien que la cohorte soit relativement consistante (n=113), l'étude est monocentrique et hospitalière, ce qui limite la généralisation des résultats à l'ensemble de la population SEP. Certains sous-groupes (ex. : forme primaire progressive) sont sous-représentés.

3. Biais de sélection potentiels

Les patients inclus sont issus d'une structure hospitalière militaire, ce qui peut entraîner un biais de sélection vers des cas plus sévères ou mieux suivis. Ce biais peut affecter la distribution des formes cliniques et la mesure de la progression.

4. Mesures unilatérales non uniformisées

Les comparaisons entre les yeux gauche et droit sont rapportées séparément, sans standardisation bilatérale (œil dominant, œil contrôle), ce qui pourrait introduire une asymétrie d'analyse..

5. Limites de la technologie actuelle de l'OCT

L'OCT est sensible aux micromouvements, à la transparence des milieux oculaires, à l'opérateur, et peut être influencée par la fatigue du patient. De plus, l'interprétation des secteurs touchés peut varier selon les protocoles de segmentation.

6. Corrélation avec l'atrophie médullaire explorée de manière indirecte

La mesure C2 CSA est pertinente mais ne permet pas de saisir l'ensemble du processus dégénératif médullaire. Une IRM longitudinale multi-sites aurait apporté une confirmation anatomo-fonctionnelle plus robuste.

19. PERSPECTIVES

Perspectives pour l'évaluation de la tomographie par cohérence optique rétinienne (OCT) comme biomarqueur de progression et de pronostic dans la sclérose en plaques :

1. Détection précoce et suivi des formes prodromales :

- ✓ Explorer le rôle de l'OCT dans l'identification de patients présentant un syndrome radiologiquement isolé (RIS) avant l'apparition des symptômes cliniques.
- ✓ Étudier si l'OCT pourrait être intégré aux critères diagnostiques précoces de la SEP selon les critères 2024 EN intégrant les paramètres :
 - 1/densité vasculaire DV
 - 2/GCL
 - 3/RNFL
 - 4/FOCI points hyperréfectifs sur l'OCT et l'OCT-A(OCT angiographie)
- ✓ Intégration de nouvelles technologies d'imagerie : Évaluer le rôle de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage automatique pour affiner l'interprétation des résultats OCT. Comparer l'OCT avec d'autres biomarqueurs émergents tels que les neurofilaments à chaîne légère (NFL) dans le liquide cébrospinal ou les chaînes légères kappa.

2. Études multicentriques et élargissement des cohortes :

- ✓ Réaliser des études sur des populations plus larges et diversifiées pour mieux comprendre les différences selon les profils génétiques et environnementaux.
- ✓ Comparer les résultats obtenus avec d'autres centres spécialisés en neurologie pour valider la reproductibilité des conclusions.

3. Impact de la SEP sur d'autres structures rétinienne :

- ✓ Étudier l'atrophie d'autres couches rétinienne comme la couche des cellules ganglionnaires (GCL) et leur rôle potentiel dans la prédiction du handicap.
- ✓ Examiner l'effet de la sclérose en plaques sur la microvascularisation rétinienne via l'angiographie OCT.

4. Application clinique et standardisation des mesures OCT :

- ✓ Élaborer des recommandations standardisées pour l'utilisation de l'OCT en routine clinique pour le suivi des patients atteints de SEP.
- ✓ Développer des algorithmes cliniques intégrant les mesures OCT dans les décisions thérapeutiques.

5. Études translationnelles et perspectives thérapeutiques :

- ✓ Explorer comment les résultats OCT pourraient guider le développement de nouvelles thérapies neuroprotectrices ou remyélinisantes.
- ✓ Étudier l'impact des traitements de fond (DMT) sur les mesures OCT pour évaluer leur efficacité précoce.

6. Optimisation des techniques de mesure OCT :

Comparer les différentes modalités d'OCT (OCT spectral, OCT à domaine temporel, OCT à domaine Swept-Source) pour déterminer la plus fiable dans le suivi de la SEP.

Étudier l'effet des artefacts et des erreurs de segmentation sur les résultats et proposer des corrections standardisées.

7 Corrélations avec d'autres paramètres neurologiques et biologiques :

Étudier les liens entre l'amincissement du RNFL et la progression de l'atrophie cérébrale sur l'IRM.

Analyser les interactions entre l'état microvasculaire rétinien (via l'angiographie OCT) et les lésions cérébrales.

8. Influence des facteurs environnementaux et des comorbidités :

Étudier l'impact du tabagisme, de la vitamine D, du régime alimentaire ou de l'exposition aux infections virales sur les mesures OCT.

Analyser l'effet des comorbidités comme le diabète, l'hypertension ou les maladies auto-immunes associées.

9. Études sur les sous-types de SEP :

Comparer les résultats OCT entre les formes rémittente-récurrente (SEP-RR), progressive primaire (SEP-PP) et progressive secondaire (SEP-SP) et évaluer si des différences précoces dans les mesures OCT permettent de prédire une évolution vers une forme progressive.

10. Approfondissement des études longitudinales :

Étendre l'étude sur une période plus longue pour mieux analyser la progression des patients et la corrélation entre l'amincissement du RNFL et la détérioration neurologique.

Suivi des patients sous différents traitements pour comparer l'impact sur l'évolution des mesures OCT

11. Personnalisation des traitements grâce à l'OCT :

Identifier des profils de patients répondeurs ou non aux traitements de fond en fonction de l'évolution des mesures OCT.

Utiliser l'OCT pour ajuster les stratégies thérapeutiques, notamment en cas de progression silencieuse de la maladie.

12. Études pédiatriques et sur des populations spécifiques

Évaluer l'intérêt de l'OCT chez les enfants atteints de SEP pédiatrique.

Étudier les variations des paramètres OCT selon l'origine ethnique et les facteurs génétiques.

Propositions pour un modèle multivarié intégrant l'OCT et d'autres biomarqueurs pour la prédiction de la PIRA dans la SEP

Le concept de PIRA (**Progression Indépendante de l'Activité des Poussées**) dans la sclérose en plaques (SEP) met en évidence une progression du handicap neurologique qui n'est pas liée aux poussées inflammatoires classiques. L'objectif est de développer un **modèle prédictif multivarié intégrant l'OCT et d'autres biomarqueurs** pour améliorer la détection et la prévention de cette progression silencieuse.

1. Développement d'un modèle statistique avancé pour la prédiction de la PIRA :

Construire un **modèle multivarié de régression logistique** ou un **modèle d'apprentissage automatique** (Machine Learning) combinant plusieurs variables cliniques, biologiques et d'imagerie.

Utiliser des techniques de **réseaux de neurones profonds** ou de **forêts aléatoires** pour identifier les meilleures combinaisons de variables prédictives.

Mettre en place une validation croisée avec des bases de données multicentriques pour tester la robustesse du modèle.

2. Variables à intégrer dans le modèle :

a) Données cliniques et fonctionnelles

- ✓ **EDSS initial et progression** sur 1 à 3 ans.
- ✓ **Troubles cognitifs (SDMT)**
- ✓ **Historique des poussées**, type et fréquence.
- ✓ **Facteurs environnementaux** : tabagisme, vitamine D, comorbidités.

b) Paramètres OCT

RNFL global et sectoriel (temporal, inférieur, supérieur).

Épaisseur de la couche des cellules ganglionnaires (GCL) et de la rétine interne.

Analyse des points hyperréfléctifs détectés en OCT (corrélation avec l'inflammation et la neurodégénérescence).

Angiographie OCT : étude des vaisseaux rétiniens et leur corrélation avec la neurodégénérescence.

c) Données IRM

Volume cérébral total et atrophie des structures sous-corticales (thalamus, noyaux gris).

Charge lésionnelle T2 et T1 hypointense (trous noirs).

Présence de lésions médullaires et corticales.

Réduction du C2C3 CSA (surface de la moelle cervicale), qui est un indicateur de progression.

d) Biomarqueurs biologiques

Chaînes légères des neurofilaments (NfL) dans le sérum et le LCR, marqueur clé de la neurodégénérescence.

Chaînes légères kappa (Kappa FLC), récemment reconnues comme biomarqueurs de la SEP.

Protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) pour évaluer l'atteinte astrocytaire.

Bandes oligoclonales (BOC) dans le LCR, type **IGM** indicateur d'une inflammation chronique.

Marqueurs inflammatoires périphériques (IL-6, TNF- α , CXCL13).

3. Application clinique et intégration dans la prise en charge

Prise de décision thérapeutique personnalisée : Adapter les stratégies thérapeutiques précocement en fonction du risque de progression.

Surveillance des traitements : Vérifier si certains traitements modifient les biomarqueurs associés à la PIRA.

Intégration dans les essais cliniques : Standardiser l'utilisation de l'OCT et des biomarqueurs comme endpoint dans les études sur de nouvelles molécules neuroprotectrices.

4. Perspectives à long terme

Développement d'une IA clinique capable d'interpréter automatiquement les résultats OCT et de prédire le risque de progression de la SEP.

Création d'un registre national multicentrique incluant des mesures OCT, IRM et biologiques pour affiner les algorithmes de prédiction.

Études pharmacogénomiques pour identifier des signatures génétiques associées à la progression indépendante des poussées.

20. CONCLUSION :

La sclérose en plaques (SEP) représente un défi clinique majeur, en raison de sa progression souvent silencieuse et de ses conséquences neurologiques durables. Dans ce contexte, l'identification précoce des formes de SEP et la détection des signes de progression avant l'apparition de symptômes cliniques sont essentielles pour adapter la stratégie thérapeutique et prévenir des séquelles irréversibles.

L'utilisation de la tomographie par cohérence optique (OCT) a émergé ces dernières années comme un outil potentiel dans l'évaluation de la progression de la SEP. Les mesures de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL) ont montré une corrélation significative avec la progression du handicap neurologique, notamment chez les patients présentant des formes progressives de la maladie. L'OCT permet de détecter des anomalies rétiniennes subtiles, même en l'absence de névrite optique, et pourrait jouer un rôle crucial dans le suivi des formes prodromales et dans la détection des signes précoces de neurodégénérescence.

Les données collectées dans cette étude suggèrent que l'OCT, particulièrement par l'analyse de l'amincissement du RNFL est peut-être un biomarqueur fiable pour évaluer la progression de la dégénérescence neuroaxonale et prédire la progression de la maladie. Notre étude révèle certaines particularités concernant les caractéristiques de cet amincissement de la couche RNFL avec une prédilection sur l'œil droit et particulièrement le secteur temporal.

L'analyse bivariée de nos résultats révèle la présence d'une corrélation significative entre la diminution de l'épaisseur RNFL et la forme progressive ainsi que la présence de lésions juxta corticales et l'atrophie médullaire évaluée par C2 CSA sur la séquence IRM **Axial T2 Echo** de gradient en coupe axiale.

En combinant ces données avec d'autres nouveaux paramètres de l'angiographie -OCT, cliniques, radiologiques à l'IRM et biologiques, comme les neurofilaments sériques, l'OCT pourrait devenir un élément fondamental dans les modèles multivariés prédictifs de la progression indépendante de l'activité des poussées (PIRA), permettant d'ajuster plus précisément les décisions thérapeutiques personnalisées. Ainsi, la proposition de l'intégration de l'OCT dans les critères diagnostiques de la SEP pourrait transformer la gestion de la maladie, en permettant une détection plus précoce des formes silencieuses et offrirait une avenue prometteuse pour prévenir la progression définitive du handicap chez les patients atteints de SEP.

Schéma récapitulatif des résultats de l'étude

Démographie

113 patients : âge moyen 37,65 ans (15-69 ans), 53,1% hommes, 46,9% femmes

Formes cliniques de SEP

72,5% SEP rémittente-récurrente, 18,6% secondairement progressive, 3,5% primaire progressive, 4,4% CIS, 0,9% RIS

Corrélation avec EDSS

55% des patients avec EDSS ≥ 3 présentent une atteinte sévère RNFL contre 30,1% pour EDSS < 3 (p=0,053)

Secteur rétinien le plus touché

Le secteur temporal inférieur est le plus touché, confirmant la littérature sur la neurodégénérescence

Corrélation avec atrophie médullaire

66,7% des patients avec une atrophie médullaire marquée (40-59 mm²) ont une atteinte RNFL sévère (p=0,009)

Corrélation avec âge

Corrélation négative forte entre âge et épaisseur RNFL (p < 0,001)

Signes cliniques initiaux

71,7% troubles moteurs, 60,2% troubles sensitifs, 33,6% ataxie, 26,5% TVS, 18,6% NORB

Corrélation avec troubles moteurs

38,9% des patients avec troubles moteurs ont une atteinte RNFL sévère contre 25% sans troubles moteurs

Corrélation avec OCT

L'OCT est un bon biomarqueur pour suivre la progression de la SEP même sans NORB, 38,9% atteinte sévère RNFL

Tableau 99 : Synthèse des résultats de l'OCT

	Within Normal Limits		Borderline		Outside Normal Limits		NORB		P
	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	Nbr	%	
OCT de l'oeil droit/RNFL	36	31,9	12	10,6	44	38,9	21	18,6	0.138
OCT de l'oeil gauche/RNFL	34	30,1	20	17,7	39	34,5	20	17,7	0.602
OCT de l'oeil droit/Secteur Temporal supérieur	69	61,1	7	6,2	16	14,2	21	18,6	0.00001
OCT de l'oeil gauche/Secteur Temporal supérieur	66	58,4	12	10,6	15	13,3	20	17,7	0.00005
OCT de l'oeil droit/Secteur Temporal	59	52,2	11	9,5	22	19,5	21	18,6	0.001
OCT de l'oeil gauche/Secteur Temporal	54	47,8	18	15,9	21	18,6	20	17,7	0.01
OCT de l'oeil droit/Secteur Temporal Inférieur	56	49,6	14	12,4	22	19,5	21	18,6	0.004
OCT de l'oeil gauche/Secteur Temporal inférieur	53	46,9	18	15,9	23	20,4	19	16,8	0.01
OCT de l'oeil droit/Secteur Nasal Supérieur	83	73,5	7	6,2	2	1,8	21	18,6	Non Applicable
OCT de l'oeil gauche/Secteur Nasal supérieur	87	77,0	5	4,4	1	0,9	20	17,7	Non Applicable
OCT de l'oeil droit/Secteur Nasal	82	72,6	5	4,4	5	4,4	21	18,6	<10 ⁻⁶
OCT de l'oeil gauche/Secteur Nasal	76	67,3	12	10,6	5	4,4	20	17,7	0.000002
OCT de l'oeil droit/Secteur Nasal Inférieur	83	73,5	7	6,2	2	1,8	21	18,6	Non Applicable
OCT de l'oeil gauche/Secteur Nasal inférieur	86	76,1	4	3,5	3	2,7	20	17,7	<10 ⁻⁶
OCT de l'oeil droit/Secteur G	61	54,0	12	10,6	19	16,8	21	18,6	0.00003
OCT de l'oeil gauche/Secteur G	61	54,0	15	13,3	17	15,0	20	17,7	0.0009

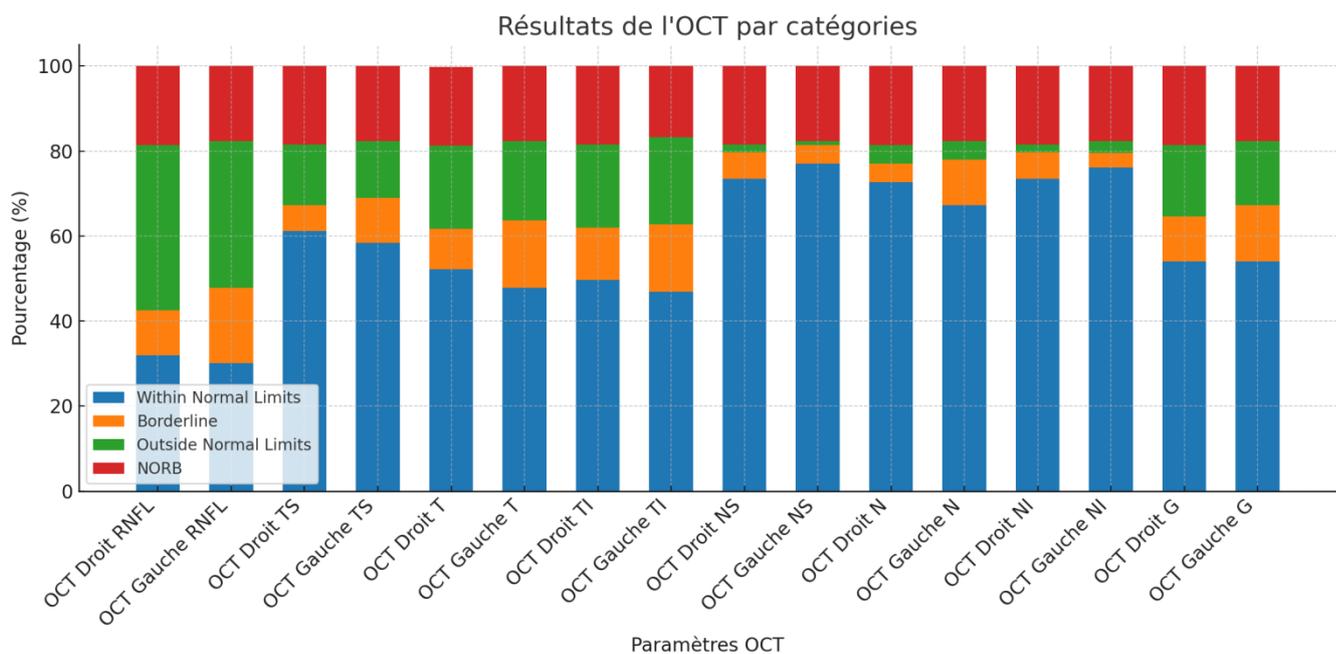


Figure 140 : Résultats OCT par catégories

Tableau 100 : Secteurs RNFL les plus touchés

Secteur RNFL	Droit ONL (%)	Gauche ONL (%)
Global	16.8	15.0
Temporal (TS)	41.2	1.3
Temporal (T)	19.5	18.6
Temporal inférieur (TI)	19.5	20.4
Nasal supérieur (NS)	1.8	09
Nasal (N)	4.4	4.4
Nasal inférieur (N)	1.8	2.7

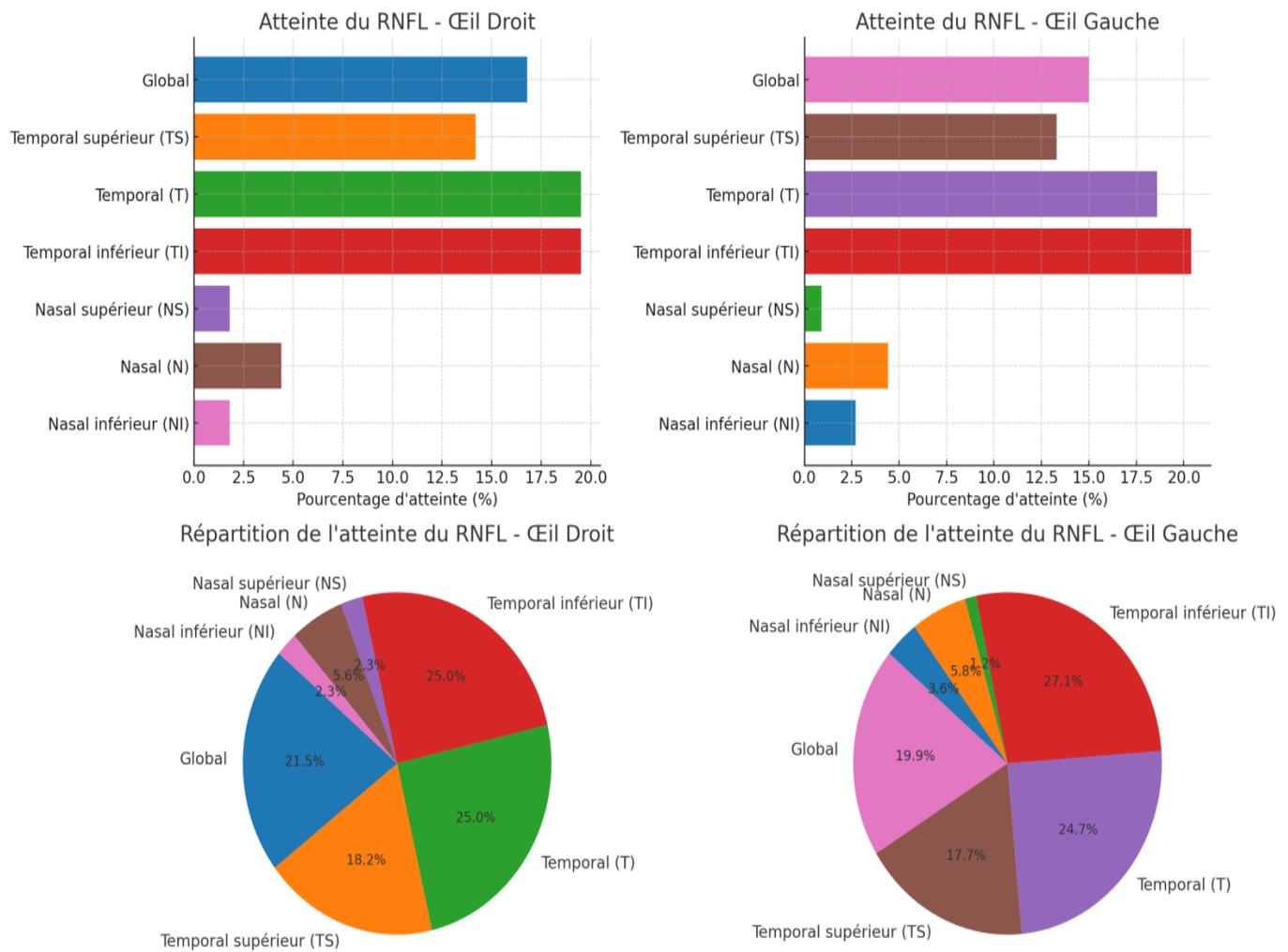
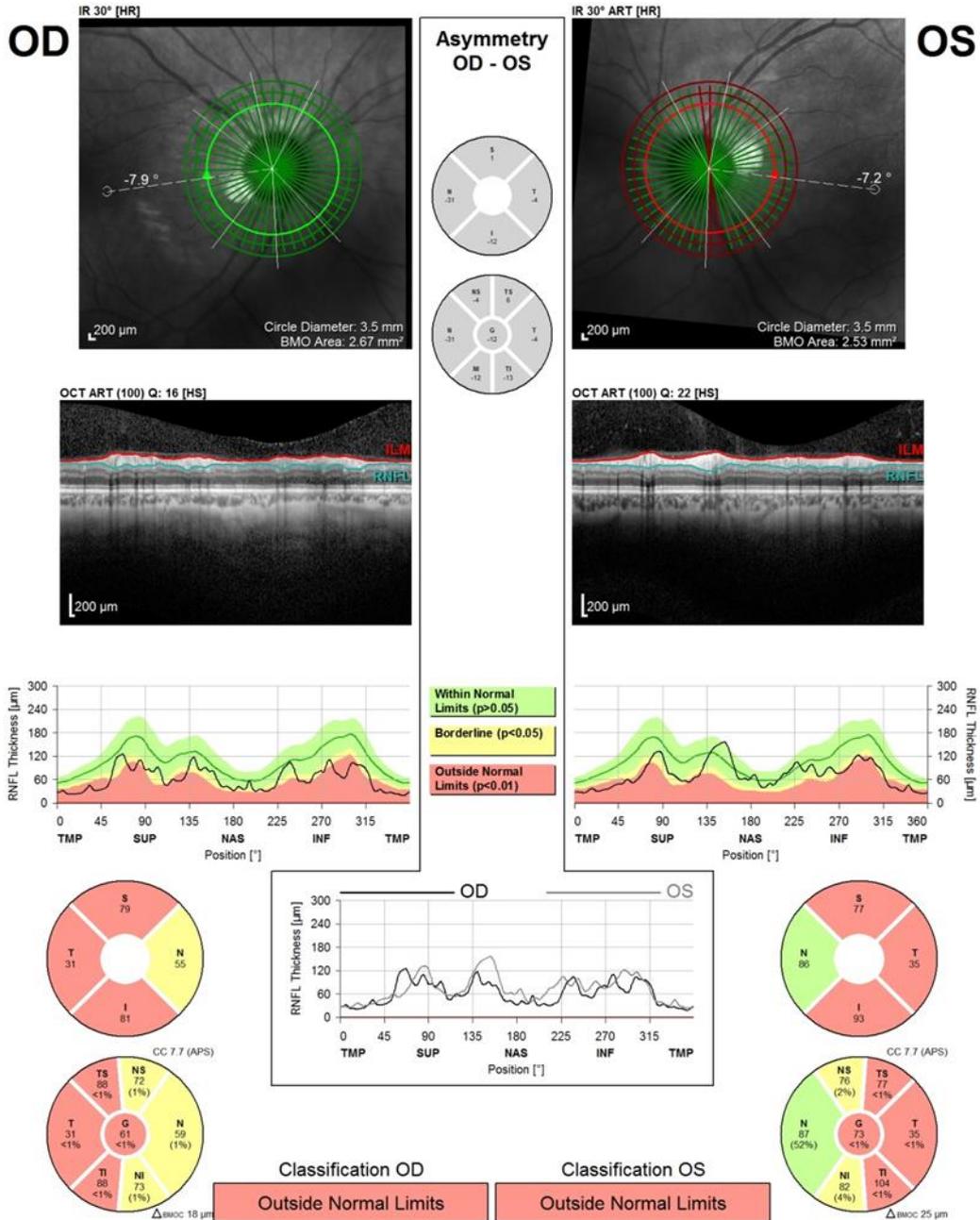


Figure 141 : Secteurs RNFL les plus touchés (+secteur TI)

Patient:
Patient ID:
Diagnosis: ---

DOB: 01/oct./1982
Exam.: 10/sept./2023
Comment: ---

Sex: M



Notes:

Date: 22/02/2024

Signature:

Figure 142: Exemple d'OCT chez un de nos patient atteint de SEP à l'hôpital militaire universitaire régional de Constantine

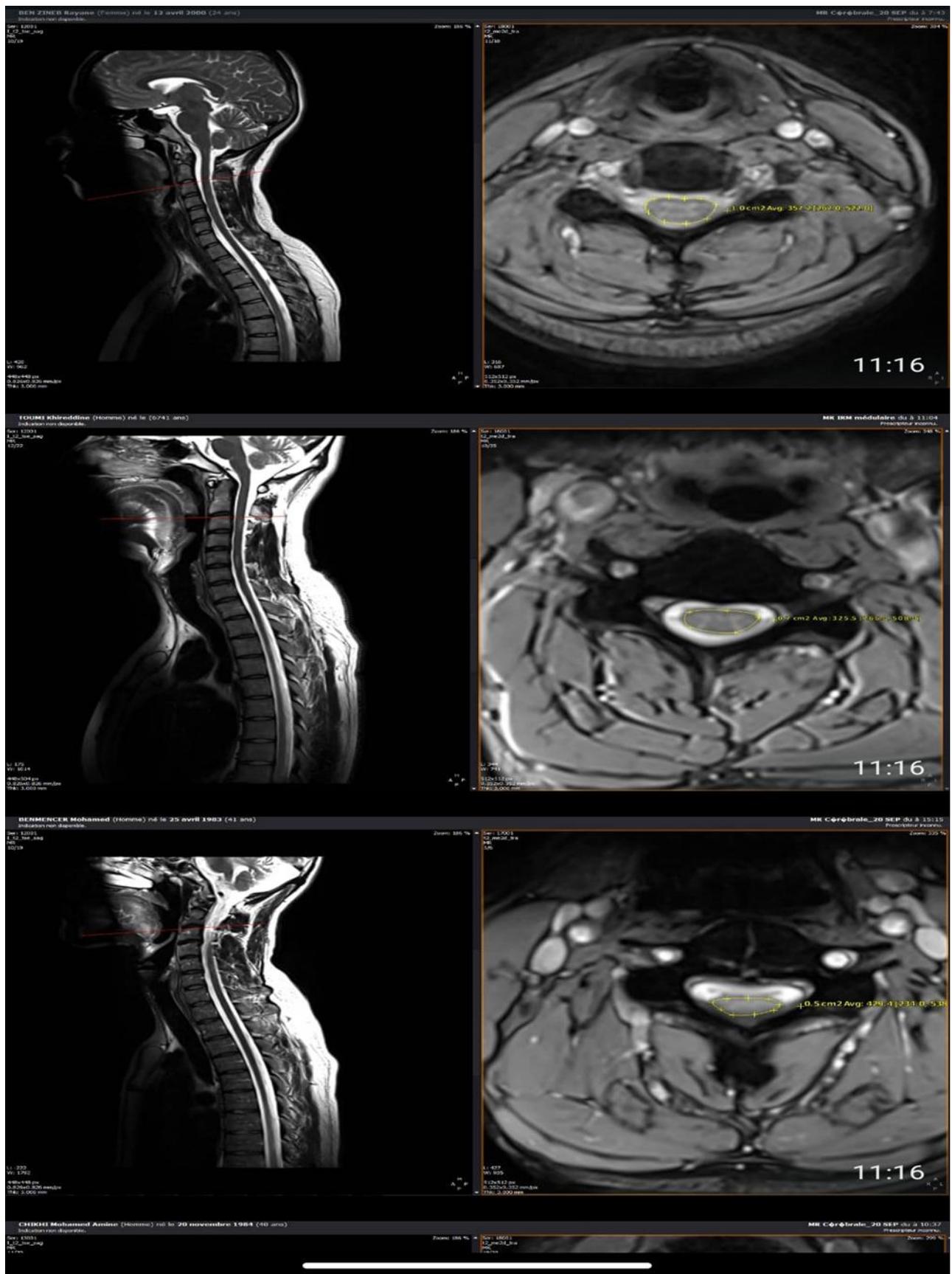


Figure 143: Mesures de la surface medullaire au niveau C2 par C2CSA SUR sequence axiale T2 echo de gradient chez trois patients de notre cohorte realisees à l'hopital militaire de Constantine

ABSTRACT

RESUME

TITRE : L'INTERET DE L'OCT RETINIENNE COMME BIOMARQUEUR DE PROGRESSION ET DE PRONOSTIC DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire de cause dysimmunitaire avec composante neurodégénérative chronique du système nerveux central. Elle entraîne une destruction progressive de la myéline et des axones, affectant ainsi les fonctions motrices et sensorielles des patients. L'identification de biomarqueurs fiables permettant de suivre la progression de la maladie et de prédire le pronostic est essentiel pour une prise en charge optimale. L'Optical Cohérence Tomography (OCT) permet de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL), offrant ainsi une approche non invasive pour évaluer les dommages neuronaux.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'intérêt de l'OCT rétinienne par la mesure de l'amincissement des couches RNFL de l'œil sans névrite optique comme biomarqueur de progression et de pronostic dans la SEP.

Les objectifs secondaires étaient de Comparer l'évolution de l'épaisseur de la couche RNFL entre les différentes formes de SEP (rémittente-récidivante, primaire progressive et secondairement progressive). Identifier les secteurs rétiens de la couche RNFL les plus touchés chez nos patients.

Analyser la corrélation entre l'amincissement de la RNFL et le score EDSS, indicateur du handicap.

Matériels et Méthodes

C'est une étude transversale réalisée au niveau de l'hôpital militaire universitaire de Constantine

Résultats

L'étude a été réalisée sur un échantillon de 113 patients atteints de SEP, recrutés dans un centre spécialisé en neurologie. Avec un âge moyen de 37,65 ans. Et un sexe ratio H/F de 1, 13.les formes RR de SEP étaient la plus fréquente avec 72,6% suivi de forme SEP SP 18,6% SEP PP de 3,5%.

L'épaisseur moyenne du RNFL était de 93,49 μm pour l'œil droit et 89,52 μm pour l'œil gauche.

L'amincissement de la couche RNFL été plus marqué au niveau du secteur temporal inferieur de l'œil gauche. Une corrélation significative entre l'amincissement du RNFL et le score EDSS a été trouvée ($p <$

10^{-6} pour l'œil gauche et $p = 0.047$ pour l'œil droit). Les patients avec un EDSS ≥ 3 avaient une réduction plus importante du RNFL

L'amincissement du RNFL était plus marqué dans les formes progressives (secondairement et primaire progressive) que dans la forme rémittente-récidivante ($p = 0.014$ pour l'œil gauche).

Une épaisseur RNFL en dehors des limites normales était constatée chez 67,5% des patients avec EDSS supérieur à 3.

Une atteinte plus importante du RNFL a été observée chez les patients ayant des lésions juxta-corticales ($p = 0.010$).

L'atrophie médullaire a été analysée sur la base des mesures C2 CSA avec des patients répartis en trois groupes : 40-59 mm² : 3 patients (2,7%) 60-80 mm² : 47 patients (41,6%) 80-120 mm² : 63 patients (55,7%).

Une corrélation statistiquement significative ($p=0.009$) entre la neurodégénérescence rétinienne et l'atrophie médullaire évaluée par la technique C2 CSA était objectivée.

Nos résultats concordent avec les données de plusieurs études qui ont montré que l'amincissement du RNFL est associé à une progression de la SEP, notamment [Petzold et al. \(2010\)](#) et [Balk et al. \(2015\)](#).

Conclusion : l'amincissement de la couche RNFL mesuré par l'OCT semble être un biomarqueur fiable pour l'évaluation de la progression chez les patients atteints de SEP ; une évaluation plus approfondie de cette technique dans l'évaluation pronostique de la SEP est recommandée afin de l'utiliser dans la prise de décisions thérapeutiques.

MOTS-CLES : SCLEROSE EN PLAQUES, OCT RETINIENNE, RNFL, C2C3CSA, BIOMARQUEUR, PROGRESSION, EDSS.

TITLE : THE INTEREST OF RETINAL OCT AS A BIOMARKER FOR PROGRESSION AND PROGNOSIS IN MULTIPLE SCLEROSIS

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of autoimmune origin with a chronic neurodegenerative component affecting the central nervous system. It leads to progressive destruction of myelin and axons, impacting the motor and sensory functions of patients. Identifying reliable biomarkers to track the progression of the disease and predict prognosis is essential for optimal care. Optical Coherence Tomography (OCT) allows for the measurement of the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, providing a non-invasive approach to assess neuronal damage.

Objectives

The primary objective of this study is to evaluate the usefulness of retinal OCT by measuring the thinning of the RNFL layers in eyes without optic neuritis as a biomarker for progression and prognosis in MS.

Secondary objectives were to :

- Compare the evolution of RNFL thickness between different forms of MS (relapsing-remitting, primary progressive, and secondary progressive).
- Identify the most affected RNFL retinal sectors in our patients.
- Analyze the correlation between RNFL thinning and the EDSS score, an indicator of disability.

Materials and Methods

This is a cross-sectional study conducted at the Military University Hospital in Constantine.

Results

The study was conducted on a sample of 113 patients diagnosed with MS, recruited from a specialized neurology center, with a mean age of 37.65 years. The sex ratio (male/female) was 1.13. Relapsing-remitting MS (RRMS) was the most common form, accounting for 72.6%, followed by secondary progressive MS (SPMS) at 18.6% and primary progressive MS (PPMS) at 3.5%.

The average RNFL thickness was 93.49 μm for the right eye and 89.52 μm for the left eye.

RNFL thinning was more pronounced in the inferior temporal sector of the left eye. A significant correlation was found between RNFL thinning and the EDSS score ($p < 10^{-6}$ for the left eye and $p = 0.047$ for the right eye). Patients with an EDSS ≥ 3 had a more significant reduction in RNFL.

RNFL thinning was more pronounced in progressive forms (secondary progressive and primary progressive) than in relapsing-remitting MS ($p = 0.014$ for the left eye).

An RNFL thickness outside the normal range was observed in 67.5% of patients with an EDSS greater than 3.

A more significant RNFL damage was observed in patients with juxtacortical lesions ($p = 0.010$).

Medullary atrophy was analyzed using C2 CSA measurements, with patients distributed into three groups: 40-59 mm^2 : 3 patients (2.7%), 60-80 mm^2 : 47 patients (41.6%), 80-120 mm^2 : 63 patients (55.7%).

A statistically significant correlation ($p = 0.009$) between retinal neurodegeneration and medullary atrophy, as measured by C2 CSA, was observed.

Our results are consistent with several studies that have shown that RNFL thinning is associated with MS progression, including Petzold et al. (2010) and Balk et al. (2015).

Conclusion

RNFL thinning measured by OCT appears to be a reliable biomarker for evaluating progression in patients with MS. A more thorough evaluation of this technique in MS prognosis assessment is recommended to utilize it in therapeutic decision-making.

KEYWORDS: MULTIPLE SCLEROSIS, RETINAL OCT, RNFL, C2C3CSA, BIOMARKER, PROGRESSION, EDSS

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)	
<i>Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology 1983; 33: 1444-1452</i>	
SCORE	CRITERES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1); ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante: 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère: un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée; garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

Tableau II. Critères de McDonald 2017 pour la forme rémittente-récurrente de SEP.

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS

Encadré 1

Critères de McDonald 2017 démontrant la DIS en IRM pour la forme rémittente-récurrente de SEP. Les lésions symptomatiques contribuent au compte des lésions au même titre que les lésions asymptomatiques

La dissémination dans l'espace peut être démontrée par l'implication d'au moins 2 des 4 régions du SNC suivantes :

- ≥ 1 lésion périventriculaire
- ≥ 1 lésion corticale ou juxtacorticale
- ≥ 1 lésion sous-tentorielle
- ≥ 1 lésion médullaire

Encadré 3

Critères de McDonald 2017 pour la forme progressive d'emblée de SEP. Les lésions symptomatiques contribuent au compte des lésions au même titre que les lésions asymptomatiques

Le diagnostic peut être porté chez les patients présentant :

- une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement)

ET

Au moins 2 des 3 critères suivants :

- DIS cérébrale, démontrée par ≥ 1 lésion T2 dans ≥ 1 région caractéristique (périventriculaire, corticale/juxtacorticale, sous-tentorielle)
- DIS médullaire, démontrée par ≥ 2 lésions T2 médullaires
- LCS positif démontré par la présence de ≥ 2 bandes oligoclonales surnuméraires

➤ Fiche de malade pour recueil des données

Nom : _____ **Etude statistique Sclérose en plaque**
Prénom : _____
Numéro de téléphone : _____

1) Age et DATE DE NAISSANCE : _____

2) Sexe : M F

3) cas similaire : non oui

4) origine géographique : _____

5) ATCD médicaux : non oui si oui lesquels : obésité dans l'enfance, Tabac, HTA, Diabète,

6) âge de début du déficit neurologique : <20 20-30 30-40 40-50 >50

7) Symptomatologie du 1^{er} événement :
 Moteur NORB Ataxie sensitif trbl vésico-sphinctériens
 Atteinte des paires crâniennes autres. POUR NORB D/G

8) EDSS avant trt :

9) IRM cérébro-médullaire
-T1 : nbr de lésions gado+ nbr de lésions gado-
-lésions en T2 FLAIR : Juxta-corticale Péri ventriculaire
 Sous-tentorielle Médullaire autres

10) IRM Médullaire C2-C3 CSA (mm²) :

11) LCR (Synthèse intra thécale) : oui non

12) Acuité Visuelle : œil droit œil gauche

13) PEV : Altérés normaux

14) OCT : droite : RNFL GCL SECTEUR / gauche : RLNF GCL SECTEUR

15) Forme : Rémittente récurrente Secondairement progressive Progressive primaire

16) Traitement entamé :
 Rebif Avonex bétaferon
 Tysabri Gylénia imurel
 Endoxan

17) nbr Poussées : 0 1 2 3 4 5 6 >6

18) EDSS après TRT :

17 Bibliographie

1. Brochet B, de Sèze J, Lebrun-Frenay C, Zéphir H. La sclérose en plaques-Clinique et thérapeutique: Elsevier Health Sciences; 2017.
2. Garcia T, Tourbah A, Setrouk É, Ducasse A, Arndt C. Tomographie par cohérence optique (OCT) en neuro-ophtalmologie. *Journal français d'ophtalmologie*. 2012;35(6):454-66.
3. Labauge P. Les formes atypiques de sclérose en plaques et formes frontières. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2022;206(6):735-40.
4. Vermersch P. Sclérose en plaques: prévalence de la neurodégénérescence. *Pratique Neurologique-FMC*. 2015;6(2):160-3.
5. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye*. 2018;32(5):884-8.
6. García-Martín E, Pueyo V, Martín J, Almarcegui C, Ara JR, Dolz I, et al. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *European journal of ophthalmology*. 2010;20(1):167-73.
7. Varpompiti K, Chow G, Foster M, Kodali S, Prados F, Yiannakas MC, et al. Associations between cortical lesions, optic nerve damage, and disability at the onset of multiple sclerosis: insights into neurodegenerative processes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2024;83:105413.
8. Mirmosayyeb O, Panah MY, Mokary Y, Ghaffary EM, Ghoshouni H, Zivadinov R, et al. Optical coherence tomography (OCT) measurements and disability in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2023:120847.
9. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816-21.
10. Gouider R, Mrabet S, Sidhom Y, Kacem I, Lubetzki C, Papeix C. Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins: rôle des facteurs environnementaux et génétiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2020;204(4):421-7.
11. Hecham N, Tazir M. Les comorbidités non psychiatriques associées à la sclérose en plaques: à propos d'une cohorte algérienne. *Revue Neurologique*. 2023;179:S154.
12. Hussein L, Geladaris A, Weber MS. Toward identifying key mechanisms of progression in multiple sclerosis. *Trends in Neurosciences*. 2024.
13. Sharrad D, Chugh P, Slee M, Bacchi S. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review☆. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;78:104899.
14. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scalfari A, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *The Lancet Regional Health—Europe*. 2024;44.
15. Amato MP, De Stefano N, Inglese M, Morena E, Ristori G, Salvetti M, et al. Secondary prevention in radiologically isolated syndromes and prodromal stages of multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:787160.
16. Tison F, Paccalin M, Erraud J, Couratier P. Les maladies neurodégénératives et maladies apparentées en pratique: Elsevier Health Sciences; 2022.
17. Zierfuss B, Laroche C, Prat A. Blood–brain barrier dysfunction in multiple sclerosis: Causes, consequences, and potential effects of therapies. *The Lancet Neurology*. 2024;23(1):95-109.
18. Charlotte S. Epstein-Barr Virus: lien avec la sclérose en plaque et pistes thérapeutiques: Université de Strasbourg; 2023.
19. Landes-Chateau C. Identification et caractérisation de marqueurs prédictifs d'inflammation et de neurodégénérescence chez les personnes présentant un syndrome radiologique isolé: Université Côte d'Azur; 2024.
20. Damotte V. Génétique de la sclérose en plaques: héritabilité manquante et charge génétique: Université Pierre et Marie Curie-Paris VI; 2013.
21. Michel L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2018;174(6):372-7.
22. Poorolajal J, Bahrami M, Karami M, Hooshmand E. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of public health*. 2017;39(2):312-20.
23. Tardieu M, Mikaeloff Y. La sclérose en plaques de l'enfant: facteurs environnementaux pouvant influencer son risque de survenue. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2008;192(3):507-10.
24. Kwiatkowski A. Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique-FMC*. 2019;10(2):118-25.

25. Lebrun-Fréney C. Phases présymptomatique et prodromale de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique-FMC*. 2024.
26. Outteryck O, Lopes R, Drumez É, Labreuche J, Lannoy J, Hadhoum N, et al. Optical coherence tomography for detection of asymptomatic optic nerve lesions in clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2020;95(6):e733-e44.
27. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Azevedo CJ, Makhani N, Pelletier D, et al. Radiologically isolated syndrome. *The Lancet Neurology*. 2023;22(11):1075-86.
28. Lakri N, Koubci Y, Abbas S, Ishak Z, Slimani N, Bouzenada H. Facteurs IRM prédictifs d'évolution du syndrome clinique isolé vers la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*. 2023;179:S172-S3.
29. Passali M, Galea I, Knudsen MH, Lau LC, Cramer SP, Frederiksen JL. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain in acute optic neuritis and its predictive ability of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2024;271(9):6127-35.
30. Brownlee WJ, Vidal-Jordana A, Shatila M, Strijbis E, Schoof L, Killestein J, et al. Towards a unified set of diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2025;97(3):571-82.
31. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023;146(8):3431-43.
32. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269-85.
33. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;73(23):1996-2002.
34. Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1994;36(S1):S6-S11.
35. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017;88(2):137-45.
36. Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL, Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta neuropathologica*. 2012;123:627-38.
37. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017;140(3):527-46.
38. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022;145(9):3147-61.
39. Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008;31(1):247-69.
40. Shaw G. Tolebrutinib Is First Drug to Delay Disability Onset in Non-relapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology Today*. 2024;24(22):25-8.
41. Ky MN. Pathogénicité des lymphocytes T CD4 dérivés de l'intestin dans la sclérose en plaques: Université de Bordeaux; 2021.
42. Costa J, Macaron G, Abou Khaled KJ. Biomarkers in Multiple Sclerosis: an update. *Biomarkers in Neuropsychiatry*. 2023:100075.
43. Jeromin A, Bowser R. Biomarkers in neurodegenerative diseases. *Neurodegenerative diseases: pathology, mechanisms, and potential therapeutic targets*. 2017:491-528.
44. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation*. 2019;16(1):272.
45. Durand-Dubief F. Les biomarqueurs de la sclérose en plaques en imagerie. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2016;46(3):223.
46. Cotton F. Suivi en imagerie par résonance magnétique des patients avec une sclérose en plaques: comment? *Pratique Neurologique-FMC*. 2016;7(2):153-8.
47. Larassati H, Pandelaki J, Estiasari R, Prihartono J, Firdausia S, Yunus RE, et al. Diffusion magnetic resonance imaging of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: correlation with brain volume and clinical disability. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2022;14:11795735221098147.
48. Landes-Chateau C, Levraut M, Albert T, Cohen M, Mondot L, Lebrun-Frenay C. Valeur diagnostique du signe de la veine centrale chez des sujets présentant un syndrome radiologique isolé (RIS). *Revue Neurologique*. 2024;180:S42-S3.
49. Calvi A, Clarke MA, Prados F, Chard D, Ciccarelli O, Alberich M, et al. Relationship between paramagnetic rim lesions and slowly expanding lesions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;29(3):352-62.

50. Sastre-Garriga J, Rovira A, García-Vidal A, Carbonell-Mirabent P, Alberich M, Vidal-Jordana A, et al. Spinal cord reserve in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2023;94(7):502-10.
51. Cagol A, Benkert P, Melie-Garcia L, Schaedelin SA, Leber S, Tsagkas C, et al. Association of spinal cord atrophy and brain paramagnetic rim lesions with progression independent of relapse activity in people with MS. *Neurology*. 2024;102(1):e207768.
52. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, Keegan BM, Weinschenker BG, Tillema J-M, et al. Cervical spinal cord atrophy: an early marker of progressive MS onset. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2018;5(2):e435.
53. Ricigliano V, Stankoff B. Implication physiopathologique des plexus choroïdes dans la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique-FMC*. 2024.
54. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, et al. Role of the blood–brain barrier in multiple sclerosis. *Archives of medical research*. 2014;45(8):687-97.
55. Landes-Chateau C, Ricigliano VA, Mondot L, Thouvenot E, Labauge P, Louapre C, et al. L'élargissement des plexus choroïde est corrélé à la pathologie périventriculaire mais pas à l'activité de la maladie dans le syndrome radiologique isolé. *Journal of Neuroradiology*. 2025;52(2):101247.
56. Baudin B. Biochimie du liquide cébrospinal. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2023;2023(554):16-21.
57. Micoud E, Gossez M, Poitevin F, Malcus C, Monneret G, Godignon M. Apport du dosage des chaînes légères libres kappa et lambda dans le diagnostic de la sclérose en plaques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2021;2021(531):58-64.
58. Hegen H, Walde J, Berek K, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;29(2):169-81.
59. Bertho P-O, Carpentier M, Le Carpentier É, Hay-Lombardie A, Bigot-Corbel E. Marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de la sclérose en plaques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2021;2021(534):66-73.
60. Delourme A. Intérêts diagnostique et pronostique du calcul d'index de chaîne légère Kappa dans la sclérose en plaques. 2020.
61. Ayrignac X, Aouinti S, Vincent T, Carra-Dallière C, Charif M, Duflos C, et al. Serum NfL and GFAP are weak predictors of long-term multiple sclerosis prognosis: A 6-year follow-up. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2024;89:105747.
62. Ayrignac X, Duflos C, Vincent T, Dos Santos A, De Champfleury NM, Ginestet N, et al. Valeur pronostique au long cours des neurofilaments chaînes légères et de la GFAP sériques. *Revue Neurologique*. 2023;179:S158.
63. Rougier M-B. OCT en neuro-ophtalmologie. *Neuro-Ophtalmologie: Elsevier*; 2016. p. 27-35.
64. Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. Anatomie de la rétine. *médecine/sciences*. 2020;36(6-7):594-9.
65. Leblanc A. *Système Nerveux Encéphalo-Périphérique: Vascularisation Anatomie Imagerie: Springer Science & Business Media*; 2004.
66. Robert P, Robert P-Y, Rocher M. Anatomie et physiologie de l'œil. *Actualités Pharmaceutiques*. 2022;61(620):16-20.
67. Goodale MA. Separate visual systems for perception and action: a framework for understanding cortical visual impairment. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55:9-12.
68. Montolío A, Martín-Gallego A, Cegoñino J, Orduna E, Vilades E, Garcia-Martin E, et al. Machine learning in diagnosis and disability prediction of multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Computers in Biology and Medicine*. 2021;133:104416.
69. Renard J-P, Fénolland J-R. Fibres nerveuses rétinienne péripapillaires et cellules ganglionnaires maculaires. *Imagerie en ophtalmologie: Elsevier*; 2014. p. 379-421.
70. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1264-70. e1.
71. Chang RT, O'rese JK, Feuer WJ, Budenz DL. Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2294-9.
72. Leung CK-s, Cheung CY-I, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1257-63. e2.
73. Costello F, Burton JM. Retinal imaging with optical coherence tomography: a biomarker in multiple sclerosis? *Eye and brain*. 2018:47-63.
74. Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJ, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, et al. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain*. 2003;126(10):2191-202.

75. Cerdá-Fuertes N, Stoessel M, Mickeliunas G, Pless S, Cagol A, Barakovic M, et al. Optical coherence tomography versus other biomarkers: Associations with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;29(13):1540-50.
76. Rzepliński Ł, Kucharczuk J, Maciejek Z, Grzybowski A, Parisi V. Spectral-domain optical coherence tomography assessment in treatment-naïve patients with clinically isolated syndrome and different multiple sclerosis types: Findings and relationship with the disability status. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(13):2892.
77. Paul F, Calabresi PA, Barkhof F, Green AJ, Kardon R, Sastre-Garriga J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a 3-year prospective multicenter study. *Annals of clinical and translational neurology*. 2021;8(12):2235-51.
78. Ayhan Z, Yaman A. What does optical coherence tomography offer for evaluating physical disability in patients with multiple sclerosis? *Archives of Neuropsychiatry*. 2018;55(Suppl 1):S37.
79. Ortega A. Le rôle de l'OCT dans la prise en charge des patients atteints de Sclérose en Plaques 2022.
80. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2010;9(9):921-32.
81. Erginay A. Les nouvelles technologies au service de la RD: imagerie SD-OCT.
82. Ayrignac X, Maleska-Maceski A, Duflos C, Carra-Dallière C, Charif M, Catteau C, et al. La GFAP sérique est-elle un biomarqueur d'intérêt dans la SEP? *Revue Neurologique*. 2019;175:S83.
83. Cordano C, Nourbakhsh B, Devereux M, Damotte V, Bennett D, Hauser SL, et al. pRNFL as a marker of disability worsening in the medium/long term in patients with MS. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2018;6(2):e533.
84. Spain RI, Liu L, Zhang X, Jia Y, Tan O, Bourdette D, et al. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(4):520-4.
85. Lanzillo R, Cennamo G, Criscuolo C, Carotenuto A, Velotti N, Sparnelli F, et al. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018;24(13):1706-14.
86. Kupersmith MJ, Garvin MK, Wang J-K, Durbin M, Kardon R. Retinal ganglion cell layer thinning within one month of presentation for optic neuritis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(5):641-8.
87. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Annals of neurology*. 2015;77(3):517-28.
88. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: a four-year study. *Annals of neurology*. 2015;78(5):801-13.
89. Didonna A, Oksenberg JR. Genetic determinants of risk and progression in multiple sclerosis. *Clinica chimica acta*. 2015;449:16-22.
90. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):183-93.
91. Manogaran P, Hanson JV, Olbert ED, Egger C, Wicki C, Gerth-Kahlert C, et al. Optical coherence tomography and magnetic resonance imaging in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. *International journal of molecular sciences*. 2016;17(11):1894.
92. Young KL, Brandt A, Petzold A, Reitz L, Lintze F, Paul F, et al. Loss of retinal nerve fibre layer axons indicates white but not grey matter damage in early multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2013;20(5):803-11.
93. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, Bisker E, Frohman TC, Conger A, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2009;66(11):1366-72.
94. Rebouças SCL. Structures rétinienne nerveuses et vasculaires: des biomarqueurs des structures cérébrales? : Université de Bordeaux; 2023.
95. Biousse V, Newman NJ. Diagnosis and clinical features of common optic neuropathies. *The Lancet Neurology*. 2016;15(13):1355-67.
96. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet Neurology*. 2016;15(6):574-84.
97. Gourraud PA, Henry RG, Cree BA, Crane JC, Lizee A, Olson MP, et al. Precision medicine in chronic disease management: The multiple sclerosis BioScreen. *Annals of neurology*. 2014;76(5):633-42.

98. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *Multiple sclerosis international*. 2012;2012(1):530305.
99. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nature Reviews Neurology*. 2009;5(5):256-66.
100. Albrecht P, Fröhlich R, Hartung H-P, Kieseier BC, Methner A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *Journal of Neurology*. 2007;254(11):1595-6.
101. Cheng H, Laron M, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. The relationship between visual field and retinal nerve fiber layer measurements in patients with multiple sclerosis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2007;48(12):5798-805.
102. Costello F, Hodge W, Pan Y, Eggenberger E, Coupland S, Kardon R. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(7):893-905.
103. Costello F, Hodge W, Pan YI, Freedman M, DeMeulemeester C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy between multiple sclerosis subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;281(1-2):74-9.
104. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;282(1-2):96-105.
105. Alvarez G, Rey A, Sanchez-Dalmau F, Muñoz E, Ríos J, Adán A. Optical coherence tomography findings in spinocerebellar ataxia-3. *Eye*. 2013;27(12):1376-81.
106. Bogdanova-Mihaylova P, Plapp HM, Chen H, Early A, Cassidy L, Walsh RA, et al. Longitudinal assessment using optical coherence tomography in patients with Friedreich's ataxia. *Tomography*. 2021;7(4):915-31.
107. Absinta M, Dal-Bianco A. Slowly expanding lesions are a marker of progressive MS—Yes. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(11):1679-81.
108. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta neuropathologica*. 2017;133(1):25-42.
109. Kaunzner UW, Kang Y, Zhang S, Morris E, Yao Y, Pandya S, et al. Quantitative susceptibility mapping identifies inflammation in a subset of chronic multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2019;142(1):133-45.
110. Krajnc N, Schmidbauer V, Leinkauf J, Haider L, Bsteh G, Kasprian G, et al. Paramagnetic rim lesions lead to pronounced diffuse periplaque white matter damage in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2023;29(11-12):1406-17.
111. Krajnc N, Hofer L, Föttinger F, Dal-Bianco A, Leutmezer F, Kornek B, et al. Paramagnetic rim lesions are associated with inner retinal layer thinning and progression independent of relapse activity in multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2025:e16529.
112. Bsteh G, Hegen H, Altmann P, Auer M, Berek K, Di Pauli F, et al. Retinal layer thickness predicts disability accumulation in early relapsing multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2023;30(4):1025-34.
113. Petzold A, Chua SY, Khawaja AP, Keane PA, Khaw PT, Reisman C, et al. Retinal asymmetry in multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144(1):224-35.
114. Jeanjean L, Castelnovo G, Carlander B, Villain M, Mura F, Dupeyron G, et al. Étude de la perte axonale optique en tomographie en cohérence optique (OCT) chez 15 patients atteints de sclérose en plaques et comparaison avec une population de témoins appariés. *Revue Neurologique*. 2008;164(11):927-34.
115. Mongay-Ochoa N, Pareto D, Alberich M, Carbonell-Mirabent P, Valsasina P, Margoni M, et al. Association of the Cervical Canal Area With Disability and Progression in People With Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2025;104(1):e210136.
116. Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis—diagnostic, prognostic and clinical value. *Nature Reviews Neurology*. 2015;11(6):327-38.
117. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroimaging*. 2018;28(6):556-86.
118. Keegan BM, Absinta M, Cohen-Adad J, Flanagan EP, Henry RG, Klawiter EC, et al. Spinal cord evaluation in multiple sclerosis: clinical and radiological associations, present and future. *Brain Communications*. 2024;6(6):fcae395.
119. Bot-Escluse M-J. *Neuro-Ophtalmologie. Abord Clinique en Ophtalmologie*: Springer; 2013. p. 167-74.
120. Marouani F, editor. *Quel modèle économique pour assurer la pérennité du monde associatif et de l'ESS dans son ensemble? Annales des Mines-Réalités industrielles*; 2024: Institut Mines-Télécom.

121. Jones JL, Anderson JM, Phuah C-L, Fox EJ, Selmaj KW, Margolin DH, et al. Improvement in disability after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis is associated with neuroprotective autoimmunity. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133 Pt 8:2232-47.
122. Petzold A, Marignier R, Verbeek MM, Confavreux CB. Glial but not axonal protein biomarkers as a new supportive diagnostic criteria for Devic neuromyelitis optica? Preliminary results on 188 patients with different neurological diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;82:467 - 9.
123. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013;80(1):47-54.
124. Sadovnick A, Dyment D, Ebers G, Risch N, Group CCS. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *The Lancet*. 1996;347(9017):1728-30.
125. Minár M, Petřelnicová D, Valkovič P. Higher prevalence of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in multiple sclerosis patients is related to spinal cord lesions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2017;12:54-8.
126. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome research*. 2010;20(10):1352-60.
127. Marrie R, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(13):1041-7.
128. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(3):240-7.
129. Jauvain MM, Vidal J-S, Papeix C, Bodini B, Louapre C, Touitou V, et al. Pronostic de l'association SEP et uvéite. *Revue Neurologique*. 2023;179:S147.
130. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013;19(10):1323-9.
131. Abalo-Lojo JM, Limeres CC, Gómez MA, Baleato-González S, Cadarso-Suárez C, Capeáns-Tomé C, et al. Retinal nerve fiber layer thickness, brain atrophy, and disability in multiple sclerosis patients. *Journal of Neuro-ophthalmology*. 2014;34(1):23-8.
132. Rosso M, Chitnis T. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis: a review. *JAMA neurology*. 2020;77(2):245-53.
133. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain*. 2013;136(7):2298-304.
134. Coles A. Alastair Compston, Alasdair Coles. *Lancet*. 2008;372:1502-17.
135. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(5):711-20.
136. Richardson EV, Fifolt M, Barstow EA, Silveira SL, Sikes EM, Motl RW. The priorities of neurologists for exercise promotion in comprehensive multiple sclerosis care. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;38:101482.
137. Kimbrough DJ, Sotirchos ES, Wilson JA, Al-Louzi O, Conger A, Conger D, et al. Retinal damage and vision loss in African American multiple sclerosis patients. *Annals of neurology*. 2015;77(2):228-36.
138. Preziosi G, Raptis DA, Raeburn A, Thirupathy K, Panicker J, Emmanuel A. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(9):1044-50.
139. Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. Expert review of neurotherapeutics. 2009;9(3):341-50.
140. Restivo DA, Alfonsi E, Casabona A, Hamdy S, Tassorelli C, Panebianco M, et al. A pilot study on the efficacy of transcranial direct current stimulation applied to the pharyngeal motor cortex for dysphagia associated with brainstem involvement in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2019;130(6):1017-24.
141. Madrid-Navarro CJ, Puertas Cuesta FJ, Escamilla-Sevilla F, Campos M, Ruiz Abellán F, Rol MA, et al. Validation of a device for the ambulatory monitoring of sleep patterns: a pilot study on Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:356.
142. Lebrun C. The radiologically isolated syndrome. *Revue Neurologique*. 2015;171(10):698-706.
143. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *The Lancet Neurology*. 2012;11(11):963-72.

144. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858-75.
145. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Jorge Cardoso M, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. *Brain*. 2018;141(6):1665-77.
146. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(2):324-32.
147. Kolbe SC, Marriott M, van der Walt A, Fielding J, Klistorner A, Mitchell PJ, et al. Diffusion tensor imaging correlates of visual impairment in multiple sclerosis and chronic optic neuritis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(2):825-32.
148. Rusu M-A. Mesure du volume médullaire cervical au sein d'une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques rémittente et de ses liens avec le handicap clinique et la perte neuronale 2018.
149. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2003;62(7):723-32.
150. Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CA, Plant GT, Thompson AJ, et al. Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *Journal of Neurology*. 2009;256:305-19.
151. De Stefano N, Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 2007;17:10S-5S.
152. Valošek J, Cohen-Adad J. Reproducible spinal cord quantitative MRI analysis with the Spinal Cord Toolbox. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2024;23(3):307-15.
153. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Archives of neurology*. 2005;62(6):865-70.
154. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27-40.
155. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(7):1863-74.
156. Barboza AG, Carnero Contentti E, Curbelo MC, Halfon MJ, Rojas JI, Silva BA, et al. Radiologically isolated syndrome: from biological bases to practical management. *Neurological Sciences*. 2021;42:1335-44.
157. Yan J, Han VX, Heng B, Guillemin GJ, Bandodkar S, Dale RC. Development of a translational inflammation panel for the quantification of cerebrospinal fluid Pterin, Tryptophan-Kynurenine and Nitric oxide pathway metabolites. *EBioMedicine*. 2022;77.
158. Mi Y, Han J, Zhu J, Jin T. Role of the PD-1/PD-L1 signaling in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: recent insights and future directions. *Molecular neurobiology*. 2021;58(12):6249-71.
159. Levraut M, Laurent-Chabalier S, Ayrignac X, Bigaut K, Rival M, Squalli S, et al. Kappa free light chain biomarkers are efficient for the diagnosis of multiple sclerosis: a large multicenter cohort study. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2022;10(1):e200049.
160. Bourdilleau L. Recommandations et utilisation des anti-IL-17 2021.
161. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, Fraga-Pumar E, Llufríu S, Ortiz S, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2014;75(1):98-107.
162. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain*. 2011;134(2):518-33.
163. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2006;59(6):963-9.
164. Behbehani R, Al-Hassan AA, Al-Khars A, Sriraman D, Alroughani R. Retinal nerve fiber layer thickness and neurologic disability in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;359(1-2):305-8.
165. Goncalves FF, Lucatto LFA, Camargo AS, Andrade EP, Melo Jr LAS, Bichuetti DB, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness And Patients With Multiple Sclerosis: Correlation With The Expanded Disability Status Scale And Evaluation In Patients Without Optic Neuritis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(14):825-.
166. Bichuetti DB, de Camargo AS, Falcão AB, Gonçalves FF, Tavares IM, de Oliveira EM. The retinal nerve fiber layer of patients with neuromyelitis optica and chronic relapsing optic neuritis is more severely damaged than patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuro-ophthalmology*. 2013;33(3):220-4.