

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2011

Thèse N° 063/11

LES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES AU COURS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUE (A propos de 60 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/04/2011

PAR

M. ALAOUI ISMAILI ABDELLAH

Né le 06 Août 1983 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Œil - Sclérose en plaque - Neuropathie optique - Troubles oculomoteurs

JURY

M. TAHRI HICHAM.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Ophtalmologie	
M. TIZNITI SIHAM.....	} JUGES
Professeur de Radiologie	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	
Professeur agrégé de Neurologie	
M. BENATIYA ANDALOUSSI IDRIS.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Ophtalmologie	

GLOSSAIRE.

ACR	: Artère centrale de la rétine.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
AV	: acuité visuelle.
BAV	: baisse de l'acuité visuelle.
CHU	: centre hospitalier universitaire.
CV	: champ visuel.
DPAR	: Déficit pupillaire afférent relatif.
EBV	: Epstein Barr virus.
EDSS	: Expanded Disability Status Scale.
EOG	: Electro-oculo-gramme.
FLM	: faisceau longitudinal médian.
FRPP	: Formation réticulée pontine paramédiane.
GO	: globe oculaire.
IRM	: imagerie en résonance magnétique.
IV	: Intraveineux.
MP	: Méthyl prédnisolone.
NO	: nerf optique.
NORB	: neuropathie optique rétrobulbaire.
OIN	: Ophthalmoplégie internucléaire.
ONTT	: optic neuritis treatment trial.
OVCR	: occlusion de la veine centrale de la rétine.
PEV	: potentiel évoqué visuel.
PL	: ponction lombaire.

RNFL : épaisseur de la couche des fibres neuro-rétiniennes.

RPM : réflexe photomoteur.

SEP PP : sclérose en plaques primitivement progressive.

SEP PR : sclérose en plaques progressive à rechute.

SEP RR : sclérose en plaques rémittente.

SEP SP : sclérose en plaques secondairement progressive.

SEP : sclérose en plaque.

SFO : société française d'ophtalmologie.

SNC : système nerveux central.

TC : tronc cérébral.

VCR : Veine centrale de la rétine.

GLOSSAIRE.....	1
1. INTRODUCTION.....	8
2. HISTORIQUE.....	10
3. RAPPELS FONDAMENTAUX.....	11
3.1. ANATOMIQUES.....	11
3.1.1. <i>Globe oculaire</i>	11
3.1.2. <i>Muscles de l'orbite</i>	16
3.1.3. <i>Nerf et papille optique</i>	21
3.1.4. <i>Anatomie des voies optiques</i>	27
3.1.5. <i>Système nerveux central</i>	30
3.2. PHYSIOLOGIQUE.....	32
3.2.1. <i>Transmission de l'influx nerveux</i>	32
3.2.2. <i>Physiologie de la voie optique</i>	34
3.2.3. <i>Physiologie des muscles oculomoteurs</i>	39
3.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP.....	44
3.3.1. <i>Facteurs génétiques</i>	44
3.3.2. <i>Facteurs environnementaux</i>	45
3.3.3. <i>Immunologie et sclérose en plaque</i>	47
4. MATERIEL ET METHODES.....	49
5. RESULTATS.....	52
5.1. EPIDEMIOLOGIE.....	52
5.1.1. <i>Age des malades</i>	52
5.1.2. <i>Age de début de la maladie</i>	53
5.1.3. <i>Délai de diagnostic</i>	54
5.1.4. <i>Sexe des malades</i>	54
5.2. ANTECEDENTS.....	55
5.2.1. <i>Ophthalmologiques</i>	55
5.2.2. <i>Autres antécédents</i>	55
5.3. DONNEES OPHTALMOLOGIQUE.....	57
5.3.1. <i>Signes fonctionnels ophtalmologiques chez les patients avec antécédent de neuropathie optique</i>	57
5.3.2. <i>Acuité visuelle</i>	57
5.3.3. <i>Examen oculomoteur</i>	58

5.3.4. Examen clinique de la voie sensorielle.....	60
5.3.5. Uvéite.....	61
5.3.6. Vascularite.....	63
5.3.7. Conclusion ophtalmologique clinique.....	64
5.4. FORMES CLINIQUES DE LA SEP.....	65
5.5. EXAMENS COMPLEMENTAIRES A VISEE DIAGNOSTIQUE.....	66
5.5.1. Imagerie en résonnance magnétique.....	66
5.5.2. Ponction lombaire.....	68
5.5.3. Potentiel évoqué visuel.....	69
5.6. EXAMENS COMPLEMENTAIRES A VISEE OPHTALMOLOGIQUE.....	71
5.6.1. Examen de la voie sensorielle.....	71
5.6.2. Angiographie rétinienne.....	78
5.6.3. ETUDE DE L'ÉPAISSEUR DE LA COUCHE DES FIBRES NEURO-RETINIENNES (RNFL) PAR TOMOGRAPHIE EN COHERENCE OPTIQUE (OCT).....	80
5.7. TRAITEMENT DE FOND.....	86
5.8. TRAITEMENT ASSOCIE.....	86
5.9. PRONOSTIC VISUEL.....	87
6. DISCUSSION.....	89
6.1. EPIDEMIOLOGIE.....	89
6.1.1. Fréquence.....	89
6.1.2. Répartition selon l'âge.....	90
6.1.3. épartition selon le sexe.....	91
6.1.4. Facteurs génétiques.....	92
6.2. ANTECEDENTS OPHTALMOLOGIQUES.....	93
6.2.1. Baisse de l'acuité visuelle.....	93
6.2.2. TROUBLE OCULOMOTEUR.....	94
6.2.3. Uvéite et vascularite.....	95
6.3. EXAMEN CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE.....	96
6.3.1. Neuropathie optique.....	96
6.3.2. Trouble oculomoteur.....	101
6.3.3. Uvéite.....	104
6.3.4. Vascularite rétinienne.....	105

6.4. FORMES EVOLUTIVES.	107
6.4.1. <i>Fréquence.</i>	109
6.4.2. <i>Age de début et répartition selon le sexe.</i>	109
6.4.3. <i>Passage en forme secondairement progressive.</i>	110
6.5. EXAMEN A VISEE DIAGNOSTIQUE.	111
6.5.1. <i>Imagerie en résonance magnétique.</i>	111
6.5.2. <i>Ponction lombaire.</i>	114
6.5.3. <i>Potentiel évoqué visuel.</i>	115
6.6. EXAMENS COMPLEMENTAIRES A VISEE OPHTALMOLOGIQUE.....	117
6.6.1. <i>Tests de couleurs.</i>	117
6.6.2. <i>Tests à couleurs spectrales.</i>	118
6.6.3. <i>Examen du champ visuel.</i>	119
6.6.4. <i>Angiographie à la fluorescéine.</i>	120
6.6.5. <i>Etude de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétinienne (RNFL) par tomographie en cohérence optique (OCT)</i>	123
6.7. TRAITEMENT.	128
6.7.1. <i>Traitement de la poussée.</i>	131
6.7.2. <i>Traitement de fond.</i>	132
6.8. PRONOSTIC.....	137
6.8.1. VISUEL.	137
6.8.2. DE LA SCLEROSE EN PLAQUE.....	138
7. CONCLUSION.....	139
8. Résumé.....	143
BIBLIOGRAPHIE.....	144

Liste des figures :

FIGURE 1 : SCHEMA EN TROIS DIMENSIONS DU GLOBE OCULAIRE	15
FIGURE 2 : MUSCLES OCULOMOTEURS, VUE SUPERIEURE.	20
FIGURE 3 : MUSCLES OCULOMOTEURS, VUE LATERALE.	20
FIGURE 4 COUPES DE LA PAPILLE ET DU CANAL SCLERAL.	24
FIGURE 5 COUPE SAGITTALE DU NERF OPTIQUE PASSANT PAR LE CANAL OPTIQUE.	25
FIGURE 6 : LES DIFFERENTES PARTIES DU NERF OPTIQUE (LE TOIT ORBITAIRE ETANT ENLEVE.	26
FIGURE 7 LES VOIES VISUELLES : VUE INFERIEURE (L'HEMISPHERE GAUCHE D'ETANT PAS REPRESENTE). ..	29
FIGURE 8 : FICHE D'EXPLOITATION (LE RECTO).....	50
FIGURE 9 : FICHE D'EXPLOITATION. (LE VERSO).....	51
FIGURE 10 PHOTOGRAPHIE DE LA PERIPHERIE RETINIENNE MONTRANT UN ASPECT D'ŒUFS DE FOURMILLE EN INFERIEUR.....	62
FIGURE 11 : PHOTOGRAPHIE A LA LAMPE A FENTE MONTRANT UN ASPECT D'UVEITE GRANULOMATEUSE.	62
FIGURE 12 : PHOTOGRAPHIE COULEUR DU FOND D'ŒIL MONTRANT UN ASPECT DE VASCULARITE MONILIFORME DE LA VEINE TEMPORALE INFERIEUR DE L'ŒIL GAUCHE.....	63
FIGURE 13 : PHOTOGRAPHIE DU FOND D'ŒIL MONTRANT UN ASPECT D'UNE OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE.	63
FIGURE 14 COUPES AXIALES EN SEQUENCE T2 FLAIR MONTRANT DES LESIONS EN HYPER SIGNAL PERI VENTRICULAIRE.	66
FIGURE 15 COUPES AXIALES EN SEQUENCE T2 MONTRANT DES HYPER SIGNAUX DE LA SUBSTANCE BLANCHE DU CERVEAU.....	66
FIGURE 16 COUPES AXIALES EN SEQUENCES T1 SANS INJECTION MONTRANT DES LESIONS EN HYPO SIGNAL DE LA SUBSTANCE BLANCHE PERI VENTRICULAIRE EN SOUS CORTICAL.....	67
FIGURE 17 COUPES AXIALES EN SEQUENCE T1 APRES INJECTION DE GADOLINIUM, LESION REHAUSSEE PAR LE PRODUIT DE CONTRASTE.	67
FIGURE 18 : PEV MONTRANT UNE DIMINUTION DES AMPLITUDES AU NIVEAU DE L'ŒIL DROIT AVEC UN ALLONGEMENT DE L'ONDE P100 AUX DEUX YEUX (PHOTO DE NOTRE SERIE).	69
FIGURE 19 : PEV DE L'ŒIL GAUCHE MONTRANT UN ALLONGEMENT DU PIC P100	70
FIGURE 20 : TEST DE COULEURS 100HUE MONTRANT UNE DYSCHROMATOPSIE D'AXE BLEU-JAUNE....	71
FIGURE 21 : TEST DE COULEURS 100HUE MONTRANT UNE DYSCHROMATOPSIE D'AXE ROUGE-VERT..	72
FIGURE 22 : TEST DE COULEURS 100HUE MONTRANT UNE DYSCHROMATOPSIE SANS AXE PRECIS.	73
FIGURE 23 : CHAMP VISUEL MONTRANT UNE AMPUTATION TOTALE DE LA VISION.....	74

FIGURE 24 : CHAMP VISUEL MONTRANT UNE DIMINUTION DE LA SENSIBILITE PERIPHERIQUE SURTOUT EN SUPERIEUR.....	75
FIGURE 25 : CHAMP VISUEL MONTRANT UNE ENCOCHE EN SUPERO-NASAL.....	76
FIGURE 26 : CHAMP VISUEL MONTRANT UN ELARGISSEMENT DE LA TACHE AVEUGLE AVEC UN RETRECISSEMENT EN TEMPORAL	77
FIGURE 27 : ASPECT DE VASCULARITE ACTIVE AU NIVEAU DE LA BRANCHE NASALE INFERIEURE DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE.....	78
FIGURE 28 : ASPECT ANGIOGRAPHIQUE D'UNE RETENTION DE LA FLUORESCINE AU NIVEAU PAPILLAIRE TEMOIGNANT D'UNE PAPILLITE.....	79
FIGURE 29 : ASPECT ANGIOGRAPHIQUE D'UNE OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE.....	79
FIGURE 30 : ASPECT OCT MONTRANT UNE EPAISSEUR NORMALE DE LA RNFL.....	81
FIGURE 31 : ASPECT OCT MONTRANT UN AMINCISSEMENT MODERE DE LA RNFL.....	81
FIGURE 32 : ASPECT OCT MONTRANT UN AMINCISSEMENT IMPORTANT DE LA RNFL.	82
FIGURE 33 : ASPECT OCT MONTRANT UNE BAISSSE DE LA RNFL CHEZ UN PATIENT AVEC ANTECEDENT DE NEUROPATHIE OPTIQUE.....	83
FIGURE 34 : LIVRET DU TEST D'ISHIHARA.....	98
FIGURE 35 : IMAGE DU TEST DE SENSIBILITE AU CONTRASTE.....	99
FIGURE 36 : BOITE DES PIONS DES TESTS DE COULEURS.	118
FIGURE 37 : PHOTO D'ANGIOGRAPHIE NUMERISEE DE NOTRE SERVICE.....	120
FIGURE 38 : ASPECT ANGIOGRAPHIQUE D'UNE RETENTION DE LA FLUORESCINE AU NIVEAU PAPILLAIRE TEMOIGNANT D'UNE PAPILLITE.....	121
FIGURE 39 : ASPECT ANGIOGRAPHIQUE APRES INJECTION DE FLUORESCINE D'UNE VASCULARITE.....	121
FIGURE 40 : ASPECT ANGIOGRAPHIQUE D'UNE OCCLUSION DE LA VEINE CENTRALE DE LA RETINE	122
FIGURE 41 : PHOTO DE L'APPAREIL D'OCT DE NOTRE SERVICE.....	123
FIGURE 42 : COUPE TOMOGRAPHIQUE EN PRISE TROIS DIMENSIONS DE LA PAPILLE OPTIQUE MONTRANT L'EPAISSEUR DE LA COUCHE DES FIBRES NEURO-RETINIENNE	125
FIGURE 43 : RELATION ENTRE LA FONCTION VISUELLE ET L'EPAISSEUR DE LA COUCHE DES FIBRES NEURO-RETINIENNES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LA SEP, AVEC ET SANS, ANTECEDENTS DE NEUROPATHIE OPTIQUE ET TEMOINS	126

1. Introduction.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central (SNC) décrite initialement par Charcot. Elle concerne l'adulte jeune (30 ans en moyenne pour l'âge de début de la maladie) et elle est très invalidante puisqu'elle peut conduire à la grabatisation après des années d'évolution.

Elle est caractérisée par l'existence de multiples lésions démyélinisantes et axonales disséminées dans le SNC.

Elle se manifeste par l'apparition de troubles visuels, moteurs, sensoriels ou cognitifs.

Cette affection évolue selon différents modes : les formes rémittentes représentent 80 % des cas et évoluent par poussées bien individualisables laissant ou non des séquelles ; les formes progressives sont caractérisées par une aggravation lente avec ou sans poussée.

L'origine de la maladie est encore mal connue et les mécanismes pathologiques mis en jeu sont nombreux. Ainsi, la recherche, tant sur le plan thérapeutique que sur le plan diagnostique, est en plein essor.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) joue un rôle de plus en plus important dans la prise en charge de la SEP, aussi bien pour le diagnostic, de par sa capacité à montrer les lésions du SNC, que pour le suivi de l'évolution naturelle ou l'évaluation de l'impact de nouveaux médicaments (1).

Les manifestations neuro-ophtalmologiques surviennent chez trois quarts des patients au cours de la SEP (2) et révèlent la maladie dans environ un tiers des cas (3).

Les atteintes oculaires dans la SEP sont dominées par la neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) suivie des troubles oculomoteurs, d'uvéites et de vascularites.

Les critères diagnostiques de la SEP retenus par la conférence de consensus sont ceux de McDonald, utilisant les critères IRM de BARKHOF hautement sensibles et spécifiques (72).

Le but de notre travail est d'élucider l'épidémiologie des manifestations ophtalmologiques au cours de cette maladie, de lister l'ensemble des signes cliniques retrouvés dans notre série et les confronter à la littérature, d'évaluer le degré d'atteinte du nerf optique, de mettre en œuvre le déploiement des nouveaux moyens d'exploration en ophtalmologie, notamment la tomographie en cohérence optique (OCT) papillaire et d'estimer son pronostic visuel.

2. Historique.

Les descriptions anatomiques de Cruveilhier (1835-1842), de Carswell (1838) et les descriptions cliniques de Charcot et Vulpian (1868) ont été affinées par de nombreux auteurs au cours de plus d'un siècle de travaux consacrés à la SEP (4).

L'importance accordée récemment à l'existence d'une atteinte axonale précoce et la mise en évidence d'une hétérogénéité lésionnelle a fait porter un éclairage nouveau sur la physiopathologie de la maladie.

Le rôle de l'inflammation qui a été souligné à partir de l'étude de l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), modèle introduit par Rivers et Schwenker en 1934, et de la mise en évidence par Kabat en 1942 d'une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines a été reconsidéré à la lumière de travaux récents montrant l'ambivalence de son effet.

L'application de l'IRM nucléaire après avoir révolutionné le diagnostic de la SEP, a permis de mieux en appréhender la physiopathologie et d'évaluer in vivo l'influence des thérapeutiques.

L'apparition des thérapeutiques nouvelles a marqué la dernière décennie mais leur impact sur le devenir à long terme des patients reste inconnu.

3. Rappels fondamentaux.

3.1. Anatomiques.

3.1.1. Globe oculaire.

Le globe oculaire (GO) est la partie principale de l'appareil de la vision entièrement contenu dans l'orbite. L'axe antéro-postérieur du globe oculaire sensiblement sagittal fait avec l'axe de l'orbite un angle de 23°.

Le GO présente un diamètre sagittal de 25mm et vertical de 23mm, un poids de 7 grammes et un volume de 6,5cm³.

L'œil est formé de 3 tuniques : Périphérique ou sclérotique se continue en avant en une membrane transparente, la cornée. Intermédiaire ou choroïde, vasculaire, se prolongeant en avant par le corps ciliaire et par l'iris. Profonde ou rétine, nerveuse, formée par l'épanouissement du nerf optique.

Les milieux transparents sont, d'arrière en avant, le corps vitré, le cristallin et l'humeur aqueuse (5).

3.1.1.1. Le segment antérieur de l'œil.

La cornée est une membrane transparente, circulaire, enchâssée dans l'ouverture antérieure de la sclérotique. Epaisse de 1mm en périphérie et 0,5mm au centre elle a un diamètre de 11 à 12mm. Elle est très richement innervée par les nerfs ciliaires, et douée d'une grande sensibilité.

La zone d'union entre la sclère et la cornée réalise le limbe autour duquel est creusé un canal annulaire de Schlemm qui recueille l'humeur aqueuse et se continue en dehors avec les veines de la sclérotique.

L'iris est un diaphragme circulaire, placé dans un plan frontal, qui règle la pénétration de la lumière dans le GO. Epais de 0,3mm, il a un diamètre de 12mm. L'iris est percé d'un orifice central, la pupille, sa circonférence se continue avec le

corps ciliaire, au niveau du limbe ; elle est séparée de la cornée par l'angle irido-cornéen.

L'iris présente une face antérieure de couleur variable, anfractueuse, l'autre postérieure, noire appliquée sur la face antérieure du cristallin.

Il est constitué essentiellement de fibres musculaires lisses formant les muscles sphincter et dilatateur iriens.

Vascularisé par les branches des artères ciliaires longues postérieures qui forment le grand et le petit cercle artériel de l'iris.

Innervé par les nerfs ciliaires courts et les nerfs ciliaires longs responsables de l'irido-constriction et l'irido-dilatation.

L'humeur aqueuse est un liquide incolore, limpide, qui provient de la filtration des vaisseaux de l'iris et des procès ciliaires. Il est sous tension dans le segment antérieur de l'œil, entre la cornée et le cristallin, et sa résorption est faite par le canal de Schlemm. L'iris divise l'espace occupé par l'humeur aqueuse en chambre antérieure et postérieure.

Le cristallin est une lentille biconvexe placée dans un plan frontal entre l'iris et le corps vitré, il mesure 10mm de diamètre, sur 5mm d'épaisseur. Pèse 25centigrammes. Il est maintenu en place par un ligament suspenseur, la zonule ciliaire. Il est formé de dehors en dedans par : la capsule, le cortex et les différents noyaux cristalliniens.

Le corps ciliaire est un anneau saillant et triangulaire, situé entre la choroïde en arrière et l'iris en avant. Il mesure 8mm de hauteur.

On lui décrit une face antéro-externe, en rapport avec le limbe, une face postéro-interne, regardant à l'intérieur du GO, un sommet, situé au niveau de l'ora-serrata et une base en rapport avec les deux chambres du segment antérieur. Le muscle ciliaire est placé à l'intérieur du corps ciliaire, dans sa partie antérolatérale. Il

est formé de fibres musculaires lisses à disposition radiaire et circulaire. Il est richement innervé par les nerfs ciliaires courts issus du moteur oculaire commun.

3.1.1.2. Segment postérieur de l'œil.

Le corps vitré : Substance visqueuse et transparente qui remplit la cavité oculaire en arrière du cristallin ; il représente en volume les 6/10 du GO. Entouré par la membrane hyaloïdienne, il est traversé d'arrière en avant par le canal hyaloïdien de cloquet.

La sclère : Tunique périphérique, inextensible, épaisse et résistante, véritable membrane de protection de l'œil. Elle représente les 5/6 postérieurs d'une sphère creuse, blanche en dehors, brune à l'intérieur, par la présence d'une couche pigmentaire. A proximité de la cornée, elle est en rapport avec les insertions des muscles oculomoteurs du GO, et à sa périphérie elle est doublée par la capsule de tenon.

Elle est perforée par de nombreux orifices :

- En arrière par le nerf optique, les artères et les nerfs ciliaires courts postérieurs autour du nerf optique, les orifices des deux artères ciliaires longues postérieures. En arrière de l'équateur de l'œil la sclère est traversée par les orifices des 4 veines vorticineuses issues de la choroïde et disposées à chacun des 4 quadrants postérieurs de GO.
- En avant la sclère est largement perforée pour loger la cornée transparente, autour de la cornée les petits orifices des artères et des veines ciliaires antérieures.

La choroïde : Tunique intermédiaire, située entre la sclère et la rétine. Essentiellement vasculaire, elle occupe les 2/3 postérieurs de l'œil. Peu élastique, fragile, elle est perforée par le nerf optique. Elle est parcourue par les artères ciliaires postérieures et par les veines vorticineuses.

La rétine : Tunique profonde du GO elle reçoit les impressions lumineuses et les transmet au cerveau par le nerf optique. Elle s'étend du nerf optique à la pupille. Elle est divisée en une portion postérieure, ou rétine optique, utilisée dans la vision. Une portion antérieure, dépourvue de cellules visuelles, tapissant la face profonde du corps ciliaire, et la face postérieure de l'iris, c'est la partie aveugle de la rétine.

La rétine est transparente incolore, revêt régulièrement la face profonde de la choroïde. Elle comprend 10 couches cellulaires.

Les cellules visuelles occupent la 2^e couche, ce sont les cônes et les bâtonnets. Elles sont en rapport avec les proto-neurones visuels, répartis dans toute la rétine, et articulés avec les deuto-neurones visuels qui se réunissent pour former le nerf optique.

Deux régions de la rétine, bien visibles à l'examen du fond d'œil, sont particulièrement intéressantes :

- La papille : origine du nerf optique, situé 3,5mm en dedans du pôle postérieur, elle forme un petit disque jaune blanchâtre de 1,5mm de diamètre. Elle ne contient pas de cellules visuelles et réalise le point aveugle de la rétine.
- La macula : 3mm en dehors de la papille exactement au pôle postérieur du GO. Jaunâtre, elliptique, de 3mm sur 1,5mm, elle présente une dépression centrale, la fovéa centrée par la fovéola. C'est au niveau de la macula que la vision est la plus précise, elle ne contient que des cônes. Deux axes vertical et horizontal passant par la macula divisent la rétine en 4 quadrants.

La vascularisation de la rétine est assurée par l'artère centrale de la rétine (ACR), branche de l'ophtalmique, suit le nerf optique, arrivée au centre de la papille, se divise en deux branches, ascendante et descendante, donnant chacune un rameau nasal, et un rameau temporal. Toutes ces artères sont terminales, sans anastomoses entre elles, ni avec les artères ciliaires.

La veine centrale de la rétine (VCR) draine les veinules qui suivent, en sens inverse, le trajet des artères ; elle rejoint la veine ophtalmique supérieure, ou, directement, le sinus caverneux.

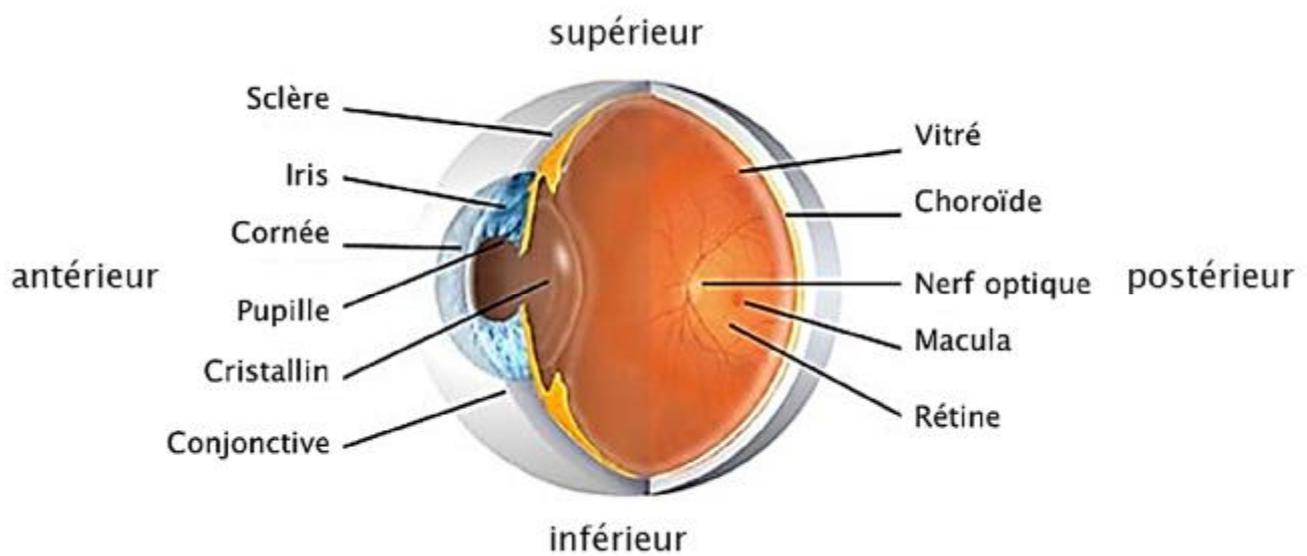


Figure 1 : schéma en trois dimensions du globe oculaire (6)

3.1.2. Muscles de l'orbite.

Les muscles de l'orbite sont au nombre de 7 : le releveur de la paupière supérieure, les 4 muscles droits et les 2 muscles obliques (5).

3.1.2.1. Le muscle releveur de la paupière supérieure.

Il est de forme triangulaire, dont le sommet correspond au fond de l'orbite, et dont la base s'étale dans la paupière supérieure.

Il s'insère sur la petite aile du sphénoïde, au-dessus du trou optique, longe la paroi supérieure de l'orbite, au-dessus du muscle droit supérieur. Sa terminaison se fait par le tendon antérieur du muscle, il s'étale sous forme d'une large aponévrose qui se fusionne avec le septum orbitaire et se divise en 4 expansions. Deux expansions sagittales, l'une antérieure, cutanée, qui traverse la portion palpébrale supérieure de l'orbiculaire des paupières, l'autre postérieure, tarsale, qui rejoint la face superficielle du tarse supérieur. Deux expansions latérales, l'une interne fixée sur la partie haute de la crête lacrymale postérieure, l'autre externe, fixée sur la suture fronto-malaire, après avoir traversé la glande lacrymale.

La vascularisation du muscle est assurée par des branches issues directement des artères ophtalmique et supra-orbitaire.

Ce muscle est innervé par la branche supérieure du nerf moteur oculaire commun (III).

Son action est de porter la paupière supérieure en haut et en arrière, il ouvre la fente palpébrale ; sa paralysie entraîne le ptosis ou impossibilité de relever la paupière supérieure.

3.1.2.2. Les muscles droits.

Ils sont au nombre de quatre, formant une pyramide derrière le GO.

Leur origine est le tendon de Zinn, fixé sur le corps du sphénoïde, au niveau du tubercule sous-optique, se divise en 4 languettes tendineuses disposées à angle

droit, dans l'intervalle desquelles naissent les corps charnus des quatre muscles droits : interne, inférieur, supérieur et externe.

Le faisceau d'origine du droit externe, situé dans la portion élargie de la fente sphénoïdale, présente un orifice en forme de boutonnière, l'anneau de Zinn ou anneau tendineux commun à l'intérieur duquel passent les deux branches du III, le nerf moteur oculaire externe (VI) et le nerf nasal (du V).

Les muscles droits se dirigent d'arrière en avant, dans la loge postérieure de l'orbite. Les tendons terminaux se fixent sur la partie antérieure de la sclérotique, à proximité du limbe, à une distance croissante dans le sens des aiguilles d'une montre, formant la spirale de Tillaux, 5,5 mm pour le droit interne, 6,5 mm pour le droit inférieur, 7 mm pour le droit externe et 7,5 mm pour le droit supérieur.

La vascularisation des muscles droits est assurée pour :

- Le droit supérieur : les branches musculaires directes de l'artère ophtalmique, de l'artère lacrymale, des artères supra-orbitaire, des artères musculaires supérieure et de l'ethmoïdale postérieure.
- Le droit médial : les branches de l'artère ophtalmique et l'artère musculaire inférieure.
- Le droit inférieur : les branches de l'artère musculaire inférieure.
- Le droit latéral : l'artère lacrymale, l'artère musculaire latérale et l'artère musculaire inférieure.

L'innervation des muscles droits est assurée par le III et le VI :

- Le droit supérieur : la branche supérieure du III.
- Le droit interne : la branche inférieure du III.
- Le droit inférieur : la branche inférieure du III.
- Le droit externe : le nerf moteur oculaire externe (VI).

Le droit supérieur est élévateur du GO ; il agit en synergie avec le releveur de la paupière supérieure. Le droit inférieur est abaisseur et porte le GO en bas ; il est

donc antagoniste du droit supérieur. Le droit externe est abducteur et porte le GO en dehors. Le droit interne est adducteur et porte le GO en dedans ; il est donc antagoniste du droit externe.

3.1.2.3. Les muscles obliques.

Au nombre de deux, croisant obliquement l'axe antéropostérieur du globe oculaire.

Le muscle grand oblique ou oblique supérieur est le plus long de tous les muscles de l'orbite.

Il prend origine par un court tendon, fixé en dedans et au-dessus du trou optique. Il longe l'angle supéro-interne de l'orbite, et donne un tendon qui se réfléchit à angle aigu dans une poulie de réflexion fibro-cartilagineuse, implantée dans la fossette trochléaire du frontal, puis, il redevient musculaire, et contourne la partie supérieure du globe en se plaçant sous le droit supérieur. Il se termine par une portion élargie, sur la face supéro-externe de l'hémisphère postérieur de l'œil.

Il est vascularisé par des branches variables fournies par l'artère ethmoïdale postérieure, l'artère ethmoïdale antérieure et l'artère ophtalmique.

Il est innervé par le nerf pathétique (IV). L'axe de rotation du muscle est oblique en dedans et en arrière, formant avec l'axe antéro-postérieur du globe oculaire un angle de 43° ; lorsque l'œil est en adduction, le grand oblique est abaisseur, lorsque l'œil est en abduction le grand oblique est rotateur interne et fait tourner le globe dans le sens des aiguilles d'une montre.

Le muscle petit oblique ou oblique inférieur, beaucoup plus court, ne représente que la portion réfléchi, c'est le seul muscle qui ne se détache pas du fond de l'orbite. Son origine siège en dehors de l'orifice orbitaire du canal lacrymo-nasal. Il a un trajet dirigé en dehors et en arrière, il contourne la face inférieure du globe, en passant sous le droit inférieur. Il se termine sur la face inféro-externe de l'hémisphère postérieur de l'œil.

La vascularisation du petit oblique est assurée par les branches de l'artère musculaire inférieure et l'artère infra-orbitaire.

L'innervation est assurée par la branche inférieure du moteur oculaire commun (II).

Son action est légèrement supérieure à celle du grand oblique, elle lui est antagoniste. Lorsque l'œil est en adduction, le petit oblique, est élévateur. Lorsque l'œil est en abduction, le petit oblique, est rotateur externe, faisant tourner le GO dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.

3.1.2.4. L'aponévrose orbitaire.

Réunit des formations aponévrotiques forment autour des muscles des gaines, et réalisent derrière le GO une coque fibreuse qui l'isole de la loge postérieure de l'orbite. Les gaines musculaires s'étalent d'avant en arrière sur chacun des 7 muscles de l'orbite.

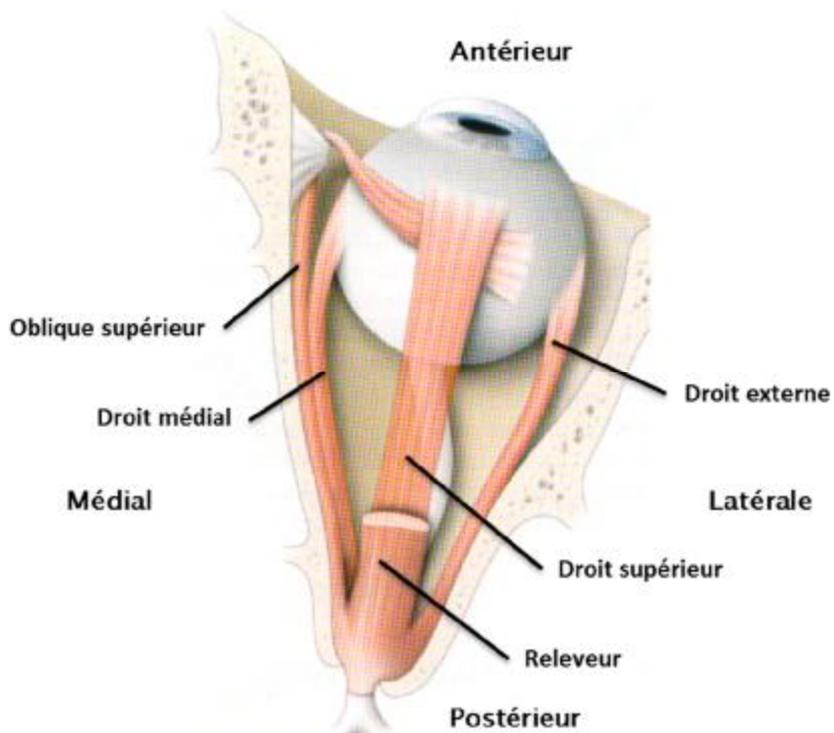


Figure 2 : muscles oculomoteurs, vue supérieure. (7)

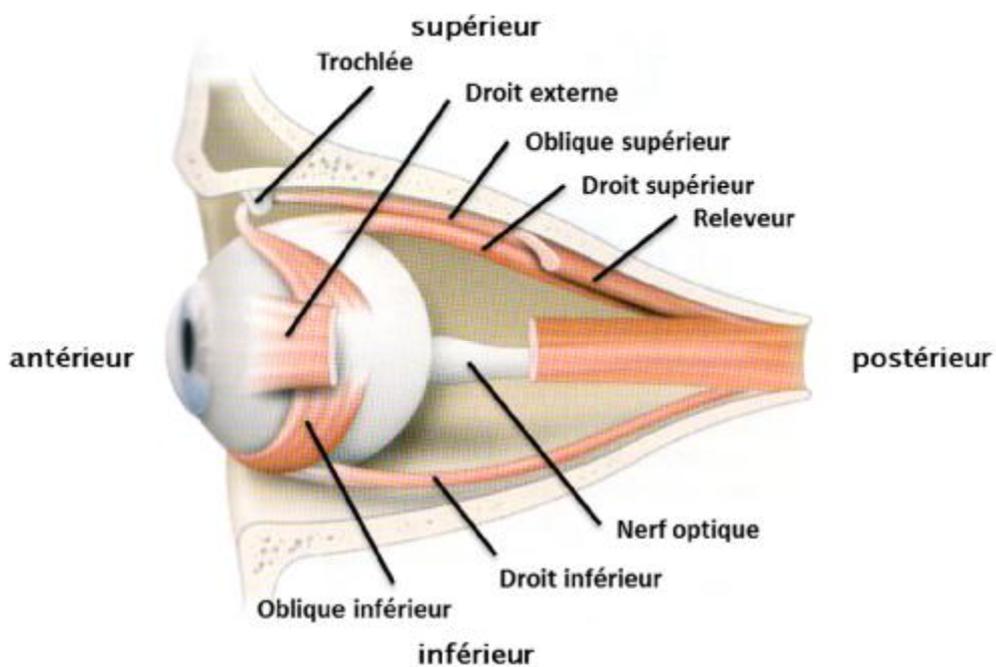


Figure 3 : muscles oculomoteurs, vue latérale. (7)

3.1.3. Nerf et papille optique.

3.1.3.1. Papille optique.

La papille optique a la forme d'un disque blanchâtre, légèrement saillant par rapport au plan rétinien. Elle est légèrement ovalaire à grand axe vertical, et son diamètre est de 1,5mm.

Elle est située 3,5mm en dedans et 1mm au-dessus du pôle postérieur de l'œil. La papille apparaît blanc rosé. Au centre on voit apparaître les vaisseaux centraux et l'excavation papillaire (8).

Les parois de la papille sont constituées par le canal choroïdo-scléral qui est un conduit long de 0,8mm, oblique en avant et en dehors. Il a la forme d'un cône tronqué à sommet antérieur comblé à sa partie moyenne par la lame criblée. Les fibres optiques sont ici amyéliniques, elles n'acquièrent une gaine de myéline qu'au-delà de la lame criblée

La papille est constituée d'une portion pré-laminaire formée des axones, du tissu glial, des vaisseaux et du tissu conjonctif, et d'une portion intra-laminaire, ou lame criblée, formée des expansions des lamelles collagènes que les axones traversent avant de se myéliniser dans la portion rétro-laminaire et des fibres élastiques des 2/3 internes de la sclère à travers le canal scléral.

La vascularisation de la papille optique est assurée par les branches du cercle artériel de Zinn Haller, des vaisseaux choroïdiens et des branches papillaires des vaisseaux centraux de la rétine.

3.1.3.2. Nerf optique.

Il s'étend de la lame criblée au chiasma, composé de fibres myélinisées sans gaines de Schwann et recouvert d'une enveloppe méningée (8).

Il présente une longueur 35 à 55mm, un diamètre 3 à 4mm.

Oblique en arrière et en dedans il présente à décrire 4 portions.

Portion intra-sclérale : débute à la lame criblée, les fibres sont myélinisées.

Portion orbitaire : où le nerf décrit une courbure antérieure à convexité externe et postérieure à convexité interne. Cette portion est en rapport avec l'artère ophtalmique au sommet de l'orbite qui est située à la face inférieure du nerf et la VCR qui se dégage du nerf en avant du point de pénétration artériel. Le ganglion ophtalmique accolé à la face externe du nerf optique à 7mm du sommet de l'orbite. La branche supérieure du III croise obliquement, en avant et en dedans, la face supérieure du nerf optique, en arrière de l'artère ophtalmique et le nerf nasal qui croise la face supérieure du nerf en avant de l'artère ophtalmique.

Portion intra-canaliculaire : le nerf optique pénètre le canal par le trou optique ovale à grand axe vertical. Il est en rapport avec, en haut, la face inférieure de la racine supérieure de la petite aile du sphénoïde, en dedans, au corps du sphénoïde et le sinus sphénoïde, en dehors, à la jonction des racines supérieure et inférieures de la petite aile, en bas, la face supérieure de la racine inférieure de la petite aile. Dans le canal le nerf est en rapport avec l'artère ophtalmique et les méninges.

Portion intracrânienne : de 1cm rectiligne aplatie de haut en bas dirigée obliquement en arrière et en dedans. Dans cette région le nerf baigne dans la citerne opto-chiasmatique. Cette portion est en rapport avec, en bas, la partie externe de la gouttière optique, la partie antérieure de la face supérieure de la loge caverneuse avec l'émergence de la carotide interne, en haut, l'espace perforé antérieur et l'artère cérébrale antérieure.

Le nerf optique est constitué de 500 000 fibres fines et épaisses moins nombreuses qui sont les fibres pupillaires. Ces fibres ont une gaine de myéline sans gaine de Schwann. Les axones des fibres optiques sont myélinisés en arrière de la lame criblée. La myéline est formée de lipides simples, le cholestérol, de lipides complexes et de cérébrosides.

L'appareil de soutien comprend un système de cloisons mésodermiques qui divise le nerf en faisceaux, de la névroglie et de la microglie.

Le nerf optique comprend trois faisceaux : croisé, direct, maculaire.

Dans la portion rétrobulbaire, le faisceau direct temporal est externe, divisé en deux portions supérieure et inférieure par faisceau maculaire. Le faisceau croisé nasal est en dedans. Le faisceau maculaire tend à devenir central au fur et à mesure qu'il s'éloigne du globe. Dans la portion orbitaire moyenne le faisceau maculaire s'arrondit. Dans le segment intra-canaliculaire, le faisceau maculaire est central. Dans le segment intracrânien, le nerf est aplati, le faisceau maculaire devient interne et se divise en faisceaux direct et croisé.

La vascularisation artérielle est assurée pour :

La portion intracrânienne : branches collatérales de l'artère ophtalmique et des branches de l'artère hypophysaire antérieure et supérieure.

La portion intra-canaliculaire : branches de l'artère ophtalmique.

La portion orbitaire : En arrière du point de pénétration de l'ACR la vascularisation est assurée uniquement par les artères piales naissant de l'artère ophtalmique. En avant du point de pénétration de l'ACR il existe une double vascularisation axiale et périphérique. La vascularisation axiale est assurée par les branches intra-neurales de l'ACR. La vascularisation périphérique est assurée par des branches piales venues de l'ACR avant sa pénétration dans le nerf optique, l'artère ophtalmique et les artères ciliaires postérieures.

La portion intraoculaire rétro-laminaire : les artères piales branches de l'ACR et des artères ciliaires postérieures.

Le drainage veineux est assuré pour la portion intraoculaire par VCR, pour la portion orbitaire, par la VCR et la veine ophtalmique supérieure, pour la portion intra-canaliculaire par la veine centrale postérieure de Kunht et la portion intracrânienne par les veines pie-mériennes.

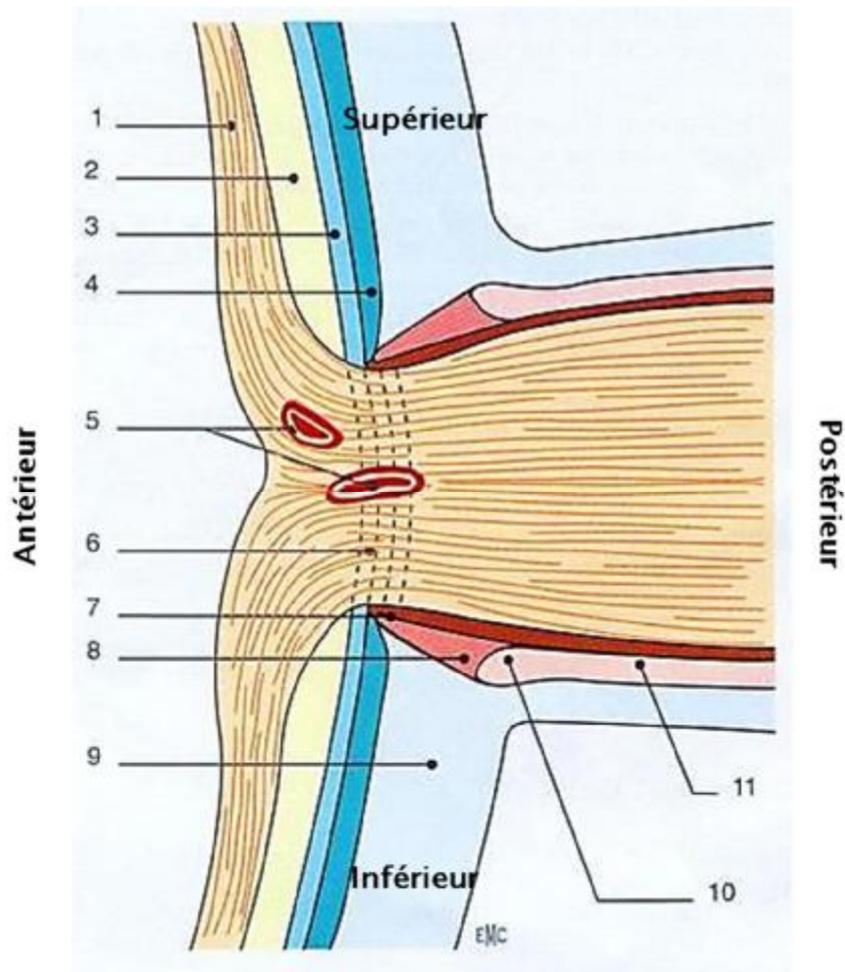


Figure 4 Coupes de la papille et du canal scléral. (9)

1 Fibres optiques	2 rétine	3 épithélium pigmentaire
4 choroïde	5 coupe des vaisseaux	6 lame criblée
7 éperon scléral	8 tissu d'Elsching	9 sclérotique
10 cul-de-sac vaginal	11 espace sous-arachnoïdien	

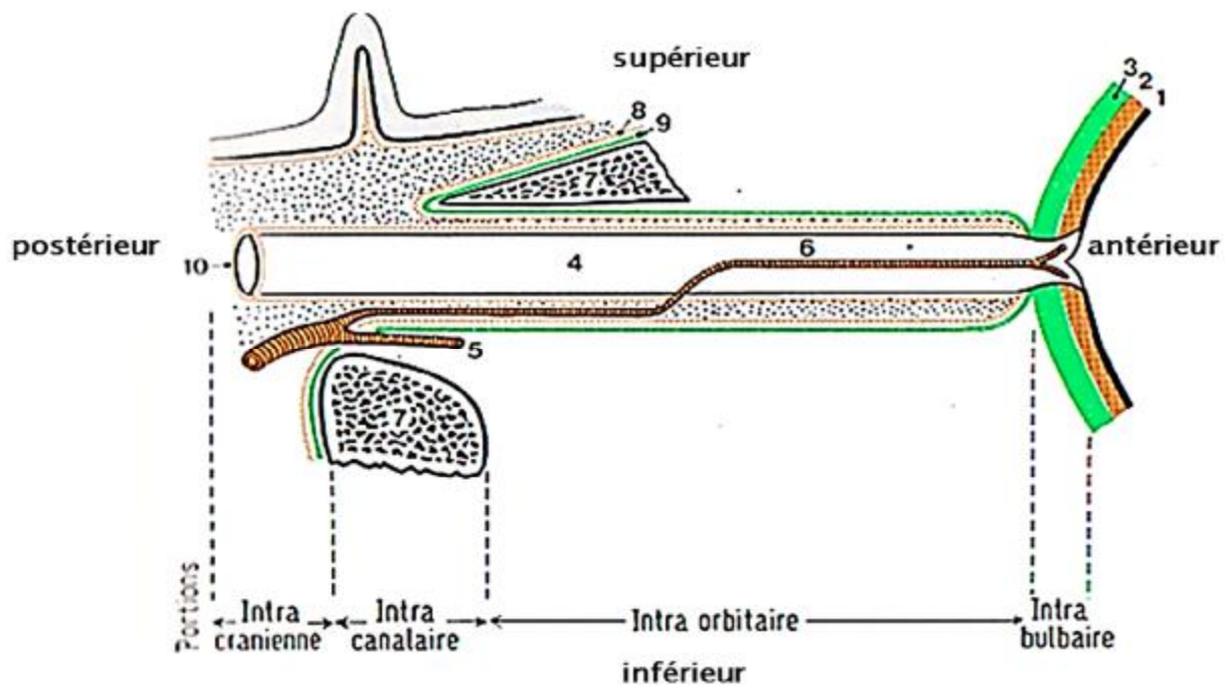


Figure 5 Coupe sagittale du nerf optique passant par le canal optique. (10)

1 rétine	2 choroïde	3 sclère
4 nerf optique	5 artère ophtalmique	6 artère centrale de la rétine
7 canal optique	8 arachnoïde	9 dure mère
10 pie mère		

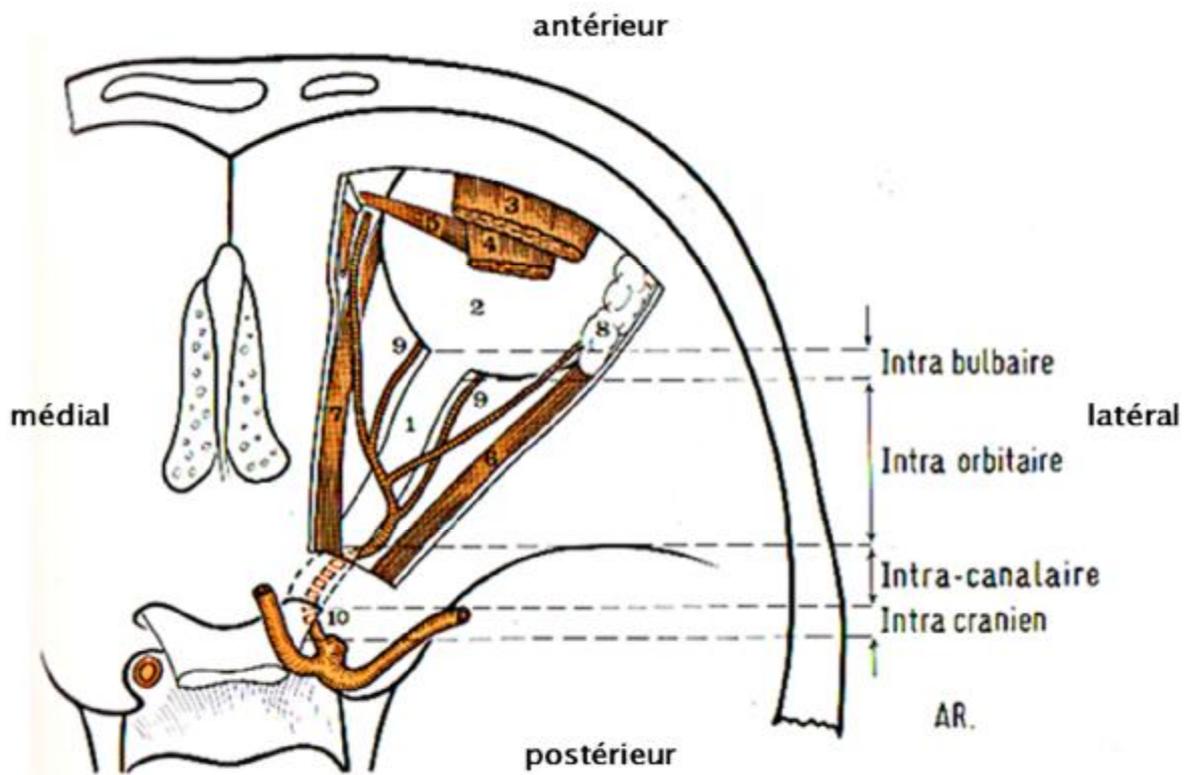


Figure 6 : Les différentes parties du nerf optique (le toit orbitaire étant enlevé. (10)

1 nerf optique	2 globe oculaire	3 muscle releveur de la paupière supérieure
4 muscle droit supérieur	5 muscle grand oblique	6 muscle droit externe
7 muscle droit interne	8 glande lacrymale	9 artères ciliaires
10 artère ophtalmique.		

3.1.4. Anatomie des voies optiques.

Les voies optiques sont constituées outre du nerf optique du chiasma des bandelettes optiques du corps genouillé externe des radiations optiques et le cortex visuel (8).

Le chiasma optique est une lame blanche quadrilatère, allongée transversalement, en forme de X couché, il est formé par l'entrecroisement des deux nerfs optiques. Il reçoit ces derniers par ses angles antérieurs, les bandelettes optiques prennent leur origine à ses angles postérieurs. Le chiasma repose sur la partie antérieure de la tente de l'hypophyse, il est surplombé par la base du cerveau et baigne dans les espaces sous-arachnoïdiens. Ses dimensions sont en moyenne de 14mm dans le sens transversal, 1,5mm dans le sens antéro-postérieur, 3 à 4mm d'épaisseur.

Il faut cependant connaître la fréquence des variations. La direction du chiasma est oblique en haut et en arrière, formant avec l'horizontale un angle de 15° à 30°.

Les bandelettes optiques, cordons blancs de substance blanche, ils s'étendent de la partie postérieure du chiasma au corps genouillé externe en arrière. Elles correspondent à la partie terminale des fibres issues des cellules ganglionnaires de la rétine.

Le corps genouillé externe est le centre de réception primaire où les fibres des cellules ganglionnaires de la rétine se terminent. Elles entrent en rapport à ce niveau avec des cellules dont le cylindraxe va se prolonger dans les radiations optiques jusqu'au cortex. Les corps genouillés constituent donc la zone de jonction entre le 2^e et le 3^e neurone de la voie optique.

Les radiations optiques s'étendent en une large lame de substance blanche des corps genouillés externes au cortex occipital. Elles correspondent aux axones

des cellules de la substance grise du corps genouillé externe. Elles s'articulent dans le cortex occipital avec les cellules réceptrices des sensations visuelles.

Le cortex visuel comprend l'aire striée où se terminent les radiations optiques, entourées des aires péri et para-striées qui servent à intégrer les sensations visuelles.

L'aire striée est le lieu de projection et de réception des sensations visuelles, mais avant que celles-ci passent à l'état de perception et atteignent notre conscience, elles doivent être remaniées. Elles seront élaborées intriquées avec d'autres sensations proprioceptives, en particulier les impressions recueillies par les muscles des yeux, du cou et du tronc, avec des concepts intellectuels et les résultats d'expériences antérieures, enfin avec des concepts héréditaires.

Au-dessus de l'aire de réception (aire striée), existent d'autres centres corticaux où s'effectuent les phénomènes d'intégration et de réponse motrice, ce sont les aires 18 ou péri-striées et 19 ou para-striées. Ces deux zones siègent, comme l'aire striée, au niveau du lobe occipital.

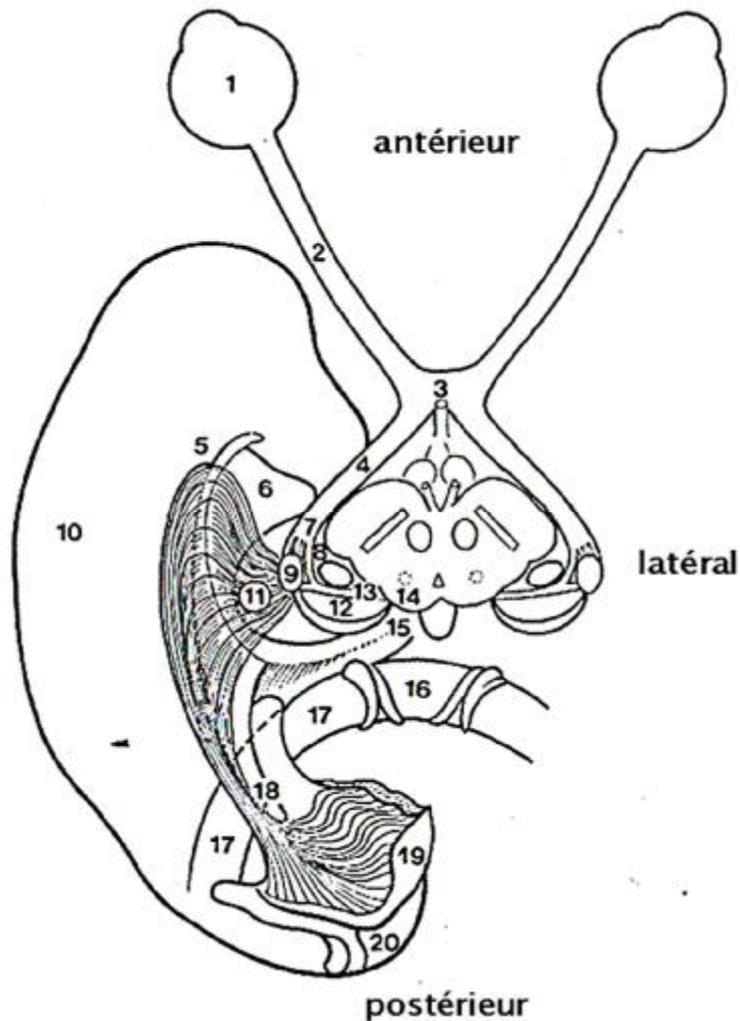


Figure 7 les voies visuelles : vue inférieure (l'hémisphère gauche d'étant pas représenté). (10)

1 pôle postérieur de l'œil	2 nerf optique	3 chiasma optique	4 bandelettes optiques
5 lobe temporal	6 ventricule latéral	7 faisceau latéral	8 faisceau médial
9 corps géniculé latéral	10 lobe temporal	11 radiations optiques	12 Pulvinar
13 bras conjonctival supérieur	14 tubercules quadrijumeaux antérieurs	15 lobe temporal	16 Splénium
17 radiations calleuses	18 radiations optiques	19 cortex visuel primaire	20 scissure calcarine

3.1.5. Système nerveux central.

Le SNC comprend l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale est contenu dans la boîte crânienne, la moelle épinière dans le canal vertébral du rachis jusqu'au premier ou deuxième disque lombaire.

3.1.5.1. Organisation de la substance blanche et de la substance grise dans le SNC.

Une coupe du cerveau ou de la moelle montre les 2 couches principales du tissu nerveux. La couche superficielle formée par des fibres myélinisées est appelée substance blanche. La couche profonde formée par les corps des neurones et des fibres est appelée substance grise. Cette disposition persiste au niveau de la moelle et du tronc cérébral (substance grise au centre, substance blanche à la périphérie). Au niveau des hémisphères cérébraux il existe une couche de substance grise de 2 à 4 mm d'épaisseur située à la surface appelée le cortex cérébral.

3.1.5.2. L'encéphale.

L'encéphale comprend les 2 hémisphères cérébraux, le tronc cérébral (TC) et le cervelet. Le TC est formé de haut en bas par le mésencéphale (péduncules cérébraux), le pont (protubérance) et le bulbe. Le cervelet est en arrière du TC et relié à lui, de chaque côté, par les 3 péduncules cérébelleux.

Les hémisphères cérébraux occupent la loge hémisphérique et reposent sur les étages antérieur et moyen de la base du crâne. Le TC et le cervelet sont logés dans la fosse cérébrale postérieure.

Les hémisphères cérébraux contiennent les centres supérieurs et sont le siège des activités conscientes. Le cervelet, 2e partie la plus importante de l'encéphale, est un centre inférieur qui contrôle et coordonne les mouvements commandés par d'autres parties du SNC. Le fonctionnement du cervelet est inconscient.

Le bulbe contient des centres qui règlent la respiration, le rythme cardiaque, la pression artérielle, etc. ils sont appelés les centres vitaux.

3.1.5.3. La moelle épinière.

La moelle épinière s'étend du trou occipital du crâne jusqu'à la partie inférieure de la première vertèbre lombaire. Elle est logée dans le canal vertébral situé derrière les corps vertébraux et devant les lames vertébrales. La moelle est entourée de 3 membranes méningées : pie-mère, arachnoïde et dure-mère.

La moelle épinière présente 2 renflements, l'un supérieur ou cervical donne naissance aux racines du plexus brachial pour le membre supérieur, l'autre inférieur ou lombaire donne naissance aux racines du plexus lombo-sacré qui innerve le membre inférieur.

La moelle se termine en formant le cône terminal d'où part les filets terminaux, cordons fibreux, qui s'étendent jusqu'à la face postérieure du coccyx. Les racines nerveuses sous le cône terminal constituent la queue de cheval.

3.2. Physiologique.

3.2.1. Transmission de l'influx nerveux.

Phénomène de nature électrique qui se propage le long des neurones, l'influx nerveux transmet les commandes motrices du cerveau aux nerfs moteurs, et les messages sensoriels des capteurs sensoriels (peau, oreilles, nez, yeux, récepteurs du goût) au cerveau. Cette transmission de neurones en neurones est assurée par les neurotransmetteurs (11).

Unité de base : Élément fonctionnel de base du système nerveux, le neurone peut être considéré à la fois comme un relais de transmission et une unité de traitement de l'information.

Constitution : Le neurone est constitué d'un soma, qui contient le noyau de dendrites, qui forment une arborisation autour du soma, d'un axone, qui est un prolongement pouvant varier d'une dizaine de microns à plus d'un mètre de long chez certains neurones de la moelle épinière. Il se ramifie en quelques milliers de terminaisons, les racines et de boutons synaptiques (jusqu'à 10 000 par neurone), qui se trouvent au bout de chaque terminaison axonale et se connectent chacun avec la dendrite d'un autre neurone. Cette connexion s'appelle la synapse.

Transmission : il existe deux sortes de synapses.

Les synapses chimiques, les plus nombreuses, comportent un micro espace, la fente synaptique, entre les deux neurones (ou entre un neurone et une autre cellule). Lorsque l'influx nerveux (ou potentiel d'action) atteint le bouton synaptique du premier neurone, il déclenche la libération de neurotransmetteurs (substances chimiques), qui lui servent de relais en traversant l'espace qui sépare les deux neurones. En s'attachant aux récepteurs synaptiques du second neurone, ils lui transmettent le message qui est à nouveau codé sous forme de signal électrique.

Les synapses électriques permettent le passage direct de l'influx nerveux (sans intermédiaire), grâce à une jonction, sorte de tunnel entre les deux neurones.

Vitesse de l'influx nerveux.

Lorsqu'un influx nerveux est émis par le neurone, il transite le long de son axone sans perdre en intensité et peut ainsi avoir un effet à grande distance, d'un hémisphère à l'autre ou des centres moteurs aux muscles. Sa rapidité dépend de la myélinisation de l'axone (un axone comportant une gaine de myéline transmet l'information environ 10 fois plus vite).

Polarisation et dépolarisation

Il existe au niveau des synapses des canaux ioniques, des tunnels qui traversent la membrane et par lesquels des ions entrent et sortent du neurone (principalement des ions sodium, potassium, calcium et chlorure).

Ces canaux sont sélectifs et ne restent pas constamment ouverts.

Les ions portent des charges électriques positives ou négatives et lorsque le neurone est au repos, les premières sont à sa surface et les secondes à l'intérieur, ce qui crée une différence de potentiel de part et d'autre de la membrane appelée potentiel de membrane.

Le neurone est alors polarisé, mais son axone reçoit constamment des potentiels locaux captés par les dendrites. Ces messages en provenance d'autres neurones sont soit excitateurs, soit inhibiteurs.

3.2.2. Physiologie de la voie optique.

3.2.2.1. Physiologie de la voie pré-géniculée.

Elle est constituée par l'axone des cellules ganglionnaires de la rétine qui, à travers les voies optiques, vient se terminer en se ramifiant autour des cellules des corps genouillés externes.

Les fibres optiques sont au nombre d'environ 1 million. Leur calibre est extrêmement variable. Il y a trois catégories de fibres optiques dont la vitesse de conduction serait de 52, 37 et 16 m/seconde. Chaque catégorie répondant électivement à un type de stimulant coloré.

- Les fibres visuelles à destinée géniculée dont l'articulation avec les cellules des corps genouillés assurera la sensation visuelle.
- Les fibres à destinée extra-géniculée se dirigent soit vers les tubercules quadrijumeaux antérieurs, soit vers la région préteectale.
 - Les fibres à destinée préteectale ou fibres pupillaires s'articulent dans cette région avec des cellules dont les axones aboutissent aux noyaux oculomoteurs ipsi- et controlatéral. Elles assurent le contrôle du diamètre pupillaire.
 - Les fibres à destinée quadrigéminale collectent l'information visuelle jusqu'aux tubercules quadrijumeaux antérieurs où existent une véritable projection des champs rétinien. Les fibres quadrigéminales permettent, en cas de cécité corticale, de distinguer un éclaircissement intense de l'obscurité.
- Les fibres centrifuges. Dont l'existence chez l'homme reste discutée.

3.2.2.2. Physiologie du corps genouillé

Le corps genouillé a une structure lamellaire. Il est formé de six couches cellulaires séparées par des couches de fibre. La projection de la rétine se fait point par point sur le corps genouillé externe.

La stimulation électrique du nerf optique produit une double réponse au niveau du corps genouillé, une déflexion positive puis négative correspondant au potentiel d'action des fibres optiques suivies d'une déflexion négative représentant la réponse des cellules du corps genouillé.

On peut différencier deux types de cellules, les cellules P qui donnent une réponse unique ; les cellules I qui réagissent à l'excitation par un train d'influx formé d'une dizaine de pics se succédant en 30 millisecondes. Les deux réponses sont suivies d'une période d'inhibition de 100 millisecondes.

Les cellules P sont géniculo-corticales et les cellules I des neurones d'association. Lors de l'éclairement par éclairs rapides, le corps genouillé réagit par une déflexion négative d'environ 100 mV suivie d'une déflexion positive lente moins intense.

Ces cellules se groupent comme au niveau de la rétine en champs concentriques dont le centre donne une réponse on et la périphérie une réponse off ou vice versa.

En dehors des fibres visuelles ; le corps genouillé reçoit des afférents du cortex péri-strié et de la substance réticulée. Il assure en effet plus qu'une transmission de l'information mais un premier filtrage qui par le jeu des inhibitions ne laisse passer que ce qui est utilisable dans l'information visuelle.

3.2.2.3. Physiologie voie optique rétro-géniculée.

Elle comporte les radiations optiques et le cortex.

Les radiations optiques sont formées des axones des cellules du corps genouillé. Elles traversent la partie postérieure de la capsule interne puis s'étalent à la partie externe du ventricule latéral et de la corne occipitale. Elles s'infléchissent ensuite de dehors en dedans pour se terminer sur les lèvres de la scissure calcarine en trois faisceaux, supérieurs, inférieurs, et postérieurs.

Les radiations optiques aboutissent au cortex occipital au voisinage de la scissure calcarine, c'est l'aire striée ou aire 17 de Brodmann. Elle siège sur les deux berges de la scissure calcarine à la face interne du lobe occipital. L'aire 17 est entourée par les aires 18 ou parastriées et 19 ou péristriées.

Les fibres correspondant aux quadrants supérieurs des rétines se projettent au-dessus de la scissure. Celles correspondant aux quadrants inférieurs au-dessous. La macula se projette à la partie postérieure de la calcarine et sur le pôle postérieur. En conséquence, les zones péri-maculaires se projettent à son voisinage près du pôle postérieur, les zones périphériques à l'opposé. Ceci explique que la région correspondant à la lunule temporale se projette tout en avant à la partie antérieure de la scissure. La zone de projection maculaire occupe près de la moitié de la surface du cortex visuel.

Les destructions de la voie optique entre le chiasma et le corps genouillé donnent une hémianopsie dont la limite passe par la ligne médiane atteignant la macula et diminuant l'acuité. A l'opposé, les lésions de la voie optique rétro-géniculée laissent constamment du côté du champ aveugle une bande en excès d'environ 5° qui englobe la macula ; on dit qu'il y a épargne maculaire. L'origine du phénomène est liée à la connexion, entre les aires 18 des deux hémisphères par l'intermédiaire du corps calleux. Ceci assure une double représentation de la macula et de la ligne médiane.

La réponse du cortex à l'excitation électrique de la voie optique entraîne une réponse complexe appelée la réponse corticale sensorielle primaire.

La réponse du cortex occipital à l'excitation lumineuse entraîne un complexe de plusieurs ondes successivement négatives et positives. Cette réponse est étudiée en clinique par le potentiel évoqué visuel (PEV).

La physiologie a bénéficié de l'étude de la réponse des cellules corticales isolées à l'excitation de la rétine. On a pu démontrer que les cellules corticales répondent peu ou pas à un éclairage diffus mais de façon très nette à une petite tâche lumineuse. Beaucoup sont très sensibles au mouvement parfois seulement s'il est dirigé dans un sens précis. Une même cellule corticale peut répondre à l'excitation d'une région rétinienne relativement étendue.

On a pu distinguer plusieurs types de réponses dans le cortex. Les champs récepteurs concentriques similaires à ceux trouvés tout le long de la voie optique. Ils n'existent que dans les couches profondes et il s'agit sans doute de fibres géniculocorticales ; les cellules simples. Elles sont organisées en champ linéaire associant côte à côte des cellules on et off et répondent électivement aux lignes et aux contours. Chaque cellule répond aux lignes situées dans un axe défini et très peu à celles orientées différemment ; les cellules complexes réagissent aussi aux lignes brillantes ou sombres ou aux limites entre lumière et obscurité, chacune ayant son excitant spécifique. La réponse peut être obtenues sur une large zone rétinienne et d'autres stimulants comme des tâches, des lignes courbes ne provoquent pas de réponse ; Les cellules hypercomplexes sont surtout abondantes dans les aires 18 et 19 mais existent également dans l'aire 17. Elles réagissent seulement si la ligne ou la zone de limitation se termine dans le champ réceptif.

Toutes ces cellules ne sont pas réparties au hasard mais regroupées en unités ou colonnes.

Chaque colonne comporte les 3 types de cellules, elles ont toutes des champs orientés de façon semblable et sont connectées entre elles. Chaque colonne est une unité fonctionnelle où les cellules simples reçoivent l'excitation du corps genouillé et la retransmettent aux cellules complexes et hypercomplexes. Au terme de ce codage, l'excitant électif n'est plus la lumière mais les lignes et les contours. Enfin parmi les cellules, certaines répondent à la stimulation d'un œil seulement, d'autres à celles des deux yeux également, ou à celle des deux yeux de façon inégale. Chaque type de cellules est groupé en nappe. Enfin, contrairement à ce qui se passe au niveau du corps genouillé, on trouve au niveau du cortex peu de cellules sensibles à une longueur d'onde donnée et il n'y en a pratiquement pas parmi les cellules complexes et hypercomplexes.

3.2.2.4. Les aires 18 et 19, le lobe temporal et pariétal.

Leur étude est difficile car ce sont des aires d'intégration dont la fonction est par définition labile et transférable à d'autres zones. L'excitation des aires 18 et 19 est susceptible d'entraîner des mouvements oculomoteurs. L'étude des cellules corticales isolées montre que des cellules des aires 18 et 19 sont concernées par l'acte visuel.

On admet que l'aire 18 a surtout une fonction de reconnaissance des objets animés ou inanimés. Le centre de la lecture est totalement différent et sans rapport avec l'aire 18.

L'aire 19 a pour fonction l'évocation des souvenirs visuels.

Il n'y a pas d'hémisphère dominant au stade de la réception (aire 17) mais la notion de dominance apparaît pour les aires 18 et 19 et surtout 19. Cependant, cette dominance n'est pas absolue et une rééducation est possible en cas de destruction de l'hémisphère dominant. Chaque cortex par ailleurs est capable d'enregistrer le message reçu par l'autre.

L'ablation des lobes temporaux produit outre des troubles du comportement un trouble de la reconnaissance pour lequel ils ont proposé le nom de cécité psychique. Précisément de la partie inférieure du cortex temporal.

La lecture dépend d'une région du cortex pariétal située au niveau du pli courbe sur l'hémisphère dominant. C'est à ce niveau en effet que se situent l'évocation du langage parlé et la reconnaissance des symboles du langage écrit. C'est dans la même région que se trouve la zone correspondant à l'évocation des figures géométriques.

L'électrophysiologie montre que la plupart des cellules des aires 17, 18 et 19 répondent aux stimuli visuels. Certaines d'entre elles cependant répondent à des stimuli auditifs vestibulaires ou tactiles. Ceci peut répondre aux nécessaires corrélations entre la vision et les autres messages sensoriels (12).

3.2.3. Physiologie des muscles oculomoteurs.

Les muscles oculomoteurs sont au nombre de six, les quatre muscles droits (interne, externe, supérieur et inférieur) et les deux muscles obliques (supérieur et inférieur). Leurs actions associées permettent tous les mouvements du globe oculaire. Tout mouvement oculaire, même s'il est initialement lié à l'excitation d'un seul muscle, entraîne une modification de position, de longueur et de tonus de tous les autres.

3.2.3.1. Les principes généraux de la mécanique des mouvements oculaires.

Le globe oculaire est une sphère placée dans l'orbite de telle façon que tout mouvement oculaire se fait autour d'un point constamment immobile situé dans l'orbite défini comme le centre de rotation. Il est situé à 13,5mm en arrière de la cornée sur l'axe visuel sur œil emmétrope.

La position primaire des globes est la position des yeux lorsque, la tête étant droite, l'objet du regard est situé à l'infini à l'intersection du plan sagittal de la tête et du plan horizontal contenant les centres de rotation des deux yeux.

Les axes de Fick. Tous les mouvements oculaires à partir de cette position primaire peuvent être réalisés par des rotations coordonnées autour de trois axes perpendiculaires entre eux et passant par le centre de rotation.

Ce sont les axes de Fick. L'axe Y, antéro-postérieur, l'axe X, horizontal et l'axe Z vertical. L'axe X et l'axe Z sont contenus dans le plan équatorial du globe dit plan de Listing.

Les mouvements de duction. La rotation du globe autour de l'axe X permet les mouvements d'élévation, et d'abaissement. Autour de l'axe Z se trouvent réalisés les mouvements d'adduction ou d'abduction. Autour de l'axe Y se font les mouvements de torsion du globe ou cycloduction. Ces positions sont dites secondaires. Les positions obliques du globe, par exemple, en haut et à droite, peuvent être considérées comme résultant d'une rotation horizontale et d'une rotation verticale. Ces positions sont appelées tertiaires.

La loi de Donders établit que « à chaque position de l'axe visuel correspond une orientation définie et une seule des méridiens horizontal et vertical de la cornée relative aux coordonnées de l'espace, quel que soit le chemin suivi par le globe oculaire pour arriver à cette position ».

Selon la loi de Listing, les positions obliques ou tertiaires peuvent résulter d'une rotation autour d'un axe oblique passant par le centre de rotation et situé dans le plan de Listing.

3.2.3.2. Les actions musculaires propres à chaque muscle.

L'étude de l'action isolée d'un muscle est basée sur son assimilation à une force. Sa ligne d'action tendue de son origine osseuse à son insertion sur le globe.

Le plan d'action du muscle est le plan défini par le centre de rotation, le milieu de son insertion orbitaire et le milieu de son insertion oculaire. L'axe de rotation du muscle est perpendiculaire à son plan d'action.

Le plan des muscles droits horizontaux est confondu avec le plan horizontal, le plan des muscles verticaux fait, sur un globe en position primaire, un angle moyen de 23° avec l'axe visuel. Le plan des muscles Obliques fait un angle avec ce dernier de 51° .

Lorsque deux muscles situés dans le même plan agissent en sens contraire on dit qu'ils sont antagonistes. Leur fonctionnement est commandé par la loi de Sherrington dite de l'innervation réciproque : lorsqu'un muscle se contracte, son antagoniste se détend.

Action individuelle théorique de chacun des muscles oculomoteurs.

Muscles droits horizontaux. Lorsque le globe est en position primaire, le plan de ces deux muscles est horizontal et on leur reconnaît une action purement horizontale. Le muscle droit interne est adducteur, le muscle droit externe est abducteur. Leurs actions secondaires sont négligeables. Les deux muscles Droits horizontaux sont deux muscles parfaitement antagonistes.

Muscles droits verticaux. Leur plan en position primaire fait un angle de 23° avec l'axe visuel (axe Y).

Le muscle droit supérieur est à la fois élévateur, intorteur et adducteur.

Le muscle droit inférieur est abaisseur, extorteur et adducteur.

Les muscles droits supérieurs et droits inférieurs sont parfaitement antagonistes.

Muscles obliques. Seule la portion réfléchie du tendon du grand oblique joue un rôle dans l'action oculomotrice du muscle. Cette portion réfléchie du grand oblique et le petit oblique sont tous les deux dans un même plan.

Le muscle grand oblique en position primaire a une action d'intorsion, d'abaissement et accessoirement d'abduction.

Le muscle petit oblique, en position primaire, a une triple action d'extorsion, d'élévation et accessoirement d'abduction.

Le grand oblique et le petit oblique sont des muscles antagonistes dans leur fonction verticale et de torsion.

3.2.3.3. Mécanisme musculaire des mouvements binoculaires.

Les mouvements oculaires relèvent d'un mécanisme neurologique complexe supra-nucléaire tel que nos axes visuels demeurent toujours alignés sur l'objet fixé quelle que soit sa position. Les mouvements binoculaires sont appelés versions lorsqu'ils sont conjugués et de même sens. Ils sont appelés vergences lorsqu'ils se font en sens contraire.

Mouvements de version. Pour que les deux yeux, regardant à l'infini, tournent d'un angle égal, il faut que les muscles de chaque œil, responsables d'un mouvement conjugué dans une direction donnée, reçoivent une commande nerveuse correspondante. Ceci est l'application de la loi de Héring, lors d'un mouvement volontaire conjugué une quantité correspondante d'influx parvient aux muscles synergiques de chacun des deux yeux.

Sur le plan horizontal. Le droit externe d'un œil est le muscle synergique du droit interne de l'autre. L'antagoniste direct du muscle droit externe droit, qui est le droit interne droit, se détend et il en est de même du muscle antagoniste croisé qui est en fait l'antagoniste du muscle synergique croisé et donc dans le cas particulier le droit externe gauche.

Sur le plan vertical. Les phénomènes sont plus complexes, dans chaque œil, deux éleveurs et deux abaisseurs. Les droits verticaux ont leur maximum d'action en abduction et les obliques en adduction.

Mouvements de vergences. Du fait d'une commande innervationnelle différente, les muscles synergiques ne sont plus les mêmes. La convergence résulte d'une contraction des deux droits internes d'une part et d'une inhibition des deux droits externes d'autre part.

3.3. Physiopathologie de la SEP.

3.3.1. Facteurs génétiques.

3.3.1.1. Susceptibilité génétique.

La SEP n'est pas une maladie héréditaire car la susceptibilité génétique est portée par une quinzaine de gènes qui ne sont jamais transmis en bloc. Il y a seulement la notion d'augmentation du risque de développer la maladie lorsque qu'un membre de la famille est atteint.

Plus le partage de matériel génétique est important avec le membre de la famille atteint, plus le risque de développer la SEP augmente (13).

3.3.1.2. Gènes connus actuellement.

Depuis près de 30 ans, on sait qu'un gène du complexe majeur d'histocompatibilité est associé à la SEP, il s'agit de HLADR2. D'autres gènes de la réaction immunitaire sont maintenant connus avec une grande certitude, le récepteur à l'interleukine 2, le récepteur à l'interleukine 7, une tyrosine kinase (TYK2), un récepteur du tumornecrosis factor (TNF).

Ces gènes codent tous pour des protéines de l'immunité. HLA possède 40 % de l'effet génétique à lui seul.

Certains gènes qui ont été impliqués ne sont pas directement liés à la réaction immunitaire, par exemple le gène KIF1b est une protéine de l'axone, ce qui argumente le fait que la SEP est une réaction immunitaire contre les composants du système nerveux à la fois sur la myéline mais aussi sur l'axone.

3.3.2. Facteurs environnementaux.

3.3.2.1. Virus Epstein-Barr (EBV).

Une étude sur des militaires américains a été effectuée en réalisant des prises de sang, régulières, et le sérum est conservé. Dans cette étude, il est bien démontré, que les militaires qui ont un taux élevé d'anticorps anti-EBV ont plus de risque de développer la SEP. Toutefois, l'effet de l'EBV ne serait pas linéaire, il existerait un effet protecteur de l'infection par l'EBV, si elle est contractée avant six ans. Alors que le contact avec le virus à un âge plus tardif, notamment à l'adolescence, serait un facteur de susceptibilité.

Il existe des bases physiopathologiques pour incriminer le virus Epstein-Barr et notamment des études en cristallographie montrent qu'il présente des similitudes avec la protéine basique de la myéline.

Cela accrédite la théorie que la SEP pourrait se développer parce qu'un agent infectieux présente dans sa structure un motif proche d'une des protéines de la myéline ce qui, en quelque sorte, induirait une confusion du système immunitaire, qui s'est développé pour neutraliser le virus Epstein-Barr, mais qui par similitude attaquerait la myéline(9).

3.3.2.2. Vitamine D.

Il existe une superposition importante avec une prévalence de la maladie et la région où il y a peu de soleil, sachant que le soleil permet la production de vitamines D. Il n'y a pas que dans la SEP que la vitamine D a été impliquée, il y a des données dans d'autres maladies auto-immunes, notamment le lupus.

Il faut reconnaître qu'il n'y a pas, actuellement, suffisamment de données qui permettent de conseiller aux patients de prendre de la vitamine D.

3.3.2.3. Tabac.

Les données concernant le tabac sont les plus fragiles. Toutefois, une méta-analyse récente a montré que le risque de SEP était augmenté chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Par ailleurs, il semble que les patients fumeurs développent une maladie plus sévère que les non-fumeurs.

3.3.2.4. Vaccination contre l'hépatite B.

Il faut noter qu'en fonction des connaissances actuelles, étayées par de nombreuses études, le résultat principal à retenir est qu'il n'y a pas, à l'échelle des populations et d'un point de vue statistique, d'augmentation de risque de développer une SEP ou une maladie apparentée à la suite d'une vaccination contre l'hépatite B, cela dans la population générale, mais aussi chez les nourrissons et dans les familles de malades atteints de SEP.

Il est très probable, qu'il faille conseiller de vacciner plutôt à un âge précoce, avant l'âge de cinq ans. À l'âge adulte, il est bon de rappeler le rapport bénéfice risque et de privilégier la vaccination pour les populations à risques. Enfin, le principe de précaution chez les apparentés de patients atteints de SEP n'est pas recommandé surtout dans le cas d'un risque d'hépatite B augmenté.

3.3.2.5. Hygiène.

La théorie de l'hygiène consiste à dire que bien que permettant une augmentation de l'espérance de vie, une meilleure hygiène, voire une hygiène trop importante dès le plus jeune âge, pourrait favoriser les maladies auto-immunes.

3.3.3. Immunologie et sclérose en plaque.

3.3.3.1. Acteurs en présence.

La plupart des cellules de la cascade immunitaire peuvent être impliquées dans cette maladie. Il n'en reste pas moins qu'il existe des acteurs majeurs, tels les lymphocytes T CD4, T régulateurs, les lymphocytes B, les lymphocytes T CD8 ou les macrophages(9).

3.3.3.2. Lymphocytes T CD4 et T régulateurs, l'immunité cellulaire.

Le lymphocyte T CD4 est considéré comme la cellule auto-réactive, qui attaque le SNC. Les arguments sont multiples, à la fois les données venant de l'étude anatomopathologique des plaques chez des patients atteints de SEP, mais aussi l'analyse du liquide céphalorachidien qui montre que des cellules sont à plus de 90 % de lymphocytes T activés récemment. Ces lymphocytes T CD4 peuvent, en s'activant, s'engager dans différentes voies, notamment la voie TH2 qui serait une voie anti-inflammatoire et donc protectrice contre la sclérose en plaques, mais aussi la voie TH1 ou voie pro-inflammatoire. Récemment, il a été découvert une nouvelle voie, la voie TH17. La modulation de la différenciation TH1/TH2 est probablement un mécanisme d'action principal des interférons. Les T régulateurs ont le rôle de maintenir quiescent les cellules auto-réactives. La découverte des T régulateurs vient d'une maladie mendélienne, ou une mutation dans le gène codant pour FOXP3 qui a la particularité d'inhiber les lymphocytes T régulateurs, conduit à la constitution chez les hommes de maladies auto-immunes multiples.

3.3.3.3. Lymphocytes B et l'immunité humorale.

La SEP est aussi une maladie du lymphocyte B, comme en témoigne de façon la plus éclatante, la présence du profil oligo-clonal dans le LCR.

3.3.3.4. Différentes étapes menant à la lésion du système nerveux.

La toute première étape se situe dans les organes lymphoïdes à savoir les ganglions lymphatiques et la rate. C'est là que la cellule présentatrice d'antigène, le

plus souvent macrophage, présente un antigène au lymphocyte T. Lorsque le lymphocyte T et le macrophage sont en contact, on parle de synapses immunologiques, et la modulation de celle-ci, très précocement, est le lieu où agirait préférentiellement l'acétate de glatiramère. Puis, se produit la différenciation et la prolifération des lymphocytes. Une fois que le contact avec l'antigène a été effectué, les lymphocytes notamment les lymphocytes T vont ensuite s'engager dans la phase de différenciation où s'effectuent les choix entre la voie TH1 et TH2 et de prolifération. C'est à ce stade qu'agissent donc les interférons-bêta, à la fois pour essayer d'induire un choix préférentiel vers la voie TH2 et diminuer la prolifération cellulaire. Celle-ci est également diminuée par l'ensemble des immunosuppresseurs. Ensuite les lymphocytes sortent du ganglion lymphatique, traversent la barrière hémato-encéphalique. C'est là où les molécules d'adhésion sont très importantes permettant aux lymphocytes de s'attacher à la paroi endothéliale puis de la traverser.

Les lymphocytes dans le système nerveux central, ces différentes étapes se renouvellent, et il y a à nouveau présentation d'antigènes, différenciation et prolifération et les molécules qui traversent la barrière hémato-encéphalique peuvent donc être à nouveau efficaces. Il est intéressant de noter, que le processus immunitaire responsable de la SEP est très largement localisé en-dehors du système nerveux central.

4. Matériel et méthodes.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée entre les services d'ophtalmologie et de neurologie du CHU HASSAN II de Fès, étalée sur une période de dix-huit mois de janvier 2009 à juin 2010, portant sur soixante cas de SEP.

Nous avons inclus dans notre étude les patients hospitalisés et suivis pour sclérose en plaque confirmée selon les critères de McDonald.

Nous avons exclu les malades dont l'état clinique ne permettait pas un examen ophtalmologique complet.

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation comprenant deux volets (figure 8 et 10) :

Volet neurologie	Volet ophtalmologique
Identité.	Signes fonctionnels oculaires.
Antécédents.	Examen de la voie sensorielle.
Age et année de début.	Examen de la voie oculomotrice.
Degré d'handicap selon l'EDSS (Expanded Disability Status Scale).	Examen complet à la lampe à fente.
Forme clinique.	Angiographie rétinienne à la fluorescéine.
Traitement en cours.	Tomographie en cohérence optique : maculaire et papillaire.

Manifestations ophtalmologiques de la sclérose en plaque

Dossier N° -----

Identité

N + P -----
 Age ----- Sexe M F
 Adresse -----
 Profession ----- Tel -----

Antécédents

Vaccination H B Toxique
 Poussée de NO Autre manif ophtalmo
 Cas similaire
 dans la famille -----
 Autres

SEP diagnostic forme clinique traitement évolution

Age de début ----- Année de début -----
 IRM Non faite Barkhof + Barkhof -
 PL Normale Cellule ↑ Protéinrachie ↑ Profil γ-oligo-clonal
 EDSS actuel -----
 Forme de la SEP CIS Rémittente Secondr progressive Progressive primaire Progre avec poussée
 Traitement de fond Méthyl prédnisolone Interféron Azathioprine Mitoxantrone Natalizumab Cyclophosphamide Autre : -----

Symptomatologie ophtalmologique fonctionnelle actuelle

Étude de la voie visuelle afférente

Signes fonctionnels

DL mobilisat* globe BAV
 Trouble de la vision des couleurs Trouble de la vision du contraste
 Phosphène Photophobie
 Fluctuation de l'AV lors des efforts physiques
 Déformation perception visuelle des trajectoires
 Altération de l'appréciation des distances

Examen clinique

VL/SC : OD --- OG --- VL/AC : OD --- OG ---
 CO OD S --- C --- A --- OG S --- C --- A ---
 VP/SC : OD --- OG --- VP/AC : OD --- OG ---
 Correction optique : OD --- OG ---
 Atlas d'Ishihara OD : RR --- NE --- OG : RR --- NE ---
 Altération RPM Direct Consensuel
 Altération du champs visuel
 Par confrontation Périmétrie cinétique
 Grille d'Amsler Périmétrie statique auto

Étude de l'oculomotricité

Paralysie des nerfs oculomoteurs

III
 IV VI

Diplopie

Horiz Verti Permanente Intermittente

Diplopie à l'examen au verre rouge

Lancaster

Nystagmus

Horizontal Vertical Oblique

Latent Patent

Strabisme

Convergeant Divergeant Vertical

Altération de la motilité binoculaire

Saccades Poursuite Convergence RVO

Altération de la motilité monoculaire

Saccades Poursuite oculaire

Figure 8 : fiche d'exploitation (le recto)

Manifestations ophtalmologiques de la sclérose en plaque

Dossier N° -----

Examen à la lampe à fente

	Œil droite	Œil gauche
<u>Annexes</u>	-----	-----
-----	-----	-----
<u>Segt ANT</u>	-----	-----
<u>Cornée</u>	-----	-----
<u>Chambre ANT</u>	-----	-----
<u>Pupille</u>	-----	-----
<u>Cristallin</u>	-----	-----
<u>Vitré</u>	-----	-----
<u>Tonus O</u>	-----	-----
<u>F.O.</u>	-----	-----
-----	-----	-----
<u>Rétino- graphe</u>	-----	-----
-----	-----	-----
<u>V3M</u>	-----	-----

Conclusion clinique et paraclinique

Conduite ophtalmologique

Évaluation clinique ultérieure

Echographie oculaire

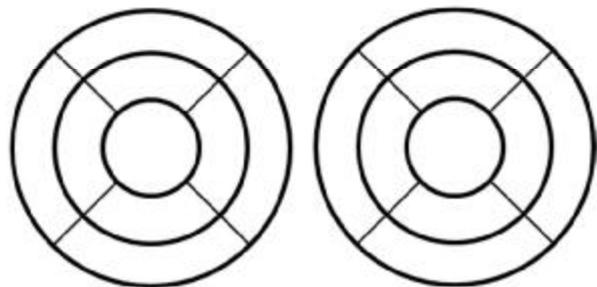
Œil droite	Œil gauche
-----	-----
-----	-----

Angiographie :

Œil droite	Œil gauche
-----	-----
-----	-----

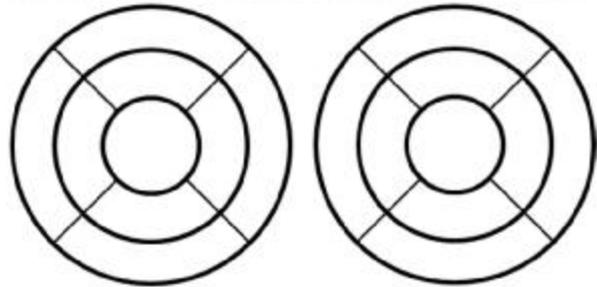
OCT Maculaire : ID

Œil droite	Œil gauche
-----	-----
-----	-----



OCT papille optique : ID

Œil droite	Œil gauche
-----	-----
-----	-----



Potentiel évoqué visuel

Œil droite	Œil gauche
-----	-----
-----	-----

Figure 9 : fiche d'exploitation. (Le verso)

5. Résultats.

Nous avons retrouvé des manifestations ophtalmologiques chez 54 des 60 patients étudiés (90% des cas) à type d'atteinte de la voie visuelle, de l'oculomotricité, d'uvéïte ou de vascularite. Ces atteintes sont isolées ou associées.

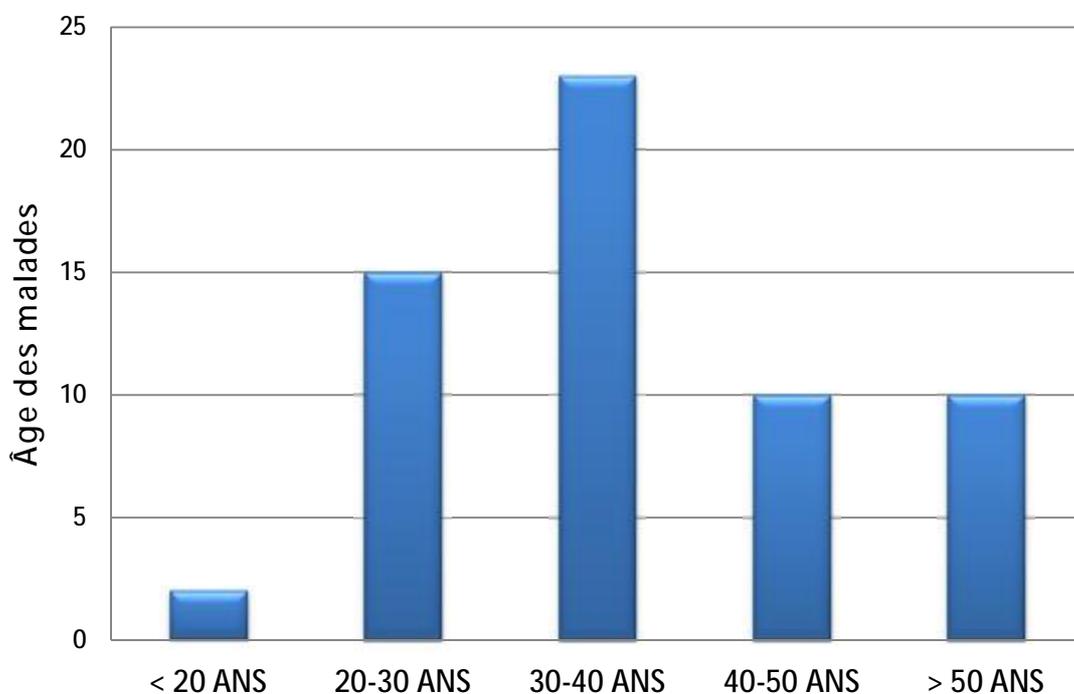
5.1. Epidémiologie.

5.1.1. Age des malades.

Sur les soixante dossiers étudiés l'âge moyen des malades est de 37 ans avec des extrêmes de 17 et 60 ans.

La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 30 et 40 ans (38%), puis les patients entre 20 et 30 ans (25%).

Pourcentage des malades en fonction de la tranche d'âge.

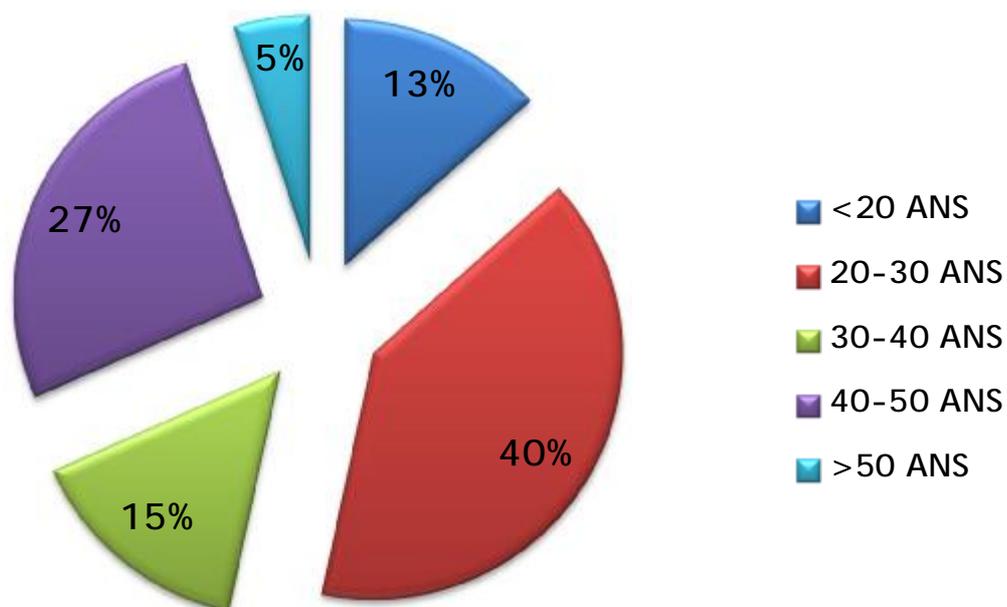


5.1.2. Age de début de la maladie.

L'âge de début de la maladie est calculé à partir du premier signe ophtalmologique ou neurologique déclaré par le malade.

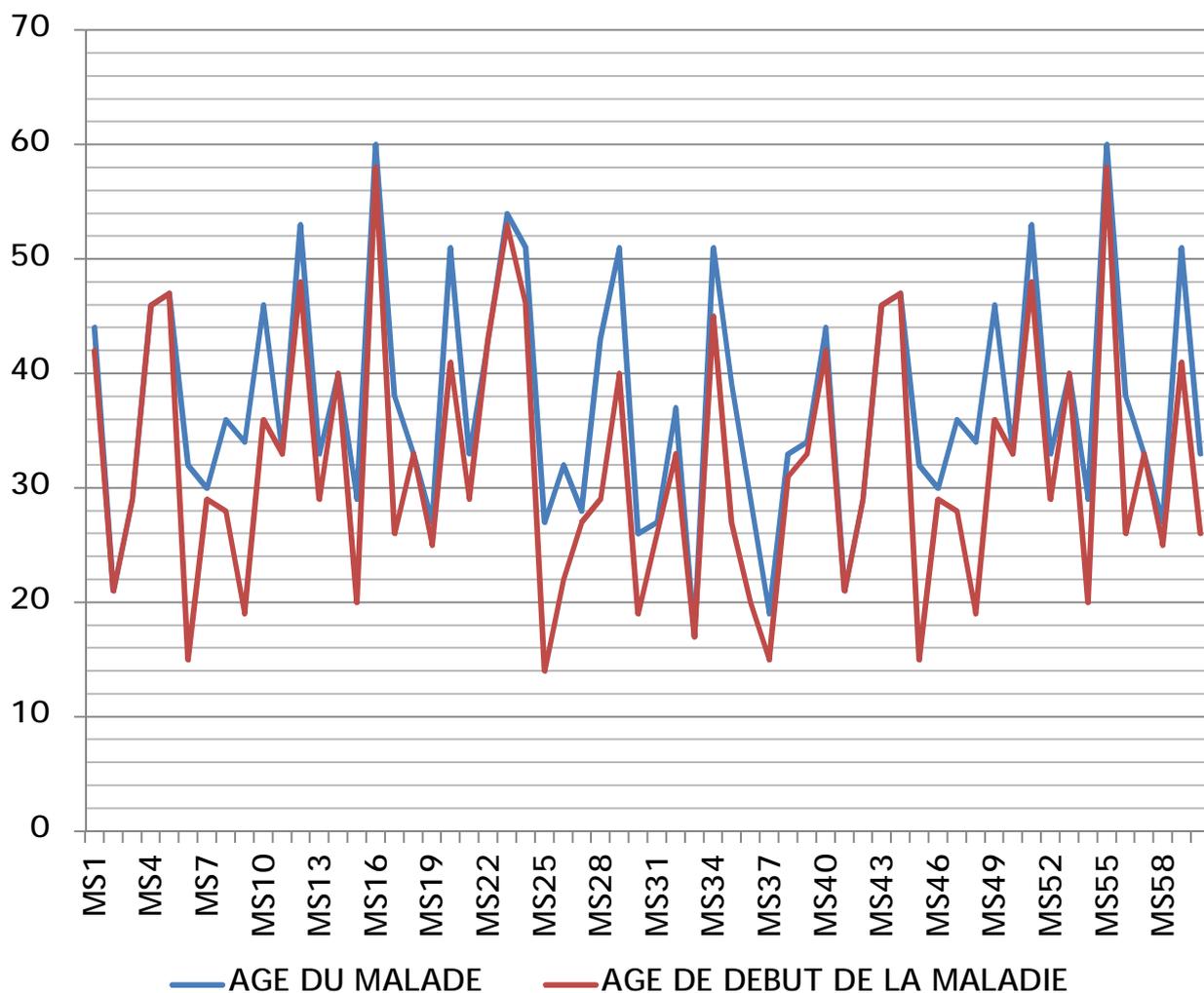
Cet âge est variable et la tranche d'âge la plus touchée est située entre 20 et 30 ans (40%).

Age de début de la SEP.



5.1.3. Délai de diagnostic.

Age de diagnostic et âge de début de la maladie.



Ces courbes graphiques montrent que la durée entre le début et le diagnostic de la maladie est plus précoce chez les patients jeunes que ceux âgés.

Le délai moyen de la consultation est de 5,1 ans avec des extrêmes allant du diagnostic dans l'année à 17 ans.

5.1.4. Sexe des malades.

La répartition des patients selon le sexe est 72% de femmes (43 cas) et 28% d'hommes (17 cas).

5.2. Antécédents.

5.2.1. Ophtalmologiques.

5.2.1.1. Baisse de l'acuité visuelle.

La notion d'épisode de baisse de l'acuité visuelle (BAV) est retrouvée chez près de la moitié des malades soit 48%.

Cet épisode est rapporté sous forme d'une BAV souvent unilatérale, rapidement progressive, d'intensité variable précédée ou accompagnée de douleurs rétro ou péri-oculaires majorées par les mouvements oculaires, parfois, des anomalies de la vision des couleurs, des contrastes ou autres symptômes. Il peut être restitué spontanément ou ayant fait l'objet d'une prise en charge médicale.

5.2.1.2. La diplopie.

Un épisode de diplopie binoculaire, de durée et d'intensité variable, isolée ou associée à une baisse de l'acuité visuelle, est signalé par 25% des malades.

Cette diplopie peut être restituée spontanément ou faisant l'objet d'une consultation médicale

5.2.2. Autres antécédents.

L'interrogatoire a révélé d'autres antécédents notamment :

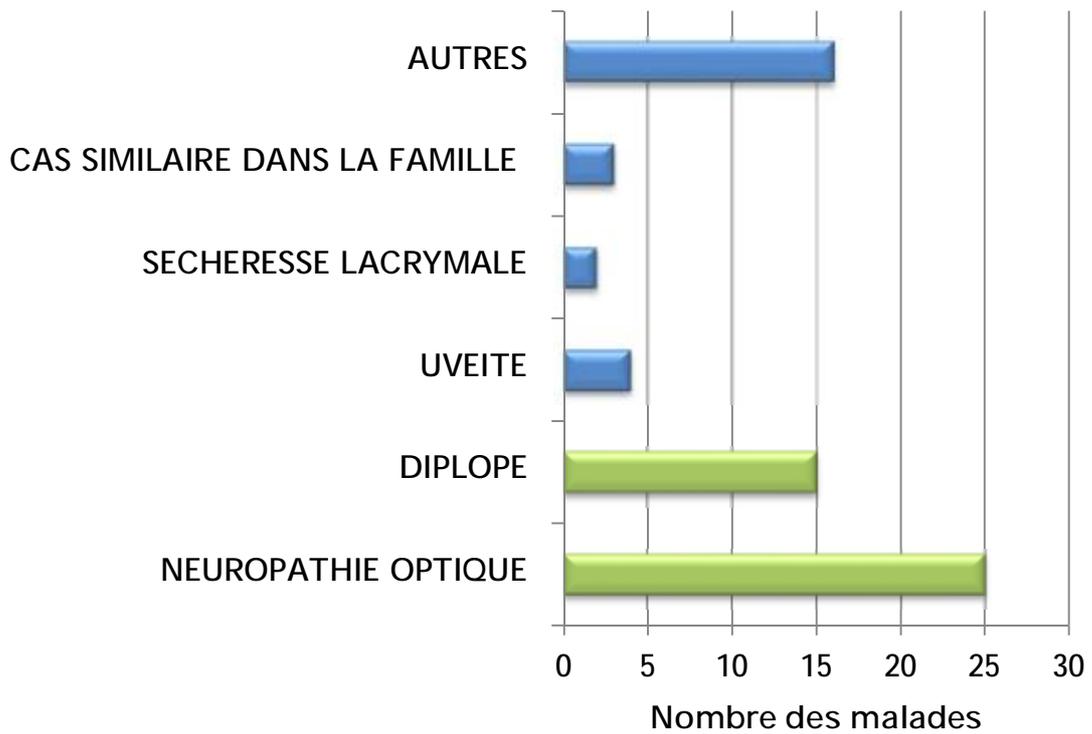
Ø Des antécédents ophtalmologiques :

- Uvéite chez 3 malades.
- Sécheresse lacrymale chez 2 malades.

Ø Des antécédents de cas similaires dans la famille ont été retrouvés chez trois patients.

Ø D'autres antécédents ont été rapportés à savoir : stérilité primaire, tuberculose pulmonaire, épilepsie, diabète, hypothyroïdie et autres.

Antécédents des malades.



5.3. Données ophtalmologique.

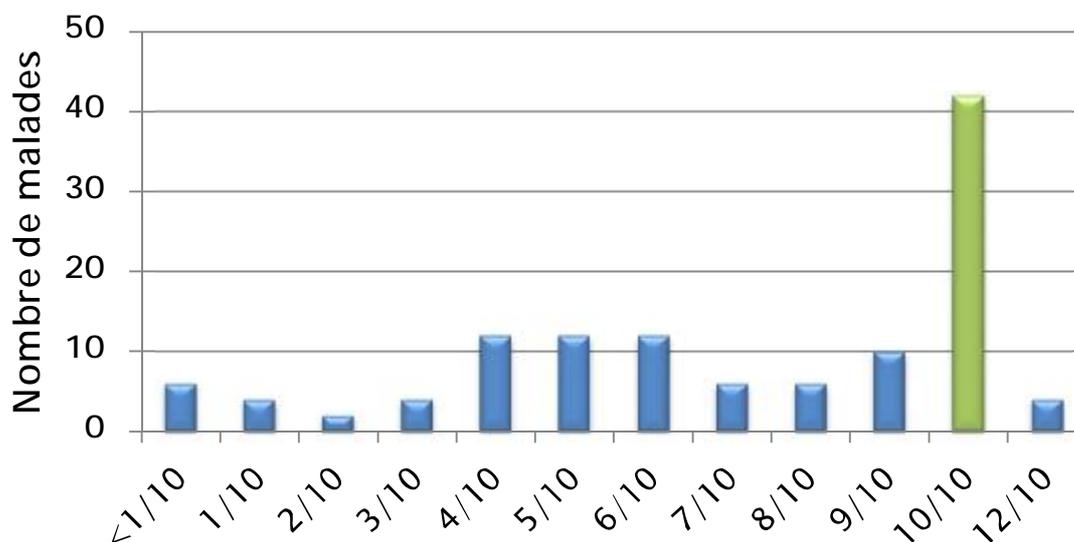
5.3.1. Signes fonctionnels ophtalmologiques chez les patients avec antécédent de neuropathie optique.

Les signes fonctionnels ophtalmologiques rapportés par les malades ayant des antécédents de neuropathie optique sont une BAV dans 24 cas (40%), signe d'UHTHOFF 20 cas (33,33%), trouble de la vision des couleurs 15 cas (25%), douleur à la mobilisation du globe oculaire 11 cas (18,33%) et trouble de la vision du contraste 9 cas (15%). 2 malades ont rapporté une photophobie (3,33%), 2 une déformation de la perception des trajectoires (3,33%) et un cas d'altération de l'appréciation des distances (1,66%).

5.3.2. Acuité visuelle.

L'acuité visuelle corrigée chiffrée en dixièmes mesurée chez les malades est de 10/10 dans 46 cas (76,66%), entre 4/10 et 9/10 dans 46 cas (76,66%) et inférieure à 4/10 dans 28 cas (46,66%).

ACUITE VISUELLE EN DIXIEME

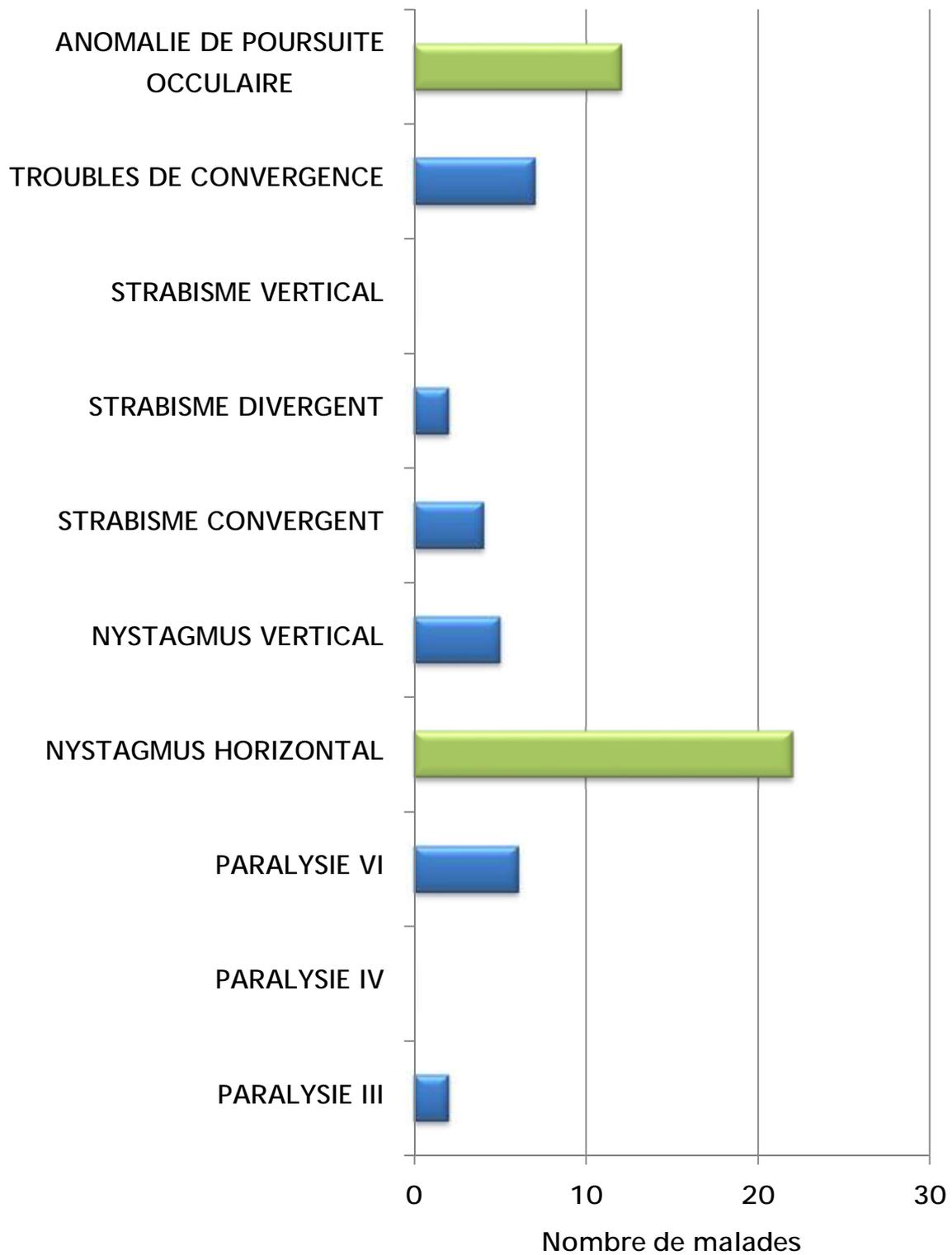


5.3.3.Examen oculomoteur.

L'examen oculomoteur de nos patients met en évidence les troubles suivants :

- Anomalie de poursuite oculaire dans 12 cas (2%)
- Trouble de convergence dans 7 cas (11,6%)
- Strabisme vertical dans aucun cas.
- Strabisme divergent dans 2 cas (3,33%)
- Strabisme convergent dans 6 cas (10%)
- Nystagmus vertical dans 5 cas (8,33%)
- Nystagmus horizontal dans 22 cas (36,66%)
- Paralysie du nerf moteur oculaire externe dans 4 cas (6,66%)
- Paralysie du nerf moteur oculaire commun dans 2 cas (3,33%)
- Paralysie du nerf pathétique dans aucun cas.

EXAMEN OCCULOMOTEUR



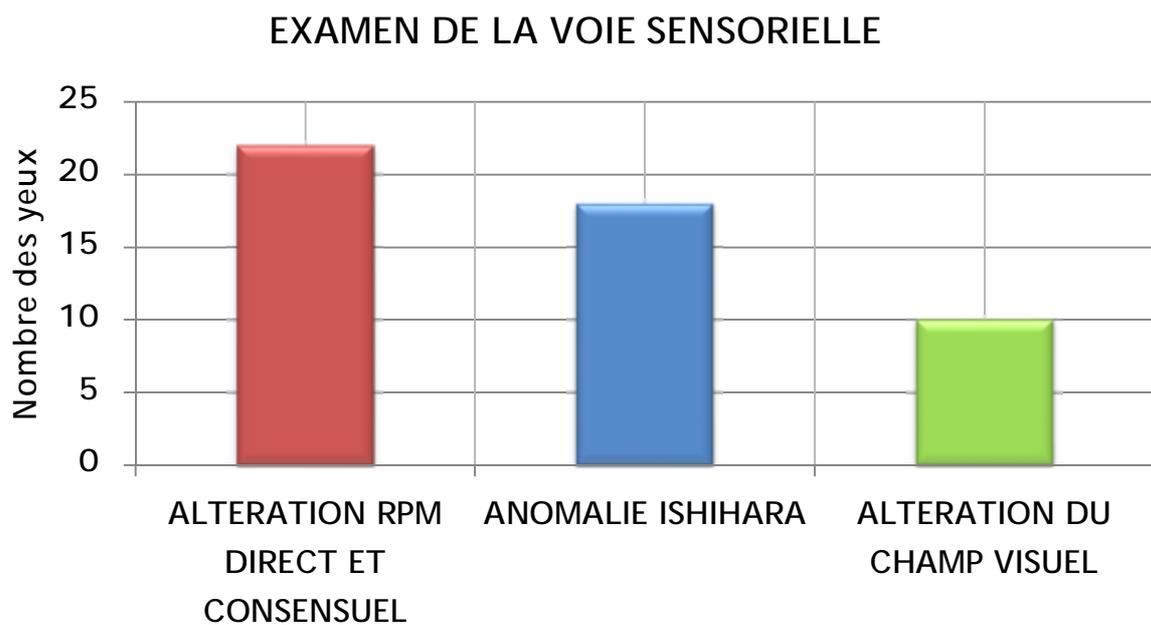
5.3.4. Examen clinique de la voie sensorielle.

L'éclairement pupillaire retrouve une altération du réflexe photomoteur direct et consensuel sur 22 yeux (18,33%).

L'examen de la vision des couleurs trouve une dyschromatopsie de l'axe rouge-vert sur 18 yeux (15%). L'examen clinique de la vision des couleurs a été réalisé par le test de dépistage d'ISHIHARA et confirmée par le 100Hue de FRANSWORTH.

L'examen du champ visuel (CV) retrouve des anomalies chez : 10 cas.

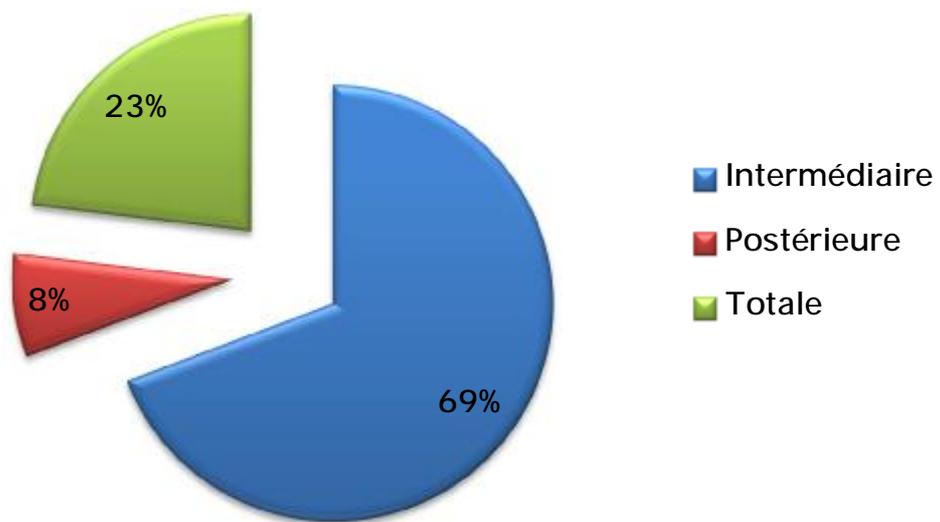
Il a été effectué par confrontation ou par périmétrie statique automatique.



5.3.5.Uvéite.

L'examen ophtalmologique systématique, à la lampe à fente, des patients retrouve 9 cas d'uvéite intermédiaire (15%) (Figure 10), 3 cas d'uvéite totale (5%) (Figure 11) et 1 cas d'uvéite postérieure (0,25%).

Types d'uvéite dans la sclérose en plaque.



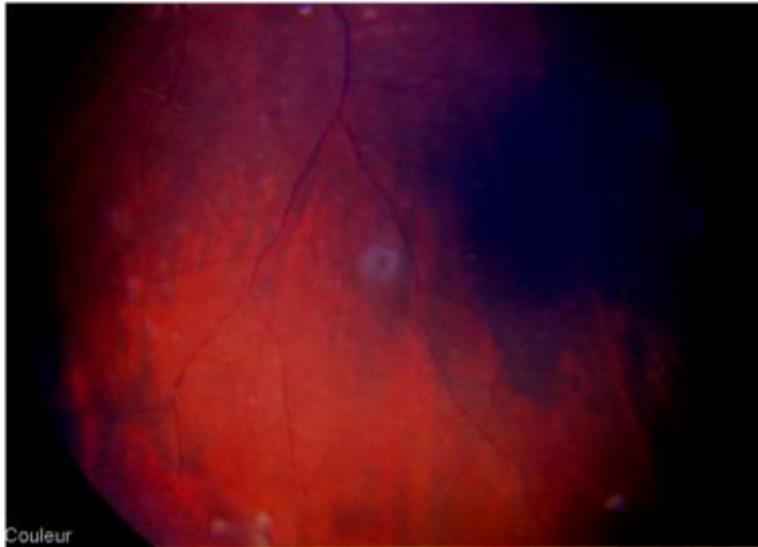


Figure 10 photographie de la périphérie rétinienne montrant un aspect d'œufs de fourmille en inférieur.

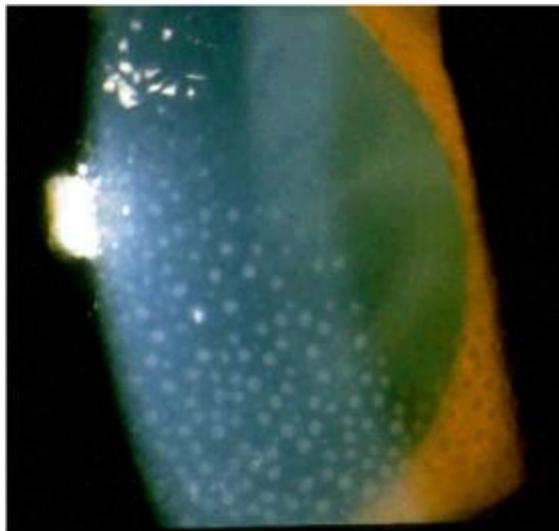


Figure 11 : photographie à la lampe à fente montrant un aspect d'uvéite granulomateuse.

5.3.6. Vascularite.

L'examen du fond d'œil au verre à trois miroirs de Goldmann complété par l'angiographie rétinienne à la fluorescéine révèle 2 cas de vascularites associés à une uvéite (figure 12) et un cas isolé d'occlusion de la veine centrale de la rétine (figure 13).

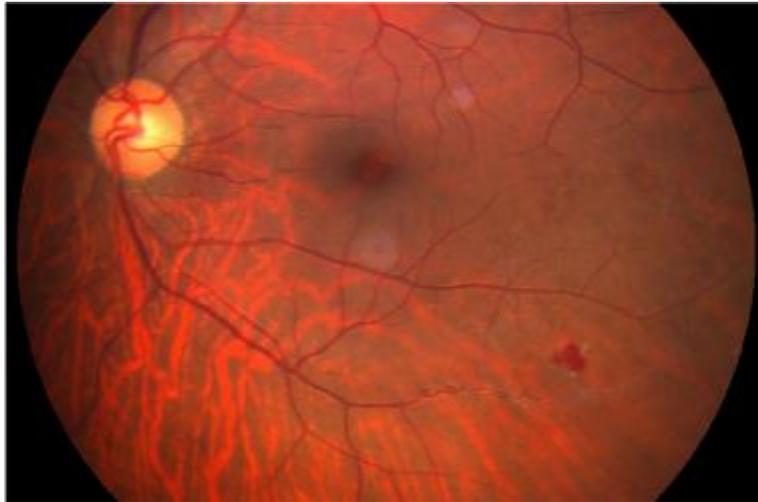


Figure 12 : photographie couleur du fond d'œil montrant un aspect de vascularite moniliforme de la veine temporelle inférieure de l'œil gauche.

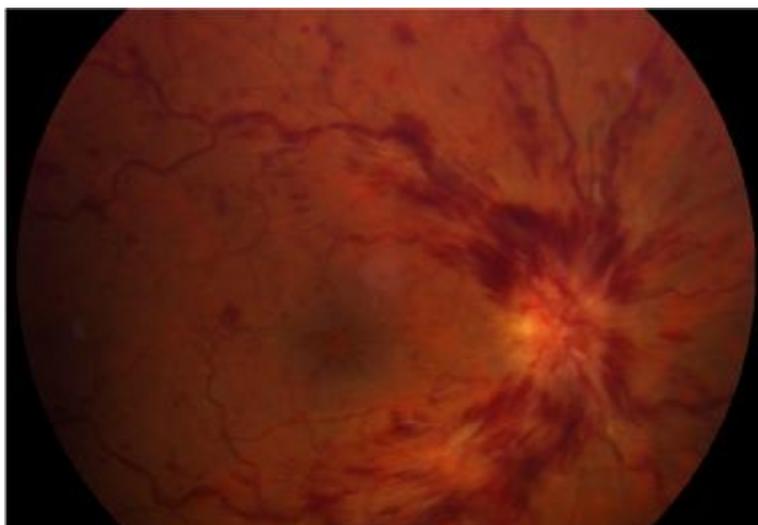


Figure 13 : photographie du fond d'œil montrant un aspect d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.

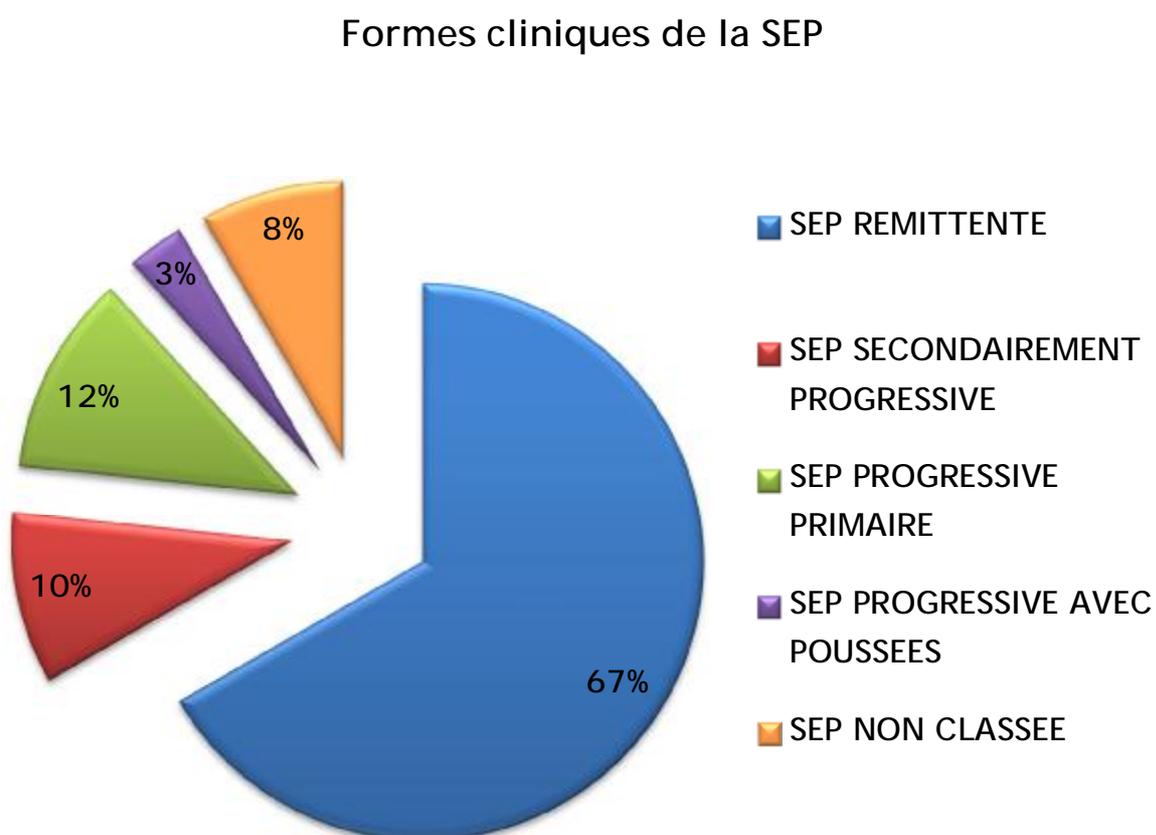
5.3.7. Conclusion ophtalmologique clinique.

Au terme d'un examen ophtalmologique complet les diagnostics ophtalmologiques retenus sont les suivants. On note une nette prédominance des neuropathies optiques dans 20 cas et d'uvéite intermédiaire dans 9 cas.

Diagnostic ophtalmologique	Nombre de malades
Neuropathie optique	20
Troubles oculomoteurs	27
Uvéite intermédiaire	9
Uvéite postérieure	1
Uvéite totale	3
Vascularite	2
Occlusion de la veine centrale de la rétine	1

5.4. Formes cliniques de la SEP.

Parmi les patients chez qui le diagnostic de SEP a été retenu, la répartition selon les formes cliniques est la suivante.



5.5. Examens complémentaires à visée diagnostique.

5.5.1. Imagerie en résonance magnétique

Tous nos patients ont réalisés une imagerie en résonance magnétique (IRM) cérébro-médullaire avec des coupes axiales et sagittales (figure 14-17).

Les IRM de nos patients répondent aux critères de diagnostic de la SEP selon BARKHOF.

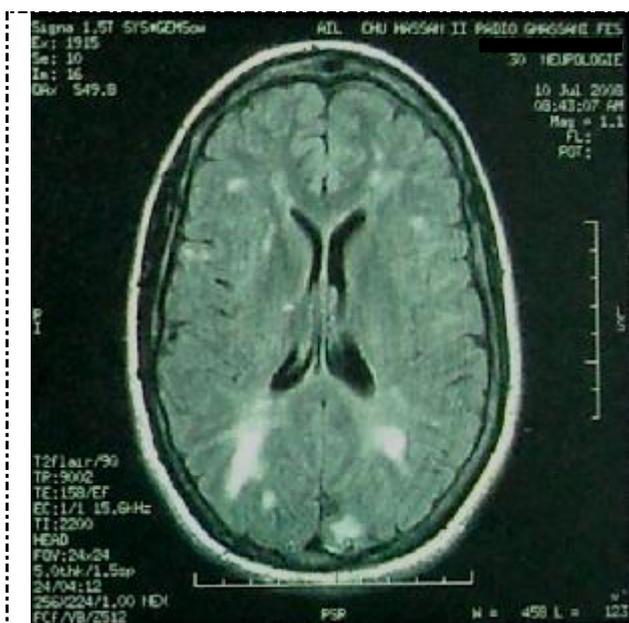


Figure 14 coupes axiales en séquence T2 FLAIR montrant des lésions en hyper signal péri ventriculaire.

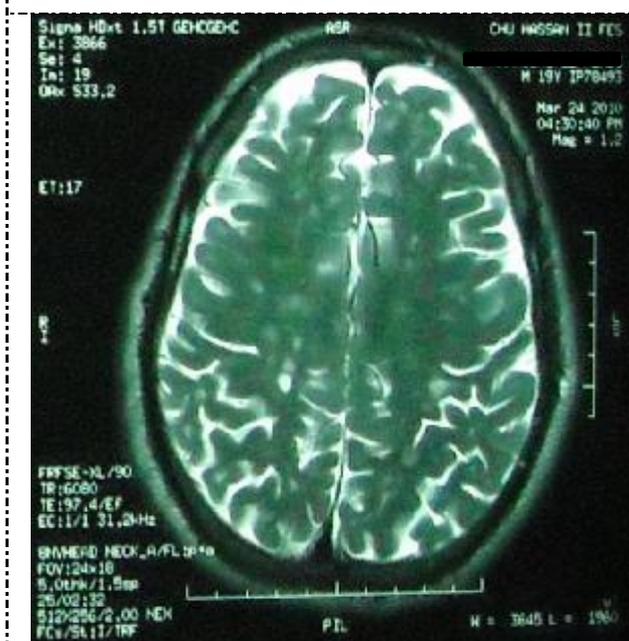


Figure 15 coupes axiales en séquence T2 montrant des hyper signaux de la substance blanche du cerveau.

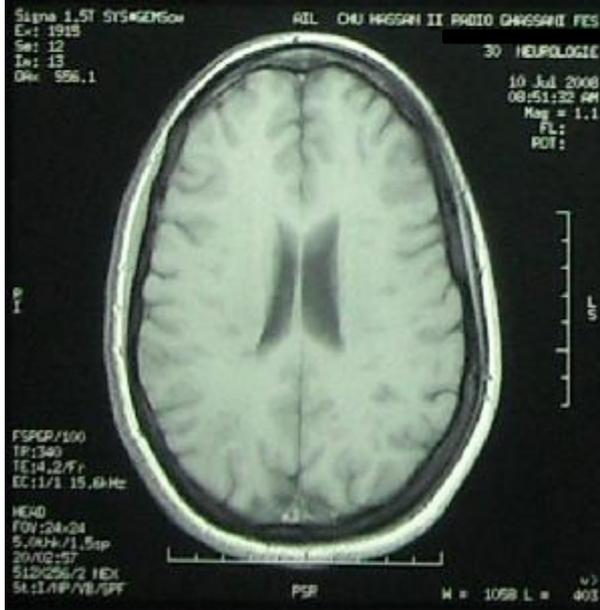


Figure 16 coupes axiales en séquences T1 sans injection montrant des lésions en hypo signal de la substance blanche péri ventriculaire en sous cortical.



Figure 17 coupes axiales en séquence T1 après injection de gadolinium, lésion rehaussée par le produit de contraste.

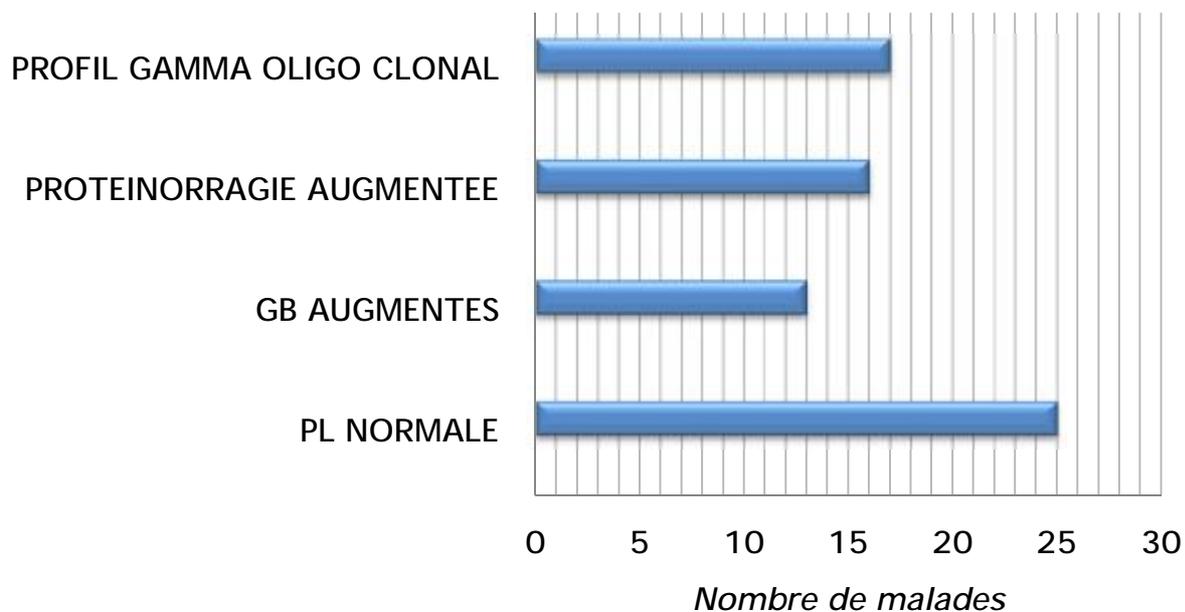
Photo du service de neurologie CHU Hassan II Fès

5.5.2. Ponction lombaire.

La ponction lombaire (PL) est réalisée chez 55 patients et une électrophorèse des protides effectuée chez 40 patients.

- La ponction lombaire est normale chez 25 patients.
- Anormale chez 30 malades :
 - Globules blancs augmentés chez 13 malades.
 - Protéïnorrhachie élevée chez 16 patients.
 - Un profil gamma-oligo-clonal chez 17 patients.

PONCTION LOMBAIRE : Profil gamma-oligo-clonal



5.5.3. Potentiel évoqué visuel.

Les potentiels évoqués visuels ont été réalisés chez 12 patients avec des anomalies retrouvées chez 10 d'entre eux (figures 18 et 19).

Potentiel évoqué visuel

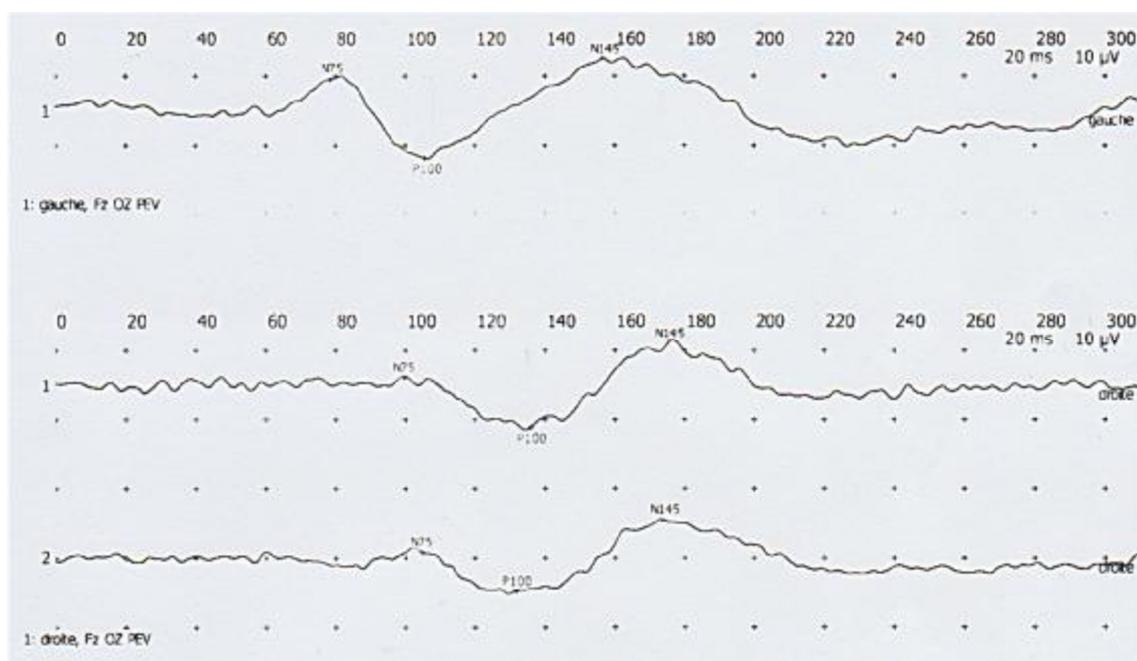


Figure 18 : PEV montrant une diminution des amplitudes au niveau de l'œil droit avec un allongement de l'onde P100 aux deux yeux (photo de notre série).

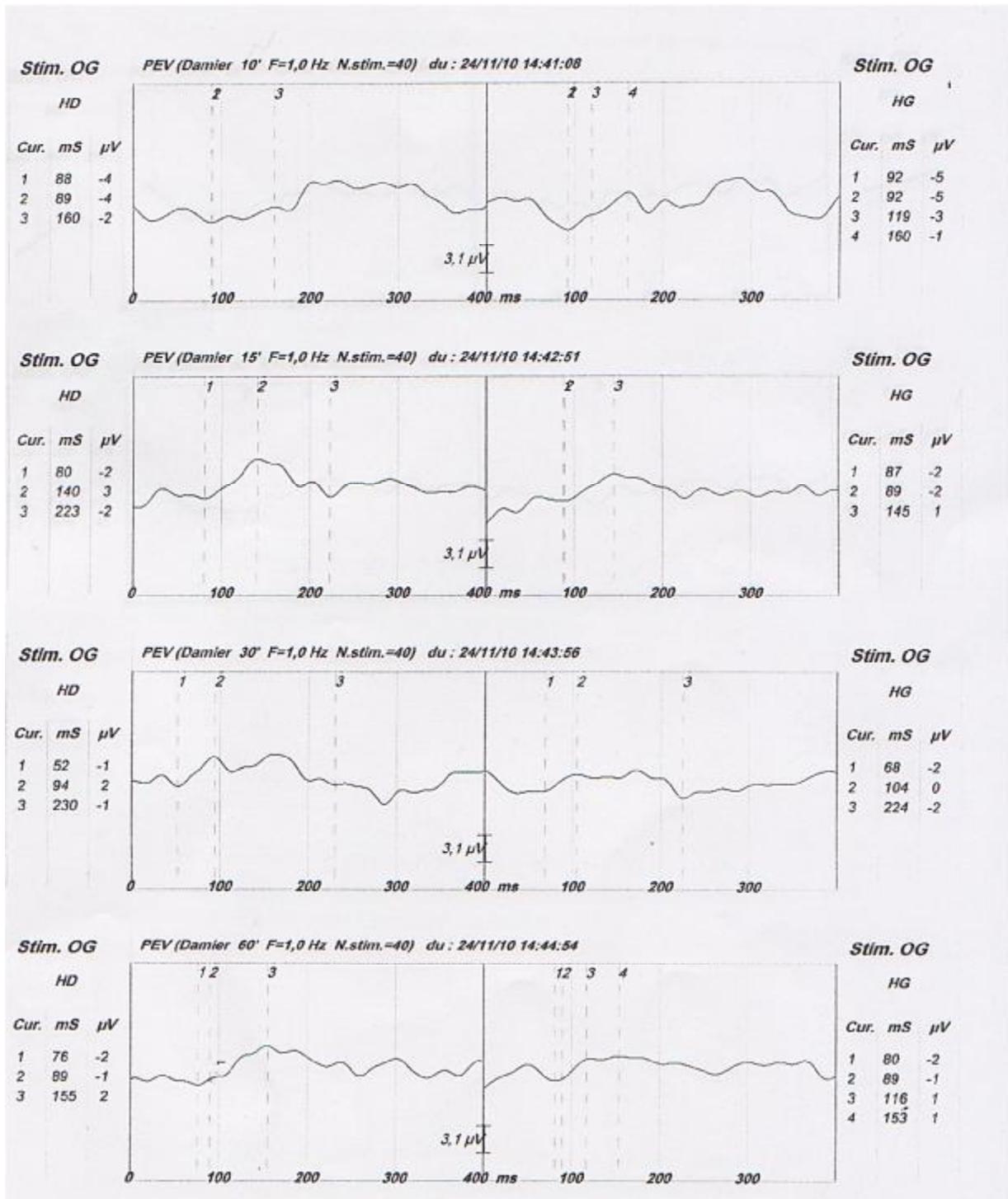


Figure 19 : PEV de l'œil gauche montrant un allongement du pic P100 (photo de notre série).

5.6. Examens complémentaires à visée ophtalmologique.

5.6.1. Examen de la voie sensorielle.

Le test de couleurs par le 100Hue de Fransworth objective des dyschromatopsies type bleu-jaune (2 yeux) (figure 20), rouge-vert (18 yeux) (figure 21) et sans axe précis (4 yeux) (figure 22). Les anomalies du CV retrouvées sont de type amputation totale (5 yeux) (figure 23), rétrécissement concentrique (3yeux) (figure 24 et 25), élargissement de la tâche aveugle (1 œil) (figure 26) et scotome central (1 œil).

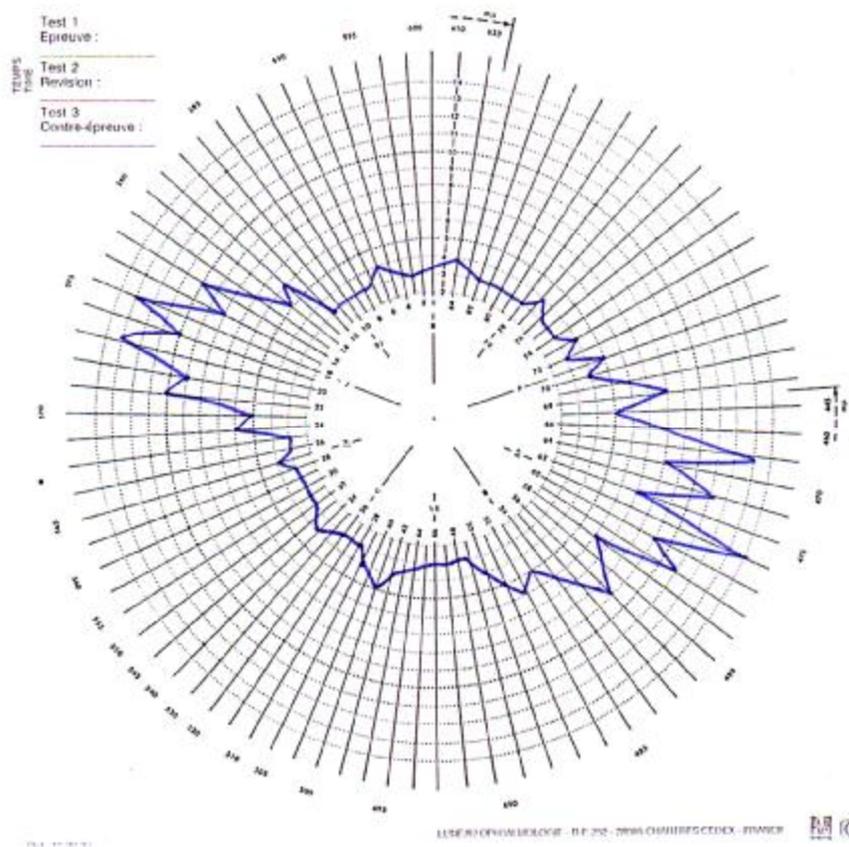


Figure 20 : Test de couleurs 100HUE montrant une dyschromatopsie d'axe bleu-jaune (photo de notre série).

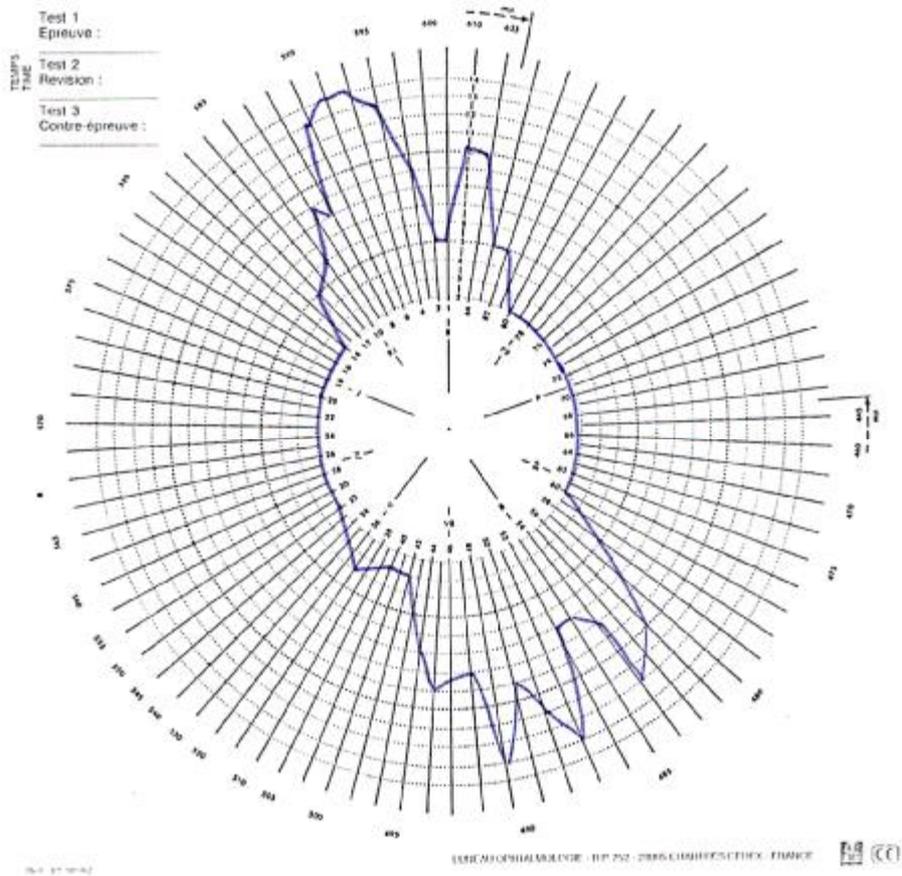


Figure 21 : Test de couleurs 100HUE montrant une dyschromatopsie d'axe rouge-vert (photo de notre série).

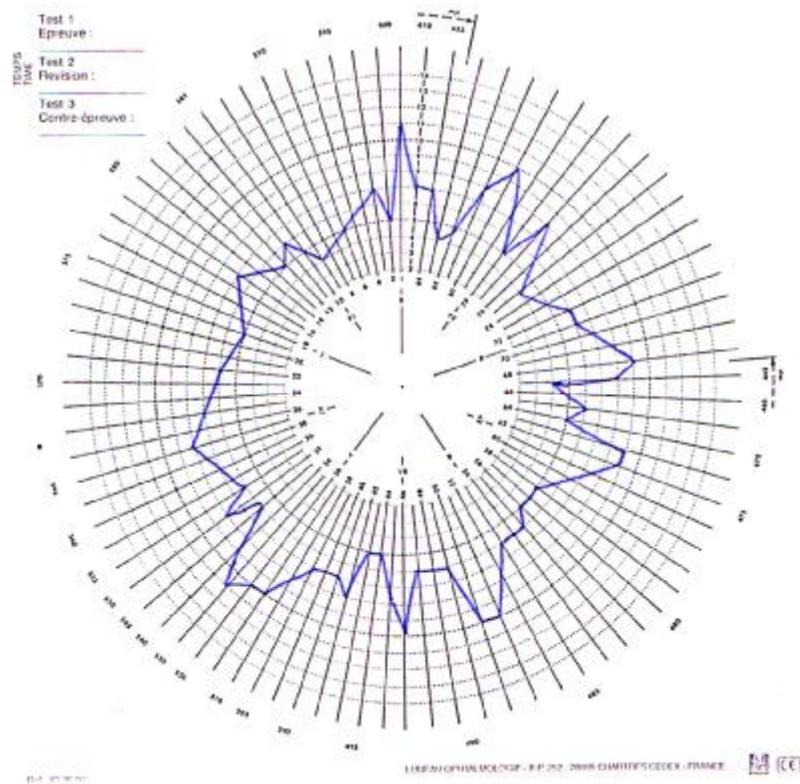


Figure 22 : Test de couleurs 100HUE montrant une dyschromatopsie sans axe précis (photo de notre série).

Contrôle de fixation: Suivi regard/T.A. Stimulus: Ill. Blanc Diamètre de la pupille: Date: 02-10-2006
 Cible de fixation: Central Fond: 31.5 ASS Acuité visuelle: Heure: 13:13
 Pertes de fixation: 0/11 Stratégie: SITA-Standard RX: +4.50 DS DC X L'âge: 56
 Erreurs faux pos.: 0 %
 Erreurs faux nég.: Sans objet
 Durée du test: 05:44
 Fovéa: OFF

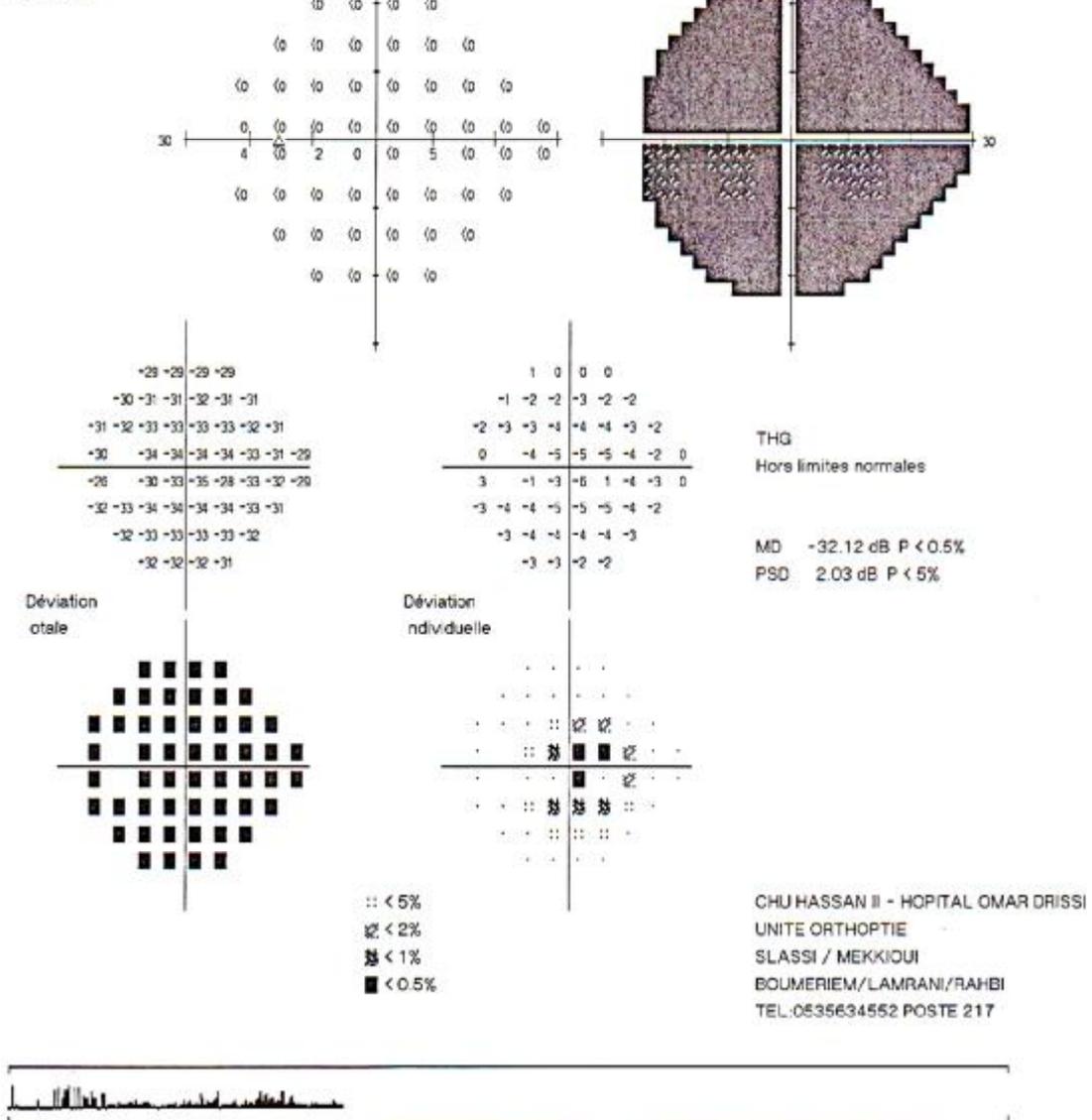


Figure 23 : Champ visuel montrant une amputation totale de la vision (photo de notre série).

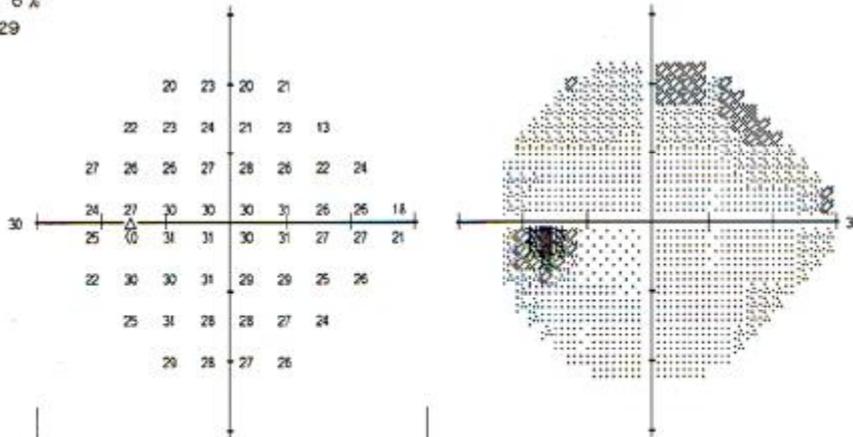
Contrôle de fixation: Suivi regard/T.A.
 Cible de fixation: Central
 Pertes de fixation: 1/17
 Erreurs faux pos.: 2 %
 Erreurs faux nég.: 6 %
 Durée du test: 07:29

Stimulus: III, Blanc
 Fond: 31.5 ASB
 Stratégie: SITA-Standard

Diamètre de la pupille:
 Acuité visuelle:
 RX: DS DC X

Date: 20-04-2010
 Heure: 12:50
 L'âge: 23

Fovéa: OFF



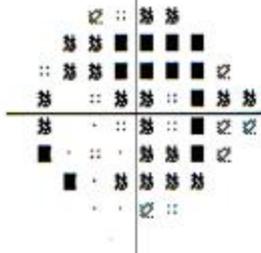
-9	-8	-9	-9				
-9	-8	-7	-10	-8	-18		
-4	-6	-6	-6	-7	-10	-6	
-7	-4	-5	-5	-3	-7	-6	-12
-7	-3	-3	-4	-3	-8	-5	-8
+10	-3	-3	-2	-5	-4	-7	-5
-7	-2	-5	-5	-5	-7		
-3	-3	-5	-4				

-6	-3	-5	-6				
-5	-5	-4	-7	-5	-15		
-1	-3	-3	-3	-3	-4	-7	-3
-4	-1	-2	-2	0	-4	-3	-9
-4	0	0	-1	0	-3	-2	-5
-7	0	0	1	-2	-1	-4	-2
-4	1	-2	-2	-2	-4		
0	0	-1	-1				

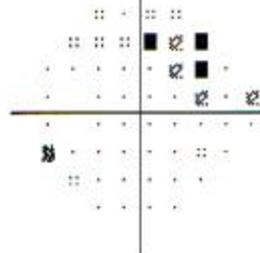
THG
 Hors limites normales

MD -5.74 dB P < 0.5%
 PSD 2.87 dB P < 2%

Déviaton
 otale



Déviaton
 ndividuelle



:: < 5%
 ◯ < 2%
 ◻ < 1%
 ■ < 0.5%

CHU HASSAN II - HOPITAL OMAR DRISSI
 UNITE ORTHOPTIE
 SLASSI / MEKKIOUI
 BOUMERIEM/LAMRANI/RAHBI
 TEL.0535634552 POSTE 217



© 2005 Carl Zeiss Meditec
 HFA II 745-5477-4.0/4.0

Figure 24 : Champ visuel montrant une diminution de la sensibilité périphérique surtout en supérieur (photo de notre série).

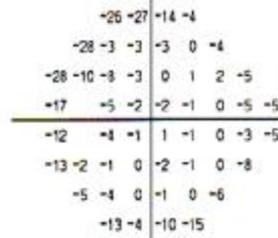
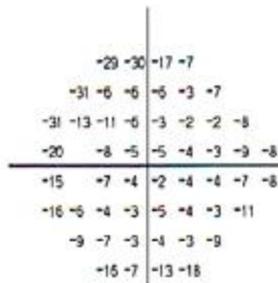
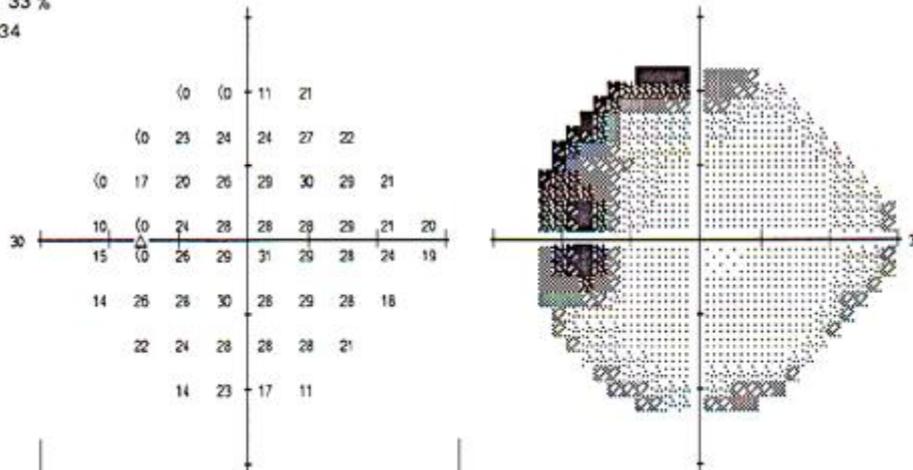
Contrôle de fixation: Suivi regard/T.A.
 Cible de fixation: Central
 Pertes de fixation: 0/17
 Erreurs faux pos.: 0 %
 Erreurs faux nég.: 33 %
 Durée du test: 08:34

Stimulus: III, Blanc
 Fond: 31.5 ASB
 Stratégie: SITA-Standard

Diamètre de la pupille:
 Acuité visuelle:
 RX: +4.75 DS DC X

Date: 16-04-2010
 Heure: 12:51
 L'âge: 46

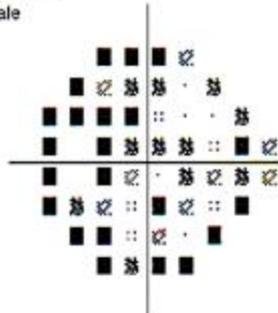
Fovéa: OFF



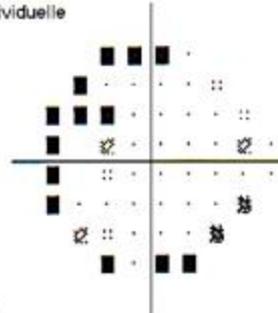
THG
 Hors limites normales

MD -7.54 dB P < 0.5%
 PSD 6.84 dB P < 0.5%

Déviatiotale



Déviatiidividuelle



:: < 5%
 ☒ < 2%
 ☒ < 1%
 ■ < 0.5%

CHU HASSAN II - HOPITAL OMAR DRISSI
 UNITE ORTHOPTIE
 SLASSI / MEKKIOUI
 BOUMERIEM/LAMRANI/RAHBI
 TEL.0535634552 POSTE 217



© 2005 Carl Zeiss Meditec
 HFA II 745-5477-4.0/4.0

Figure 25 : Champ visuel montrant une encoche en supéro-nasal (photo de notre série).

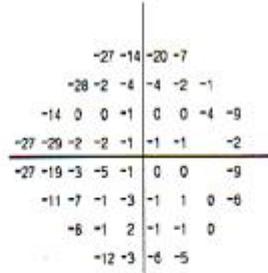
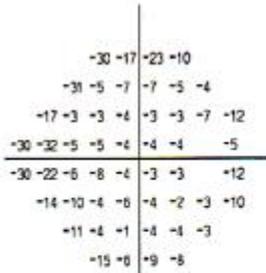
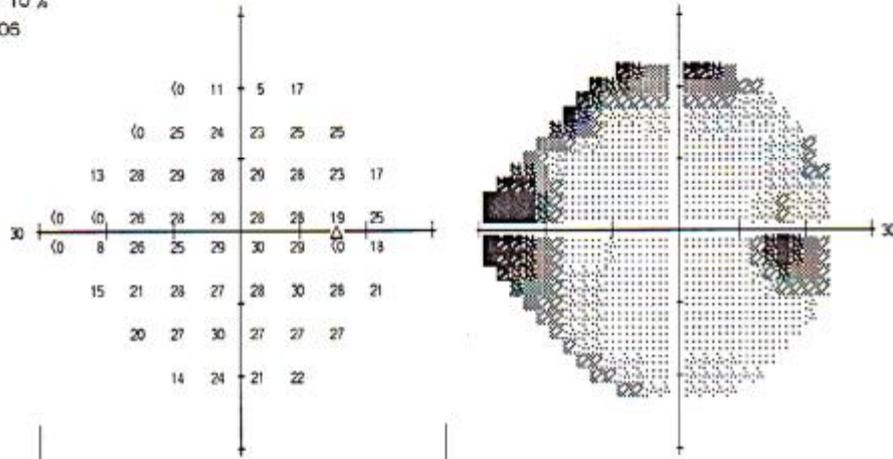
Contrôle de fixation: Suivi regard/T.A.
 Cible de fixation: Central
 Pertes de fixation: 0/16
 Erreurs faux pos.: 0 %
 Erreurs faux nég.: 10 %
 Durée du test: 08:05

Stimulus: III, Blanc
 Fond: 31.5 ASB
 Stratégie: SITA-Standard

Diamètre de la pupille:
 Acuité visuelle:
 RX: +3.25 DS DC X

Date: 16-04-2010
 Heure: 12:38
 L'âge: 45

Fovés: OFF

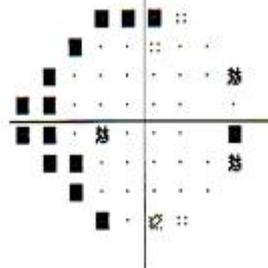
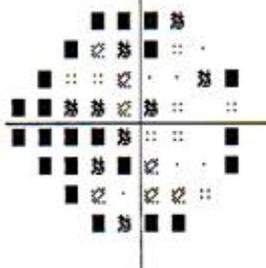


THG
 Hors limites normales

MD -7.80 dB P < 0.5%
 PSD 7.76 dB P < 0.5%

Déviation totale

Déviation individuelle



:: < 5%
 ☉ < 2%
 ☼ < 1%
 ■ < 0.5%

CHU HASSAN II - HOPITAL OMAR DRISSI
 UNITE ORTHOPTIE
 SLASSI / MEKKIOUI
 BOUMERIEM/LAMRANI/RAHBI
 TEL:0535634552 POSTE 217



© 2005 Carl Zeiss Meditec
 HFA II 745-5477-4.0/4.0

Figure 26 : Champ visuel montrant un élargissement de la tâche aveugle avec un rétrécissement en temporel (photo de notre série).

5.6.2. Angiographie rétinienne.

L'angiographie rétinienne a été réalisée chez 40 malades.

Elle a été effectuée chez des malades ayant reçu une dilatation pupillaire à la tropicamide (mydriaticum®). Nous avons réalisé des photographies monochromatiques couleurs et avec filtre vert du pôle postérieur et de la périphérie rétinienne. Un abord veineux périphérique avec injection de fluorescéine, puis, mise en place des filtres barrière et excitation, chez tout malade présentant des signes d'uvéïte de vascularite ou de neuropathie optique active. Aucun effet secondaire grave, après injection de la fluorescéine, n'est survenu.

L'interprétation des résultats a montré une vascularite active dans 2 cas (figure 27), une papillite active dans 5 cas (figure 28) et une OVCR dans 1 cas (figure 29).

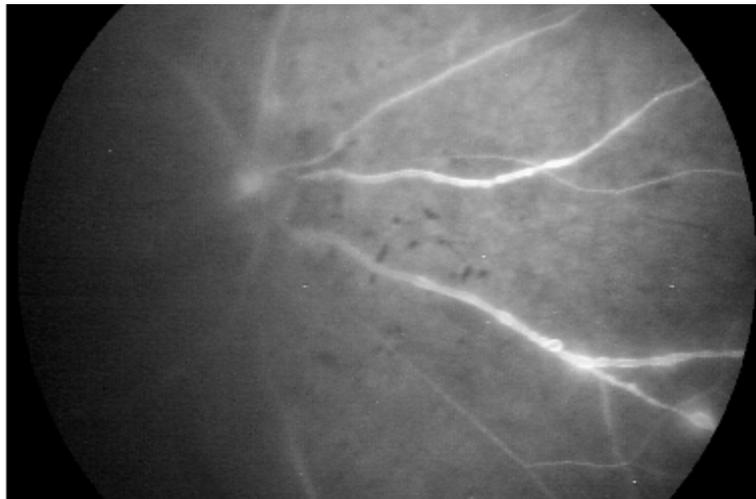


Figure 27 : aspect de vascularite active au niveau de la branche nasale inférieure de la veine centrale de la rétine.

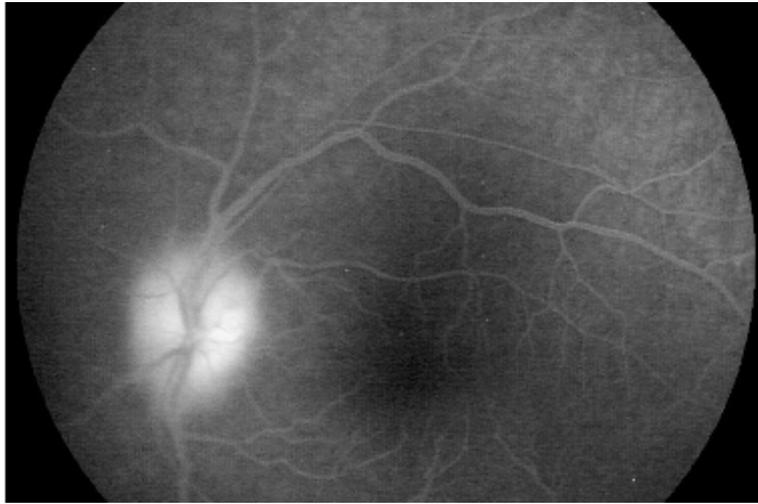


Figure 28 : Aspect angiographique d'une rétention de la fluorescéine au niveau papillaire témoignant d'une papillite.

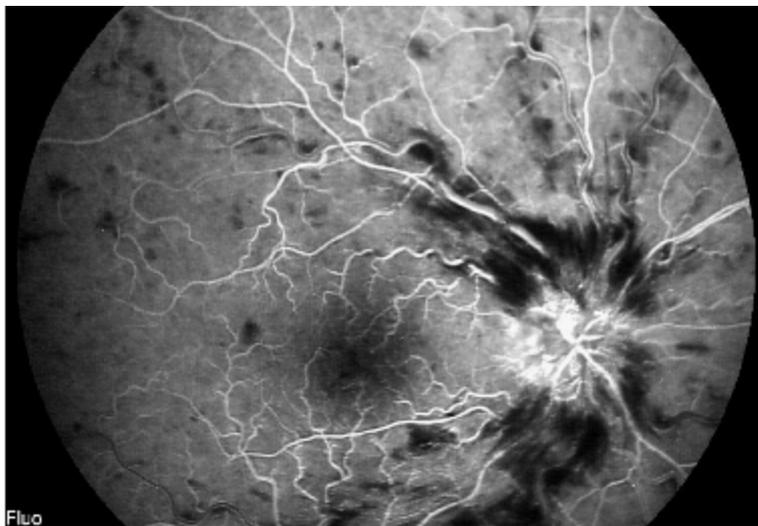


Figure 29 : Aspect angiographique d'une occlusion de la veine centrale de la rétine.

5.6.3. Etude de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétiniennes (RNFL) par tomographie en cohérence optique (OCT).

La tomographie en cohérence optique (OCT) est une technique d'imagerie utilisant le phénomène d'interférence optique pour l'étude stratifiée des structures in vivo. Elle permet entre autres la mesure de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétiniennes (RNFL).

Après dilatation à la tropicamide (mydriaticum®) et installation du malade devant la machine deux mode de prise de mesure ont été faits :

- Un mode de prise en trois dimensions est réalisé chez les malades ayant une acuité visuelle satisfaisante permettant une bonne fixation.
- Un mode cercle-scan est réalisé chez les malades ayant une acuité visuelle basse, un trouble oculomoteur ou un état général altéré.

Nous avons réalisé la mesure de la RNFL chez 20 de nos patients dont 5 avaient des antécédents de neuropathie optique.

Les résultats ont montré une épaisseur normale chez 20% des patients (figure 30), un amincissement modéré chez 25% des cas (figure 31) et un amincissement important chez 55% des cas (figure 32).

Les patients avec antécédent de neuropathie optique présentent un amincissement plus important de la RNFL (figure 33).

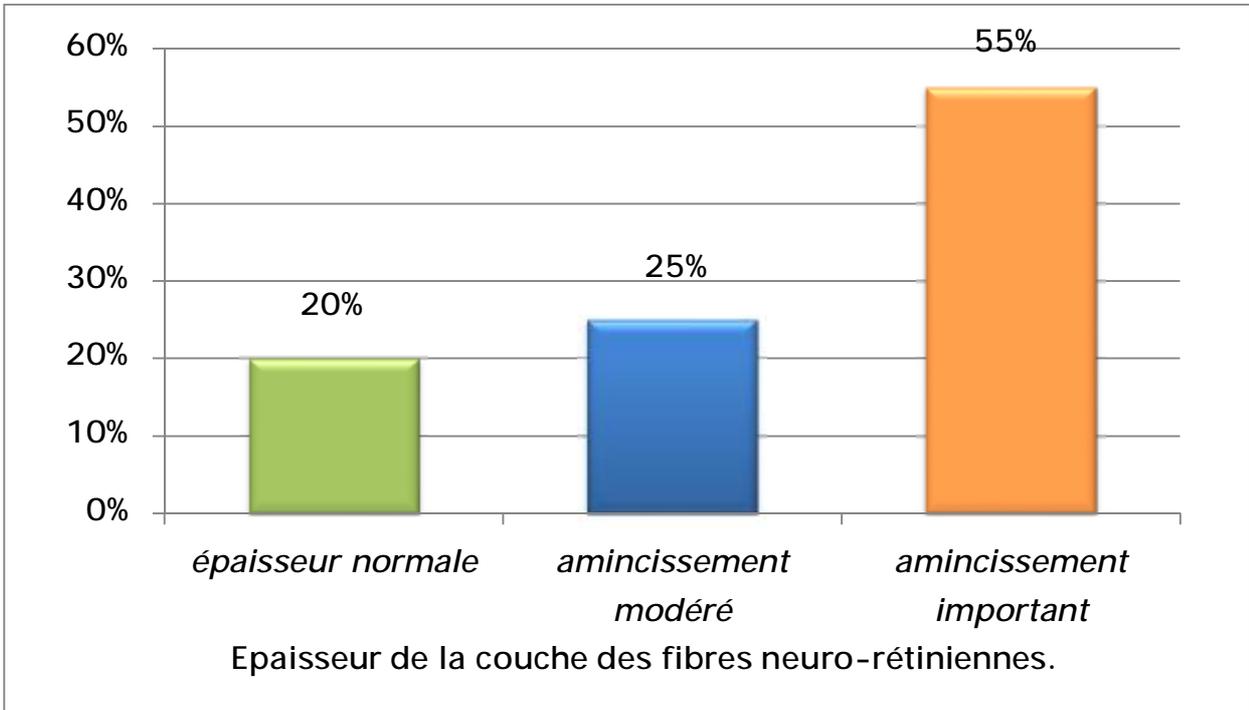


Figure 30 : Aspect OCT montrant une épaisseur normale de la RNFL.

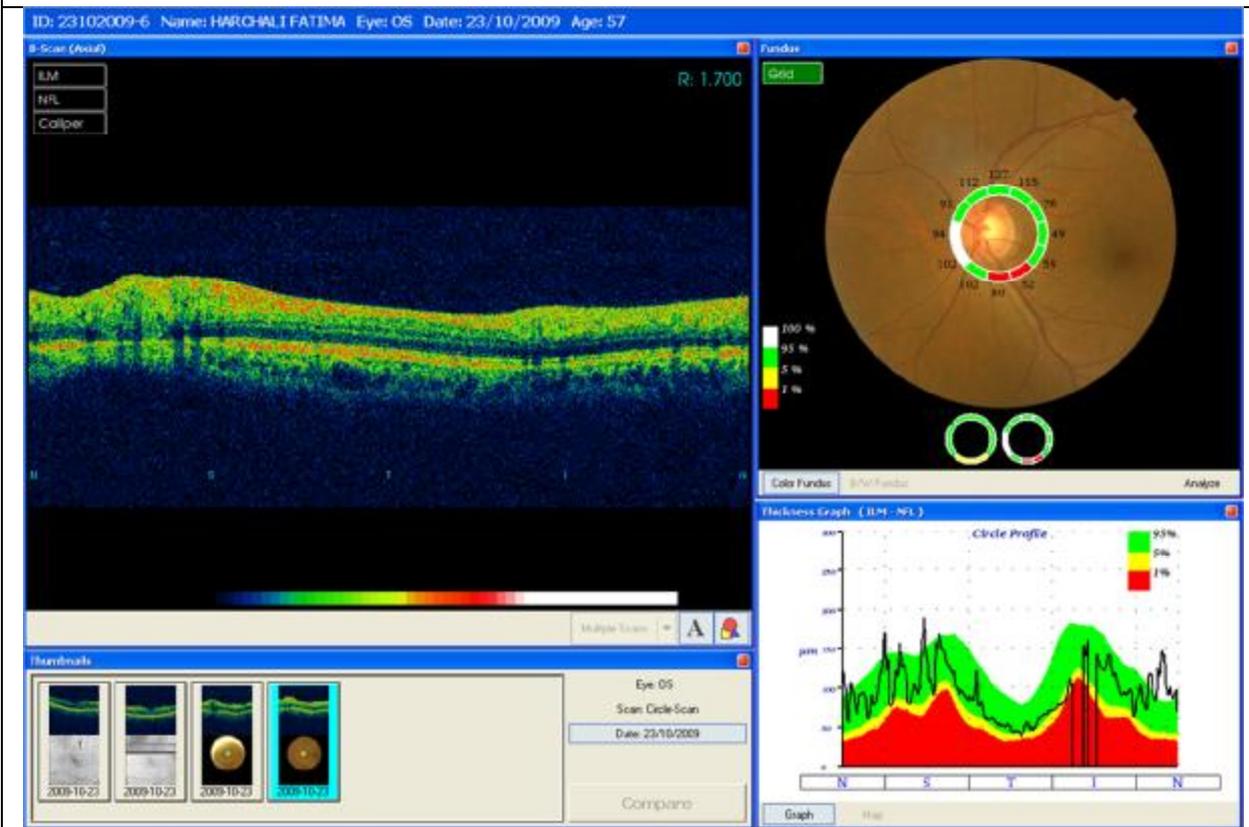


Figure 31 : Aspect OCT montrant un amincissement modéré de la RNFL.

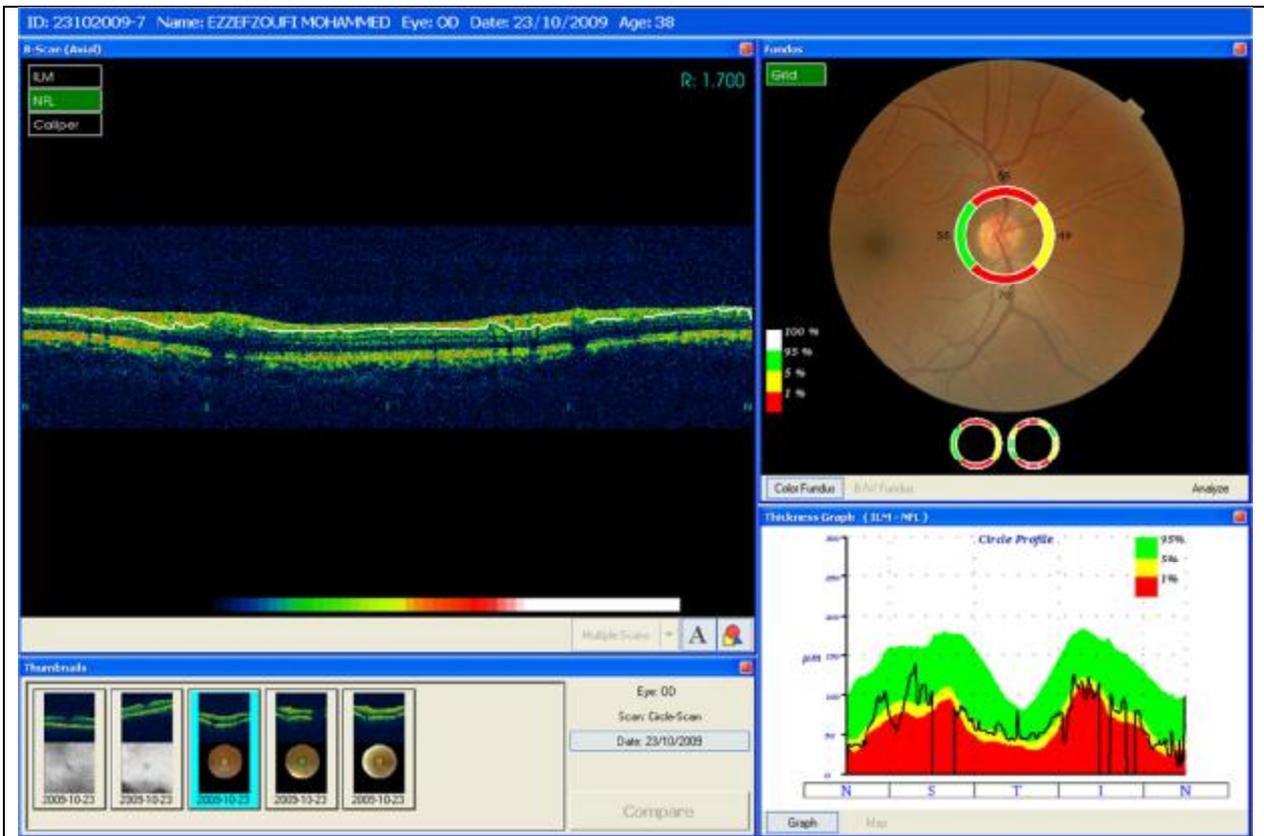


Figure 32 : Aspect OCT montrant un amincissement important de la RNFL.

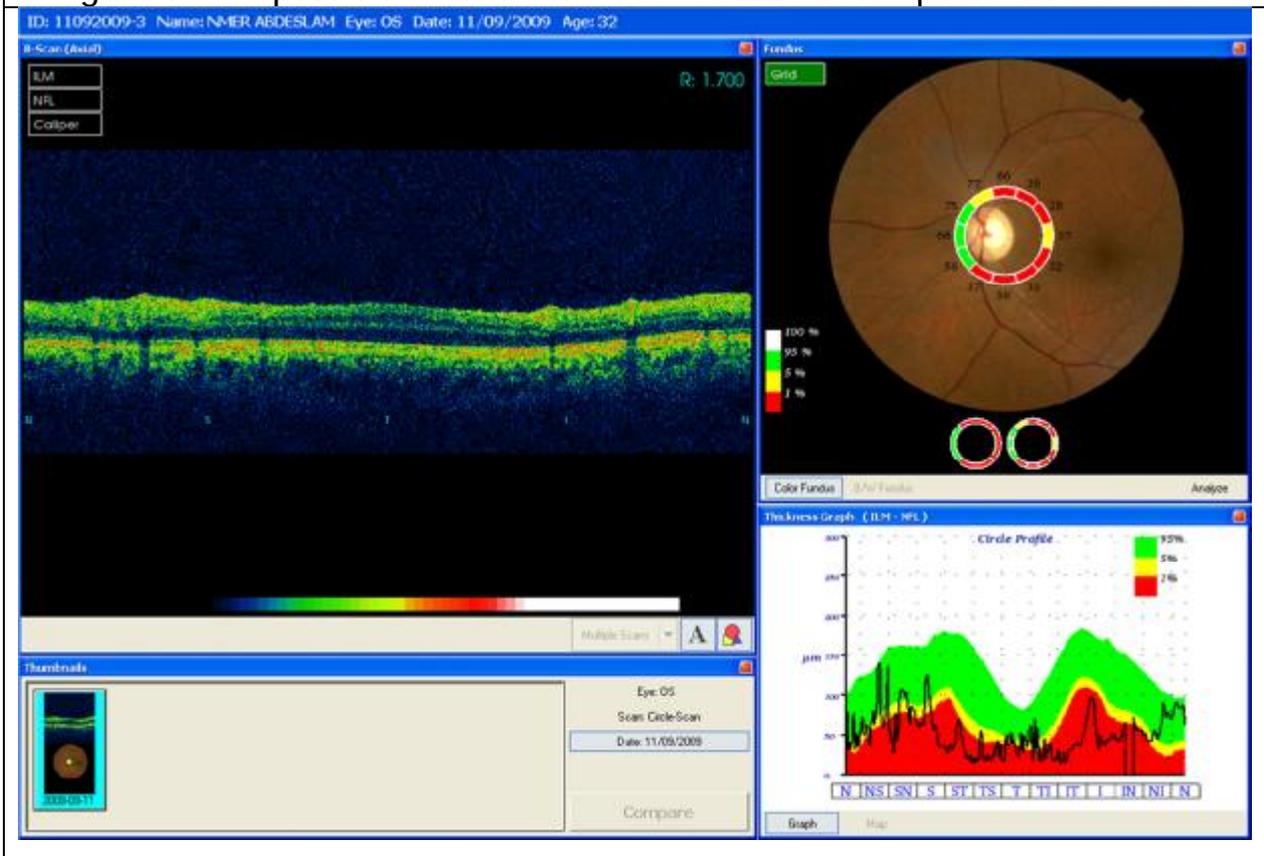
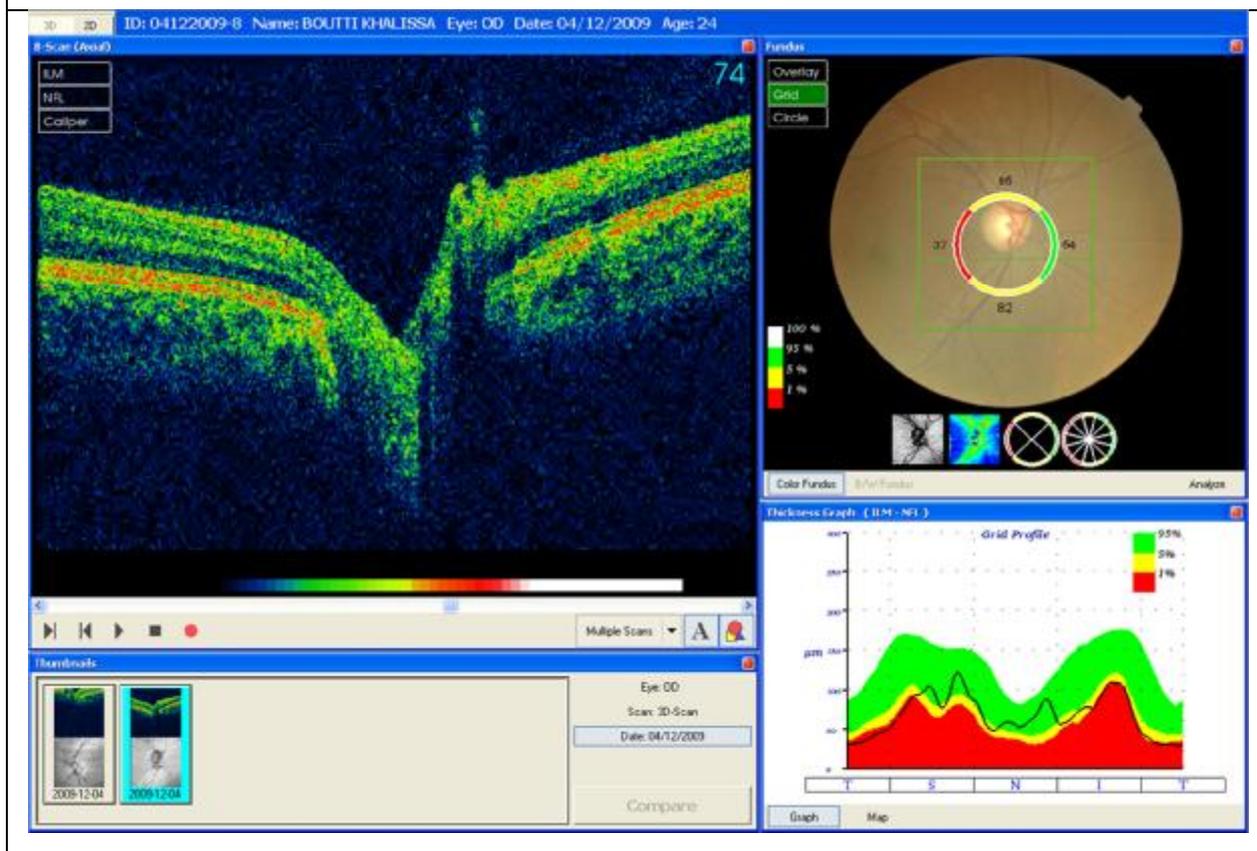
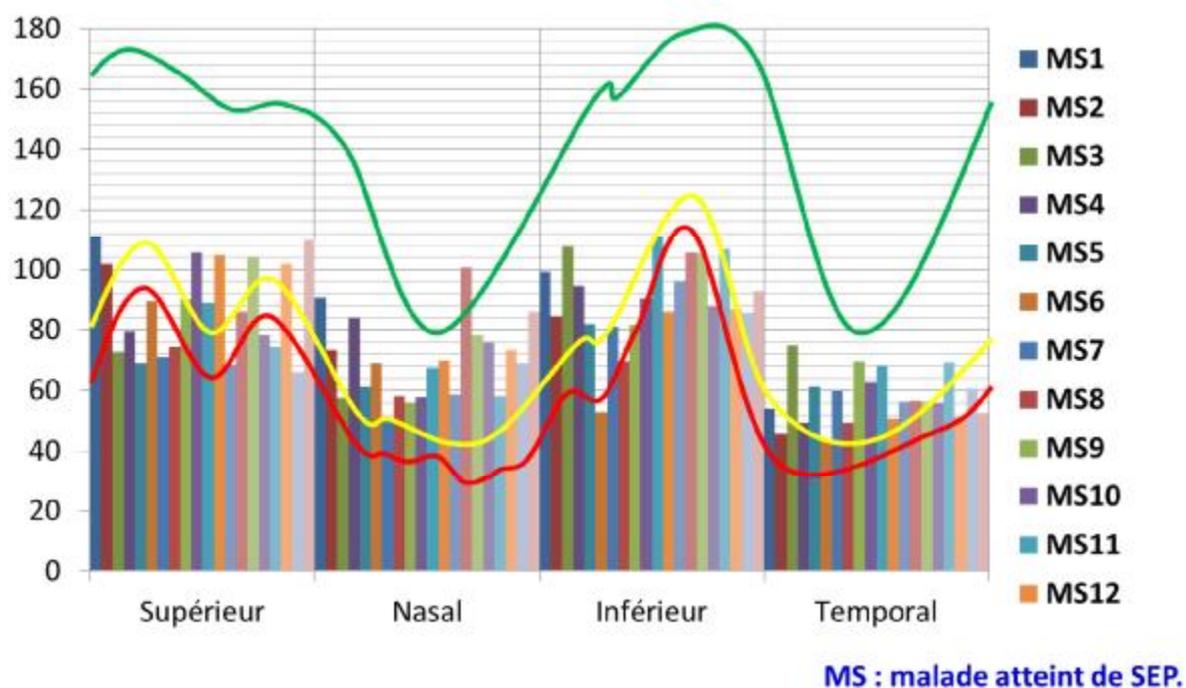


Figure 33 : Aspect OCT montrant une baisse de la RNFL chez un patient avec antécédent de neuropathie optique.



Nous avons réalisé une mesure de l'épaisseur de la RNFL dans les quatre cadrans papillaires. Nous avons représenté ces valeurs sur un histogramme et nous les avons comparé aux valeurs standard de l'OCT.

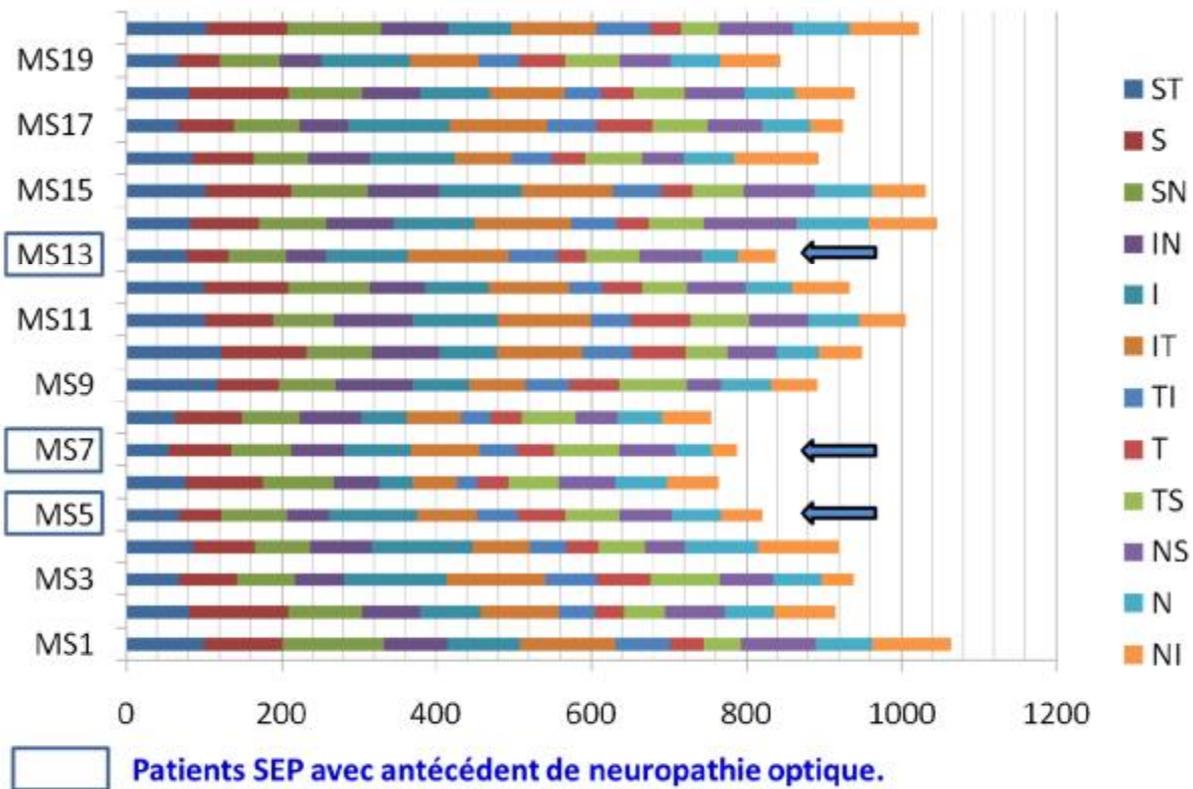
L'analyse des résultats a montré que la perte axonale observée chez les patients atteints de la SEP est plus importante au niveau des cadrans supérieurs, inférieurs et temporaux que dans les cadrans nasaux.



Cette courbe montre les valeurs absolues de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétiniennes dans les quatre quadrants chez les différents malades par rapport aux valeurs standards de la machine.

Sur cet histogramme nous avons comparé les valeurs de la RNFL chez les malades atteints de SEP avec et sans antécédent de neuropathie optique.

La baisse de la RNFL retrouvée était plus importante chez les patients avec antécédent de neuropathie optique.



MS : malade atteint de SEP.

ST : supéro-temporal	S : supérieur	SN : supéro-nasal
IN : inféro-nasal	I : inférieur	IT : inféro-temporal
TI : temporal inférieur	T : temporal	TS : temporal supérieur
NS : nasal supérieur	N : nasal	NI : nasal inférieur

Ce diagramme montre la somme de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétiniennes dans les différents quadrants chez les patients atteints de SEP. Les fléchettes montrent cette épaisseur chez les patients avec antécédents de neuropathie optique.

5.7. Traitement de fond.

Les traitements de fond utilisés chez nos malades sont :

- Ø Des cures mensuelles de bolus de corticoïdes de 500mg à 1 gramme par jour pendant 2 à 5 jours dans 32 cas.
- Ø Interféron béta chez 19 cas :
 - Rebif : 3 injections par semaine en sous cutané.
 - Avonex : 1 injection intramusculaire par semaine.
- Ø Cyclophosphamide (endoxan) 750mg/m² de surface cutanée chez 4 cas.
- Ø Azathioprine chez 4 cas.
- Ø Mitoxantrone a été utilisé dans un seul cas.

5.8. Traitement associé.

6 patients étaient sous anti-spastique, 5 sous antidépresseur, 5 sous laxatifs, 4 sous bêtabloqueurs, 4 sous anticholinergique et un cas sous antiépileptique.

5.9. Pronostic visuel.

Le pronostic visuel a été évalué chez 52 malades dont le dernier épisode de neuropathie inflammatoire aigue remonte à plus de 6 mois.

Les paramètres étudiés pour évaluer ce pronostic sont l'acuité visuelle, le champ visuel, la vision des couleurs et les troubles oculomoteurs.

L'acuité visuelle est conservée (10/10) dans 43 yeux, modérément diminuée (entre 4/10 et 9/10) dans 40 yeux et basse (inférieure à 4/10) dans 21 yeux.

Les troubles de la vision des couleurs sont de type dyschromatopsie rouge vert dans 18 yeux, bleu-jaune dans 2 yeux et sans axe précis dans 4 yeux.

Dans 5 yeux nous avons trouvé une amputation totale du CV, un rétrécissement concentrique dans 4 yeux, un élargissement de la tâche aveugle dans un cas et un scotome central dans un cas.

Les troubles oculomoteurs constatés chez nos patients sont des anomalies de poursuite oculaire dans 12 cas, des troubles de convergence dans 7 cas, un strabisme convergent dans 3 cas, un nystagmus vertical dans 5 cas et horizontal dans 22 cas.

Acuité visuelle	Nombre des yeux
10/10	43
4/10 – 9/10	40
< 4/10	21

Trouble de la vision des couleurs	Nombre des yeux
Dyschromatopsie rouge-vert	18
Dyschromatopsie bleu-jaune	2
Dyschromatopsie sans axe précis	4

Anomalie du champ visuel	Nombre des yeux
Amputation totale du CV	5
Rétrécissement concentrique du CV	4
Elargissement de la tâche aveugle	1
Scotome central	1

Anomalie oculomotrice	Nombre de malades
Poursuite oculaire	12
Convergence	7
Strabisme vertical	0
Strabisme divergent	0
Strabisme convergent	3
Nystagmus vertical	5
Nystagmus horizontal	22

6. Discussion.

6.1. Epidémiologie.

6.1.1. Fréquence.

Les différentes études réalisées sur l'épidémiologie de la SEP se heurtent à plusieurs difficultés. En effet, les critères diagnostiques sont souvent différents d'une étude à l'autre. Les procédures de recherche des cas sont variables. L'exhaustivité du recueil des cas dépend du nombre de neurologues, de l'accès aux soins, de l'accessibilité aux nouvelles procédures diagnostiques et du degré de connaissance de la pathologie.

On estime à 1 million et demi à 2 millions le nombre de malades atteints de SEP dans le monde. Ce sont les pays au climat tempéré et de niveau socio-économique élevé que la prévalence y est la plus grande.

Maladie du sujet caucasien, elle n'épargne cependant pas les autres ethnies raciales, même si sa prévalence y est moindre (14).

La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme, sa prévalence décroît schématiquement en fonction d'un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord.

On distingue ainsi trois zones de prévalence (15) (16) :

- Une zone de forte prévalence, 30 à 80/100.000. Elle se situe en Europe du nord, au nord des États-Unis, au nord du Canada, en Israël, au sud de la Nouvelle Zélande, au sud-est de l'Australie et l'est de la Russie.
- Des zones de moyenne prévalence (entre 10 et 30 pour 100.000) correspondent au Sud de l'Europe et le sud des États-Unis, l'Australie, l'Afrique du sud, le sud du bassin méditerranéen, la Sibérie et l'Ukraine, et une partie de l'Amérique latine.

- Des zones de faible prévalence, plus au Sud (Asie, Japon, Chine, Afrique noire), inférieure à 5/100.000.

Le taux de prévalence en France est estimé à 50 cas pour 100000 habitants, au moins.

En région méditerranéenne on l'évalue à 12 cas pour 100000 habitants en Tunisie et 5,9 cas pour 100000 habitants en Libye (17) (18) (19).

Dans une série étudiée dans le service de neurologie du centre hospitalier HASSAN II de Fès portant sur 79 cas, la SEP représente 4,56 % de l'ensemble des hospitalisations (20). Une étude multicentrique et la création du registre MAGHREMS (registre de la sclérose en plaque) au service de neurologie du centre hospitalier HASSAN II Fès permettra d'affiner les aspects épidémiologiques de la SEP.

6.1.2. Répartition selon l'âge.

L'âge moyen de début de la maladie dans notre étude est de 30,1 ans et la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 20 et 30ans (40%).

Au Maghreb, les études rapportent des résultats très hétérogènes, difficilement comparables, avec un âge de début variant de 23 à 40 ans, 23 ans pour Al Zemmouri au Maroc, 31,2 ans pour Ben Hamida en Tunisie, entre 36 et 40 ans pour Aniba au Maroc et 24 ans pour Draï en Algérie (21) (22) (23) (24).

	TUNISIE (Ben Hamida)	ALGERIE (Draï)	Maroc (Al Zemmouri)	MAROC (Aniba)	Notre série
Age de début	31,2 ans	24 ans	23 ans	36-40 ans	30,1 ans

6.1.3. Répartition selon le sexe.

La répartition des malades selon le sexe met en évidence une nette prédominance féminine avec 72% de femmes contre 28% d'hommes, ce qui correspond à un sex-ratio de 2,57.

Cette valeur est voisine de celle retrouvée dans la littérature, 2,26 pour Bernet-Bernady et pour Coustans, 2 pour Confavreux, 2 pour Aniba au Maroc, et 1,8 pour Draï en Algérie. (23) (24) (25) (26) (27)

Auteur	Sex-ratio
Confavreux	2
Bernet-Bernady	2,26
Coustans	2,26
Aniba (MAROC)	2
Draï (ALGERIE)	1,8
Notre série	2,57

Cette prédominance féminine s'inversait quand on considérait les patients dont les troubles s'étaient manifestés après 40 ans pour atteindre 1 après 40 ans et 0,34 après 50 ans.

Selon VeKusic, cette prédominance féminine qui s'estompe avec l'âge serait commune à toutes les maladies de mécanisme auto-immun, en raison d'une probable interaction du sexe et de l'âge avec le mode de début.

6.1.4.Facteurs génétiques.

Les différences de prévalence selon l'ethnie au sein d'une même région soulignent l'importance d'un facteur génétique.

Les SEP familiales, 2 à 20 % selon les séries, montrent un risque de 5 % pour les enfants d'un ascendant direct au 1er degré (père ou mère), de 4 % pour les frères et sœur d'un patient, de 2 à 3 % pour le reste de la famille. Il existe un taux de concordance entre les jumeaux monozygotes de 30 % contre seulement 3 % pour les dizygotes. Une susceptibilité génétique individuelle existe également. (28)

Dans notre série on note la présence de la forme familiale chez 2 sœurs ce qui représente 3,33% des patients étudiés.

6.2. Antécédents Ophtalmologiques.

Les atteintes ophtalmologiques sont retrouvées comme premier symptôme de la SEP dans plus de 30 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une névrite optique (NO), d'épisode d'ophtalmoplégie internucléaire, de nystagmus ou d'une paralysie oculomotrice. Plus rarement nous pouvons retrouver des antécédents d'uvéite ou de vascularite.

6.2.1. Baisse de l'acuité visuelle.

La NO est le symptôme initial de la SEP chez 16 à 30 % des sujets. Son expression clinique est très variable (29). Elle occasionne une perturbation ipsilatérale de la fonction visuelle, qui associe, à des degrés divers, une réduction de l'acuité, de la fonction colorée et de la perception lumineuse.

La neuropathie optique a été retrouvée comme signe inaugural de SEP dans 22% des cas selon Mc Alpine, 17,2% des cas selon Weinshenker et 31,7% des cas selon Comi.

Dans notre série l'antécédent de BAV a été retrouvé dans presque 40% des malades.

Etude	BAV (NO)
Mc alpine	22%
Weinshenker	17,2%
Comi	31,7%
Notre étude	40%

6.2.2. Trouble oculomoteur.

Les troubles de la motilité sont fréquemment présents, la manifestation la plus fréquente étant l'ophtalmoplégie internucléaire qui selon les études, concernerait 17 à 41 % des patients atteints d'une SEP (30).

La diplopie est fréquente au cours de la SEP, 5 à 43 % des cas (31). Elle est souvent associée à une poussée. Elle peut persister après celle-ci ou être paroxystique, durant quelques secondes et se répéter irrégulièrement. Elle peut être le premier symptôme d'une SEP. Les autres symptômes oculomoteurs sont le flou visuel qui disparaît à la fermeture d'un œil, l'oscillopsie (sensation permanente de mouvements visuels) et l'opsoclonus (mouvements involontaires et rapides multidirectionnels et imprévisibles). Ces symptômes peuvent être liés à une paralysie isolée d'un nerf crânien, une paralysie de regard ou une anomalie des poursuites.

Le nystagmus est le trouble oculomoteur le plus sous-estimé car il n'est pas systématiquement recherché et il n'entraîne pas une symptomatologie gênante. Son incidence au cours de la SEP n'est pas connue (32) (33).

Notre série a dévoilé des troubles de la motilité oculaire chez 25% des cas.

Etude	Trouble oculomoteur
Tsuda et al.	17-41%
Barnes D et al	5-43%%
Notre étude	25%

Plusieurs études montrent l'importance de l'impact des troubles de la motilité sur le pronostic des patients et certaines soulignent même que ces troubles de la motilité pourraient constituer un indice de prédictibilité d'évolution de la SEP (32), ou de gravité de l'handicap (33).

6.2.3.Uvéite et vascularite.

La participation des tissus oculaires au processus inflammatoire de la SEP est souvent sous-estimé (34). Une uvéite survient environ 10 fois plus souvent chez les patients souffrant de SEP que dans la population générale. Elle peut être antérieure, intermédiaire ou postérieure. Occasionnellement, elle intéresse plusieurs segments oculaires à la fois. D'après Matthews l'antécédent d'uvéite a été retrouvé chez 1% des malades (35).

L'uvéite intermédiaire est parfois annonciatrice de SEP, avec un suivi moyen de 89 mois, 15% des sujets qui ont présenté une uvéite intermédiaire développent une SEP (36) (37).

Des manchons inflammatoires péri-vasculaires, péri-veineux surtout, s'observent en périphérie rétinienne chez près du quart des patients présentant une névrite optique (38). La vascularite rétinienne n'influe généralement pas sur la fonction visuelle et ne présagerait pas d'une évolution générale plus défavorable (39). Son aspect rappelle la vascularite rétinienne de la sarcoïdose dont il faut la distinguer. La neuro-rétinite n'est quant à elle probablement pas liée à la SEP (40).

Dans notre étude l'antécédent d'uvéite a été retrouvé chez 5% des patients, ceci peut aussi être dû au mode recrutement entres les services d'ophtalmologie et de neurologie.

6.3. Examen clinique ophtalmologique.

6.3.1. Neuropathie optique.

6.3.1.1. Baisse de l'acuité visuelle.

La BAV est habituellement douloureuse et unilatérale rapidement progressive s'installe en 48 à 72 heures chez un sujet jeune.

Elle est variable allant d'un simple flou visuel avec acuité visuelle conservée à l'absence complète de perception lumineuse (3% des patients de l'ONTT)

Selon Matthews W.B. et al l'AV est inférieure à 1/10 dans un tiers des cas supérieur à 5/10 dans un tiers des cas (41). A six mois 80% des patients récupèrent une acuité visuelle supérieure à 8/10.

Dans notre étude 24 patients rapportait une BAV (96%)

L'acuité visuelle chiffrée en dixièmes selon une durée variable après la neuropathie optique (de 1 semaine à une dizaine d'années) est de 10/10 et plus sur 46 yeux, entre 4/10 et 9/10 sur 46 yeux, inférieure à 4/10 sur 28 yeux.

6.3.1.1.1. Signe d'Uhthoff.

Le phénomène d'Uhthoff se définit comme une aggravation de l'atteinte visuelle lors d'élévation de la température corporelle, il témoigne d'un épisode antérieur de névrite optique. Il est décrit dans 50% des cas selon Matthews WB. et al (41).

Le signe d'Uhthoff chez un patient présentant une neuropathie optique isolée est associé à un risque ultérieur accru de développer une SEP (37).

Dans notre série 80% des patients rapportent une BAV transitoire lors de l'effort ou du réchauffement corporel.

6.3.1.1.2. Douleur à la mobilisation du globe oculaire.

La douleur accompagne ou précède la BAV.

Dans 10% des cas, aucune douleur n'est retrouvée. Chez 90% des patients cette douleur est de localisation périorbitaire ou rétrobulbaire, d'intensité variable généralement accentuée par l'oculomotricité (42).

Elle serait le résultat du frottement de la gaine du nerf optique enflammé contre l'anneau de Zinn et les muscles oculomoteurs. Dans notre étude 11 patients ont présenté des douleurs à la mobilisation du GO (44% des malades ayant des antécédents de NO)

6.3.1.2. Altération du réflexe photomoteur.

L'étude de la pupille retrouve du côté pathologique un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR) ou pupille de Marcus Gunn, ce signe n'ayant pas de spécificité quant au caractère inflammatoire de la neuropathie. Le DPAR est présent précocement et se retrouve en éclairant alternativement les deux pupilles pendant un temps égal, le patient fixant un point au loin afin de supprimer le jeu accommodatif. Lorsque la pupille saine est éclairée, les deux pupilles se contractent ; lorsque la lumière passe du côté atteint, il se produit une dilatation bilatérale et égale, témoin de l'atteinte unilatérale du nerf optique.

L'anomalie du réflexe photomoteur direct et consensuel a été retrouvée chez tous les patients présentant une neuropathie optique active dans notre série.

6.3.1.3. Trouble de la vision des couleurs.

L'examen chromatique devra être pratiqué en monoculaire, après correction éventuelle d'une amétropie, en excluant les verres teintés, dans une pièce silencieuse, pour ne pas perturber le patient, en lumière du jour ou avec un éclairage artificiel restituant une température de couleur de 5500° Kelvin (lampe d'Easel-Macbeth) d'au moins 150 lux, en ménageant des temps de repos entre les différents tests.

Les tables pseudo-isochromatiques d'Ishihara (figure 34).

Ils peuvent révéler les atteintes d'axe vert/rouge, mais non celles d'axe bleu/jaune pour la recherche desquelles elles ne sont pas conçues. Cet excellent test peut une fois sur dix être à l'origine d'erreur par excès ou par défaut.

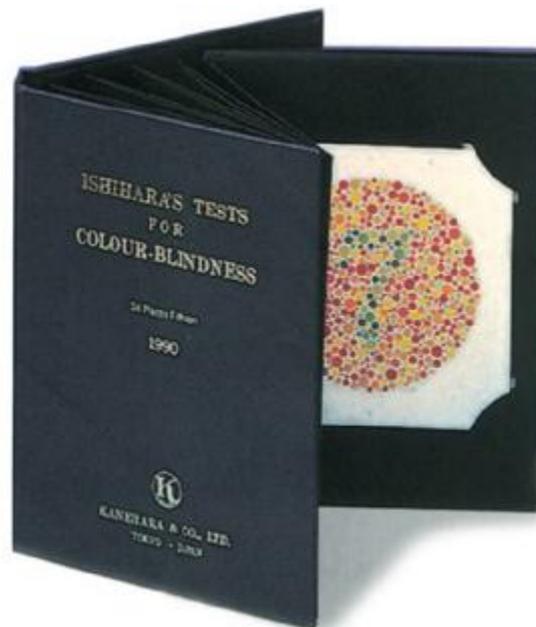


Figure 34 : Livret du test d'Ishihara.

6.3.1.4. Autres anomalies

La sensibilité au contraste (figure 35).

L'examen de la sensibilité au contraste est un nouveau test d'appréciation de la capacité visuelle et plus précisément du transfert de la stimulation lumineuse le long de la voie optique.

Cette méthode évalue la performance visuelle par le contraste et la fréquence spatiale. Ce système renseigne le clinicien sur les réponses de perception et de transmission de toutes les cellules nerveuses. Ce test visuel, basé sur l'échelle optométrique décimale des anneaux de Landolt, étudie, en plus de l'AV classique à contraste constant voisin de 1, le domaine des contrastes faibles. La dernière valeur du contraste pour laquelle l'anneau sera vu est le seuil de perception du contraste ; ceci pour une acuité visuelle donnée (43) (44) (45) (46) (47).



Figure 35 : Image du test de sensibilité au contraste.

Le stéréo-phénomène de PULFRICH.

Il consiste en une illusion visuelle obtenue en vision binoculaire, lorsqu'un filtre photométrique est placé devant l'un des deux yeux. Dans ce cas, un objet oscillant dans le plan frontal paraît décrire une trajectoire elliptique. Ce phénomène est relié à un retard de perception entre les deux yeux. Ce retard peut être la conséquence d'une modification de l'éclairage rétinien (anomalie des milieux transparents), d'une modification du codage réceptoral (maladies rétinienne), d'une modification de la transmission (affections du nerf optique). Le phénomène est

normalement absent, en l'absence de filtre, mais il peut être présent dans les cas pathologiques. Il est amplifié par l'adjonction du filtre. Compte tenu de la diversité des origines physiopathologiques, il est nécessaire d'éliminer les autres causes avant de reconnaître à ce test un intérêt diagnostique dans les neuropathies. Ce test cependant paraît assez imprécis, puisque le phénomène peut être absent, alors qu'il existe une baisse de l'AV et/ou une dyschromatopsie. Par contre, le stéréophénomène spontané est noté de façon habituelle dans les neuropathies des maladies démyélinisantes (48) (49) (50) (51) (52) (53).

La diminution de la sensibilité au contraste, souvent plus marquée que la baisse visuelle, signe de Pulfrich, photophobie et phosphène à la mobilisation du GO sont souvent décrits chez les malades.

Les signes fonctionnels ophtalmologiques retrouvés chez nos malades sont une BAV chez 24 cas, un signe d'UHTHOFF chez 20 cas, un trouble de la vision des couleurs chez 15 cas et de la vision du contraste chez 9 cas.

11 patients se plaignaient de douleurs à la mobilisation du globe oculaire, 2 de photophobie, 2 de déformation de la perception des trajectoires et un patient d'une altération de l'appréciation des distances.

6.3.2. Trouble oculomoteur.

6.3.2.1. Ophtalmoplégie internucléaire antérieure.

Les lésions de la bandelette longitudinale postérieure sont responsables de l'ophtalmoplégie internucléaire (OIN). L'OIN n'est pas responsable de diplopie dans le regard de face ; celle-ci apparaît dans le regard latéral et est liée à une paralysie incomplète de l'adduction, homolatérale à la lésion, associée à un nystagmus ataxique de l'autre œil en abduction. L'OIA peut cliniquement ne se traduire que par quelques secousses nystagmiques ataxiques et être vue par l'électro-oculo-gramme (EOG) qui révèle l'atteinte des saccades. Elle est souvent bilatérale. La SEP est la principale cause d'OIN. Nous avons diagnostiqué deux cas d'OIN dans notre série.

6.3.2.2. Paralysie oculomotrice.

La diplopie est fréquente au cours de la SEP, 5 à 43 % des cas dans la série de Matthews B. (35). Elle est souvent associée à une poussée et persiste après celle-ci. Elle peut être paroxystique, durant quelques secondes et se répéter irrégulièrement. Cette diplopie paroxystique, ou claudicante, peut être le premier symptôme d'une SEP.

Les autres symptômes oculomoteurs sont un flou visuel qui disparaît à la fermeture d'un œil, l'oscillopsie, le flutter oculaire ou l'opsoclonus. Ils sont parfois paroxystiques. Ils peuvent être liés à une paralysie isolée d'un nerf crânien, une paralysie de regard ou une anomalie des poursuites.

La SEP représenterait 2,7 % des causes d'atteinte isolée d'un nerf oculomoteur et il faut la rechercher en particulier chez un sujet jeune. Le nerf oculomoteur le plus fréquemment lésé est le VI, puis le III. L'atteinte isolée du IV semble exceptionnelle.

Dans notre série 8 patients (13,33%) ont présenté une paralysie oculomotrice à l'occasion d'une poussée de la maladie avec 6 cas (10 %) de paralysies du nerf moteur oculaire externe et 2 cas (3,33%) de paralysie du nerf moteur oculaire commun, aucun cas de paralysie du nerf pathétique n'a été retrouvé (35) (31).

6.3.2.3. Anomalie de poursuite oculaire.

Les anomalies de la poursuite, que l'on peut étudier par le réflexe optocinétique seraient présentes dans près de 50 % des cas.

6.3.2.4. D'autres atteintes sont rarement rencontrées au cours de la SEP.

Paralysie du regard horizontal, par atteinte de la formation réticulée pontine paramédiane (FRPP) homolatérale, du noyau du VI ou des deux ;

Paralysie du regard horizontal associée à une OIA réalisant le syndrome « un et demi » de Miller Fisher par atteinte de la FRPP, du noyau du VI et de la bandelette latérale ;

Skew deviation : signe d'Hertwig-Magendie, correspond à une divergence oculaire verticale non paralytique. Son diagnostic peut être difficile avec une paralysie du IV et oriente vers la recherche d'une lésion neurologique de la fosse cérébrale postérieure. Sa connaissance a permis une meilleure compréhension du contrôle que le système vestibulaire exerce sur les voies visuelles. Il correspond à un déséquilibre d'influx venant des otolithes. Elle peut être isolée ou s'accompagner d'une réaction d'inclinaison oculaire de plus grande valeur localisatrice sur le tronc cérébral.

6.3.2.5. Nystagmus.

Le nystagmus est très fréquent au cours de la SEP, mais sa signification est variable. Le nystagmus pendulaire est particulièrement évocateur de SEP. Il peut être uni ou bilatéral, conjugué ou non. Il peut survenir dans tous les plans. Il est fréquemment associé à l'OIA, ce qui a fait douter de son origine dentato-rubro-olivaire et a suggéré une origine proche des noyaux oculomoteurs.

Barton et Cox, en revanche, ont souligné que si l'OIA est associée dans 65 % des cas, les troubles cérébelleux et une névrite optique sont présents dans 100 % des cas de nystagmus pendulaire. Une étude IRM (54) a montré une association avec des lésions du tractus tectental central, du noyau rouge et des noyaux olivaires inférieurs et a en fait suggéré un mécanisme de déafférentation olivaire.

Les nystagmus verticaux sont possibles mais plus fréquents dans d'autres affections. On rencontre enfin des nystagmus horizontaux périodiques alternants et des nystagmus positionnels de type central. Ces derniers sont associés à une atteinte vestibulaire, rarement révélatrice de la SEP.

Dans notre série l'examen clinique oculomoteur systématique de tous les patients a montré un nystagmus horizontal chez 22 patients dont 20 patients avaient antécédent de neuropathie optique et un nystagmus vertical chez 5 malades ayant tous fait un épisode antérieur de neuropathie optique.

6.3.3.Uvéite.

Dans la littérature, les chiffres de fréquence de SEP retrouvées dans l'étiologie des uvéites varient de 0,8% à 14%. La fréquence des uvéites chez des patients atteints de SEP varient de 0,4% à 26,9%. Ceci est attribué à l'hétérogénéité des populations, aux critères diagnostiques utilisés pour les deux maladies, ainsi qu'aux techniques d'examen (55). Le développement de l'uvéite liée à la SEP serait favorisé par une prédisposition génétique.

L'uvéite dans la SEP est bilatérale dans la majorité des cas. Elle est susceptible d'évoluer de façon chronique ou aiguë, ainsi que de récidiver.

Sur un total de 198 patients, l'atteinte la plus fréquemment retrouvée était celle du segment intermédiaire (52% des uvéites liées à la SEP). Dans environ 23% des cas, l'inflammation se manifeste sous forme d'une uvéite antérieure. Les fréquences d'uvéites postérieures et de pan-uvéites étaient quasiment identiques (12% et 13% respectivement). Dans notre série 21,6% des malades étaient atteints d'uvéite (13 cas) avec 69,2% d'uvéite intermédiaire, 7,6% d'uvéite postérieure et 23 % d'uvéite totale.

Auteurs	Série	Pays	Uvéite antérieure	Uvéite intermédiaire	Uvéite postérieure	Pan-uvéite
Jakob, 2009	54	Allemagne	11%	85%	2%	2%
Rodriguez, 1966	16	États-Unis	0%	81%	19%	0
Smith, 2004	14	États-Unis	29%	50%	ND	ND
Notre série	13	Maroc	0%	69,2%	7,6%	23%

6.3.4. Vascularite rétinienne.

La physiopathologie des périphlébites dans la SEP n'est pas élucidée. L'analyse histologique post mortem de la rétine des patients atteints a mis en évidence au niveau des zones de périphlébites un infiltrat lymphocytaire autour des veines ainsi qu'à l'intérieur de leurs parois (56).

La présence de périphlébites rétinienne dans des régions dépourvues de myéline et d'oligodendrocytes semble indiquer que le processus pathogénique de la SEP serait lié à une réaction auto-immune contre certains facteurs antigéniques rétinien co-exprimés dans la rétine et dans le système nerveux central. Cette hypothèse est également confrontée par les nouveaux modèles d'encéphalite allergique expérimentale. Kojima et al. ont induit chez le rat Lewis une panuvéite et une rétinite concomitantes à une inflammation de la substance blanche et grise du système nerveux central en leur administrant par voie systémique des lymphocytes T spécifiques contre la protéine S100B, protéine dérivée des astrocytes et également exprimée dans les cellules de Müller de la rétine (57). Ces résultats sous-entendent que la SEP ne serait pas une maladie auto-immune exclusivement spécifique à la myéline.

A l'examen du fond d'œil, les périphlébites se manifestent sous la forme d'engainement vasculaire caractérisé par un épaississement de la paroi veineuse. On les retrouve le plus fréquemment en périphérie, mais une vascularite du gros tronc veineux a également déjà été rapportée (56). Des complications comme la néovascularisation rétinienne, l'occlusion vasculaire, l'hémorragie intra vitréenne ou le décollement de rétine tractionnel ont occasionnellement été rapportées (56) (58). A l'angiographie fluorescéinique, la vascularite se traduit par une diffusion du produit de contraste aux zones de rupture de la barrière hémato-rétinienne. Cette dernière n'a toutefois été observée que dans une minorité des patients présentant une vascularite clinique (59).

La présence de périphlébites rétiniennes a été décrite chez des patients atteints de SEP indépendamment de la présence d'une uvéite concomitante (60). Leurs fréquences chez les patients atteints de SEP varient selon les auteurs entre 10 et 35%, mais on estime qu'elles ne se manifestent sous forme de flou visuel intermittent seulement chez 1% d'entre eux (56).

Certaines équipes constatent qu'il n'y a pas de corrélation entre l'atteinte inflammatoire des veines de la rétine et le caractère actif ou stable de la pathologie neurologique, les périphlébites rétiniennes pouvant même précéder les troubles neurologiques de plusieurs années (61) (60). D'autres associent la présence de vascularites à l'activité de la SEP (62) (63). Leur présence chez des patients suivis pour une uvéite intermédiaire idiopathique a été identifiée comme un facteur de risque de développer à court terme une SEP (64) (65).

Des vascularites sont retrouvées en moyenne chez 43% des patients atteints d'uvéite liée à une SEP de quatre séries récentes (55) (66) (67) (68).

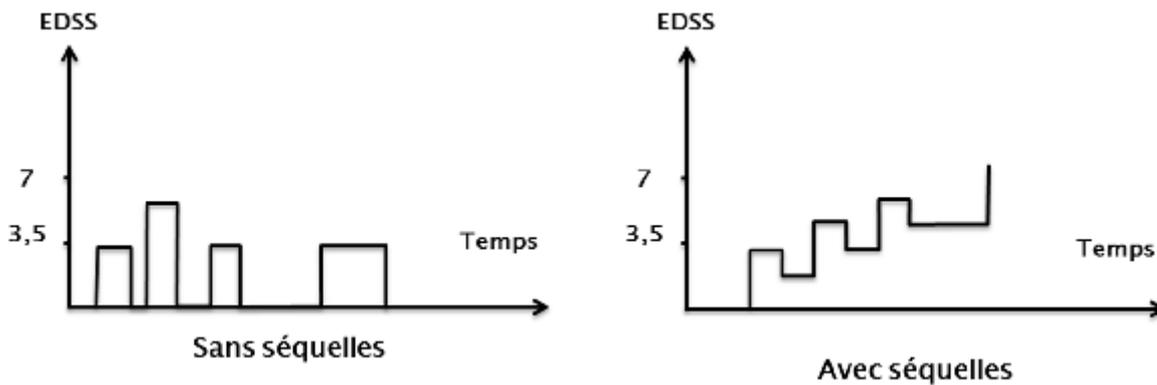
Auteurs	Nombre de cas	Pays	Vascularites
Biousse, 1999	28	France	39,3%
Le Scanff, 2008	28	France	17,8%
Zein, 2004	16	Etats-Unis	56%
Maca, 2006	16	Autriche	81,2%
Notre série	13	Maroc	23,08%

6.4. Formes évolutives.

Les formes évolutives de la SEP sont réparties, à l'exception des formes progressives avec poussées, selon Lublin et Reingold (69).

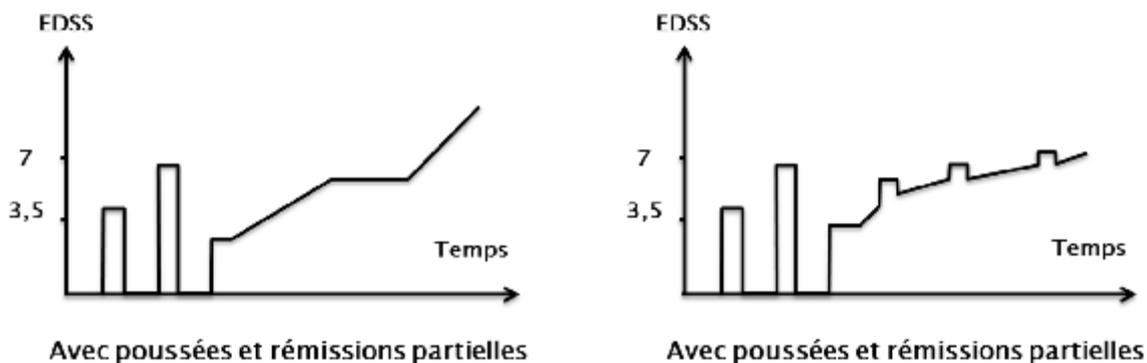
Forme rémittente : La SEP rémittente ou relapsing remitting multiple sclerosis (SEP-RR) évolue par poussées bien individualisables laissant ou non des séquelles sans progression du handicap entre les poussées.

Forme rémittente.



Forme secondairement progressive : Dans la SEP secondairement progressive ou secondary progressive multiple sclerosis (SEP-SP) on observe, après une phase initiale rémittente, une progression du handicap sans ou avec des poussées surajoutées suivies de rémission minimales et de plateau.

Forme secondairement progressive



Forme progressive primitive : La SEP progressive primitive ou primary progressive multiple sclerosis (SEP-PP) est caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée individualisable. Des fluctuations minimales et des phases de plateau sont admises.

Forme primitivement progressive.



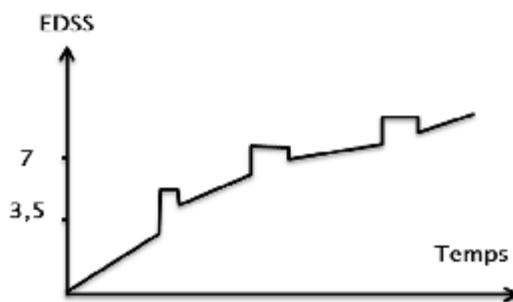
Sans plateau ni amélioration



Avec plateaux et améliorations mineures

Forme progressive avec poussées : La SEP progressive avec poussées ou progressive relapsing multiple sclerosis (SEPPR) est caractérisée par une progression dès le début avec des poussées nettes suivies ou non de rémissions et une progression continue entre les poussées.

Forme progressive avec poussée.



Sans plateau ni amélioration

6.4.1.Fréquence.

La répartition selon les formes cliniques, rémittente, progressive primaire, secondairement progressive, progressive avec poussées et SEP non classée est la suivante :

67% de SEP-R, 12% de SEP-PP, 10% de SEP-SP, 3% pour SEP progressive avec poussées et 8% pour SEP non classée.

La fréquence des formes rémittentes est de 60 à 89% dans l'étude prospective de Bernet-Bernady (25) (26) (27).

La fréquence des formes PP est de 15 % dans l'étude lilloise et de 12,7 % dans l'étude de Poser (25) (26) (27) (70) (71).

6.4.2.Age de début et répartition selon le sexe.

L'âge de début moyen est de 30 ans pour les formes RR, 37 ans pour les formes PP. L'incidence de celle-ci augmente avec l'âge avec 75% des patients de plus de 50 ans avaient une SEP-PP dans la cohorte canadienne (72).

Dans notre étude, l'âge moyen chez les patients ayant une forme rémittente est de 31,2ans, une forme progressive primaire est de 39,5ans, une forme secondairement progressive est de 33ans, L'incidence des formes progressives primaires chez les patients ayant débuté leur maladie après 50 ans est aussi de 75%.

6.4.3. Passage en forme secondairement progressive.

Le passage en SEP-SP, souvent insidieux, marque une escale importante dans l'évolution du handicap car elle implique une modification thérapeutique. Il est primordial d'en faire le diagnostic le plus précocement possible afin de ne pas retarder sa prise en charge spécifique. Les études réalisées sur les populations occidentales rapportent un délai moyen de 6,8 à 15 ans. Le risque d'évolution vers la SEP-SP augmente avec la durée de la maladie, 30% à 5 ans, 50 % à 11 ans, 90% à 25 ans (14) (72). Dans notre série le passage à la forme progressive a été observé chez 20,20% des patients ayant la forme rémittente après une période moyenne de 7,45 ans.

6.5. Examen à visée diagnostique.

6.5.1. Imagerie en résonance magnétique.

L'IRM est l'examen de 1^e intention dans les suspicions de SEP. C'est de loin l'examen le plus sensible et le plus prédictif. Il doit être réalisé sur une machine d'au moins 1 Tesla et comporter au minimum les séquences suivantes : T1, FLAIR, T2 double écho, T1 réalisée 5 minutes après injection d'une dose de gadolinium, l'IRM médullaire est systématique (73).

Fazekas proposent des suggestions de protocoles d'IRM pour le diagnostic de patients ayant une SEP cliniquement suspectée (74).

Tableau : Suggestions de protocole IRM pour le diagnostic de patients ayant une SEP cliniquement suspectée (d'après Fazekas, 1999)

Région	Suggestions
Cerveau :	
- Axiale.	PD/T2 (conv ou RARE)
- Sagittale.	T1 ou PD/T2 ou FLAIR
- Axiale.	T1 avec injection de Gd (0,1mmol/kgGd) conv ou RARE.
Moelle :	
- Sagittale.	T2 (conv ou RARE), T1 (SE)
- Sagittale/axiale.	T1 avec injection de Gd (0,1mmol/kgGd) conv ou RARE.
- Axiale.	T2 (GE ou RARE)

PD : densité de protons ; conv : séquence conventionnelle spin écho ; RARE : rapid acquisition relaxation enhanced ; FLAIR : fluid-attenuated inversion recovery ; Gd : gadolinium ; SE : spin echo GE : écho de gradient.

Les lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques apparaissent sous la forme d'hyper-signaux sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR.

Les lésions très démyélinisantes et très destructrices (lésions axonales) et celles très œdémateuses, apparaissent en hypo-signal T1 (75).

L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps (critères de dissémination temporelle selon McDonald) et dans l'espace (critères de Barkhof) des lésions inflammatoires du SNC (75).

En utilisant des séquences d'IRM spécifiques, l'hyper-signal caractéristique de la graisse orbitaire peut être supprimé afin de révéler l'hyper-signal provenant de la zone du nerf optique atteint et d'y localiser la plaque de démyélinisation. Cependant cet aspect n'est pas spécifique et indique une origine inflammatoire d'étiologie indéterminée (76).

La sensibilité de l'IRM encéphalique est de 95% pour Tourbah (2001), et peut atteindre 100% dans le cadre des tableaux de névrite optique ou de myélopathie progressive. Cet excellent rendement est possible grâce aux critères diagnostiques de Barkhof et Tintore. En effet leur sensibilité est estimée, selon Pericot à 80%, versus 54,5% pour Fazekas et seulement 22% pour Patty. La spécificité est de 80% selon les critères de Barkhof (75) et Tintors, 78% selon ceux de Patty et 54% selon ceux de Fazekas. La valeur prédictive négative de l'IRM est de 100% selon certains auteurs (74) (77) (78) (79).

Le rendement de l'IRM médullaire peut aller jusqu'à 90% dans l'évolution de SEP établie, dans une étude récente, chez 104 patient SEP nouvellement diagnostiqués dont 52% avaient des signes médullaires IRM était pathologique dans 82,7% des cas (80) (81).

Critères de BARKHOF Au moins 3 des 4 critères suivants :

- Une lésion prenant le gadolinium ou 9 lésions hyper-intenses en T2.
- Au moins 4 lésions péri-ventriculaires.
- Au moins 1 lésion infra-tentorielle.
- Au moins 1 lésion juxta-corticale.

Une lésion médullaire peut se substituer à une lésion encéphalique. Les lésions visibles en T2 doivent faire au moins 3 mm de diamètre.

L'IRM cérébro-médullaire était réalisée chez tous nos patients conformément aux recommandations de McDonald et de la conférence de consensus, remplissant, tous, les critères de Barkhof chez tous les malades.

6.5.2. Ponction lombaire.

La PL est un critère essentiel de diagnostic biologique selon Poser, son apport est moindre dans les critères récents (dans les formes progressives primaires, ou pour prouver le caractère inflammatoire des troubles dans les tableaux peu typiques). La PL n'est plus nécessaire si les critères de dissémination dans le temps et dans l'espace sont établis (82).

Les paramètres admis dans les différents critères sont la présence de bandes oligoclonales d'Immunoglobuline G (IgG) détectées par iso-électro-focalisation ou par l'augmentation de l'index Immunoglobulines G (rapport des quotients IgG LCR/sérum sur albumine LCR/sérum $> 0,7$) qui témoigne de la synthèse intrathécale d'IgG. L'iso-électro-focalisation est recommandée. L'immuno-fixation est moins sensible.

La ponction lombaire est réalisée chez 90% des patients. Une électrophorèse des protides chez 66,66% des malades avec une sensibilité de 72%. En effet sa sensibilité est très élevée dans les SEP définies 70 à 80% sur la base du profil oligoclonal de distribution des IgG, à 90% selon Frederikson et Whitaker, jusqu'à 95% avec aide de l'iso-électro-focalisation. La répartition oligoclonale des IgG du LCR aurait même une sensibilité de 100%, supérieure à celle de l'IRM encéphalique, selon les résultats d'une série de 62 patients SEP à Los Angeles (83) (84) (85) (86) (87) (88) (89).

La sensibilité de la ponction lombaire est de 70% à 80% chez Reiber Anderson et Link, 90% chez Frederikson et de 72% dans notre série.

6.5.3. Potentiel évoqué visuel.

Le potentiel évoqué visuel (PEV) est l'enregistrement au niveau du scalp des variations de l'activité électrique du cortex occipital consécutives à un stimulus visuel. Deux types de stimulation peuvent être réalisés par flashes et par renversement des damiers. Les PEV renseignent sur la perméabilité des voies optiques ; c'est à dire sur la conduction de l'information visuelle au niveau des cellules ganglionnaires, du chiasma, des bandelettes optiques et des radiations optiques et sur son intégration sous-corticale (ondes précoces) et corticales (composantes secondaires).

L'étude des PEV amène des éléments diagnostiques capitaux. La stimulation utilisée pour les PEV est celle structurée par renversement de damiers, plus sensible pour apprécier les modifications des latences et donnant des tracés plus faciles à interpréter pour les amplitudes de la morphologie. La stimulation par flashes sera réservée aux sujets non coopératifs ou à ceux dont l'acuité visuelle est insuffisante.

L'intérêt de l'étude des PEV est majeur, quel que soit le stade du processus démyélinisant : patent, infra-clinique ou séquellaire. Les modifications d'amplitude suivent les variations de l'acuité visuelle, alors que les modifications des latences sont durables et significatives.

En effet les latences sont toujours augmentées, l'atteinte pouvant être unilatérale ou bilatérale. Ces altérations se retrouvent pratiquement toujours en cas de SEP « affirmées » ou « probables », même en l'absence d'antécédents oculaires selon la classification de Mac Alpine ; Enfin, dans les SEP « possibles », une augmentation des latences est retrouvée dans environ 50% des cas (90).

Les potentiels évoqués sont des outils diagnostiques mineurs de la classification de McDonald pourtant ils permettent d'apporter des arguments

essentiels en faveur de la dissémination spatiale, critère indispensable pour un diagnostic fiable et précoce.

La contribution diagnostique des potentiels évoqués visuels (PEV) et somesthésiques (PES) a été retenue par la conférence de consensus, surtout, chez les patients sans symptômes visuels ni sensitifs.

Les PEV ont été réalisés chez 12 patients (20%) avec une anomalie retrouvée chez 10 d'entre eux (83%). 67% selon Hess et Ravnborg, 70% selon Rossini et 85% selon Schumacher (91) (92) (93) (94) (95).

6.6. Examens complémentaires à visée ophtalmologique.

6.6.1. Tests de couleurs.

Les tests de Fransworth et leurs dérivés (figure 36).

Le panel D15 est un test de réalisation facile et d'exécution rapide. Il peut être utilisé avec une acuité visuelle très faible, mais il manque de sensibilité.

Le 100 Hue permet une très bonne estimation qualitative (par l'axe d'anomalie) et quantitative (par l'établissement de la somme des erreurs commises dans le classement des pions par rapport au classement idéal = score). Ce test a contre lui d'être long à réaliser et à exploiter. L'introduction de tests automatisés permet de résoudre cette dernière objection ; mais il reste difficile pour les patients car les tonalités des pions sont très proches.

Le Fransworth 15 désaturé de Lanthony, est un Panel D15 dont la saturation des pions a été abaissée au niveau 5 de l'échelon de Munsell (choisi par Fransworth) au niveau 2. Les pions sont donc plus clairs et plus désaturés. Cette modification accroît la sensibilité, permettant le diagnostic précoce des dyschromatopsies acquises.

Le test 28 Hue de Roth est un test de 100 Hue qui ne retient qu'un pion sur trois.

Le 40 Hue représente une autre modification quantitative du 100 Hue. Il est moins utilisé que les deux précédents.

Le test de Fletcher utilise des plages colorées circulaires de diamètre différent, provenant du test de Fransworth, il est utile dans le suivi des dyschromatopsies.

6.6.2. Tests à couleurs spectrales.

L'anomalo-scope de Nagel type I, le plus utilisé et le plus ancien, permet d'établir le diagnostic de l'anomale en réalisant l'équation de Rayleigh : rouge + vert = jaune. Il facilite la séparation des deux types de dyschromatopsies acquises d'axe rouge/vert.

L'anomalo-scope de Besançon, beaucoup plus récent, permet une exploration beaucoup plus complète.

L'utilisation des tests pigmentaires et des tests spectraux permet d'affirmer l'atteinte chromatique dans la pathologie du nerf optique. Ils peuvent permettre aux stades de début la mise en évidence d'un axe bleu-jaune et plus tardivement celle d'un axe rouge/vert, caractérisé par des anomalies proches de celles de l'axe deutan et un quotient de Rayleigh supérieur à 1,3 (96) (97) (98) (90).

Dans l'ONTT 88% des patients inclus présentaient des anomalies d'Ishihara et 94% des anomalies au Farnsworth 100Hue ou au 15 Hue désaturé (99).

Dans notre série 20 malades ayant un antécédent de NO ont présenté une dyschromatopsie au test de dépistage d'Ishihara (80%) et deux patients dont l'Ishihara était normal ont une dyschromatopsie au test de Farnsworth 100Hue (88%).



Figure 36 : Boite des pions des tests de couleurs.

6.6.3.Examen du champ visuel.

Le champ visuel est étudié par une périmétrie statique automatique et/ou par la périmétrie cinétique de Goldman, utilisée surtout en cas d'acuité visuelle effondrée. Tous les déficits peuvent se voir avec une diminution des seuils sur la totalité des 30° centraux.

Dans l'ONTT on a ainsi analysé les yeux de 440 patients à l'aide d'un champ visuel Humphrey 30-2. Parmi eux, 48% présentaient une atteinte campimétrique initiale focale, avec un déficit fasciculaire dans 20% des cas et central pour 8% des patients. Cependant, quel que soit le déficit (central, coeco-central altitudinal ou diffus) il a été montré une diminution des seuils dans l'intégralité des 30° centraux, confirmant qu'il n'y a pas de groupe de fibres visuelles plus vulnérable que d'autres en regard de l'inflammation.

Dans une étude récente utilisant la périmétrie supraliminaire de seuil, il semblerait que les scotomes centraux et para centraux soient les plus importants (55%), les déficits arciformes représenteraient 29% des champs, et les déficits diffus 16%. L'œil asymptotique présenterait des altérations dans 35% des cas (100).

Dans notre étude l'examen du champ visuel a retrouvé des anomalies chez 10 cas (40%).

L'examen du CV a été effectué par confrontation ou par périmétrie statique automatique.

Les anomalies retrouvées sont de type amputation totale du CV (CV noir), Rétrécissement concentrique, élargissement de la tâche aveugle ou scotome central.

6.6.4. Angiographie à la fluorescéine.

L'angiographie à la fluorescéine a étendu notre connaissance sur la physiologie de la circulation de la rétine et de la choroïde et sur les maladies du fond d'œil. Son utilité dans la SEP demeure dans le diagnostic des atteintes du nerf optique des vaisseaux rétiniens des couches rétinienne et de la choroïde (101).

L'angiographie à la fluorescéine utilise un colorant vital injecté par voie veineuse. Elle nécessite un rétinographe équipé d'un appareil photographique conventionnel ou numérisé (figure 37). Elle est équipée d'un filtre d'excitation qui transmet la lumière bleu entre 465nm et 490nm et d'un filtre barrière qui ne laisse passer que la lumière entre 525nm et 530nm.



Figure 37 : photo d'angiographie numérisée de notre service.

L'angiographie confirme le diagnostic en cas de papillite en montrant une visibilité accrue des capillaires papillaires et péri-papillaires, rétention de colorant, diffusion tardive puis hyper-fluorescence (figure 38) (102).

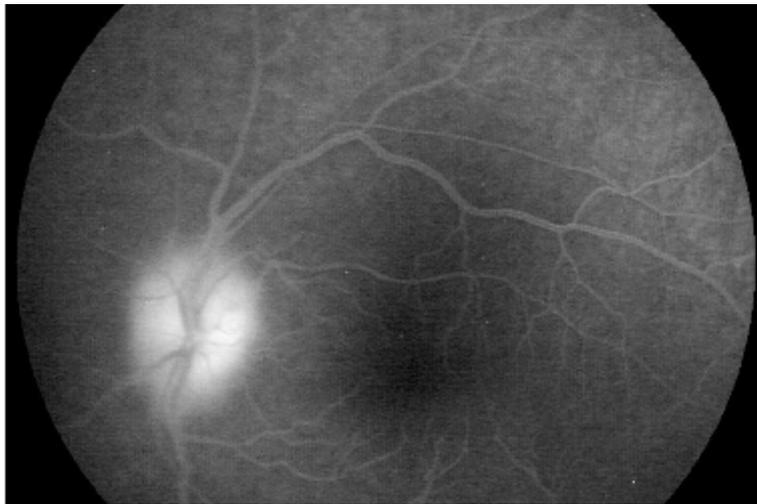


Figure 38 : Aspect angiographique d'une rétention de la fluorescéine au niveau papillaire témoignant d'une papillite (photo de notre série).

En angiographie, les vascularites sont observées sous la forme d'un élargissement apparent du calibre vasculaire associé à une rétention du colorant au niveau de la paroi vasculaire, et à une diffusion de colorant de voisinage (figure 39). L'atteinte veineuse est beaucoup plus fréquente que l'atteinte artérielle au cours de la SEP (103).

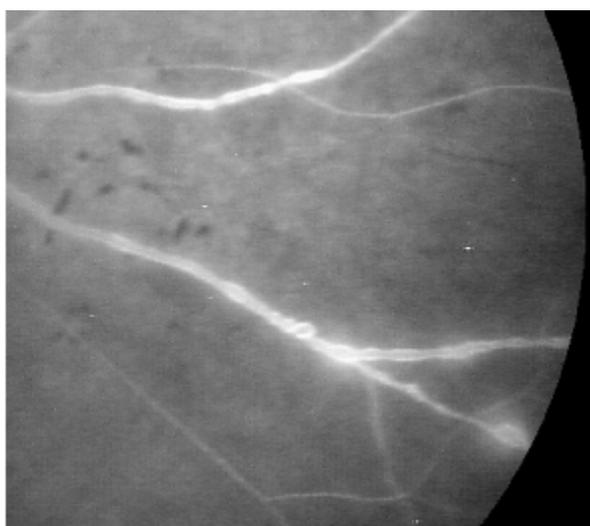


Figure 39 : aspect angiographique après injection de fluoresceine d'une vascularite (photo de notre série).

Le diagnostic positif d'une OVCR repose sur l'examen clinique. En revanche, le diagnostic de la forme clinique, œdémateuse (forme bien perfusée) ou ischémique, nécessite le plus souvent le recours à l'angiographie fluorescéinique. L'angiographie fluorescéinique est toujours nécessaire, elle permet de mieux différencier les formes œdémateuses des formes ischémiques. Des cas isolés d'OVCR sur SEP sont décrites (figure 40).

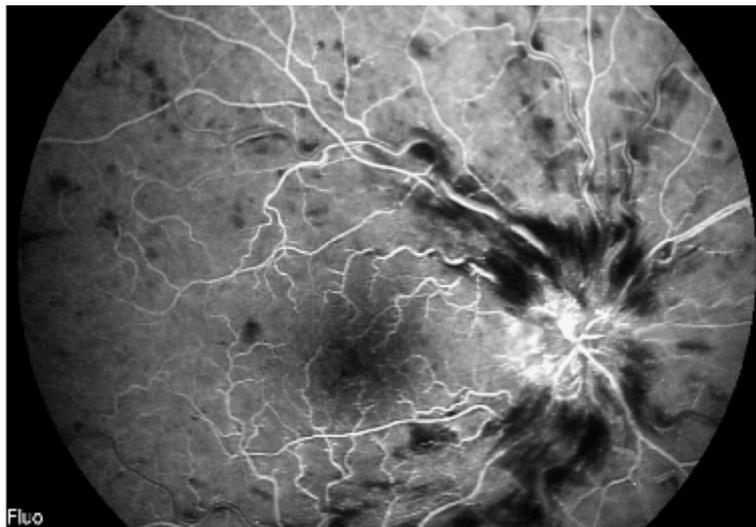


Figure 40 : Aspect angiographique d'une occlusion de la veine centrale de la rétine (photo de notre série).

6.6.5. Etude de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétinienne (RNFL) par tomographie en cohérence optique (OCT)



Figure 41 : Photo de l'appareil d'OCT de notre service.

La tomographie à cohérence optique ou OCT pour optical coherence tomography utilise un principe fondé sur les franges d'interférométrie souvent comparé aux ultrasons employés pour l'échographie (figure 41). La technique OCT a été décrite en 1991. Un rayonnement incident et son rayonnement réfléchi subissent différentes modifications suivant l'épaisseur et la densité des tissus traversés. Pour l'OCT, une diode de faible cohérence optique émettant dans l'infrarouge à 840 nm remplace les ultrasons. La source initiale est divisée en un faisceau de référence et un faisceau d'exploration.

Ce rayonnement est comparé au rayon de référence et les images sont reconstruites en deux dimensions à partir de différents passages (scans).

Les structures ayant une réflectivité optique basse sont représentées en couleur froide (bleu) et celles dotées d'une réflectivité élevée sont affichées en couleurs chaudes (rouge). (104) (105) (106) (107)

Principalement utilisé pour étudier la macula, l'OCT III dispose de deux modules principaux d'analyse de la tête du nerf optique.

Un module fibres optiques qui est un scan circulaire de 3,4 mm de diamètre réalisé à trois reprises autour de la papille (chaque image est formée à partir de 256 scans), puis différents programmes analysent ces données brutes pour restituer l'épaisseur des fibres optiques sur une droite en fonction de la topographie. Un algorithme permet de calculer l'épaisseur de la couche des fibres optiques à partir de l'écho de la limitante interne et des couches plus internes. Le module rapide (FAST RNFL) est aussi efficace que les procédures d'acquisition plus longues. Une fonction permet de comparer les différents examens dans le temps. (108) (109) (110) (111)

Un module papille formé de six scans obliques transverses réalisés sur la papille et les zones intermédiaires reconstituées par interpolation. Des surfaces (du disque optique, de l'anneau neuro-rétinien, de l'excavation) de même que des rapports sont calculés. Un mode automatique fixe la bordure du disque optique au niveau de la limite de la chorio-capillaire et de l'épithélium pigmentaire. Cependant, un ajustement manuel est possible avec des curseurs placés par l'investigateur ce qui laisse la place à des fluctuations qui peuvent être importantes. Une ligne est placée automatiquement à 150microns en avant de la ligne qui unit les deux bords de la chorio-capillaire et de l'épithélium pigmenté. Ce qui est situé au-dessus de cette deuxième ligne constitue l'anneau neuro-rétinien, ce qui se trouve en dessous forme l'excavation (figure 40). (112) (113) (114) (115) (116)

La reproductibilité de l'OCT est variable suivant les études, les sujets examinés et les versions des machines. La variation intra-observateur est de l'ordre de 4 à 5 % mais entre deux investigateurs la variation inter-investigateur peut aller jusqu'à 10 % (117) (118) (119) (120).

La résolution avec le Stratus OCT III est de l'ordre de 7 à 10 μ (figure 42). (121) (122) (123) (124) (125) (126).

Les études successives, histologiques et neuroradiologiques sur la SEP ont montré que la perte axonale peut exister dès le stade précoce de la maladie (127) (128). L'OCT montre une baisse de la RNFL plus importante après un épisode de NO que dans les formes rémittentes et récurrentes de la SEP (129) (130).

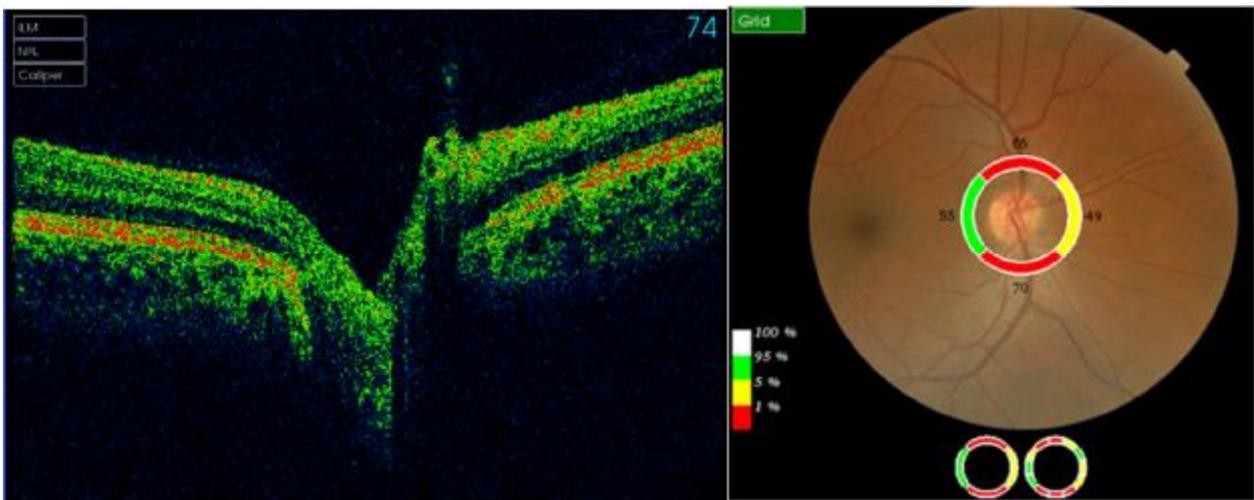


Figure 42 : coupe tomographique en prise trois dimensions de la papille optique montrant l'épaisseur de la couche des fibres neurop-rétinienne (photo de notre service).

Les publications récentes s'intéressent beaucoup à la RNFL des patients atteints de SEP (131). Il existe une différence significative de l'épaisseur de la RNFL entre témoins et patients atteints de SEP même indemne de neuropathie optique (132) (figure 43). En effet il existe une atteinte axonale infra-clinique du nerf optique chez les patients atteints de la SEP (133).

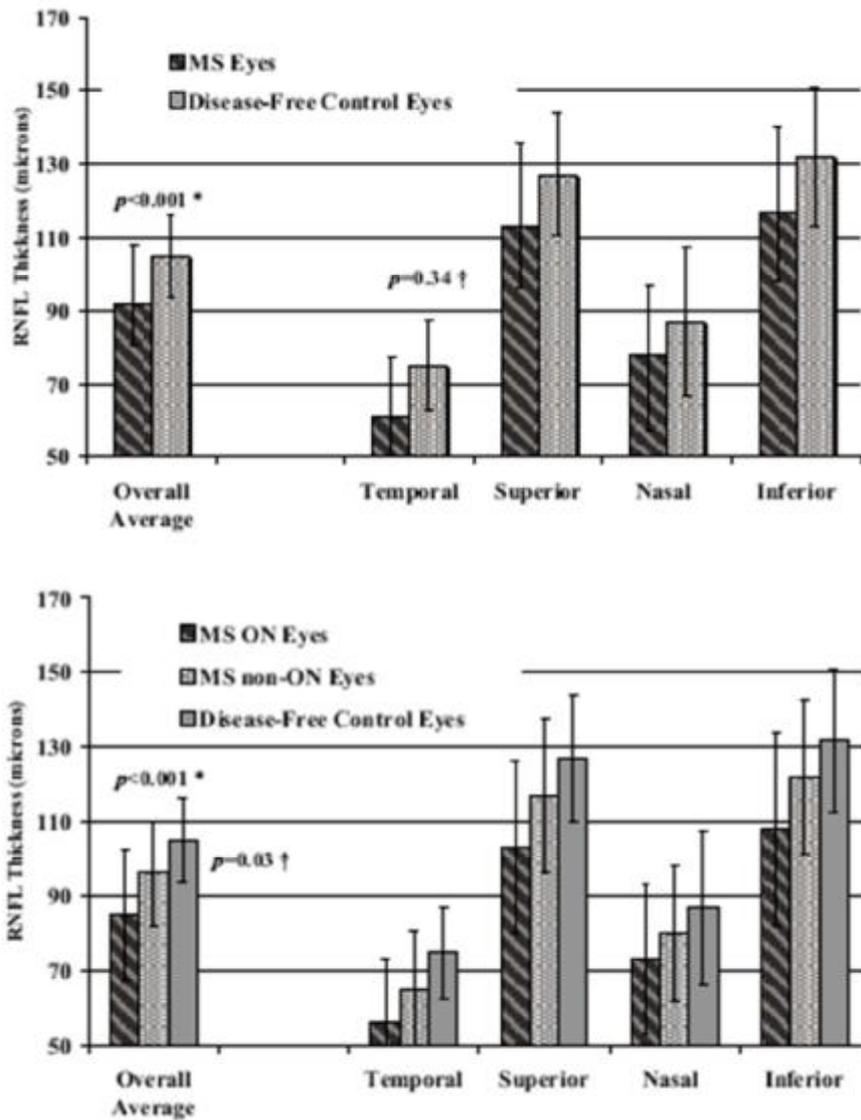


Figure 43 : Relation entre la fonction visuelle et l'épaisseur de la couche des fibres neuro-réiniennes chez les patients atteints de la SEP, avec et sans, antécédents de neuropathie optique et témoins (133).

L'atrophie optique est variable après une NO aigue. La diminution de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétiniennes est l'expression d'une perte axonale secondaire à une transection des fibres optiques (134). Il existe une apoptose des cellules ganglionnaires de la rétine par mort programmée entraînant un amincissement de la couche des fibres nerveuses de la rétine par disparition progressive des axones.

La disparition des axones se présente macroscopiquement par une atrophie sectorielle ou totale du nerf optique au fond d'œil.

L'amincissement de la RNFL en OCT refléterait la perte axonale au niveau du nerf optique comme l'atrophie cérébrale en IRM refléterait la perte axonale de manière plus globale.

La connaissance précise des modifications morphologiques des fibres nerveuses de la rétine en péri-papillaire permettrait d'améliorer notre compréhension de la maladie et de la suivre au cours du temps.

Cette analyse tomographique permettra aussi d'optimiser le traitement afin de préserver le capital visuel.

6.7. Traitement.

L'efficacité thérapeutique se juge sur la fréquence des poussées et/ou sur l'évaluation du handicap neurologique évalué avec des échelles validées telles que les échelles de cotation EDSS « Expanded Disability Status Scale » et d'index ambulateur.

Echelle de cotation EDSS

Cotation	Caractéristiques
0.0	Examen neurologique normal (tous scores à 0).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions.
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
2.0	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.5	Totalement ambulateur ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h/jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais > à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher 500m 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 : 1 fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.
5.0	Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ;

en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5

- 5.5 Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour
- 6.0 Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5 Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter.
- 7.0 Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est en fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
- 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 ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 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.
- 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des membres supérieurs ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9.0 Patient grabataire ; ne pouvant que communiquer et manger.
- 9.5 Patient totalement impotent ; ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
- 10.0 Décès lié à la SEP.

Index ambulatoire
0. Asymptomatique. Activité normale.
1. Marche normale, mais présence d'une fatigue entravant les activités sportives ou autres.
2. Marche anormale, ou troubles transitoires de l'équilibre. Atteinte remarquée par l'entourage. Peut faire 8 mètres en 10 secondes ou moins.
3. Marche sans aide. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
4. Aide unilatérale (cane, béquille) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
5. Aide bilatérale (cannes, béquilles, déambulateur) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins. Ou aide unilatérale mais fait 8 mètres en plus de 20 secondes.
6. Aide bilatérale pour la marche. Fait 8 mètres en plus de 20 secondes. Chaise roulante occasionnelle.
7. Marche limitée à quelques pas avec un support bilatéral. Impossibilité de faire 25 pas. Chaise roulante nécessaire pour effectuer la plupart des activités.
8. Confiné(e) à la chaise roulante mais peut se déplacer seul(e).
9. Confiné(e) à la chaise roulante et ne peut se déplacer seul(e).

Outre cette évaluation clinique, l'IRM apporte un complément d'information dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. Différents objectifs sont ciblés dans la mise en place d'un traitement de la maladie.

6.7.1. Traitement de la poussée.

Il se base essentiellement sur le repos et les corticoïdes. Des cures de Méthylprédnisolone (MP) à forte dose (500 mg à 1g) pendant 3 à 5 jours. Ce traitement, bien toléré, peut améliorer rapidement les patients avec une réduction de la durée des poussées et des déficits.

La corticothérapie per os est sans efficacité prouvée. Les poussées paucisymptomatiques ou très rapidement régressives peuvent ne pas être traitées (135) (82).

Le mode d'action des corticoïdes est à présent mieux connu, notamment grâce aux études d'IRM. Celles-ci ont montré une diminution de la perméabilité vasculaire dans le SNC après injection de méthylprednisolone qui rend probablement compte de l'action anti-inflammatoire et anti-œdémateuse des corticoïdes. De plus, de fortes doses administrées par voie intraveineuse modifient la répartition des sous populations lymphocytaires et diminuent la production de certaines cytokines exerçant ainsi un effet immunomodulateur de courte durée.

La majorité de nos patients (85%) avaient bénéficié des bolus de MP à la dose de 1g pendant 3 jours.

6.7.2. Traitement de fond.

Ces traitements, dont le but est de réduire la fréquence des poussées et de retarder l'apparition de la phase progressive, sont représentés par les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs.

6.7.2.1. Interféron bêta.

L'interféron β , dans notre série, était utilisé exclusivement dans les formes rémittentes 31,66% conformément aux recommandations de la conférence de consensus (82).

Les interférons bêta sont des cytokines à activité antivirale et immunomodulatrice. Ils sont indiqués dans le cas de SEP rémittente. Plusieurs études multicentriques ont démontré une efficacité sur la fréquence des poussées, la progression des lésions IRM (volume lésionnel, nouvelles lésions) et la progression du handicap lié aux poussées, qui est retardée de quelques mois. La mise en place d'un traitement dès la première poussée peut retarder la survenue d'une deuxième poussée. Les interférons font toujours l'objet de nombreuses études (mode d'administration, optimisation de la dose, traitements combinés) (1).

Trois études de phases III, successivement avec chacun un interféron β , ont mis en évidence une réduction de près de 30% de nombre de poussées dans les formes rémittentes (136) (137) (138). Cette indication a ensuite été étendue aux formes progressives encore actives, avec poussées, sur la base d'une seule étude avec l'IFN β 1-b avec un effet significativement positif sur la progression du handicap (1). Par contre l'indication des interférons dans les formes SP et PP sans poussées n'est pas retenue, même si elle fait l'objet de nombreux travaux récents, plus ou moins prometteurs (139) (140).

6.7.2.2. Azathioprine.

L'azathioprine a été utilisé chez 4 patients 6,66% de notre série.

C'est un immunosuppresseur cytotoxique agissant principalement sur le lymphocyte T (141).

Une méta-analyse incluant 793 patients provenant de 7 études des patients porteurs de SEP (rémittente et /ou progressive) a suggéré une action bénéfique de cet immunosuppresseur dans la SEP, toutes formes confondues, sur la réduction de la fréquence des poussées, et un effet plus modeste sur la prévention du handicap, avec néanmoins des études très hétérogènes dans leurs méthodologie et leurs critères d'inclusion (142).

6.7.2.3. Cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide est un traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur et s'appuie donc sur l'hypothèse que la SEP est une maladie inflammatoire et auto-immune. Testé pour la première fois en 1966 (143), Il aurait un effet bénéfique sur la phase inflammatoire de la maladie mais pas sur la phase progressive ou pour les formes premièrement progressive. Il est couramment testé comme alternative pour les patients ne répondant pas aux interférons (144). Son utilisation reste limitée (145) et son usage dans les formes SP est retenue par la Conférence de consensus, malgré l'absence d'AMM dans le but de stabiliser le handicap (82), sur la base d'une étude sur 256 patients en 1993, qui a montré une stabilisation clinique des patients traités par cyclophosphamide de façon prolongée et bimestrielle (146).

Dans notre série le cyclophosphamide était utilisé chez 4 patients ayant des formes progressives ce qui a permis de stabiliser leur handicap.

6.7.2.4. Cure mensuelle de méthyl-prédnisolone.

La majorité des malades ont reçu des cures mensuelles de solumédrol au long cours comme traitement de fond (53,33%).

Seule l'utilisation du MP dans les formes SP est retenue par la conférence de consensus (82).

Des arguments dérivés de l'étude ONTT qui concernait les Neuropathies optiques tendent à montrer que les fortes doses de méthyl-prédnisolone par voie intraveineuse (MP IV) retarderaient les rechutes, et auraient un effet dose-dépendant sur la formation de nouvelles lésions (147). Une étude récente a comparé un traitement par de fortes doses de méthyl-prédnisolone IV tous les deux mois pendant 2 ans à de faibles doses chez 109 patients ayant une SEP-SP et a montré que les résultats ne sont pas significatives mais l'analyse par courbe de survie a montré un effet modeste mais significatif du traitement (147). Ce résultat est en faveur d'un effet, partiel mais réel, des doses fortes de MP sur l'évolution de la maladie. En revanche, aucune étude n'a montré une efficacité de cures répétées de MP dans les formes rémittentes sauf une qui a objectivé un effet bénéfique de ce traitement dans la diminution de l'activité inflammatoire à IRM sans effet clinique (147) (148).

Dans notre série, l'utilisation des cures mensuelles de MP dans les formes SP est conforme aux recommandations, par contre leur utilisation dans les autres formes est due à un niveau socio-économique bas et un taux faible de couverture sociale de nos patients.

6.7.2.5. Mitoxantrone.

Le mitoxantrone développée dans les années 70, est un agent antinéoplasique, qui possède à la fois des propriétés immunosuppressives sur les lymphocytes T et les macrophages et des propriétés immuno-modulatrices. Son action anti-cancéreuse est connue depuis longtemps. Trois études ont montré l'efficacité du traitement sur les paramètres cliniques et IRM. L'étude italienne a été menée sur des formes rémittentes (149), l'étude franco-anglaise sur des formes très agressives de la maladie (150) et l'étude allemande sur les formes progressives (151). La mitoxantrone, dont les effets secondaires hématologiques et cardiaques ne sont pas négligeables, est aujourd'hui recommandée comme premier traitement pour les patients atteints d'une forme très active de la maladie et comme second traitement pour ceux qui ne répondent pas aux interférons (152).

Son utilisation dans les formes agressives de SEP est retenue par la conférence de consensus 2001, une autorisation de mise sur le marché (AMM) lui a été accordée récemment dans cette indication précise.

Son utilisation donc dans la seule forme agressive dans notre série était conforme aux recommandations de la conférence de consensus 2001.

6.7.2.6. Natalizumab.

C'est un anticorps monoclonal. Administré en perfusion intraveineuse, il réduit la fréquence des poussées et l'aggravation de la maladie. Cependant, parmi les malades traités, des cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive ont été observés. Ce risque a conduit au retrait du natalizumab aux Etats-Unis. Il est disponible en France depuis le 12 avril 2007 avec l'indication de traitement de fond des formes très actives de SEP.

Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion (anti-4-intégrine Humanisé) des lymphocytes T. Natalizumab est réservé exclusivement à l'usage hospitalier chez les patients présentant une forme très active de la maladie et

n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron β , et les patients présentant une SEP RR sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année. Une AMM lui a été accordé récemment dans ces 2 indications. Cet immunosuppresseur sélectif a montré son efficacité dans les formes rémittentes dans 2 études phase III dont une en monothérapie sur la réduction de 55 à 68 % du taux annualisé des poussées, sur la diminution de 24 à 42 % du risque de progression du handicap (EDSS), sur la réduction de 82 à 83% du nombre des lésions T2 hyper-intenses, nouvelles ou en cours de réactivation, et sur la réduction de 89 à 92 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium (153).

6.7.2.7. Les immunoglobulines intraveineuses sont à l'étude.

Elles diminueraient la fréquence des poussées et pourraient favoriser la remyélinisation des lésions du SNC. Leur efficacité est actuellement à l'étude.

6.7.2.8. Le copolymère.

Polymère d'acides aminés qui possède une réactivité croisée avec la protéine basique de la myéline, une des protéines majoritaires de la myéline. Une étude a montré une diminution de 29 % de la fréquence des poussées (154).

6.7.2.9. La cladribine

C'est un nucléoside immunosuppresseur utilisé en hématologie. Les études ont montré une réduction de la charge lésionnelle T2 et des nouvelles lésions rehaussées en IRM (155) (156) (157). D'autres essais sont actuellement en cours.

6.8. Pronostic.

6.8.1. Visuel.

Le pronostic des neuropathies optiques inflammatoires est globalement bon, la répétition des poussées chez un même patient peut aboutir à un handicap visuel sévère ; de plus la persistance d'une diplopie ou d'un nystagmus chez un patient ayant d'autres séquelles neurologiques va aggraver son handicap dans la vie courante. Il est donc important d'essayer d'améliorer le confort visuel par des équipements de basse vision, la pose de prismes ou de secteurs en cas de diplopie.

La SEP retentit de façon majeure sur l'autonomie des patients, leurs capacités professionnelles, leur place dans leur environnement socio-familial. Cet impact négatif sur la qualité de vie doit être aussi bien pris en considération sur le plan moteur que visuel.

Une meilleure qualité des soins, un reclassement professionnel, un appareillage moteur et visuel adaptés et la création d'association de regroupement des malades permettront une meilleure approche des malades de leur maladie.

Récemment nous avons assisté, depuis deux ans, à la création de la société marocaine de la sclérose en plaque.

6.8.2. De la sclérose en plaque.

Le pronostic est imprévisible pour un individu donné. Sur des grandes séries de malades, il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. La survie ne paraît pas affectée. Des formes dites « bénignes » définie comme une absence d'invalidité après 15 ans d'évolution concernent 25% des malades. Malheureusement, ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement. A l'opposé de ces formes bénignes, des SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide existent dans 10% des cas.

Peu de facteurs cliniques prédictifs d'évolution n'ont pu être mis en évidence. L'âge de début jeune, le mode rémittent, un long délai entre les deux premières poussées, une névrite optique inaugurale semblent plutôt de meilleur pronostic. A l'opposé, les SEP débutant après 40 ans plutôt de type primitivement progressive avec une atteinte motrice initiale sont de mauvais pronostic.

Les examens para-cliniques (IRM, analyse du LCR) ont une mauvaise valeur prédictive pronostique et leur répétition après le diagnostic n'est pas utile en pratique courante.

7. Conclusion.

Ce travail prospectif avait pour objectif de chercher les différentes manifestations ophtalmologiques au cours de la SEP chez les anciens malades, diagnostiqués, suivi et traités, et chez les nouveaux cas de malades dont la diagnostic a été confirmé selon les critères retenus.

La première partie s'intéressait à l'étude de l'identité du patient et ses antécédents, les données sur la maladie type forme clinique et traitement de fond, les résultats des explorations standard comme la ponction lombaire et l'imagerie en résonnance magnétique.

La deuxième partie comprenait l'analyse minutieuse des atteintes de la voie sensorielle visuelle afférente comprenant nerf optique chiasma et bandelettes optiques avec description des signes fonctionnelles, l'analyse de l'acuité visuelle, le reflexe photomoteur, le test de couleurs et le champ visuel. Nous avons ensuite procédé à l'étude de l'oculomotricité avec examen des différents nerfs oculomoteurs, du nystagmus, de la diplopie et des saccades et la poursuite mono et binoculaire.

La troisième partie intéressait un examen ophtalmologique bilatéral systématique et complet avec les explorations ophtalmologiques surtout l'angiographie numérisée et la tomographie en cohérence optique.

L'analyse de notre série, vu le mode de recrutement des malades entre services d'ophtalmologie et de neurologie, a révélé un bon nombre d'atteinte oculaires symptomatique et asymptotique des voies visuelles oculomotrices, surtout, de nystagmus souvent passé inaperçu mais principalement les atteintes inflammatoires type uvéite et vascularite qui ont été vigoureusement recherchées.

Les différents moyens d'exploration, à disposition, champ visuel, test couleurs, étude de la sensibilité au contraste, angiographie numérisée et

tomographie en cohérence optique ouvrent de nouvelles perspectives d'étude de la maladie.

Des modalités de comparaison et d'approximation ont été effectuées en fonction des formes cliniques, des modalités de découverte et du type de traitement administré afin d'approfondir les connaissances sur cette pathologie faisant jusqu'au jour d'aujourd'hui l'objet de nombreuses études et essais cliniques.

8. Résumé

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central. Elle évolue, le plus souvent, par poussées plus ou moins régressives et caractérisée par une dissémination dans le temps et dans l'espace.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, para-cliniques et évolutifs et suppose l'absence d'une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

Elle se manifeste par des troubles visuels, moteurs sensoriels ou cognitifs.

L'imagerie en résonance magnétique est essentielle pour le diagnostic et le suivi.

Les manifestations neuro-ophtalmologiques surviennent chez trois quarts des patients atteints de la SEP et révèle la maladie dans un tiers des cas.

Les atteintes oculaires dans la SEP sont dominées par la neuropathie optique rétrobulbaire suivie des troubles oculomoteurs d'uvéite et de vascularite.

Dans ce travail nous avons essayé d'élucider l'épidémiologie des manifestations ophtalmologiques de cette maladie dans notre contexte, de lister l'ensemble des signes cliniques retrouvés dans notre série et les confronter à la littérature, d'évaluer le degré d'atteinte du nerf optique, de mettre en œuvre le déploiement des nouveaux moyens d'exploration en ophtalmologie, notamment la tomographie en cohérence optique papillaire.

9. Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic immune-mediated inflammatory disease that attacks myelinated axons in the central nervous system

The disease is characterized initially by episodes of reversible neurologic deficits and characterized by dissemination in time and space.

Diagnosis is based on a set of clinical, paraclinical and evolutionary. That assumes the absence of another condition that may explain symptoms.

It's manifested by visual disturbances, sensory or cognitive engines.

The magnetic resonance imaging is essential for diagnosis and monitoring.

The neuro-ophthalmologic manifestations occur in three quarters of patients with MS and found the disease in one third of cases.

Eye damage in MS is dominated by the retro bulbar optic neuropathy, oculomotor abnormalities, uveitis and vasculitis.

In our thesis we tried to elucidate the epidemiology of ophthalmic manifestations on MS in our context, to list the clinical manifestations found in our series and compare them to literature, to assess the degree of impairment of optic nerve, to implement the deployment of new means of exploration in ophthalmology, including papillary optical coherence tomography.

الأعراض البصرية في التصلب المتعدد

التصلب المتعدد التهاب مزمن يصيب ميالين خلايا الجهاز العصبي المركزي. يتطور في غالب الأحيان في شكل دفعات رجعية مع الانتشار في الزمان والمكان. يعتمد التشخيص على مجموعة من المعطيات السريرية التشخيصية والتطورية كما يفترض غياب أعراض أي مرض آخر .

تتجلى مظاهر المرض في إضطرابات بصرية حركية حسية ومعرفية .

التصوير بالرنين المغناطيسي أساسي للتشخيص والرصد .

نلاحظ خلال هذا المرض إضطرابات بصرية في ثلاثة أرباع الحالات وتكشف عن المرض في ثلثها.

الإصابات البصرية تتجلى في الاعتلال البصري خلف المقلة، التهابات القرنية، شلل العضلات

المحركة للعيون والتهاب الأوعية الدموية.

من خلال هذا العمل تطرقنا إلى المظاهر الوبائية لإصابة العيون خلال هذا المرض كما قمنا بسرد كافة

المظاهر السريرية ومقارنتها مع المعلومات المتوفرة ، تقييم درجة إصابات العصب البصري ، استعمال

الطرق الحديثة كهكثوموغرافيا تماسك البصري في المجال الطيفي.

Bibliographie

1. Soraya BENDERBOUSS, ELIANE GRAULIERS. *Valeurs prédictives des anomalies d'imagerie tensorielle de diffusion détectées dans la substance blanche apparemment normale et la substance grise de patients atteints de sclérose en plaque*. Toulouse : Thèse, 25 septembre 2008.
2. MILLER, NR. Multiple sclerosis and related demyelinating diseases. [éd.] Williams and Wilkins. Baltimore : Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, 1995, pp. 4302-4349.
3. EDAN G, COUSTANS M. *Évolution et surveillance de la sclérose en plaques*. 1999. Vol. 49.
4. Brochet. B. *Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la sclérose en plaques*. s.l. : Encycl Méd Chir : Neurologie, 2001. 17-074-B-10, 26 p.
5. Bouchet A. et Cuilleret J. *Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle. 1 le système nerveux central la face, la tête et les organes de sens*. s.l. : SIMEP 3e édition.
6. image du site <http://www.uveitis.org/>
7. *Image du rapport de la société française d'ophtalmologie*. Paris : Neuro-ophtalmologie par A.B. Safran Masson.
8. SARAUX, Henri. *Anatomie et histologie de l'oeil*. Paris New York Barcelone Milan Rio de Janeiro Mexico : MASSON, 1982. 2e édition.
9. *Photo de l'encyclopédie médicochirurgicale anatomie de la papille optique*.
10. *Image du site <http://www.univ-brest.fr/>*.
11. *Encyclopédie corps humain*. s.l. : Atlas.
12. SARAUX, H. et BIAIS, B. *Physiologie oculaire*. Paris, New York, Barcelone, Milan, Mexico, São Paulo : MASSON, 1983.
13. Brassat, David. *Physiopathologie de la sclérose en plaques Maladies démyélinisantes du système nerveux*. s.l. : Elsevier Masson, March 2010. Pages 341-348.

14. Jeannin, S., Bourg, V., Berthier, F., Lebrun, C.. *Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU de Nice (à propos d'une cohorte de 76 patients)*. s.l. : Thèse en médecine N44 Nice 2005.
15. Kurtzke, J.F. *A reassessment of the distribution of multiple sclerosis*. s.l. : Acta Neurol Scand. 1975 ;51 :110-157.
16. —. *Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause*. s.l. : J Neurovirol. 2000;6 Suppl 2:S134-40.
17. Kurtzke J.F., Delasnerie-Laupretre N. *Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France*. s.l. : Acta Neurol Scand.1996 ;93(2-3) :110-7.
18. Attia Romdhane N., Ben Hamida M., Mrabet A., Larnaout A., Samoud S., Ben Hamida A., Oueslati S. *Prevalence study of neurologique disorders in Kelibia (Tunisie)*. s.l. : Neuroepidemiology. 1993 ;12 :285-299.
19. Radhakrishnan K., Ashok PP., Sridharan R., Moussa ME. *Prevalence et pattern of multiple sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya*. s.l. : J neurol Sci.1985 ;70(1) :39-46.
20. *Epidémiologie de sclérose en plaque*. s.l. : Thèse de médecine faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2008.
21. Al Zemmouri K, Yahiaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A. *La sclérose en plaques au Maroc. Mar med, 11(4) : 419-426. 1980*.
22. Ben Hamida, M. *La sclérose en plaques en Tunisie. Étude clinique de 100 observations*. s.l. : Rev Neurol, 133(2) : 109-117, 1977.
23. Aniba K, Louhab N, Hamdi J, Kissani N. *Profile of multiple sclerosis in South Morocco*. s.l. : Eur Neurol, 11(Suppl.2): 183-331. EFNS P2316, 2004.
24. Draï R, Amrar Z, Baadoud N et al. *Estimation de la prévalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida-Algérie*. s.l. : Rev neurol, 161(4): F9., 2005.
25. Confavreux C, Aimard G, Devic M. *Evolution et pronostic de la sclérose en plaques*. s.l. : Revue du Praticien, 1980. 30 : 89-96.

26. Bernet-Bernady P, Preux PM, Preux C, Dumas M, Vallat JM, Couratier P. *Etude descriptive de 199 patients atteints de sclérose en plaques à partir du programme EDMUS*. Paris : Revue de Neurologie, 2000 Janvier. 156 (1) 41-6.
27. Coustans M, Le Duff F, Brunet P, Le page E, Chaperon J, Edan G. *Facteurs pronostiques de la sclérose en plaques : résultats d'une étude de 1243 patients de la clinique de la sclérose en plaques à Rennes*. s.l. : Revue Neurologie , 2000. 156 (suppl :1) : S 50.
28. Sadovnick A.D., Baird P.A., Ward R.H. *Multiple sclerosis: Updated risks for relatives*. s.l. : Am J Med Genet. , 1988. 29:533-541.
29. SARAUX B., NORDMANN J.P., DENIS P. *Les formes atypiques des névrites optiques de la sclérose en plaque*. Paris : Journal français d'ophtalmologie, 1991. 14, 235-244.
30. Tsuda H, Ishikawa H, Matsunaga H, Mizutani T. *A neuro-ophthalmological analysis in 80 cases of multiple sclerosis*. . s.l. : Rinsho Shinkeigaku, 2004. 44:513-21.
31. Barnes D, McDonald WI. *The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements*. s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. 55:863-868.
32. Serra A, Derwenskus J, Downey DL, Leigh RJ. *Role of eye movement examination and subjective visual vertical in clinical evaluation of multiple sclerosis*. . s.l. : J Neurol, 2003. 250:569-75.
33. Derwenskus J, Rucker JC, Serra A, Stahl JS, Downey DL, Adams NL, Leigh RJ. *Abnormal eye movement predict disability in MS: two-year follow-up*. s.l. : Ann NY Sci, , 2005. 1039:521-3.
34. GANLEY, J.P. *Uveitis and multiple sclerosis : an overview*. In : *Uveitis update*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1984. 345-349.
35. MATHEWS, B. *Symptoms and signs of multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone : McAlpine's multiple sclerosis., 1998. p.145-190.
36. MALINOWSKI S.M., PULIDO J.S., FOLK J.C. *Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis*. 1993 : ophthalmology. 100, 818-825.

37. MALINOWSKI S.M. PULIDO J.S., GOEKEN N.E., BROWN C.K., FOLK J.C. *The association of HLA-B8, D51, DR2 and multiple sclerosis in pars planitis*. s.l. : Ophthalmology, 1993. 100, 1199-1205.
38. LIGHTMAN S., MCDONALD W.I., BIRD A.C. FRANCIS D.A., HOSKINS A., BATCHELOR J.R., HALLIDAY A.M. *Retinal venous sheathing in optic neuritis*. s.l. : Brain, 1987. 110, 405-414.
39. BIRCH M.K., BARBOSA S., BLUMHARDT L.D., O'BRIEN C., HARDING S.P. *Retinal venous and the blood-retinal barrier in multiple sclerosis*. s.l. : Arch. Ophthalmol., 1996. 114, 34-39.
40. ARMLEY V.C., SCHIFFMAN J.S., MAITALAND C.G., MILLER N.R., DREYER R.F. HOYT W.F. *Does neuroretinitis rule out multiple sclerosis?* s.l. : Arch. Neurol, 1981. 1045-1048.
41. Matthews WB, Allen I, Compston A, Martyn C. *Clinical aspects of MS* . Churchill Livingstone : McAlpine's multiple sclerosis, 1989. 43-251.
42. The optic, neuritis study group. *The clinical profile of optic neuritis : experience of the optic neuritis treatment trial*. s.l. : Arch Ophthalmol, 1991. 109:1673-8.
43. BOURDY C. VIENOT F., MONOT A., CHIRON A. *Spacial sensitivity of the human visual system under selective chromatic adaptation : shape of the contrast sensitivity curves, foveal versus peripheral vision*. s.l. : J. Optics, 1983. 14, 15, 225-233.
44. COMERFORD, J.P. *Vision evaluation using contrast sensitivity functions*. s.l. : Am. J. Optom. Physiol. Ophthalmol, 1983. 60, 5, 394-398.
45. Kelly, D.H. *Spatio-temporal variation of chromatic and achromatic contrast thresholds*. s.l. : J. Ophthalmol. Soc. Ann., 1985. 73, 6, 742-750.
46. SANTUCCI S., CORBE CH., MENU J.P. *Sensibilité au contraste en couleur et sélection du personnel navigant*. . Athènes : Aérospace Medical Panel Symposium on Medical selection and physiological training of future fighter aircrew, 1985. 22-26.
47. VAEGAN. *The clinical value of printed contrast sensitivity tests*. London : J. Physiol, 1980. 300, 76.

48. DELPLACE M.P., GUILLAUMAT J. *Potentiels évoqués visuels par damiers et phénomène de Pulfrich dans la phase résolutive des neuropathies optiques de la sclérose en plaques*. Paris : Bull. mém. Soc. Fr Ophthalmol., 1983. 94, 272-379.
49. LANTHONY, P. *Le stéréophénomène de Pulfrich : sémiologie clinique*. Paris : Bull. Mém. Soc. Fr. Ophthalmol., 1983. 94, 375-379.
50. —. *Le phénomène de Pulfrich*. Paris : J. Fr. Ophthalmol., 1984. 7, 8/9, 575-587.
51. REGAN, O. *Detection and quantification of neuro-ophthalmological abnormalities using psychophysical measures of visual delay and temporal resolution*. s.l. : SOKOL : S. : *Electrophysiology and psycho-physics : their uses in ophthalmic diagnosis*. Int. Ophthalmol. Clin., 1980. 20 ; 185-204.
52. TAGAMI, Y. *Atrophy of papillomacular bundles in recovered optic neuropathies*. s.l. : jpn. J. Ophthalmol., 1979. 23, 301-309.
53. WRAY, S. H. *Optic neuritis*. Amsterdam : LESSEL S., DALEN J.T.W. VAN, *Neuro-ophthalmology 2*. Excerpta Med., 1982. 16.
54. Lopez LI, Bronstein AM, Gresty MA, Du Boulay EP, Rudge P. *Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus*. s.l. : Brain, 1996. 119:465-472.
55. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E et al. *Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series*. s.l. : Neurology, 1999. 52 : 179-181.
56. Patte M, Rouher FN, Vernay D et al. *Vascularites rétiniennes proliférantes et sclérose en plaque* . Paris : Journal français d'ophtalmologie, 2003. 26 : 381-385.
57. Kojima K, Berger T, Lassmann H et al. *Experimental autoimmune panencephalitis and uveoretinitis transferred to the Lewis rat by T lymphocytes specific for the S100 beta molecule, a calcium binding protein of astroglia*. s.l. : J Exp Med, 1994. 180 : 817-829.
58. Towler HM, Lightman S. *Symptomatic intraocular inflammation in multiple sclerosis*. s.l. : Clin Experiment Ophthalmol, 2000. 28 : 97-102.
59. Brich MK, Barbosa S, Blumhardt LD et al. *Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis*. s.l. : Arch Ophthalmol, 1996. 114 : 34-39.
-

60. Schmidt S, Wessels L, Augustin A et al. *Patients with multiple sclerosis and concomitant uveitis/periphlebitis retinae are not distinct from those without intraocular inflammation*. s.l. : J Neurol Sci , 2001. 187 : 49-53.
61. Biousse V, Trichet C, Bloch-Michel E et al. *Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series*. s.l. : Neurology, 1999. 52 : 179-181.
62. Graham EM, Francis DA, Sanders MD et al. *Ocular inflammatory changes in established multiple sclerosis*. s.l. : J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989. 52 : 1360-1363.
63. Engell T. *Neurological disease activity in multiple sclerosis patients with periphlebitis retinae*. s.l. : Acta Neurol Scand, 1986. 73 : 168-172.
64. Malinowski SM, Pulido JS, Folk JC. *Long-term visual outcome and complications associated with pars planitis*. s.l. : Ophthalmology, 1993. 100 : 818-824.
65. Lightman S, McDonald WI, Bird AC et al. *Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis*. s.l. : Brain, 1987. 110 : 405-414.
66. Le Scanff J, Seve P, Renoux C et al. *Uveitis associated with multiple sclerosis*. s.l. : Mult Scler , 2008. 14 : 415-417.
67. Zein G, Berta A, Foster CS. *Multiple sclerosis-associated uveitis*. s.l. : Ocul Immunol Inflamm, 2004. 12 : 137-142.
68. Maca SM, Scharitzer M, Barisani-Asenbauer T. *Uveitis and neurologic diseases : an often overlooked relationship*. s.l. : Wien Klin Wochenschr, 2006. 118 : 273-279.
69. Lublin FD, Reingold SC, . *For the National multiple sclerosis Society (USA) Advisory committee on clinical trials of New Agents in Multiple sclerosis. Defining the course of multiple sclerosis: results of an international survey*. s.l. : Neurology, 1996. 46:907-11.
70. De Sèze J, Mackowiak A, Stojkovic T, Ferriby D, Hautecoeur P, Vermersch P. *Formes progressives primaires de sclérose en plaques : application de nouveaux critères diagnostiques*. Paris : Rev Neurol, 2002 Mar. 158 (3) : 341-345.
71. Poser S, Raun NE, Poser W. *Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis*. s.l. : Acta Neurol Scand, 1982a. 66: 355-362.
-

72. Dimitri D. *Critères diagnostiques de la sclérose en plaques selon les différentes formes cliniques*. Paris : Rev Neurol, 2001. 157 : 8-9, 914-928.
73. Dupel-Pottier C. *Critères diagnostiques de la sclérose en plaques en neuroimagerie*. Paris : Rev Neurol, 2001. 157 : 8-9, 949-962.
74. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, LI DKB, McDonald WI, McFarland HF, Paty DW, Simon JH, Wolinsky JS, Miller DH. *The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis*. s.l. : Neurology, 1999. 53 : 448-456.
75. Ouallet J.C., Brochet B. *Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques*. s.l. : EMC-Neurologie 1, 2004. 415-457.
76. Coscas Gabriel et Gass, J. M. Donald *Atlas d'ophtalmologie clinique*. s.l. : DeBoeck Université, 1994.
77. Tourbah A, Lyon-Caen O. *IRM et SEP. intérêt dans le diagnostic et la connaissance de l'histoire naturelle*. Paris : Rev neurol, 2001. 157 (8-9) : 757-760.
78. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, Purves SJ,. *MRI in the diagnosis of MS : a prospective study with comparison of clinical evaluation, Evoked potentials, oligoclonal banding and CT*. s.l. : Neurology, 1988 Feb. 38 (2): 180-5.
79. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, Comi G, Ader HJ, Losseff N, Valk J,. *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis*. s.l. : Brain, 1997. 120: 2059-2069.
80. Sankary, Souraya Stoquort-El. *Sclérose en plaques:modalités de diagnostic et de prise en charge sur l'année 2003 au CHU D'Amiens*. Amiens : These en médecine , 2005. N 55.
81. Bot JCJ, Barkhof F, Polman C, Lycklama a Nijeholt GJ, De Groot V, Bergers E, Ader HJ, Castelijns JA. *Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients*. s.l. : Neurology, 2004. 62:226-233.
82. ANAES. *Conference de consensus sur la SEP, organisée par la fédération Française de Neurologie*. Paris : Revue de Neurologie, septembre 2001. 157 (8-9, pt2) : 902-1192.

83. Reiber H, Felgenhauer K,. *Protein transfer at the blood-cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system.* s.l. : Clin Chem Acta., 1987. 163 : 319-328.
84. Anderson M, Alvarez-Cermeno J, Bernadi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, Frederikson S, Gallo P, Grimaldi LM, Gronning M, et al. *Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report.* s.l. : J Neurol Neurosur Psychiatry., 1994 Aug. (8): 897-902..
85. Link H, Tibbling G. *Principales of albumin and IgG analyses in neurological disorders. Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid.* s.l. : Scand J clin Lab Invest., 1977. 37:391-6.
86. Frederikson, S. *CSF-abnormalities and MS diagnosis.* s.l. : Int MSJ, 1994. 1 : 69-71.
87. Whitaker JN, Benveniste EN, Zhou S. *Cerebrospinal fluid.* In Cook SD. New York and basel: Marcel Dekker, : Handbook of multiple sclerosis, 1990. 251-70.
88. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. *A study of immunoglobulin G in in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological diseases using isoelectric focusing ang the Log IgG-Index. A comparison and diagnosis application.* s.l. : Brain, 1990 Oct. 113 (Pt 5): 1269-89.
89. CJM Sindic. *CSF analysis in multiple sclerosis.* Belg. : Acta Neurol, 1994. 94:103-11.
90. H. HAMARD J. CHEVALERAUD P. RONDOT. *NEUROPATHIES OPTIQUES RAPPORT DE LA SOCIETE FRANCAISE D'OPHTALMOLOGIE.* Paris New York Barcelone Milan Mexico São Paulo : Masson, 1986. 2-225-80806-6.
91. Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schrefer TN. *Magnetic brain stimulation : central motor conduction studies in multiple sclerosis.* s.l. : Ann Neurol., 1987 Dec. 22 (6): 744-52.
92. Ravnborg M, Liguori R, Chrisiansen P, Larsson H, Sorensen PS. *The diagnosis reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis.* s.l. : Neurology., 1992 Jul. 42 (7): 1296-301.

93. Rossini PM, Zarola F, Floris R, Aernardi G, Perretti A, Pelosi L, Caruso G, Caramia MD. *Sensory (VEP,BAEP,SEP) and motor-evoked potentials, liquoral and magnetic resonance findings in multiple sclerosis*. s.l. : Eur Neurol., 1989. 29 (1) : 41-7.
94. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RE et al. *Problems of experimental trials in multiple sclerosis : rept by a panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis*. . s.l. : Ann NY Acad Sci. , 1965. 122: 552-68.
95. Fischer C, mauguere F, Ibanez V, Courjon J. *Visual ; early auditory and somatoensory evoked potentials in multiple sclerosis (917 cases)*. . s.l. : Rev Neurol., 1986. 142:517-23.
96. PERDRIEL G., LANTHONY P., CHEVALERAUD J. *Pathologie du sens chromatique*. s.l. : Bull. Soc. Ophthalmol. Fr, 1975. 75.
97. ROTH A. *Examen clinique de la vision colorée à l'anomalomètre de Besançon*. s.l. : Bull. Mém. Soc. Fr. Ophthalmol., 1979. 91.
98. VERRIEST G. *A props de la classification des dyschromatopsies acquises*. s.l. : J. Fr. Ophthalmol., 1978. 1, 551-558.
99. Berthout A., Vignal-Clermont C. *Neuropathies optiques inflammatoires*. Paris : EMC Elsevier, 2010. 21-485-A-20.
100. Nevalainen J, Krapp E, Paetzold J, Mildenberger I, Besch D, Vonthein R, et al. *Visual field defects in acute optic neuritis-distribution of different types of defect pattern, assessed with threshold-related supraliminal perimetry, ensuring high spatial resolution*. s.l. : Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. 246 : 599-607.
101. Pournaras Constantin J. *Pathologies vasculaires oculaires*. Paris : Société Française d'Ophtalmologie MASSON, 2008. 987-2-294-09156-8.
102. Gilles InterMed Chaine. *Ophtalmologie*. s.l. : Edition Doin, 2000.
103. Salomon Yves Cohen, Gabriel Quentel. *Diagnostic angiographique des maladies rétinienne deuxième édition*. PARIS : ELSEVIER, 2004.
104. Aydin A, Wollstein G, Price LL, Fujimoto JG, Schuman JS. *Optical coherence tomography assessment of retinal nerve fiber layer thickness changes after glaucoma surgery*. s.l. : Ophthalmology, 2003 . 110 : 150611..

105. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. *Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography*. s.l. : Ophthalmology , 2000 . 107: 2278-82..
106. Bowd C, Weinreb RN, Williams JM, Zangwill LM. *The retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive, normal, and glaucomatous eyes with optical coherence tomography*. s.l. : Arch Ophthalmol, 2000 . 118: 22-6.
107. Budenz DL, Michael A, Chang RT, McSoley J, Katz J. *Sensitivity and specificity of the StratusOCT for perimetric glaucoma*. s.l. : Ophthalmology , 2005 . 112: 3-9.
108. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppardi E, Falconio G, Donny F, Mastropasqua L. *Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes*. s.l. : Ophthalmology , 2003 . 110: 190-5.
109. Guedes V, Schuman J, Hertzmark E, Wollstein G, Correnti A, Mancini R, et al. *Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes*. s.l. : Ophthalmology , 2003 . 110: 177-89.
110. Hougaard JL, Heijl A, Krogh E. *The nerve fibre layer symmetry test : computerized evaluation of human retinal nerve fibre layer thickness as measured by optical coherence tomography*. s.l. : Acta Ophthalmol Scand, 2004 . 82 : 410-8.
111. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman is, Stinson WG, Chang W, et al. *Optical coherence tomography*. s.l. : Science , 1991 . 254: 1178.81..
112. Ishikawa H, Piette S, Liebmann JM, Ritch R. *Detecting the inner and outer borders of the retinal nerve fiber layer using optical coherence tomography*. s.l. : Grades Arch Clin Exp Ophthalmol , 2002. 240: 362-71.
113. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. *Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography*. . s.l. : Am J Ophthalmol , 2003. 135: 513-20.

14. Leung CK, Yung Wit Ng AC, J. Woo Tsang MK, Tse KK. *Evaluation of scanning resolution on retinal nerve fiber layer measurement using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes.* s.l. : J Glaucoma , 2004. 13 : 479-85.
115. Medeiros FA, Zangwill LM, Butted C, Vessani RM, Susanna R Jr, Weinreb RN. *Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography.* . s.l. : Am J Ophthalmol , 2005 . 139: 44.
116. Mok KH, Lee VW, So KE. *Retinal nerve fiber layer measurement by optical coherence tomography in glaucoma suspects with short-wavelength perimetry abnormalities.* . s.l. : J Glaucoma , 2003. 12 : 45.9.
117. Nouri-Mandavi K, Hoffman D, Tannenbaum DR Law 5K, Caprioli J. *Identifying early glaucoma with optical coherence tomography.* . s.l. : Am J Ophthalmol , 2004. 137: 228-35.
118. Pieroth L, Schuman JS, Hertzmark E, Hec MR, Wilkins JR, Coker J et al. *Evaluation of focal defects of the nerve fiber layer using optical coherence tomography.* . s.l. : Ophthalmology , 1999. 106: 570-9.
119. Sanchez-Galeana CA. Bowd C, Zangwill LM, Sample PA, Weinreb RN. *Short-wavelength automated perimetry results are correlated with optical coherence tomography retinal nerve fiber layer thickness measurements in glaucomatous eyes.* . s.l. : Ophthalmology , 2004.
120. Soliman MA, Van Den Berg TJ, Ismaeil AA, De Jong LA, De Smet MD. *Retinal nerve fiber layer analysis : relationship between optical coherence tomography and red-free photography.* s.l. : Am J Ophthalmol , 2002. 133 : 187-95.
121. Teesalu P, Tuulonen A, Airaksinen D. *Optical coherence tomography and localized defects of the retinal nerve fiber layer.* . s.l. : Acta Ophthalmol Scand , 2000. 78 : 49.52..
122. Vanna R, Bazzaz S, Lai M. *Optical tomography-measured retinal nerve fiber layer thickness in normal latins.* Invest Ophthalmol Vis Sec . 2003. 44 : 3369-73.

123. Wollstein G, Schuman IS, Price LL, Aydin A, Beaton SA, Stark PC, et al. *Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields*. . s.l. : Am J Ophthalmol , 2004. 138: 218-25.
124. Wollstein G, Ishikawa H, Wang L, Beaton SA, Schuman IS. *Comparison of three optical coherence tomography scanning areas for detection of glaucomatous damage*. . s.l. : Am J Ophthalmol , 2005. 139 : 3943.
125. Zafar J, Gurses-Ozden R, Makornwattana M, Vessani R, Liebmann JM, Tello C, Ritch R. *Scanning protocol choice affects optical coherence tomography (OCT-3) measurements*. . s.l. : J Glaucoma , 2004 . 13 : 142-4.
126. Zangwill LM, Williams J, Berry CC, Knauer S, Weinreb RN. *A comparison of optical coherence tomography and retinal nerve fiber layer photography for detection of nerve fiber layer damage in glaucoma*. . s.l. : Ophthalmology , 2000. 107: 1309-15.
127. Balcer LJ, Miller NR, Newman NJ, Biouesse V, Kerrison JB,. *Multiple sclerosis and related demyelinating diseases* . Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins : Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. Vol. 3., 2004. 3429-525.
128. Cole SR, Beck RW, Moke PS, et al,. *Optic Neuritis Study Group. The National Eye Institute Visual Function Questionnaire : experience of the ONTT*. s.l. : Invest Ophthalmol Vis Sci , 2000. 41:1017-21..
129. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. *Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and Stratus OCT optical coherence tomography for the detection of glaucoma*. s.l. : Arch Ophthalmol , 2004. 122 : 827-37.
130. Monteiro ML, Leal BC, Rosa AA, Bronstein MD. *Optical coherence tomography analysis of axonal loss in band atrophy of the optic nerve*. s.l. : Br J Ophthalmol , 2004. 88:896 -9.
131. Jennifer B. Fisher, BS, Dina A. Jacobs, MD, Clyde E. Markowitz, MD, Steven L. Galetta, MD,. *Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis*. s.l. : Ophthalmology the American Academy of Ophthalmology., 2006. 113:324-332.

132. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. *Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields*. . s.l. : Am J Ophthalmol, 2004. 138:218 -25.
133. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ et al. *Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis* : Ann Neurol, 2005.58:383-91.
134. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al. *Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT*. s.l. : Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45 : 1716 -24.
135. Ouallet J.C., Brochet B. *Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques*. s.l. : EMC-Neurologie 1, 2004. 415-457.
136. Sankary Souraya Stoquort. *Sclérose en plaques:modalités de diagnostic et de prise en charge sur l'année 2003 au CHU D'Amiens*. s.l. : Amiens , 2005. These en médecine N 55.
137. *The IFB β Multiple sclerosis Study Group. Interferon beta-1b effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. -. s.l. : Neurology , 1993. 43:655-1993.
138. Jacobs SM, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, Fiscer JS, Granger CV, Simon JH, Alam JJ, Bartoszak DM, Bourdette DN, Witham et al. *Intramuscular interferon beta-1a for diseases progression in multiple sclerosis*. s.l. : Ann Neurol. , 1996 . (39):285-294.
139. Kappos L. *Effects of drugs in secondary diseases progression en patients with multiple sclerosis* : Mult Scle, 2004 Jun. 10 suppl 1: S46-54.
140. Miller DH, Leary SM, Thompson AJ. *Overview of London trial of intramuscular IFN β 1a in primary progressive multiple sclerosis* s.l. : Mult. Scler. , 2004 Jun. 10 Suppl 1: S56-7.
141. FERNANDEZ O. FERNANDEZ V. DE RAMON E. *Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis*. s.l. : Journal of the Neurological Sciences, 2004. vol 223, p. 29-34.

142. Yadkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, Martin J, Milanese C,. *Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis*. 1991. 338 : 1051-1055.
143. AIMARD G, GIRARD PF, RAVEAU J. *Multiple sclerosis and the autoimmunization process*. . Lyon Med : Treatment by antimetotics., 1966. vol 215, n° 6, p. 345-352.
144. SMITH D. W. G., COHEN J., GUTTMAN C., OLEK M., STUART W. H et al. *Design of randomized, blinded, MRI trial of pulse cyclophosphamide rescue therapy in B-IFN resistant active MS*. Philadelphia, : American Academy of Neurology 53rd Annual Meeting. Neurology., 2001. vol 56 (suppl 3) : A356.
145. WEINER, H.L. *Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis*. s.l. : Journal of the Neurological Sciences., 2004. vol 223, p. 1-11.
146. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, and the northeast cooperative multiple sclerosis Treatment group. *Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive MS : final report of the Northeast cooperative multiple sclerosis Treatment Group*. s.l. : Neurology , 1993;. 43:910-18.
147. Ouallet J.C., Brochet B.,. *Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques*. s.l. : EMC-Neurologie 1, 2004. 415-457.
148. Florian TB, Tania K, Erina S et al.,. *Monthly intravenous methylprednisolone in relapsing-remitting multiple sclerosis - reduction of enhancing lesions, T2 lesion volume and plasma prolactin concentrations*. s.l. : BMC Neurology, 2006. 1471-2377-6-19.
149. MILLEFIORINI E, GASPERINI C, POZZILLI C, D'ANDREA F, BASTIANELLO S, TROJANO M, MORINO S, BRESCIA MORRA V, BOZZAO A, CALO A, BERNINI ML, GAMBI D, PRENCIPE M *Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis : 24-month clinical and MRI outcome* : Journal of Neurology, 1997. vol 244, p. 153-159.
150. EDAN G, MILLER D, CLANET M, et al. *Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis : a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria* : Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry 1997 vol 62 p 112-118.

151. HARTUNG HP, GONSETTE R, KONIG N, KWIECINSKI H, GUSEO A, MORRISSEY SP, KRAPF H, ZWINGERS T, *Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS)*. *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double blind, randomised, multicentre trial* : Lancet, 2002. vol 360, p. 2018-2025.
152. MORRISSEY SP, LE PAGE E, EDAN G *Mitoxantrone in the Treatment of Multiple Sclerosis* : The international MS Journal, 2005. vol 12, p. 74-87.
153. AFSAPS. *Mise au point sur l'utilisation de la spécialité TYSABRI® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques* : Médecine et maladies infectieuses 39, 2009. 4-13.
154. JOHNSON K. P., BROOKS B. R., COHEN J. A. and the Copolymer. *Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis* : Neurology, 1995. vol 45, p. 1268-1276.
155. SIPE J. C., ROMINE J. S., KOZIOL J. A., MCMILLAN R., ZYROFF J., BEUTLER E. *Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis* : Lancet, 1994. vol 344, p. 9-13.
156. ROMINE J. S., SIPE J. C., KOZIOL J. A., ZYROFF J., BEUTLER E. *A double blind, placebo-controlled, randomized trial of cladribine in relapsing-remitting multiple sclerosis* : Proc Association of American Physicians, 1999. vol 111, p. 35-44.
157. SIPE C. *Cladribine for multiple sclerosis: review and current status* : Expert Revue Neurotherapeutics, 2005. vol 5, n° 6, p. 721-727.