



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Liens entre les paramètres structuraux cérébraux et rétiniens et
les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente**

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 3 octobre 2018 à 18 heures
au Pôle Recherche
Par Jean-Baptiste DAVION

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH

Assesseurs :

Madame le Professeur Florence PASQUIER

Monsieur le Professeur Xavier LECLERC

Madame Caroline JOUGLEUX

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK

AVERTISSEMENT

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

Table des matières

RESUME	3
ABRÉVIATIONS	4
INTRODUCTION	5
SCLEROSE EN PLAQUES	5
TROUBLES COGNITIFS DANS LA SEP	6
BIOMARQUEURS STRUCTURELS CEREBRAUX	8
BIOMARQUEURS STRUCTURELS RETINIENS	10
OBJECTIFS	12
MATERIEL ET METHODES	13
POPULATION	13
EVALUATION COGNITIVE	15
PARAMETRES IRM	18
PARAMETRES OCT	20
ANALYSE STATISTIQUE	23
RESULTATS	25
DESCRIPTION DE LA POPULATION	25
RESULTATS DE L'IRM CEREBRALE	26
RESULTATS DE L'OCT RETINIENNE	26
RESULTATS DE L'IRM DU NERF OPTIQUE	27
LIENS ENTRE LES VOLUMES EN IRM ET LES TROUBLES COGNITIFS	28
LIENS ENTRE LES MESURES OCT ET LES TROUBLES COGNITIFS	33
LIENS ENTRE LES MESURES OCT ET LES VOLUMES IRM	34
DISCUSSION	38
CONCLUSION	47
REFERENCES	48

Résumé

INTRODUCTION : Les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques (SEP) sont fréquents, invalidants et difficiles à évaluer. Leur physiopathologie est mal connue. Disposer de biomarqueurs permettrait de faciliter leur suivi et d'éclaircir les mécanismes sous-jacents. Nous avons étudié les liens entre les troubles cognitifs dans la SEP, les paramètres structurels cérébraux en imagerie par résonance magnétique (IRM), et les paramètres rétinien en tomographie par cohérence optique (OCT).

METHODE : Nous avons mené une étude transversale monocentrique au centre hospitalier universitaire de Lille, incluant des patients avec une SEP rémittente-récurrente sous natalizumab, à distance de tout événement inflammatoire clinique ou IRM. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale et du nerf optique, d'une OCT rétinienne, et d'une évaluation cognitive par la BICAMS. La BICAMS comprend 3 scores cognitifs : le SDMT évaluant la vitesse de traitement de l'information, le BVMT-R évaluant mémoire visuo-spatiale, et le CVLT-II évaluant la mémoire verbale.

RESULTATS : Les paramètres IRM les mieux corrélés aux scores cognitifs étaient le volume cérébral et le volume cortical. Après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire, c'était le volume des hypersignaux FLAIR normalisé qui devenait le mieux corrélé à tous les tests cognitifs. On retrouvait une association significative entre les scores cognitifs et l'épaisseur corticale de certaines régions impliquées dans les fonctions testées : le BVMT-R avec le gyrus frontal supérieur gauche, le CVLT-II avec l'aire de Broca gauche et le gyrus temporal supérieur droit. Les paramètres OCT étaient associés au SDMT et au BVMT-R, ainsi qu'aux volumes des différents compartiments cérébraux. Ces associations étaient retrouvées sur les yeux avec une lésion asymptomatique du nerf optique, mais pas sur ceux sans lésion.

CONCLUSION : Les paramètres IRM les mieux corrélés aux scores cognitifs dans la SEP rémittente récurrente dépendent des facteurs d'ajustement. Certaines régions corticales sont très associées à certains troubles cognitifs. Les associations entre OCT et paramètres extra-visuels (scores cognitifs, volumes cérébraux) dépendent des lésions asymptomatiques du nerf optique. L'OCT en l'absence de névrite optique pourrait évaluer le retentissement des lésions asymptomatiques plutôt qu'un phénomène dégénératif diffus. L'OCT et l'IRM pourraient être des biomarqueurs complémentaires de l'atteinte cognitive dans la SEP.

Abréviations

BICAMS : *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis*

BVMT-R : *Brief Visuospatial Memory Test – Revised*

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CVLT-II : *California Verbal Learning Test-II*

DIR : Double Inversion Récupération

EDSS : *Expanded Disability Status Scale*

FLAIR : *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

OCT : Tomographie par Cohérence Optique (*Optical Coherence Tomography*)

pRNFL : Couche des fibres nerveuses rétinienne péripapillaires
(*peripapillar Retinal Nerve Fiber Layer*)

mGCIPL : Couche des cellules ganglionnaires – couche plexiforme interne maculaire
(*macular Ganglion cells – Inner Plexiform Layer*)

mINL : Couche nucléaire interne maculaire (*macular Inner Nuclear Layer*)

SDMT : *Symbol Digit Modalities Test*

SEP : Sclérose En Plaques

SNC : Système Nerveux Central

VWIMS : *Visual Ways In Multiple Sclerosis*

Introduction

Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est la principale maladie auto-immune du système nerveux central (SNC), avec une prévalence estimée environ à 1 personne sur 1000 en France (1). Sa physiopathologie exacte reste incertaine, mais il est désormais connu qu'elle associe de manière complexe deux processus pathologiques : des lésions inflammatoires focales et une atteinte axonale plus diffuse (2).

Les lésions inflammatoires focales peuvent être responsables lors de leur apparition d'épisodes de déficit neurologique appelés poussées. Ces lésions sont habituellement centrées sur une veinule avec une infiltration péri-vasculaire de lymphocytes B et T, autour de laquelle survient une démyélinisation et éventuellement une atteinte axonale secondaire à la démyélinisation. Les lésions inflammatoires sont visibles en imagerie par résonance magnétique (IRM) sous la forme d'hypersignaux T2 focaux dans le SNC. L'expression clinique et radiologique de ces lésions forme l' « activité » de la maladie (2).

L'atteinte axonale diffuse correspond à une perte axonale progressive, « dégénérative », pouvant se traduire par une aggravation lente de déficits neurologiques. Sa cause exacte est inconnue, et on ignore encore si cette perte axonale progressive est directement secondaire à l'atteinte inflammatoire focale ou en est complètement indépendante. Différents biomarqueurs de l'atteinte axonale

diffuse ont été décrits, comme l'atrophie cérébrale ou l'atrophie de la substance grise en IRM. L'expression clinique de l'atteinte axonale diffuse est représentée par la « progression » de la maladie (2).

Les formes cliniques classiques de la maladie (rémittente-récurrente, secondairement progressive, progressive primaire) peuvent être redéfinies en fonction de ces concepts d'activité et de progression. La forme récurrente-rémittente correspond à des SEP actives avec peu ou pas de progression, et peut évoluer vers une forme secondairement progressive où l'activité diminue et où la progression passe au premier plan. La forme progressive primaire correspond à des SEP avec une progression dès le début de la maladie, mais peu ou pas d'activité.

Troubles cognitifs dans la SEP

L'existence de troubles cognitifs dans la SEP est connue depuis la description de la maladie. Jean-Martin Charcot, auteur de la première synthèse sur la sclérose en plaques, note dès 1875 que : « *A cette expression dominante de la physionomie correspond presque toujours un état mental qui mérite d'être signalé. Il y a un affaiblissement marqué de la mémoire ; les conceptions sont lentes ; les facultés intellectuelles et affectives émoussées dans leur ensemble* » (3). Cependant, cette atteinte cognitive est restée pendant longtemps peu étudiée, avant d'être redécouverte au début des années 1990.

On sait désormais qu'il existe une atteinte cognitive chez 40 à 70% des patients souffrant de SEP, indépendamment de la durée de la maladie ou de l'incapacité physique du patient. Les domaines atteints sont variés, les troubles concernant principalement la vitesse de traitement de l'information, la mémoire de travail, l'attention, les fonctions exécutives, la fluence verbale, l'apprentissage visuo-spatial et la mémoire à long terme (4). Concernant la mémoire, il semble que c'est la modalité visuelle qui est la plus atteinte (Figure 1). Cette atteinte cognitive altère significativement la qualité de vie et l'autonomie du patient, et est associée à un risque plus élevé de dépression, de sommeil de mauvaise qualité, de chômage ou d'inobservance thérapeutique (4).

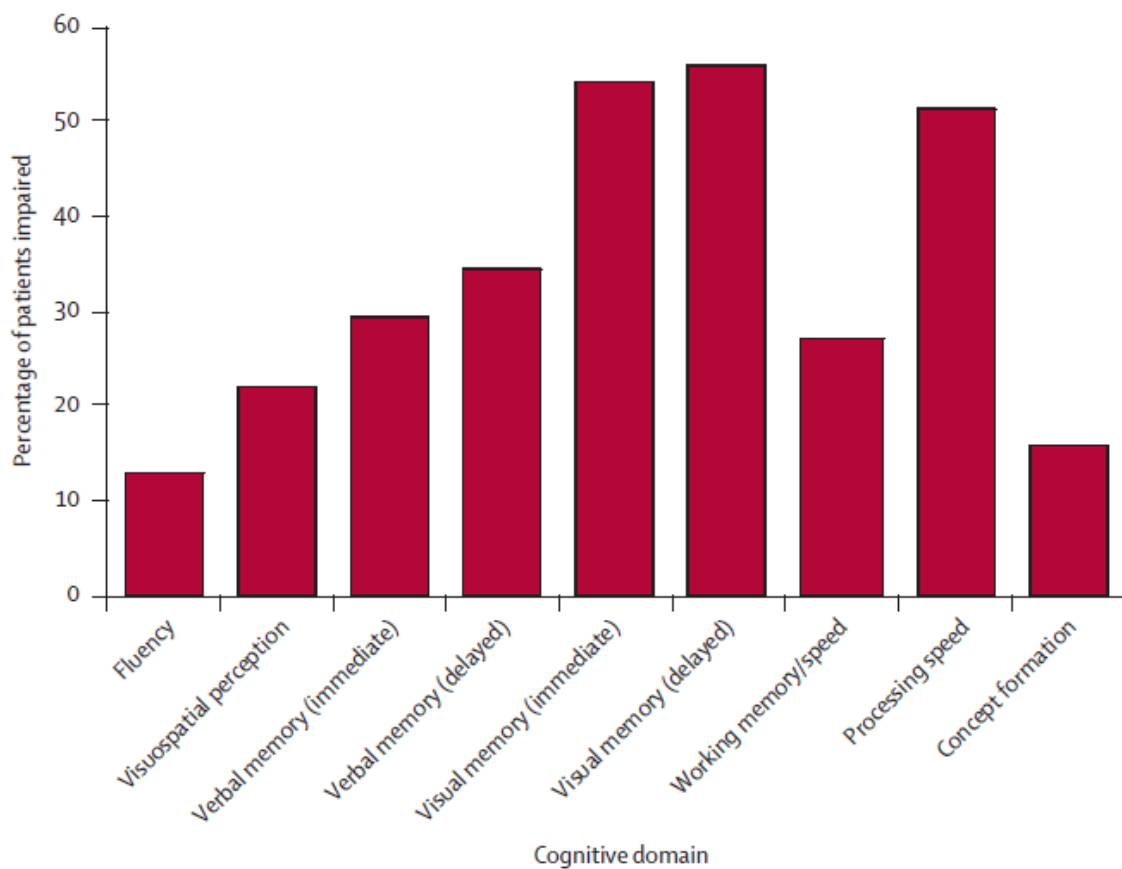


Figure 1 : Atteinte des différentes fonctions cognitives sur 291 patients souffrant de SEP, évalués avec l'échelle *Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis*. D'après Benedict et al., 2006 (5).

Les troubles cognitifs des patients souffrant de SEP sont difficiles à évaluer en routine clinique, ce qui aboutit probablement à leur sous-estimation. La plainte rapportée par le patient concernant la cognition n'est pas un reflet fiable de la situation réelle (6). Le score EDSS (*Expanded Disability Status Scale* (7)), largement utilisé pour l'évaluation globale des patients SEP, ne donne qu'une évaluation très grossière des troubles cognitifs. Comparée à d'autres fonctions neurologiques (motricité, sensibilité, équilibre...), l'évaluation cognitive d'un patient SEP est longue, et ne peut être répétée trop précocément à cause d'un effet d'apprentissage. Des biomarqueurs de l'atteinte cognitive dans la SEP seraient donc utiles au suivi clinique des patients. Parmi les biomarqueurs potentiels déjà étudiés, on retrouve des paramètres structurels cérébraux et rétiniens.

Biomarqueurs structurels cérébraux

De nombreuses études se sont intéressées à différents paramètres quantitatifs cérébraux en IRM comme biomarqueurs de l'atteinte cognitive dans la SEP.

Plusieurs études ont montré un lien entre l'atteinte de la substance blanche et les troubles cognitifs dans la SEP. Certains scores cognitifs sont significativement associés avec le volume total des lésions inflammatoires, ou avec le volume de substance blanche (8). En dehors de ces quantifications globales, il a été montré un lien entre la localisation de certaines lésions de substance blanche et certains tests cognitifs (9,10). On peut aussi trouver une association entre les méthodes de quantification de la substance blanche d'apparence normale (imagerie du tenseur de

diffusion, ratio de transfert de magnétisation) et les fonctions cognitives (11,12). L'hypothèse physiopathologique la plus communément admise pour expliquer cet impact de l'atteinte de la substance blanche est qu'elle créerait une déconnexion entre régions de substance grise, aboutissant aux troubles cognitifs (11).

Il existe aussi un lien entre l'atteinte de la substance grise et les troubles cognitifs dans la SEP. Il a été retrouvé une association significative entre différents scores cognitifs et le volume de substance grise, le volume cortical, le volume des lésions inflammatoires corticales, le volume total de substance grise profonde (8), et même le volume de différents noyaux gris centraux : thalamus (13), putamen (14), et noyau caudé (15). Dans de plus rares études, certaines régions corticales ont été associées à des fonctions cognitives précises (12,16–18).

La contribution relative de l'atteinte de la substance blanche et de la substance grise aux troubles cognitifs dans la SEP est débattue. Les études ayant combiné ces différents paramètres ont des résultats hétérogènes : certaines montrent l'importance prédominante des lésions inflammatoires et de l'atteinte de la substance blanche (19–21), alors que d'autres mettent en avant l'atteinte de la substance grise notamment corticale (22–24). Ces discordances peuvent s'expliquer par des différences méthodologiques. Les populations étudiées mélangent parfois des formes rémittentes-récurrentes et des formes progressives, qui ont pourtant une physiopathologie et des atteintes cognitives différentes (8). Certaines études comparent un groupe « cognitivement atteint » à un groupe « cognitivement sain », alors qu'il existe un continuum. D'autres études utilisent un score cognitif global, calculé à partir de plusieurs tests cognitifs évaluant des fonctions différentes, avec

des bases neuronales différentes : les regrouper en un seul score pour rechercher des biomarqueurs communs pourrait paraître peu pertinent. De plus, les paramètres d'imagerie peuvent être évalués différemment : par exemple le volume des lésions inflammatoires peut être mesuré en séquence T1 ou en T2, ou encore les volumes cérébraux peuvent être bruts ou normalisés. Enfin, les méthodes d'analyse statistique sont souvent différentes, avec des facteurs d'ajustement variables.

Pour éviter ces écueils et rechercher des biomarqueurs pertinents vis-à-vis des mécanismes sous-jacents à l'atteinte d'une fonction cognitive, il semble important d'étudier une population homogène avec une seule forme de SEP, d'évaluer séparément les scores cognitifs portant sur des fonctions différentes, et de bien choisir les facteurs d'ajustement, voire de présenter des analyses avec et sans ajustement.

Biomarqueurs structurels rétiens

Plus récemment, plusieurs études ont montré une association significative entre les troubles cognitifs et l'imagerie de la rétine en tomographie par cohérence optique (OCT, pour *Optical Coherence Tomography*) (25–32).

L'OCT est une technique d'imagerie rapide, non invasive, permettant de faire une image de la rétine avec une précision de l'ordre du micromètre (Figure 2). L'OCT permet ainsi de quantifier différentes couches rétiennes, comme la *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) qui est composée exclusivement d'axones non-myélinisés formant le nerf optique, ou la *Ganglion Cell – Inner Plexiform Layer* (GCIPL) qui est

composée exclusivement de leurs corps cellulaires. La mesure de ces couches permet donc de quantifier précisément l'atteinte axonale « pure » du nerf optique, que celle-ci soit liée à une dégénérescence rétrograde ou une dégénérescence wallérienne.

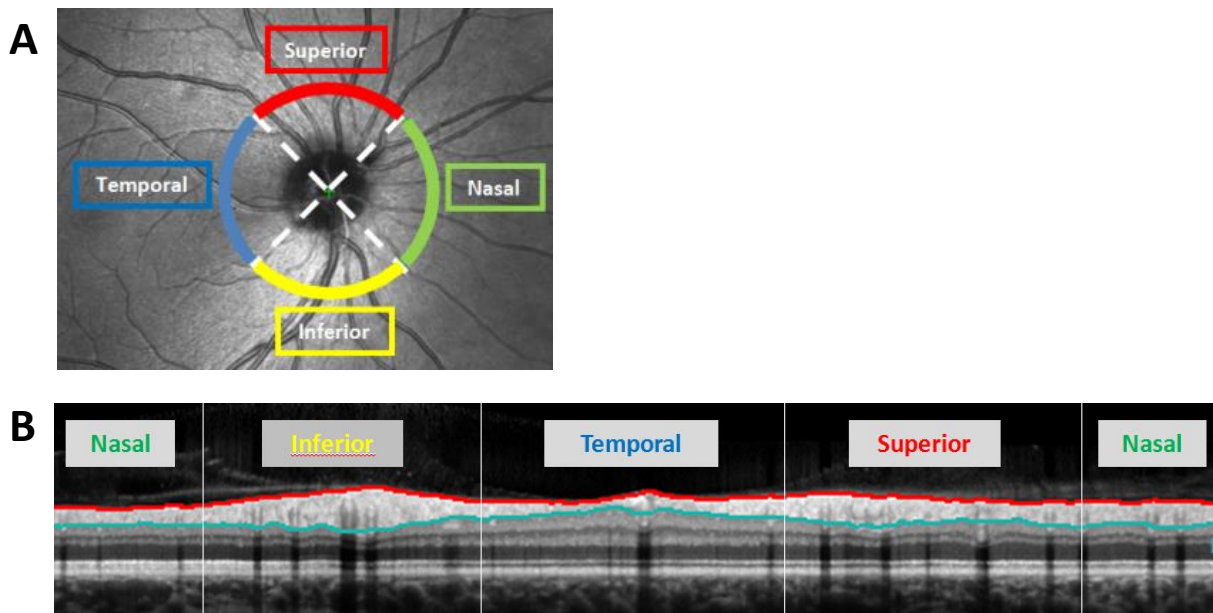


Figure 2 : A. Réalisation d'une OCT de la rétine : une coupe est réalisée autour de la papille. B. Image d'OCT de la rétine avec une coupe péri-papillaire. La RNFL est la couche segmentée entre les lignes rouges et bleues.

L'OCT a été utilisé initialement dans la SEP pour évaluer la perte axonale sévère induite par les lésions inflammatoires du nerf optique provoquant un épisode clinique de névrite optique. En l'absence d'épisode clinique de névrite optique, les patients SEP présentent également une atrophie de la RNFL. Celle-ci est moindre qu'après un épisode clinique de névrite optique, mais reste significative par rapport à une population de sujets sains appariés dans toutes les études (33). Contrairement aux yeux avec antécédent de névrite optique, l'épaisseur de la RNFL en l'absence de névrite optique était significativement associée à des paramètres extra-visuels

comme le volume cérébral (34), les volumes de substance grise et de substance blanche (35), le risque d'aggravation du handicap (36) ou les troubles cognitifs (25–32). On ne sait pas actuellement expliquer pourquoi ces associations existent, ni à quel éventuel facteur de confusion elles sont liées. Il est évoqué qu'en l'absence de névrite optique, la perte des neurones du nerf optique refléterait l'atteinte axonale dégénérative cérébrale, alors que la présence d'une névrite optique interférerait et perturberait cette relation (37). En l'absence de névrite optique, la rétine pourrait donc être une « fenêtre sur le cerveau » des patients atteints de SEP.

Récemment, nous avons tempéré cette interprétation en montrant qu'en l'absence de névrite optique, le principal mécanisme de la perte axonale rétinienne était une atteinte inflammatoire asymptomatique du nerf optique (38), sous forme d'hypersignaux visibles en IRM avec la séquence Double Inversion Récupération (DIR). L'impact de ces lésions asymptomatiques sur les associations entre OCT rétinienne et cognition dans la SEP n'a jamais été étudié.

Objectifs

Notre objectif était d'étudier les liens entre l'atteinte cognitive dans la SEP, les paramètres structurels cérébraux en IRM et les paramètres structurels rétiens en OCT. Nous avons choisi une population homogène (SEP rémittente-récurrente) afin d'évaluer uniquement l'impact de l'activité inflammatoire de la maladie, et séparé les analyses pour chaque test cognitif afin d'étudier séparément chaque fonction cognitive.

Matériel et Méthodes

Population

Nous avons utilisé les données des patients inclus dans la cohorte VWIMS (*Visual Ways In Multiple Sclerosis*, NCT 03656055). Il s'agissait de patients avec une SEP récurrente-rémittente remplissant les critères révisés de McDonald 2010 (39) et 2017 (40), âgés de 18 à 70 ans, traités par natalizumab depuis au moins 6 mois au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Le natalizumab est un traitement immunosuppresseur indiqué dans les SEP très actives, associé à une diminution d'apparition ou d'élargissement des hypersignaux T2 de 83%, et une diminution d'apparition des lésions prenant le gadolinium de 92% à 2 ans comparé au placebo (41). Par conséquent, notre population était composée de patients avec une SEP sans inflammation récente, mais avec une maladie ayant été assez active auparavant pour trouver une charge lésionnelle modérée à marquée. Les patients n'étaient pas inclus s'il existait des signes d'activité de la SEP dans les 6 mois précédant l'inclusion (poussée, lésion prenant le gadolinium sur l'IRM), des facteurs empêchant l'interprétation des résultats OCT (impossibilité de préciser l'existence ou l'absence d'un épisode de névrite optique antérieur, antécédent de pathologie associée avec une rétinopathie comme un diabète) ou une contre-indication à l'IRM. Tous les patients ont été informés, ont donné leur consentement par écrit pour participer à l'étude et avaient la possibilité de quitter l'étude à tout moment. Notre travail a été approuvé par le comité d'éthique de Dijon après randomisation nationale dans le cadre de la loi Jardet.

Les données ont été recueillies de manière transversale. Tous les patients inclus ont bénéficié d'un examen clinique, d'une évaluation cognitive, d'un examen de la vision des contrastes, d'une OCT de la rétine, et d'une IRM cérébrale et du nerf optique. Chacune de ces évaluations était effectuée en aveugle de toutes les autres, sur une période de moins de 2 mois.

Les paramètres cliniques recueillis par l'interrogatoire et la lecture complète du dossier médical étaient l'âge à l'inclusion, le sexe, le niveau scolaire (inférieur au baccalauréat, entre le baccalauréat et baccalauréat + 2 ans, au-delà du baccalauréat + 2 ans), la date de la première poussée et l'existence ou non d'un épisode clinique antérieur de névrite optique. Le diagnostic de névrite optique devait avoir été fait par le neurologue du patient ou par un neuro-ophtalmologue. L'absence de névrite optique était confirmée s'il n'y avait pas d'épisode évocateur (42) ni à l'interrogatoire ni dans le dossier médical.

Evaluation cognitive

Pour quantifier l'atteinte cognitive, nous avons utilisé la *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS). Proposée en 2012, la BICAMS est une batterie de tests cognitifs visant à être utilisable en pratique clinique quotidienne : elle est réalisable en seulement 15 minutes, ne nécessite pas d'équipement particulier et est accessible après une formation rapide (43). La BICAMS comprend 3 tests cognitifs :

- Le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT),
- Les 3 premiers rappels du *Brief Visuospatial Memory Test Revised* (BVMT-R),
- Les 5 premiers rappels du *California Verbal Learning Test-II* (CVLT-II).

Le SDMT quantifie principalement la vitesse de traitement de l'information, qui est l'une des principales modalités cognitives atteinte dans la SEP. Le patient dispose d'un tableau qui associe 10 symboles différents à un numéro entre 0 et 9. En dessous se trouve une liste aléatoire de ces symboles (Figure 3). Le patient doit énoncer à haute voix le plus de numéro associé à chaque symbole en 90 secondes. Le score du patient est le nombre de réponses correctes.

)	Γ	÷	⊂	+	⊖	>	⊢	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

⊂	⊖	÷	⊂	⊢	>	÷	Γ	⊂	>	÷	⊂	>	⊂	÷

Γ	>	⊂	÷	⊖	>	⊢	Γ	⊂	÷	>	÷	Γ	⊢)

Γ	⊖	+)	⊂	⊢	+	Γ)	⊖	÷	÷	⊢	Γ	+

Figure 3 : *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT).

Le BVMT-R quantifie principalement la mémoire visuelle à court terme. Six figures géométriques sont montrées simultanément pendant 10 secondes au patient, qui doit les mémoriser, puis les figures sont cachées (Figure 4). Le patient doit ensuite dessiner ces figures de mémoire sur une feuille vierge. Deux autres essais sont ensuite réalisés dans les mêmes conditions, avec la même feuille de figures, soit 3 essais au total. Le score du patient était calculé par une neuropsychologue sur des critères objectifs et validés (44).

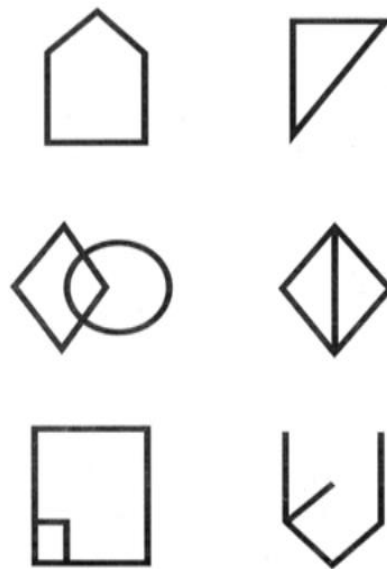


Figure 4 : Figures utilisées pour le *Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R)*.

Le CVLT-II quantifie principalement la mémoire verbale à court terme et l'apprentissage. Le patient écoute une liste de 16 mots de 4 catégories sémantiques différentes (Table 1), lue à haute voix à un rythme régulier et essaie de la mémoriser. Il doit ensuite donner le plus de mots possibles de la liste, quel que soit l'ordre. Quatre autres essais sont ensuite réalisés dans les mêmes conditions avec la même

liste de mots, soit 5 essais au total. Le score total est la somme des nombres de mots rappelés à chaque essai.

Table 1 : Liste de mots utilisés pour le *California Verbal Learning Test-II* (CVLT-II).

- Puzzle
- Saxophone
- Natation
- Saule
- Cymbales
- Palmier
- Athlétisme
- Yo-yo
- Poirier
- Orgue
- Poupée
- Ski
- Oranger
- Harmonica
- Lego
- Badminton

Outre sa simplicité et sa facilité de réalisation, l'avantage de la BICAMS est d'évaluer des domaines cognitifs particulièrement atteints dans la SEP, grâce à un nombre de scores limités. La BICAMS est encore en cours de validation et les normes des différents scores n'ont pas encore été établies dans la population française. De plus, les fonctions exécutives fréquemment altérées dans la SEP ne sont pas évaluées par cette batterie cognitive.

Paramètres IRM

L'IRM était acquise sur une machine 3 Tesla Achieva (Philips, Pays-Bas). Le protocole d'acquisition incluait un 3D-T1 MPRAGE (TR/TE = 9,88/4,59 ms), 3D-DIR (TR/TE = 5500/252,12 ms ; TI = 625/2600 ms), et 3D-FLAIR (TR/TE = 8000/333,6 ms).

Une segmentation automatique de la séquence 3D-T1 était effectuée par le logiciel FreeSurfer 5.3.0 ® (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), et corrigée manuellement si nécessaire par un investigateur expérimenté en neuro-anatomie (Figure 5A). Les volumes mesurés étaient le volume cérébral total, le volume de substance blanche, le volume de substance grise total, le volume cortical, le volume de substance grise profonde et une estimation du volume intracrânien. En plus de ces volumes bruts, des volumes normalisés sur l'estimation du volume intracrânien ont été calculés. FreeSurfer permettait également d'obtenir une carte des épaisseurs corticales en tout point de la surface corticale.

Concernant le volume des lésions inflammatoires, les hypersignaux étaient segmentés de manière semi-automatique sur l'ensemble du cerveau sur la séquence 3D-FLAIR (Figure 5B et 5C) avec le logiciel ITK-SNAP 3.6.0 ® (45). En plus du volume brut, le volume des hypersignaux FLAIR normalisé sur l'estimation du volume intracrânien a été calculé.

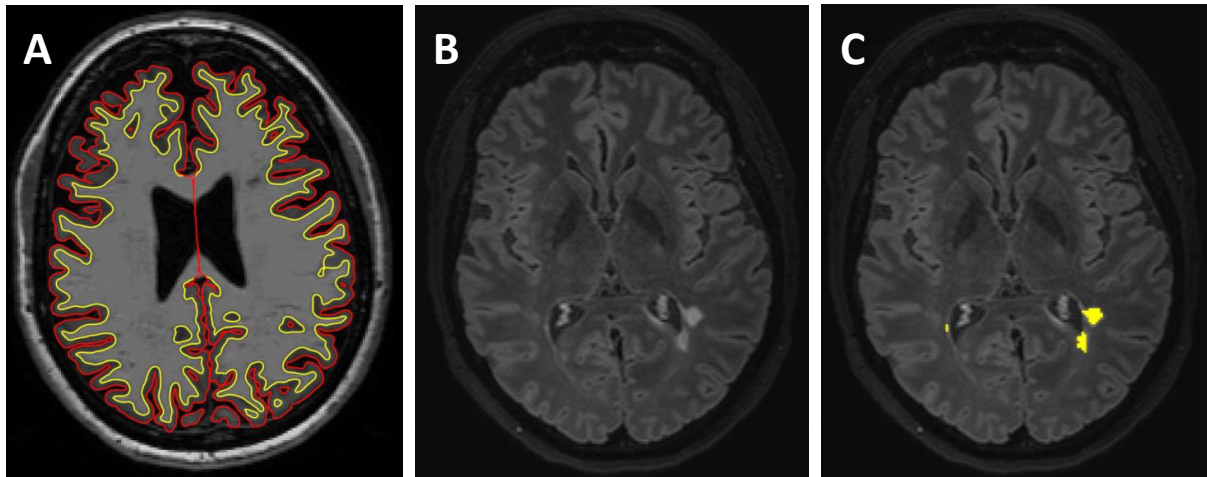


Figure 5 :

- A. Segmentation automatique du cortex cérébral grâce au logiciel FreeSurfer®, permettant le calcul du volume de différents compartiments cérébraux.**
B. Séquence FLAIR montrant des hypersignaux témoignant de lésions inflammatoires.
C. Segmentation des hypersignaux (en jaune) avec le logiciel ITK-SNAP®.

Une lésion inflammatoire du nerf optique était recherchée sur la séquence 3D-DIR par un examinateur entraîné, sous la forme d'un hypersignal du nerf (Figure 6). La séquence 3D-DIR est très sensible pour la détection des lésions du nerf optique dans la SEP (46). Nous avons également quantifié la charge lésionnelle de chaque nerf optique en mesurant la longueur de l'hypersignal, définie comme son plus grand axe en 3 dimensions ou la somme de la longueur de chaque hypersignal si plusieurs étaient présents sur un seul nerf. Nous avons choisi ce paramètre car il est associé linéairement à une atrophie de la rétine et est donc un marqueur de sévérité, que la lésion soit symptomatique (47) ou asymptomatique (38).



Figure 6:

- A. Séquence 3D-DIR, montrant un hypersignal du nerf optique gauche (flèche).**
B. Longueur de l'hypersignal, définie comme son plus grand axe en 3 dimensions.

Paramètres OCT

Une OCT rétinienne était pratiquée sur un appareil de 4^{ème} génération *Spectral domain-OCT* (Spectralis®, Heidelberg Engineering, Allemagne) avec une fonction *eye tracking*. L'examen était rapide (environ 15 minutes), non invasif, sans contact avec l'œil du patient ou instillation de collyre mydriatique. Notre protocole incluait un scan péripapillaire (coupe circulaire centrée sur la papille de 3,4 mm de rayon, minimum 50 ART) et un scan maculaire (25 coupes verticales centrées sur la fovéa, minimum 25 ART). Une segmentation automatique des différentes couches rétiniennes était réalisée avec le logiciel HEYEX 3.0.0.7 ® (Heidelberg Engineering, Allemagne) et corrigée manuellement si nécessaire. La reproductibilité intra- et inter-observateurs de l'OCT est confirmé dans la SEP (48,49), et la reproductibilité de la segmentation rétinienne automatique est validée (50).

Les paramètres OCT mesurés étaient :

- l'épaisseur moyenne de la RNFL péripapillaire globale (pRNFL globale)
- le volume maculaire de la couche des cellules ganglionnaires couplée à la couche plexiforme interne (mGCIPL),
- le volume maculaire de la couche nucléaire interne (mINL).

La pRNFL globale reflète la quantité globale d'axones constituant le nerf optique. Son atrophie traduit donc une perte axonale globale du nerf optique.

La mGCIPL reflète la quantité de corps cellulaires des neurones du nerf optiques qui sont connectés à la macula. Son atrophie traduit une perte des neurones du nerf optique destinés à la macula.

La mINL est formée des corps cellulaires de plusieurs cellules neuronales rétiniennes (bipolaires, horizontales, amacrines) ainsi que des cellules de soutien de Müller. En cas de neuropathie optique sévère, cette couche peut être le siège d'un œdème microkystique qui l'épaissit, possiblement à cause d'une dégénérescence des cellules de Müller. Après une névrite optique, cette couche peut également s'épaissir sans qu'un œdème microkystique ne soit individualisé (33).

Objectifs

Nous avons voulu étudier les liens qui unissaient entre eux les scores cognitifs de la BICAMS, les volumes cérébraux en IRM et les paramètres réiniens en OCT (Figure 7).

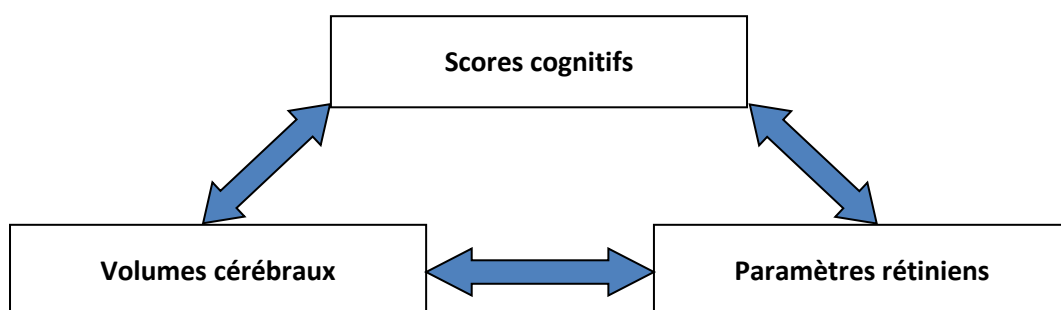


Figure 7: Schéma des liens étudiés.

Nous avons analysé chaque score cognitif séparément (SDMT, BVMT-R, CVLT-II) afin de distinguer les différentes fonctions cognitives testées.

Concernant les paramètres IRM, chaque volume cérébral était analysé séparément (hypersignaux FLAIR, cérébral total, substance blanche, substance grise totale, cortical, substance grise profonde), qu'il soit brut ou normalisé sur le volume intracrânien. Afin de savoir si certaines régions corticales étaient plus particulièrement impliquées dans les fonctions cognitives testées, nous avons mesuré l'association entre l'épaisseur corticale en tout point et les différents tests cognitifs.

Lorsque des paramètres rétinien en OCT étaient étudiés, l'œil devenait l'unité statistique. Chaque couche rétinienne était analysée séparément (pRNFL globale, mGCIPL et mINL). Les analyses étaient réalisées dans différentes sous-populations selon l'état du nerf optique (Figure 8), qui influe sur l'épaisseur rétinienne (51). Nous avons ainsi considéré :

- l'ensemble des yeux ;
- les yeux avec un antécédent d'épisode(s) clinique(s) de névrite optique ;
- les yeux sans antécédent d'épisode clinique de névrite optique ;
- les yeux sans antécédent d'épisode clinique de névrite optique mais ayant un hypersignal du nerf optique en IRM (lésion asymptomatique) ;
- les yeux sans antécédent d'épisode clinique de névrite optique et sans hypersignal du nerf optique en IRM (aucune lésion mise en évidence).

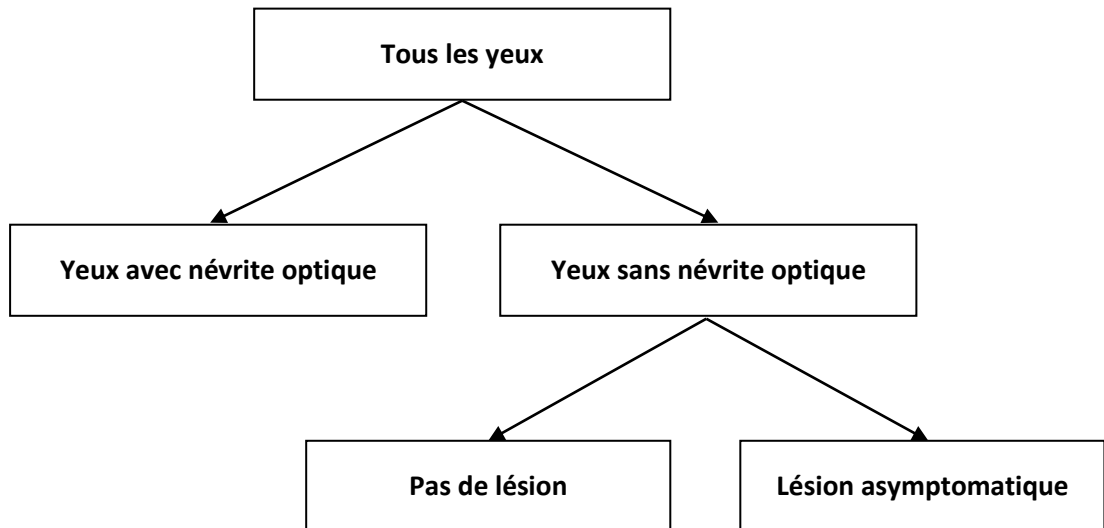


Figure 8: Populations d’yeux considérées dans notre étude

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne, déviation standard et extrêmes, et les variables numériques non gaussiennes en termes de médiane, intervalle interquartiles et extrêmes. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l’aide du test de Shapiro-Wilk.

Les liens entre les scores cognitifs et les volumes cérébraux en IRM ont été évalués à l’aide de coefficients de corrélation de Spearman. Une seconde analyse a été réalisée à l’aide de coefficients de corrélation partielle de Spearman, en ajustant sur les facteurs associés aux scores cognitifs indépendamment de la SEP : l’âge, le sexe, et le niveau scolaire. Afin d’étudier simultanément les volumes des hypersignaux FLAIR, de la substance blanche et de la substance grise, nous les

avons inclus dans un modèle linéaire multivarié. Dans un second temps, nous avons ajusté ce modèle sur les facteurs associés aux scores cognitifs indépendamment de la SEP : l'âge, le sexe, et le niveau scolaire. Pour les associations entre les scores cognitifs et l'épaisseur corticale en tout point, les cartes d'épaisseur corticale de FreeSurfer ont été recalées dans un espace commun (*fsaverage*) et lissée avec un *Full-Width-Half-Max* de 5 mm. Nous avons calculé un modèle linéaire généralisé à l'aide de FreeSurfer cherchant à expliquer chaque score cognitif en fonction l'épaisseur corticale en chaque point. Une correction pour les comparaisons multiples en cluster était appliquée (52). Seuls les clusters corticaux statistiquement significatifs étaient retenus.

Dans les analyses étudiant les paramètres rétinien en OCT, l'unité statistique était l'œil. Afin de tenir compte du fait que les 2 yeux d'un patient pouvaient être inclus dans le même groupe, nous avons utilisé des modèles linéaires mixtes. Dans chaque modèle, le paramètre rétinien a été inclus comme variable à expliquer, le score du bilan cognitif en effet fixe et le patient en effet aléatoire, afin de tenir compte de la corrélation entre les deux yeux du même patient. Nous avons ajusté les modèles linéaires mixtes sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire ; ces facteurs ont été inclus comme effets fixes. La normalité des résidus a été vérifiée.

Les statistiques ont été réalisées en partie par l'unité de méthodologie biostatistique du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Les tests étaient bilatéraux avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels SAS 9.4 (SAS Institute) et R 3.3.2.

Résultats

Description de la population

Entre mars et décembre 2017, nous avons inclus 96 patients. Le *sex-ratio* était de 2,69 (70 femmes pour 26 hommes), l'âge moyen à l'inclusion était de $41,4 \pm 11,7$ années (extrêmes : 19,5 – 69,7 années), la durée médiane de la maladie de $11,6 \pm 9,6$ années (extrêmes : 0,8 – 28,0 années) et la durée médiane sous natalizumab sans interruption de $5,4 \pm 6,4$ années (extrêmes : 6 mois – 10,4 années). Concernant le niveau scolaire, 36 patients avaient un niveau inférieur au baccalauréat (37,5%), 17 patients un niveau entre le baccalauréat et baccalauréat + 2 ans (17,7%) et 43 un niveau supérieur au baccalauréat + 2 ans (44,8%).

Résultats de la BICAMS

Les scores obtenus aux 3 épreuves de la BICAMS étaient variés (Table 2).

Test	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
SDMT	51,5	13,3	17	88
BVMT-R	21,9	8,3	1	34
CVLT-II	49,5	11,6	17	73

Résultats de l'IRM cérébrale

Le volume des hypersignaux FLAIR était varié, de même que l'atrophie des différents compartiments cérébraux (Table 3).

Table 3 : Volumes mesurés en IRM.				
Volumes bruts	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Hypersignaux FLAIR (cm ³)	9,19	9,77	0,18	55,58
Cérébral total (cm ³)	977,0	116,4	765,9	1265,0
Substance blanche (cm ³)	403,7	63,0	298,5	578,2
Substance grise totale (cm ³)	546,3	58,3	443,2	708,0
Cortex (cm ³)	408,3	45,6	330,0	528,0
Substance grise profonde (cm ³)	49,7	6,3	37,2	67,0
Volumes normalisés	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Hypersignaux FLAIR normalisé (%)	0,66	0,70	0,01	3,74
Cérébral total normalisé (%)	72,40	10,25	49,74	101,30
Substance blanche normalisé (%)	29,86	4,85	18,45	46,54
Substance grise totale normalisé (%)	40,54	5,74	30,05	56,19
Cortex normalisé (%)	30,28	4,29	22,57	42,49
Substance grise profonde normalisé (%)	3,70	0,63	2,62	5,52

Résultats de l'OCT rétinienne

Les paramètres OCT des yeux de tous les patients sont décrits dans la Table 4.

Table 4 : Paramètres OCT recueillis.				
Paramètres	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
pRNFL globale (µm)	85,6	13,6	49,0	118,0
mGCIPL (µm ³)	501,4	93,3	250,0	700,0
mINL (µm ³)	246,5	25,6	200,0	340,0

Résultats de l'IRM du nerf optique

Sur 192 yeux, 73 avaient présenté au moins un épisode clinique de névrite optique (38,0% des yeux ; 55,2% des patients). Sur les 119 yeux sans névrite optique, nous avons trouvé 58 hypersignaux 3D-DIR du nerf optique homolatéral sur l'IRM (48,7%), témoignant par conséquent de lésions asymptomatiques. Ces lésions asymptomatiques concernaient 41 patients (42,7% de notre population), étant bilatérales chez 17 patients. Sur les 119 yeux sans névrite optique, 61 avaient un nerf optique sans lésion en IRM (51,3%). Ces différentes populations sont illustrées sur la Figure 9.

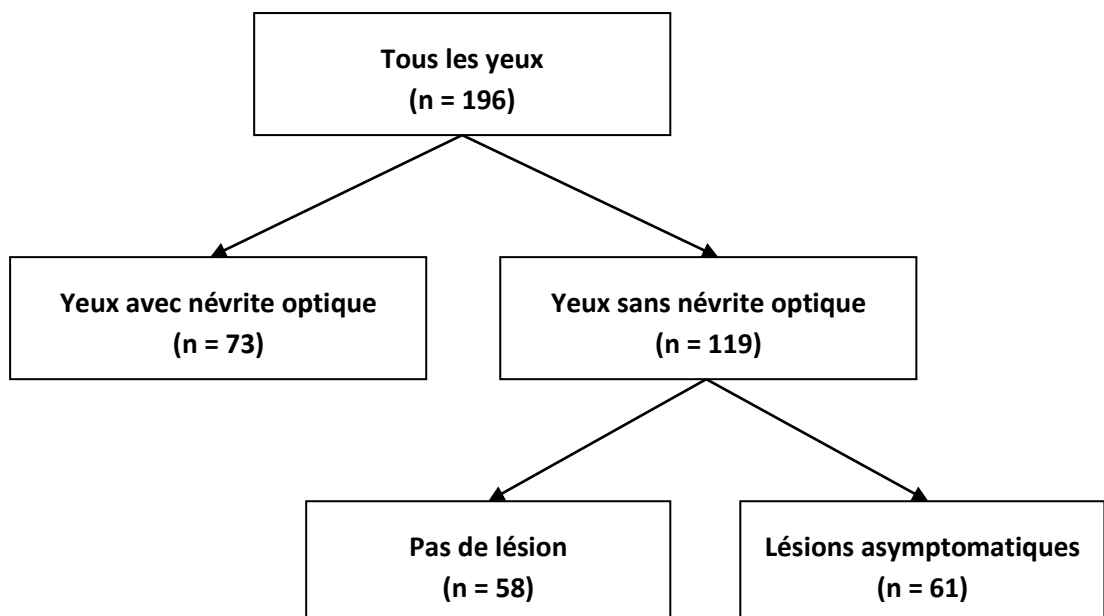


Figure 9: Populations d'yeux considérées dans notre étude.

Liens entre les volumes en IRM et les troubles cognitifs

Sans ajustement, les volumes cérébraux normalisés étaient significativement corrélés à tous les tests cognitifs de la BICAMS, sauf entre le CVLT-II et le volume de substance blanche (Table 5). Les corrélations étaient négatives pour le volume des hypersignaux FLAIR, et positives pour les volumes des différents compartiments cérébraux. Pour le SDMT et le BVMT-R, les coefficients de corrélation les plus importants étaient observés pour le volume cérébral total normalisé et le volume cortical normalisé. Pour le CVLT-II, le coefficient le plus important était observé avec le volume des hypersignaux FLAIR normalisé.

Après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire, le SDMT restait significativement corrélé à tous les volumes normalisés étudiés. Le BVMT-R n'était plus corrélé qu'à certains volumes normalisés (hypersignaux FLAIR, cérébral total, substance blanche). Le CVLT-II n'était plus corrélé qu'au volume normalisé des hypersignaux FLAIR. Les coefficients les plus importants étaient observés pour le volume des hypersignaux FLAIR normalisé pour les 3 tests.

On observait nettement moins de corrélations significatives avec les volumes bruts (Table 6). Par conséquent, nous n'avons considéré que les volumes normalisés dans les analyses suivantes sur les troubles cognitifs.

Table 5 : Corrélation entre les scores cognitifs et les différents volumes IRM normalisés, sans et avec ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire.

SANS AJUSTEMENT	SDMT		BVMT-R		CVLT-II	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
Hypersignaux FLAIR normalisé (%)	-0,421	<0,001	-0,284	0,005	-0,300	0,003
Cérébral total normalisé (%)	0,511	<0,001	0,355	<0,001	0,279	0,006
Substance blanche normalisé (%)	0,440	<0,001	0,303	0,003	0,186	0,07
Substance grise totale normalisé (%)	0,470	<0,001	0,338	<0,001	0,291	0,004
Cortex normalisé (%)	0,481	<0,001	0,350	<0,001	0,290	0,004
Substance grise profonde normalisé (%)	0,462	<0,001	0,336	<0,001	0,274	0,007
AVEC AJUSTEMENT SUR L'AGE, LE SEXE ET LE NIVEAU SCOLAIRE	SDMT		BVMT-R		CVLT-II	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
Hypersignaux FLAIR normalisé (%)	-0,429	<0,001	-0,253	0,014	-0,245	0,018
Cérébral total normalisé (%)	0,358	<0,001	0,212	0,041	0,090	0,39
Substance blanche normalisé (%)	0,398	<0,001	0,244	0,018	0,077	0,46
Substance grise totale normalisé (%)	0,238	0,022	0,147	0,16	0,066	0,53
Cortex normalisé (%)	0,249	0,016	0,158	0,13	0,061	0,56
Substance grise profonde normalisé (%)	0,272	0,008	0,179	0,09	0,075	0,47

Table 6 : Corrélation entre les scores cognitifs et les différents volumes IRM bruts, sans et avec ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire.

SANS AJUSTEMENT	SDMT		BVMT-R		CVLT-II	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
Hypersignaux FLAIR (cm ³)	-0,435	<0,001	-0,304	0,002	-0,298	0,003
Cérébral total (cm ³)	0,354	<0,001	0,097	0,34	0,158	0,13
Substance blanche (cm ³)	0,295	0,003	0,069	0,50	0,106	0,30
Substance grise totale (cm ³)	0,357	<0,001	0,099	0,34	0,201	0,049
Cortex (cm ³)	0,344	<0,001	0,080	0,44	0,174	0,090
Substance grise profonde (cm ³)	0,373	<0,001	0,144	0,16	0,185	0,071
AVEC AJUSTEMENT SUR L'AGE, LE SEXE ET LE NIVEAU SCOLAIRE	SDMT		BVMT-R		CVLT-II	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
Hypersignaux FLAIR (cm ³)	-0,420	<0,001	-0,262	0,011	-0,224	0,031
Cérébral total (cm ³)	0,488	<0,001	0,094	0,37	0,187	0,073
Substance blanche (cm ³)	0,482	<0,001	0,126	0,23	0,177	0,089
Substance grise totale (cm ³)	0,405	<0,001	0,015	0,88	0,178	0,087
Cortex (cm ³)	0,397	<0,001	-0,004	0,97	0,152	0,145
Substance grise profonde (cm ³)	0,397	<0,001	0,079	0,45	0,133	0,204

Les volumes des hypersignaux FLAIR, des substances blanche et grise étant associés entre eux (Table 8), ils ont été inclus simultanément dans un modèle linéaire (Table 9). Sans ajustement, le volume de substance grise totale était significativement associé à tous les tests cognitifs, et le volume des hypersignaux FLAIR était significativement associé au SDMT et au CVLT-II. Après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire, le seul volume significatif était le volume des hypersignaux FLAIR pour le SDMT et le CVLT-II. L'âge était associé négativement aux 3 scores cognitifs. Le sexe masculin était significativement associé à une diminution du SDMT. Le niveau scolaire inférieur au baccalauréat était significativement associé à une diminution du BVMT-R et du CVLT-II.

Table 8 : Corrélation entre volumes IRM normalisés (* p < 0.001).

Volumes normalisés	Substance blanche (%)	Substance grise totale (%)
Hypersignaux FLAIR (%)	-0,609 *	-0,364 *
Substance blanche (%)	-	0,706 *

Table 9 : Modèles linéaires expliquant les scores cognitifs en fonction de plusieurs volumes normalisés, avec et sans ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire.

SANS AJUSTEMENT	SDMT		BVMT-R		CVLT-II	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
Hypersignaux FLAIR (%)	-5,96	0,003	-2,61	0,057	-5,09	0,009
Substance blanche (%)	-0,01	0,98	-0,15	0,61	-0,53	0,21
Substance grise totale (%)	0,78	0,018	0,47	0,038	0,65	0,041
AVEC AJUSTEMENT SUR L'AGE, LE SEXE ET LE NIVEAU SCOLAIRE	SDMT		BVMT-R		CVLT-II	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
Hypersignaux FLAIR (%)	-5,36	0,002	-2,10	0,091	-4,49	0,008
Volume de substance blanche (%)	0,66	0,11	0,13	0,67	-0,17	0,67
Volume de substance grise (%)	-0,25	0,48	0,05	0,86	-0,01	0,98
Age	-0,49	<0,001	-0,22	0,011	-0,29	0,011
Sexe masculin	-5,92	0,016	-2,20	0,21	-2,66	0,26
Niveau > Bac + 2	0,08	0,98	-2,96	0,17	2,45	0,39
Niveau < Bac	-5,11	0,11	-6,01	0,011	-6,84	0,030

Dans les analyses précédentes, nous avons considéré des volumes cérébraux dans leur globalité, or il est possible que les scores cognitifs ne soient surtout associés à certaines régions du cerveau, notamment du cortex. Afin d'être plus localisateur, nous avons donc étudié l'association entre les scores cognitifs et l'épaisseur corticale en tout point.

Pour le SDMT (Figure 10), on retrouvait une association positive avec de multiples régions corticales, dans les lobes frontaux gauche (gyri frontal supérieur et latéral orbito-frontal) et droit (gyrus frontal moyen caudal) ; temporaux gauche (gyri temporal supérieur et fusiforme) et droit (gyrus temporal supérieur) ; pariétaux gauche (gyrus pariétal inférieur) et droit (gyri pariétal inférieur, post-central, supra-marginal, pré-cuneus) ; occipital droit (gyrus occipital latéral) ; et dans l'insula gauche.

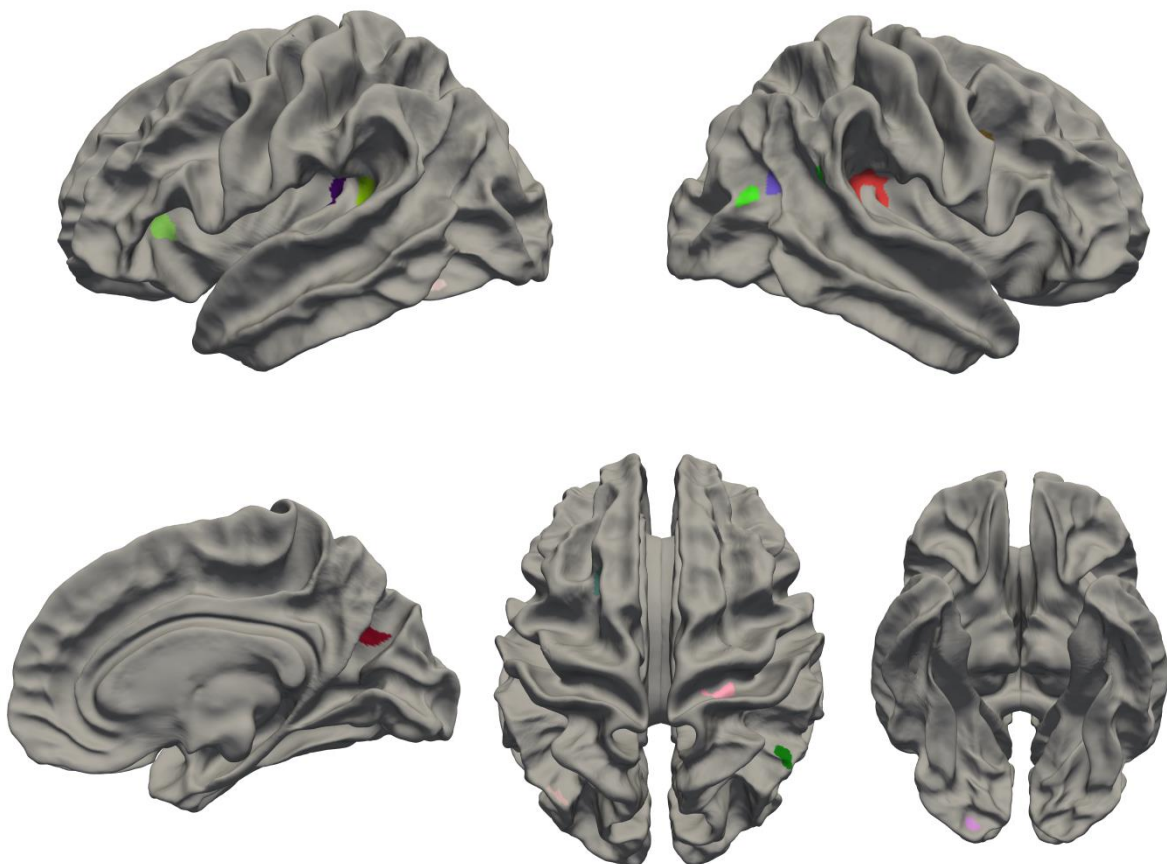


Figure 10: Zones où l'épaisseur corticale est significativement associée au SDMT.

Pour le BVMT-R, on retrouvait une association positive avec deux régions dans le gyrus frontal supérieur gauche et une région dans le gyrus précentral (Figure 11).

Pour le CVLT-II, on retrouvait une association positive avec deux régions dans la *pars opercularis* gauche qui est une partie de l'aire de Broca chez le droitier, et trois régions du gyrus temporal supérieur droit (Figure 12). Une analyse restreinte aux patients droitiers (n = 82) donnait les mêmes résultats (non montrée).

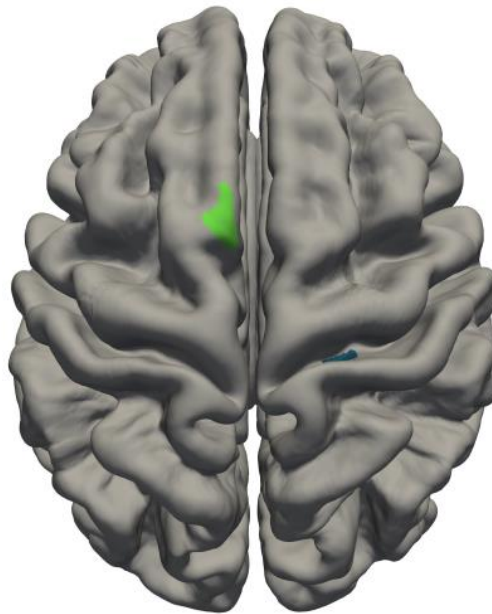


Figure 11: Zones où l'épaisseur corticale est significativement associée au BVMT-R.

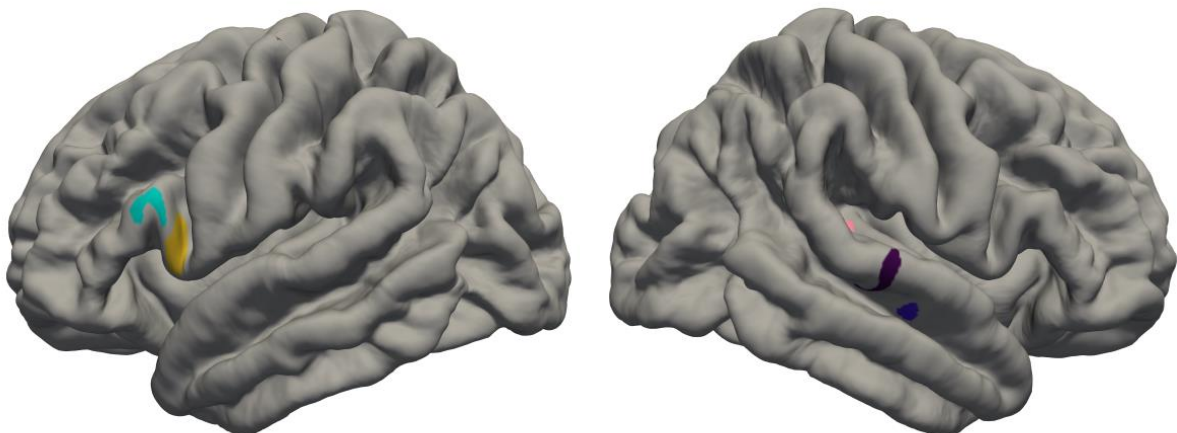


Figure 12: Zones où l'épaisseur corticale est significativement associée au CVLT-II.

Liens entre les mesures OCT et les troubles cognitifs

Nous avons retrouvé plusieurs associations significatives entre les paramètres rétiens en OCT et les scores cognitifs. Le SDMT était significativement associé à la pRNFL globale et à la mGCIPL, et le BVMT-R était associé à l'INL (Table 10). Ces associations significatives concernant le SDMT étaient retrouvées en l'absence de névrite optique, alors qu'aucune association n'était retrouvée en cas d'antécédent de névrite optique. Chez les yeux avec une lésion asymptomatique du nerf optique, le SDMT et le BVMT-R étaient associés à la pRNFL globale. Aucune association n'était retrouvée en l'absence de lésion du nerf optique. Aucun paramètre rétien n'était associé au CVLT-II.

Table 10 : Modèles linéaires mixtes expliquant les scores cognitifs en fonction des paramètres rétiens, avec ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire.

	SDMT		BVMT-R		CVLT-II	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
TOUS LES YEUX (n = 196)						
pRNFL globale (μm)	0,328	0,005	0,309	0,081	0,084	0,52
mGCIPL (μm^3)	2,197	0,009	1,439	0,25	0,028	0,98
mINL (μm^3)	-0,061	0,79	-0,819	0,012	0,008	0,97
AVEC NEVRITE OPTIQUE (n = 73)						
pRNFL globale (μm)	0,212	0,30	0,183	0,49	0,052	0,80
mGCIPL (μm^3)	1,991	0,13	0,048	0,98	-0,560	0,69
mINL (μm^3)	0,175	0,63	-0,861	0,064	0,117	0,76
SANS NEVRITE OPTIQUE (n = 119)						
pRNFL globale (μm)	0,304	0,009	0,146	0,44	-0,028	0,84
mGCIPL (μm^3)	1,726	0,043	0,743	0,58	-0,923	0,35
mINL (μm^3)	-0,151	0,54	-0,537	0,16	0,082	0,77
AVEC LESION ASYMPTOMATIQUE (n = 61)						
pRNFL globale (μm)	0,306	0,010	0,497	0,027	0,147	0,33
mGCIPL (μm^3)	1,609	0,15	1,599	0,43	-0,856	0,52
mINL (μm^3)	-0,176	0,48	-0,561	0,20	-0,122	0,68
SANS HYPERISGNAL (n = 58)						
pRNFL globale (μm)	0,121	0,34	0,025	0,90	-0,080	0,58
mGCIPL (μm^3)	0,649	0,41	0,879	0,46	-0,108	0,90
mINL (μm^3)	0,046	0,90	-0,085	0,87	0,418	0,29

Liens entre les mesures OCT et les volumes IRM

Nous avons également retrouvé des associations significatives entre les paramètres rétiniens en OCT et les volumes cérébraux bruts en IRM (Table 11). La pRNFL globale et la mGCIPL étaient significativement associées au volume de tous les compartiments cérébraux (cérébral total, substance blanche, substance grise totale, cortex, substance gris profonde) lorsque tous les yeux étaient inclus. Ces mêmes associations étaient retrouvées en l'absence de névrite optique mais pas en cas d'antécédent de névrite optique. Si on considérait uniquement les yeux sans névrite optique, ces associations existaient en cas de lésion asymptomatique du nerf optique, mais pas en l'absence de lésion. Aucune mesure rétinienne n'était associée au volume lésionnel FLAIR. La mINL n'était associée à aucun volume dans aucune population.

En revanche, les paramètres rétiniens n'étaient jamais associés aux volumes cérébraux normalisés, hormis la pRNFL globale en l'absence de névrite optique qui était associée aux volumes normalisés cérébral et de substance blanche (Table 12).

Table 11 : Modèles linéaires mixtes expliquant les paramètres rétinien en fonction des volumes cérébraux bruts, avec ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire.

	Cérébral total (cm ³)		Substance blanche (cm ³)		Substance grise totale (cm ³)		Cortex (cm ³)		Substance grise profonde (cm ³)		Hypersignaux FLAIR (cm ³)	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
TOUS LES YEUX												
pRNFL globale (µm)	0,034	0,003	0,061	0,004	0,068	0,006	0,085	0,008	0,550	0,011	-0,048	0,72
mGCIPL (µm ³)	0,250	0,002	0,389	0,009	0,567	0,001	0,732	0,001	4,666	0,002	-0,582	0,55
mINL (µm ³)	0,018	0,41	0,026	0,51	0,042	0,37	0,051	0,40	0,489	0,23	-0,004	0,99
AVEC NEVRITE OPTIQUE												
pRNFL globale (µm)	0,032	0,071	0,051	0,10	0,073	0,063	0,091	0,072	0,476	0,15	-0,060	0,82
mGCIPL (µm ³)	0,161	0,17	0,276	0,18	0,344	0,19	0,442	0,19	2,924	0,19	-1,452	0,39
mINL (µm ³)	-0,002	0,96	-0,004	0,95	-0,002	0,98	-0,008	0,93	-0,102	0,87	0,579	0,20
SANS NEVRITE OPTIQUE												
pRNFL globale (µm)	0,037	0,003	0,071	0,001	0,063	0,015	0,076	0,022	0,595	0,009	-0,047	0,72
mGCIPL (µm ³)	0,297	<0,001	0,489	0,002	0,615	<0,001	0,769	<0,001	5,427	<0,001	-0,381	0,69
mINL (µm ³)	0,031	0,23	0,048	0,31	0,066	0,22	0,081	0,24	0,818	0,083	-0,110	0,69
AVEC LESION ASYMPTOMATIQUE												
pRNFL globale (µm)	0,045	0,003	0,083	0,002	0,076	0,019	0,090	0,033	0,547	0,010	-0,176	0,30
mGCIPL (µm ³)	0,409	0,002	0,726	0,002	0,647	0,007	0,899	0,013	7,541	0,003	-1,811	0,26
mINL (µm ³)	0,003	0,93	0,001	0,99	0,014	0,83	0,026	0,75	0,501	0,39	0,243	0,49
SANS LESION												
pRNFL globale (µm)	0,007	0,62	0,021	0,45	0,005	0,87	0,000	0,99	0,121	0,63	-0,039	0,76
mGCIPL (µm ³)	0,069	0,44	0,091	0,59	0,177	0,34	0,244	0,32	1,840	0,22	0,075	0,93
mINL (µm ³)	0,072	0,066	0,134	0,067	0,133	0,11	0,160	0,14	1,015	0,13	-0,213	0,55

Table 12 : Modèles linéaires mixtes expliquant les paramètres rétinien en fonction des volumes cérébraux normalisés, avec ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire.												
	Cérébral total (%)		Substance blanche (%)		Substance grise totale (%)		Cortex (%)		Substance grise profonde (%)		Hypersignaux FLAIR (%)	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
TOUS LES YEUX												
pRNFL globale (µm)	0,202	0,14	0,496	0,067	0,273	0,29	0,377	0,28	2,526	0,26	-1,133	0,53
mGC IPL (µm ³)	0,564	0,56	1,523	0,43	0,684	0,71	1,166	0,64	9,490	0,55	-11,80	0,38
mINL (µm ³)	-0,109	0,67	0,135	0,79	0,269	0,57	-0,381	0,56	-0,838	0,84	0,907	0,80
AVEC NEVRITE OPTIQUE												
pRNFL globale (µm)	-0,002	0,99	0,148	0,72	-0,138	0,77	-0,187	0,76	-1,037	0,80	-1,968	0,56
mGC IPL (µm ³)	1,433	0,38	3,107	0,31	2,033	0,51	2,825	0,49	21,612	0,42	-21,28	0,34
mINL (µm ³)	-0,254	0,57	-0,351	0,68	-0,531	0,53	-0,724	0,52	-5,191	0,49	8,722	0,15
SANS NEVRITE OPTIQUE												
pRNFL globale (µm)	0,269	0,049	0,674	0,015	0,358	0,17	0,480	0,18	3,368	0,13	-0,959	0,60
mGC IPL (µm ³)	0,344	0,72	1,449	0,47	-0,045	0,98	-0,005	1,00	6,034	0,70	-10,17	0,46
mINL (µm ³)	-0,131	0,64	-0,140	0,81	-0,353	0,51	-0,498	0,49	-0,590	0,89	-0,858	0,83
AVEC LESION ASYMPTOMATIQUE												
pRNFL globale (µm)	0,213	0,18	0,526	0,082	0,265	0,42	0,303	0,49	2,652	0,31	-2,710	0,24
mGC IPL (µm ³)	0,158	0,91	1,730	0,52	-1,279	0,65	-2,048	0,59	1,634	0,94	-30,80	0,17
mINL (µm ³)	0,035	0,91	0,024	0,97	0,135	0,83	0,222	0,79	2,741	0,58	4,603	0,35
SANS HYPEPRISIGNAL												
pRNFL globale (µm)	0,241	0,11	0,589	0,070	0,365	0,19	0,487	0,20	3,082	0,19	-0,165	0,93
mGC IPL (µm ³)	0,362	0,69	0,740	0,71	0,647	0,70	1,074	0,64	9,317	0,51	1,275	0,91
mINL (µm ³)	-0,321	0,43	-0,275	0,76	-0,879	0,23	-1,304	0,20	-5,034	0,42	-3,406	0,51

Afin d'éclaircir l'association retrouvée entre volumes cérébraux bruts et paramètres rétinien en présence d'une lésion asymptomatique du nerf optique, nous avons ajusté secondairement sur la longueur de cet hypersignal, reflétant la charge lésionnelle du nerf optique. Les associations significatives précédemment retrouvées le restaient (Table 13).

Table 13 : Modèles linéaires mixtes expliquant les paramètres rétinien en fonction des volumes cérébraux chez les sujets avec une lésion asymptomatique du nerf optique, avec ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau scolaire et la longueur de la lésion.

	Cérébral total (cm ³)		Substance blanche (cm ³)		Substance grise totale (cm ³)	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
AVEC LESION ASYMPTOMATIQUE						
pRNFL globale (µm)	0,045	0,003	0,083	0,002	0,076	0,020
mGCIPL (µm ³)	0,390	0,002	0,697	0,002	0,708	0,008
mINL (µm ³)	0,004	0,91	0,002	0,97	0,016	0,80
	Cortex (cm ³)		Substance grise profonde (cm ³)		Hypersignaux FLAIR (cm ³)	
	Coeff.	p	Coeff.	p	Coeff.	p
AVEC LESION ASYMPTOMATIQUE						
pRNFL globale (µm)	0,090	0,035	0,743	0,011	-0,176	0,30
mGCIPL (µm ³)	0,847	0,015	7,202	0,003	-1,788	0,25
mINL (µm ³)	0,029	0,73	0,527	0,37	0,241	0,50

Discussion

Nos résultats permettent d'étudier la relation entre la cognition et l'atteinte des substances blanche et grise dans la SEP. Sans ajustement, la substance grise semble être liée à la cognition : le volume cortical et le volume cérébral sont les paramètres les plus corrélés à la vitesse de traitement de l'information (SDMT) et la mémoire visuelle (BVMT-R), et les 3 tests cognitifs sont associés au volume de substance grise totale.

En revanche, l'ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire montre des liens très différents. Le volume des hypersignaux FLAIR devient le facteur le plus corrélé à tous les tests, et le seul volume cérébral significatif dans le modèle linéaire multivarié. Le volume de substance grise totale n'est alors plus associé significativement aux scores cognitifs. Ce résultat suggère que pour des patients de même âge, même sexe et même niveau scolaire, c'est la charge inflammatoire de la substance blanche qui explique la différence aux tests cognitifs.

Ces premiers résultats illustrent les différences que l'on peut retrouver selon l'ajustement effectué, sur certains facteurs de confusion influant sur les tests cognitifs et les volumes cérébraux comme l'âge (53), le sexe (54) et le niveau scolaire (55). Les facteurs d'ajustement choisis pourraient donc en partie expliquer pourquoi certaines études montrent l'importance prédominante des lésions inflammatoires sur la cognition, alors que d'autres mettent en avant l'atteinte de la substance grise.

Nous avons également mis en évidence que certaines régions corticales précises étaient significativement associées aux tests de la BICAMS, ces régions étant différentes entre les tests.

Il est intéressant de noter que les associations retrouvées sont cohérentes vis-à-vis des fonctions connues des régions corticales en question. Ainsi le BVMT-R, qui teste la mémoire visuo-spatiale, est associé à la partie postérieure du gyrus frontal supérieur gauche qui est impliquée dans la mémoire de travail spatiale (56). Le BVMT-R est également associé au gyrus préfrontal droit, qui pourrait être impliqué dans le contrôle de l'attention spatiale (57). Le CVLT-II, qui teste la mémoire verbale, est très associé avec l'épaisseur corticale de la *pars opercularis* gauche, une partie de l'aire de Broca chez le droitier, impliquée dans le langage et notamment dans la mémoire de travail verbale (58–60). Le CVLT-II est également associé à plusieurs régions du gyrus temporal supérieur droit, qui contient le cortex auditif associatif droit et est impliqué dans la mémoire verbale ou non-verbale comme la reconnaissance des tonalités musicales (61). Le SDMT était associé à un grand nombre de régions corticales dans plusieurs lobes, expliquant peut-être pourquoi ce test est aussi bien corrélé au volume cortical total.

Ce résultat illustre l'intérêt d'analyser séparément les différents tests cognitifs, plutôt que d'utiliser des scores cognitifs globaux, les résultats obtenus étant très différents entre les 3 tests.

Ces résultats permettent également de générer des hypothèses sur la physiopathologie des troubles cognitifs dans la SEP. L'atteinte de certaines modalités cognitives (mémoire visuo-spatiale, mémoire verbale) pourrait être en partie liée à une atrophie focale de certaines régions corticales. Cette atrophie corticale pourrait être en partie expliquée par des facteurs indépendants de la maladie comme l'âge, le sexe et le niveau scolaire, qui sont connus pour être associée à des modifications d'épaisseur corticale (53–55). Cette atteinte corticale est aussi probablement en partie secondaire aux lésions inflammatoires de la substance blanche : le volume de substance grise était associé négativement au volume des hypersignaux FLAIR dans notre population, et il a été montré que l'atrophie d'une région de substance grise est corrélée à l'atteinte des faisceaux de substance blanche qui lui sont connectés dans la SEP rémittente-récurrente (62). Plusieurs études ont montré que les lésions de substance blanche dans certaines région stratégiques (cingulum, faisceaux cortico-thalamiques) pourraient mieux expliquer l'atteinte cognitive qu'une atteinte diffuse des substances grise ou blanche (63,64).

Cette hypothèse placerait les lésions inflammatoires comme *primum movens* de l'atteinte cognitive liée à la SEP rémittente-récurrente, via leur retentissement sur la substance grise (Figure 13). En revanche, la possibilité que la substance grise soit le siège d'un processus pathologique qui lui est propre, indépendamment des lésions inflammatoires actives, n'est pas éliminée dans la SEP rémittente-récurrente (65,66).

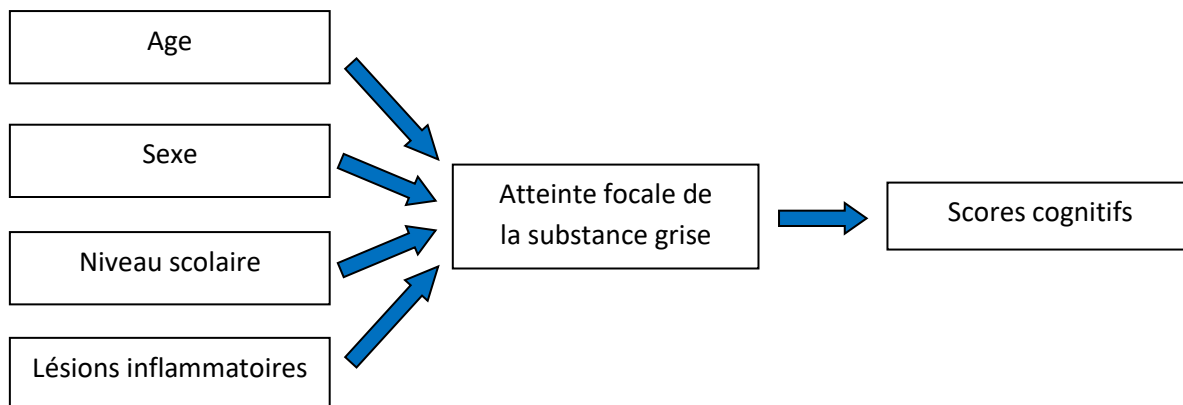


Figure 13 : Hypothèse sur l'origine de certains troubles cognitifs dans la SEP.

Le type d'atteinte de la substance grise expliquant les troubles cognitifs n'est pas complètement déterminé. Il semble peu probable que les déficits cognitifs soient expliqués uniquement par une atrophie de certaines régions corticales. En effet, les associations retrouvées restent modérées, et plusieurs études ont montré l'importance du mécanisme de déconnexion entre deux aires corticales distantes (11). Cette déconnexion peut être liée à des lésions très démyélinisantes de la substance blanche, ou à des lésions axonales d'interneurones, entraînant un retentissement structurel moindre sur les aires corticales déconnectées.

Nous avons également retrouvé des associations significatives entre les paramètres rétinien et les différents scores de la BICAMS après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, niveau scolaire). On retrouvait alors des associations significatives entre l'épaisseur de deux couches rétinien (pRNFL globale, mGCIPL) et le SDMT et le BVMT-R sur l'ensemble de la population. Ces

associations étaient retrouvées chez les yeux sans névrite optique, mais pas sur ceux avec une névrite optique, ce qui était déjà décrit dans la littérature (25–32). Aucune association n'était retrouvée pour le CVLT-II. Lorsque l'on s'intéressait aux yeux n'ayant pas d'antécédent de névrite optique, ces associations étaient retrouvées en cas de lésion asymptomatique du nerf optique, mais pas en l'absence de lésion.

Nous avons également retrouvé une association significative entre deux couches rétiniennes (pRNFL globale et mGCIPL) et les volumes bruts de tous les compartiments cérébraux (cérébral total, substance blanche, substance grise, cortical, substance grise profonde) mais pas avec le volume des hypersignaux FLAIR. Ces associations étaient retrouvées dans les mêmes populations que les associations entre paramètres rétiniens et troubles cognitifs (tous les yeux, yeux sans névrite optique, yeux avec une lésion asymptomatique du nerf optique). On peut donc faire l'hypothèse que les associations entre paramètres rétiniens et volumes cérébraux expliquent l'association entre paramètres rétiniens et tests cognitifs, les volumes cérébraux bruts jouant le rôle de facteur de confusion (Figure 14). Cette idée est renforcée par le fait que dans une analyse *post-hoc*, un ajustement supplémentaire sur les volumes cérébraux faisait disparaître les liens entre les paramètres rétiniens et les troubles cognitifs (données non montrées).

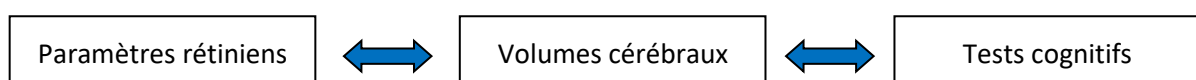


Figure 14 : Hypothèse sur les liens entre paramètres rétiniens, volumes cérébraux et tests cognitifs.

Que ce soit dans notre travail ou dans la littérature, des associations entre les paramètres rétinien et des paramètres extra-visuels (volumes cérébraux, troubles cognitifs) sont retrouvées en l'absence de névrite optique, mais pas en cas d'antécédent de névrite optique. Pour expliquer ces associations, Zimmermann *et al.* ont avancé qu'en l'absence de névrite optique, la perte des neurones du nerf optique refléterait l'atteinte axonale dégénérative cérébrale. La présence d'une névrite optique interférerait et perturberait cette relation, en ajoutant une perte axonale liée à la lésion du nerf optique (37). A notre connaissance, aucune étude des liens entre paramètres OCT et paramètres extra-visuels ne s'est intéressée aux lésions asymptomatiques du nerf optique. Si l'explication de Zimmermann *et al.* était valable, les lésions asymptomatiques du nerf optique devraient également interférer avec cette relation puisqu'elles entraînent également une perte axonale rétinienne (38) ; l'association entre paramètres OCT et paramètres extra-visuels devrait donc surtout exister sur les nerfs optiques sans lésion. Or nos résultats montrent une relation inverse : les paramètres OCT sont associés aux paramètres extra-visuels (volumes cérébraux, tests cognitifs) sur les nerfs optiques avec une lésion asymptomatique, mais pas sur ceux sans lésion.

Ce résultat suggère que le lien entre paramètres OCT et paramètres extra-visuels (volumes cérébraux, troubles cognitifs) est expliqué par un facteur associé aux hypersignaux asymptomatiques du nerf optique, jouant le rôle de facteur de confusion. Ce facteur pourrait être la longueur des lésions asymptomatiques du nerf optique : on pourrait faire l'hypothèse que les troubles cognitifs et l'atrophie cérébrale sont associés à des lésions silencieuses plus longues, entraînant elles-mêmes plus d'atrophie de la rétine (38). Cependant les associations n'étaient pas modifiées par

un ajustement sur la longueur des hypersignaux du nerf optique, rendant cette hypothèse peu probable. Si ce n'est pas la taille de l'hypersignal du nerf optique qui explique cette relation, il pourrait s'agir d'une différence de nature. On pourrait par exemple imaginer qu'à taille égale, les lésions inflammatoires asymptomatiques de certains patients entraînent plus de dégénérescence axonale que celles d'autres patients, à causes de différences d' « intensité ». Cette idée est cohérente avec des études anatomopathologiques ayant montré une hétérogénéité des lésions inflammatoires dans la SEP (67). Les lésions symptomatiques seraient les plus intenses, mais seraient toutes associées à une atteinte axonale quasi-complète, créant peu de différences dans ce groupe (Figure 15). Sous cette hypothèse, l'OCT rétinienne pourrait mesurer précisément le retentissement axonal des lésions inflammatoires, qui peut être différent selon les patients, et apporter des données complémentaires à celles de l'IRM cérébrale, justifiant une approche multimodale de l'imagerie.

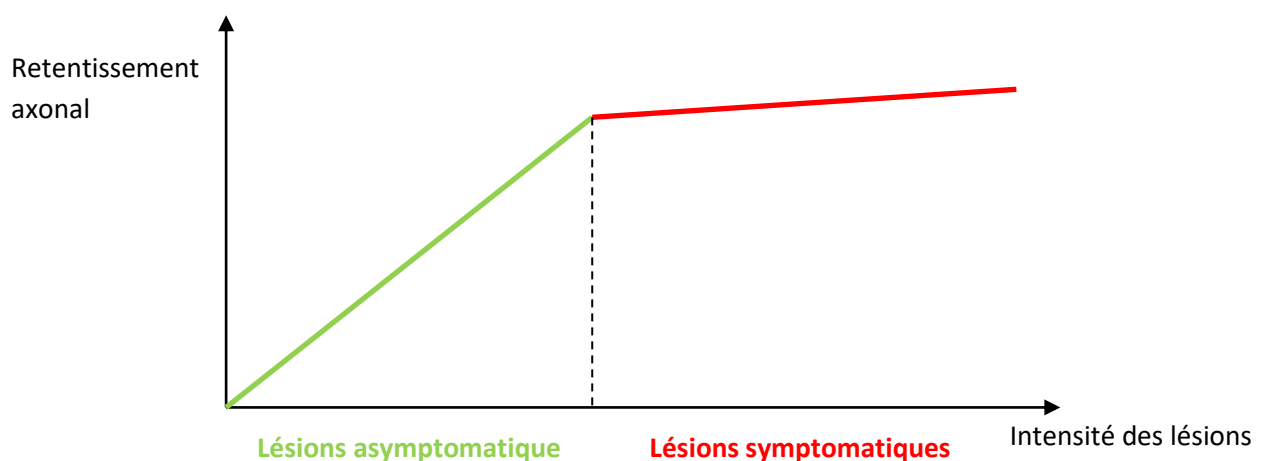


Figure 15: Hypothèse sur le lien entre l'intensité des lésions et leur retentissement axonal.

Un autre point intéressant est qu'il n'existait quasiment aucune association entre les volumes cérébraux normalisés et les paramètres rétinien, à l'inverse des volumes bruts. La pRNFL globale et la mGCIPL reflètent donc bien les volumes des compartiments cérébraux bruts mais pas les volumes normalisés. Les paramètres rétinien pourraient dépendre de paramètres anthropométriques, comme la taille du sujet, son volume intracrânien, son volume oculaire... Cette considération pose la question de rechercher un facteur de normalisation des paramètres OCT, qui pourraient en faire des biomarqueurs plus puissants. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à un tel facteur de normalisation.

Notre travail comporte plusieurs limites. D'abord nous avons utilisé à une population de SEP rémittente-récurrente ayant été relativement sévère, donc nos résultats ne s'appliquent ni aux SEP dites « bénignes » ou débutantes, ni aux formes progressives. Il serait intéressant de réaliser la même étude chez des sujets avec un syndrome cliniquement isolé ou avec une SEP progressive primaire, ce qui pourrait améliorer les connaissances sur les différences cognitives entre les formes de SEP. Ensuite, le choix de la BICAMS pour l'évaluation cognitive est discutable, car elle a été conçue comme un outil de dépistage et de suivi plutôt que d'évaluation et n'a actuellement pas de normes. Cependant la BICAMS va probablement être de plus en plus utilisée en pratique clinique dans les années à venir, donc avoir des corrélats avec différents paramètres structurels pourrait être utile. Par ailleurs, notre évaluation structurelle ne captait pas tous les processus pathologiques dans la SEP. Nous n'avons mesuré que le volume des hypersignaux FLAIR de la substance blanche, alors qu'il existe une association entre les troubles cognitifs et l'atteinte de la substance blanche d'apparence normale que l'on peut mesurer à l'aide du ratio de

transfert d'aimantation (MTR (19)) ou de l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI (68)). Il existe également une association entre les troubles cognitifs et lésions inflammatoires corticales visibles sous formes d'hypersignaux en séquence 3D-DIR (23). Etant donné que des séquences DTI et 3D-DIR ont été acquises dans la cohorte VWIMS, nous pourrions continuer ce travail en incluant les lésions de la substance blanche d'apparence normale et les lésions corticales dans nos analyses afin d'étudier le maximum de paramètres structurels. De plus, nous n'avons utilisé que des données structurelles, alors qu'il existe une réorganisation fonctionnelle corticale dès le début de la maladie, qui permet de compenser en partie le retentissement des lésions structurelles (69). L'étude des modifications fonctionnelles est donc complémentaire à celle des modifications structurelles. Des données d'IRM fonctionnelle au repos (*resting state*) ont été acquises dans la cohorte VWIMS, nous pourrions donc également les utiliser dans des analyses futures. Les données de DTI et d'IRM fonctionnelle pourront également être utilisées pour étudier la connexion anatomique et fonctionnelle de repos, et donc le mécanisme de déconnexion. En outre, il est possible que certaines lésions du nerf optique ne soient pas visibles sur la séquence 3D-DIR, ou que certains hypersignaux ne correspondent pas à des lésions inflammatoires mais à des lésions d'une autre nature ou à des artefacts. Enfin sur le plan statistique, la plupart de nos analyses n'ont pas été ajustées pour les comparaisons multiples, ce qui pourrait créer de fausses associations. Les associations retrouvées ne permettent pas d'établir une causalité, mais juste d'évoquer des hypothèses.

Conclusion

Notre travail montre la pertinence des paramètres structurels cérébraux et rétiens comme biomarqueurs de l'atteinte cognitive dans la SEP. En étudiant les relations entre l'imagerie cérébrale, l'imagerie de la rétine et l'atteinte cognitive dans la SEP, nous avons pu générer des hypothèses sur les raisons des liens les unissant. Les associations retrouvées devront être confirmées par d'autres études transversales. Des études longitudinales pourraient également permettre d'étudier l'aspect dynamique de l'installation des troubles cognitifs, en fonction de l'évolution des lésions structurelles. L'IRM cérébrale et l'OCT de la rétine pourraient un jour être utilisées pour l'évaluation des troubles cognitifs en pratique clinique.

Références

1. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *J Neurol.* juin 2017;264(6):1185-92.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
3. Charcot J-M. *Leçons sur les maladies du système nerveux: Faites à la Salpêtrière.* Cambridge University Press; 2011. 445 p.
4. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* déc 2008;7(12):1139-51.
5. Benedict RHB, Cookfair D, Gavett R, Gunther M, Munschauer F, Garg N, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc JINS.* juill 2006;12(4):549-58.
6. Benedict RHB, Cox D, Thompson LL, Foley F, Weinstock-Guttman B, Munschauer F. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* déc 2004;10(6):675-8.
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52.
8. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner I-K, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* mars 2015;14(3):302-17.
9. Kincses ZT, Ropele S, Jenkinson M, Khalil M, Petrovic K, Loitfelder M, et al. Lesion probability mapping to explain clinical deficits and cognitive performance in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2011;17(6):681-9.
10. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Cognitive impairment at the onset of multiple sclerosis: relationship to lesion location. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2011;17(6):755-8.
11. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* janv 2009;132(Pt 1):239-49.
12. Riccitelli GC, Pagani E, Rodegher M, Colombo B, Preziosa P, Falini A, et al. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 1 nov 2017;1352458517743091.

13. Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2016;22(10):1327-36.
14. Debernard L, Melzer TR, Alla S, Eagle J, Van Stockum S, Graham C, et al. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychiatry Res.* 30 déc 2015;234(3):352-61.
15. Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, Bergsland N, Heininen-Brown M, Dwyer MG, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. *J Neurol.* janv 2012;259(1):139-46.
16. Benedict RHB, Zivadinov R, Carone DA, Weinstock-Guttman B, Gaines J, Maggiore C, et al. Regional lobar atrophy predicts memory impairment in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* août 2005;26(7):1824-31.
17. Hulst HE, Schoonheim MM, Van Geest Q, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Geurts JJG. Memory impairment in multiple sclerosis: Relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* nov 2015;21(13):1705-12.
18. Tillema JM, Hulst HE, Rocca MA, Vrenken H, Steenwijk MD, Damjanovic D, et al. Regional cortical thinning in multiple sclerosis and its relation with cognitive impairment: A multicenter study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2016;22(7):901-9.
19. Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2005;76(4):519-26.
20. Penny SA, Summers MM, Swanton JK, Cipolotti L, Miller DH, Ron MA. Changing associations between cognitive impairment and imaging in multiple sclerosis as the disease progresses. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(2):134-40.
21. Llufríu S, Martínez-Heras E, Fortea J, Blanco Y, Berenguer J, Gabilondo I, et al. Cognitive functions in multiple sclerosis: impact of gray matter integrity. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2014;20(4):424-32.
22. Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* sept 2006;63(9):1301-6.
23. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* sept 2009;66(9):1144-50.
24. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V, et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology.* 12 nov 2013;81(20):1759-67.

25. Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, García-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. août 2008;14(7):906-12.
26. Sedighi B, Shafa MA, Abna Z, Ghaseminejad AK, Farahat R, Nakhaee N, et al. Association of Cognitive deficits with Optical Coherence Tomography changes in Multiple Sclerosis Patients. *J Mult Scler* [Internet]. 26 sept 2014 [cité 1 janv 2018];1(2). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/cognitive-deficits-with-optical-coherence-tomography-changes-in-multiple-sclerosis-patients-jmso-117.php?aid=31492>
27. Ashtari F, Emami P, Akbari M. Association between retinal nerve fiber layer thickness and magnetic resonance imaging findings and intelligence in patients with multiple sclerosis. *Adv Biomed Res*. 2015;4:223.
28. Stellmann J-P, Cetin H, Young KL, Hodecker S, Pöttgen J, Bittersohl D, et al. Pattern of gray matter volumes related to retinal thickness and its association with cognitive function in relapsing-remitting MS. *Brain Behav*. 2017;7(2):e00614.
29. El Ayoubi NK, Ghassan S, Said M, Allam J, Darwish H, Khoury SJ. Retinal measures correlate with cognitive and physical disability in early multiple sclerosis. *J Neurol*. nov 2016;263(11):2287-95.
30. Bsteh G, Hegen H, Teuchner B, Amprosi M, Berek K, Ladstätter F, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer as measured by optical coherence tomography is a prognostic biomarker not only for physical but also for cognitive disability progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 1 oct 2017;1352458517740216.
31. Coric D, Balk LJ, Verrijp M, Eijlers A, Schoonheim MM, Killestein J, et al. Cognitive impairment in patients with multiple sclerosis is associated with atrophy of the inner retinal layers. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 1 févr 2017;1352458517694090.
32. Birkeldh U, Manouchehrinia A, Hietala MA, Hillert J, Olsson T, Piehl F, et al. The Temporal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Is the Most Important Optical Coherence Tomography Estimate in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* [Internet]. 13 déc 2017 [cité 13 août 2018];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733353/>
33. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. oct 2017;16(10):797-812.
34. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol*. nov 2015;78(5):801-13.

35. Frau J, Fenu G, Signori A, Coghe G, Loreface L, Barracciu MA, et al. A cross-sectional and longitudinal study evaluating brain volumes, RNFL, and cognitive functions in MS patients and healthy controls. *BMC Neurol.* 11 mai 2018;18(1):67.
36. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* mai 2016;15(6):574-84.
37. Zimmermann H, Freing A, Kaufhold F, Gaede G, Bohn E, Bock M, et al. Optic neuritis interferes with optical coherence tomography and magnetic resonance imaging correlations. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2013;19(4):443-50.
38. Davion J-B, Lopes R, Zéphir H, Hadhoum N, Lannoy J, Vermersch P, et al. Poster : Silent retinal atrophy in multiple sclerosis is mainly due to silent optic nerve lesions [Internet]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2017/ACTRIMS-ECTRIMS2017/200251/olivier.outteryck.silent.retinal.atrophy.in.multiple.sclerosis.is.mainly.due.html>
39. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* févr 2011;69(2):292-302.
40. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
41. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):899-910.
42. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med.* 23 mars 2006;354(12):1273-80.
43. Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2012;18(6):891-8.
44. Benedict R. Brief visuospatial memory test - revised: Professional manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc; 1997.
45. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage.* 1 juill 2006;31(3):1116-28.
46. Hodel J, Outteryck O, Bocher A-L, Zéphir H, Lambert O, Benadjaoud MA, et al. Comparison of 3D double inversion recovery and 2D STIR FLAIR MR

sequences for the imaging of optic neuritis: pilot study. *Eur Radiol.* déc 2014;24(12):3069-75.

47. Hadhoum N, Hodel J, Defoort-Dhellemmes S, Duhamel A, Drumez E, Zéphir H, et al. Length of optic nerve double inversion recovery hypersignal is associated with retinal axonal loss. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. avr* 2016;22(5):649-58.
48. Cettomai D, Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Salter A, Frohman TC, Conger A, et al. Reproducibility of optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* sept 2008;65(9):1218-22.
49. Syc SB, Warner CV, Hiremath GS, Farrell SK, Ratchford JN, Conger A, et al. Reproducibility of high-resolution optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juill 2010;16(7):829-39.
50. Oberwahrenbrock T, Traber GL, Lukas S, Gabilondo I, Nolan R, Songster C, et al. Multicenter reliability of semiautomatic retinal layer segmentation using OCT. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 13 mars 2018 [cité 10 août 2018];5(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852947/>
51. Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* sept 2010;9(9):921-32.
52. Hagler DJ, Saygin AP, Sereno MI. Smoothing and cluster thresholding for cortical surface-based group analysis of fMRI data. *NeuroImage.* déc 2006;33(4):1093-103.
53. Thambisetty M, Wan J, Carass A, An Y, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *NeuroImage.* 1 oct 2010;52(4):1215-23.
54. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, et al. Sex Differences in Cortical Thickness Mapped in 176 Healthy Individuals between 7 and 87 Years of Age. *Cereb Cortex N Y N 1991.* juill 2007;17(7):1550-60.
55. Kim JP, Seo SW, Shin HY, Ye BS, Yang J-J, Kim C, et al. Effects of education on aging-related cortical thinning among cognitively normal individuals. *Neurology.* 1 sept 2015;85(9):806-12.
56. du Boisgueheneuc F, Levy R, Volle E, Seassau M, Duffau H, Kinkingnehun S, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain J Neurol.* déc 2006;129(Pt 12):3315-28.
57. Szczepanski SM, Konen CS, Kastner S. Mechanisms of spatial attention control in frontal and parietal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 6 janv 2010;30(1):148-60.
58. Chein JM, Fissell K, Jacobs S, Fiez JA. Functional heterogeneity within Broca's area during verbal working memory. *Physiol Behav.* déc 2002;77(4-5):635-9.

59. Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci.* oct 2003;4(10):829-39.
60. Dronkers NF, Wilkins DP, Van Valin RD, Redfern BB, Jaeger JJ. Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension. *Cognition.* juin 2004;92(1-2):145-77.
61. Abrams DA, Nicol T, Zecker S, Kraus N. Right-hemisphere auditory cortex is dominant for coding syllable patterns in speech. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 9 avr 2008;28(15):3958-65.
62. Steenwijk MD, Daams M, Pouwels PJW, J Balk L, Tewarie PK, Geurts JJG, et al. Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-standing multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* mai 2015;36(5):1796-807.
63. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, Kostic J, Copetti M, Stosic-Opincal T, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 27 mars 2012;78(13):969-75.
64. Bisecco A, Rocca MA, Pagani E, Mancini L, Enzinger C, Gallo A, et al. Connectivity-based parcellation of the thalamus in multiple sclerosis and its implications for cognitive impairment: A multicenter study. *Hum Brain Mapp.* juill 2015;36(7):2809-25.
65. Klaver R, De Vries HE, Schenk GJ, Geurts JJG. Grey matter damage in multiple sclerosis: a pathology perspective. *Prion.* févr 2013;7(1):66-75.
66. Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, Geurts JJG, Reynolds R, Martin R. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci.* mars 2015;16(3):147-58.
67. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol.* juin 2000;47(6):707-17.
68. Audoin B, Guye M, Reuter F, Au Duong M-V, Confort-Gouny S, Malikova I, et al. Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: a quantitative DTI tractography study. *NeuroImage.* 15 juill 2007;36(4):1324-30.
69. Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva J-P, Confort-Gouny S, Malikova I, Ali-Chérif A, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp.* oct 2003;20(2):51-8.

AUTEUR : Nom : DAVION

Prénom : Jean-Baptiste

Date de Soutenance : Mercredi 3 octobre 2018 à 18 heures

Titre de la Thèse : Liens entre les paramètres structurels cérébraux et rétiniens et les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Neurologie

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : Sclérose en plaques, cognition, BICAMS, IRM, OCT

Résumé :

INTRODUCTION : Les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques (SEP) sont fréquents, invalidants et difficiles à évaluer. Leur physiopathologie est mal connue. Disposer de biomarqueurs permettrait de faciliter leur suivi et d'éclaircir les mécanismes sous-jacents. Nous avons étudié les liens entre les troubles cognitifs dans la SEP, les paramètres structurels cérébraux en imagerie par résonance magnétique (IRM), et les paramètres rétiniens en tomographie par cohérence optique (OCT).

METHODE : Nous avons mené une étude transversale monocentrique au centre hospitalier universitaire de Lille, incluant des patients avec une SEP rémittente-récurrente sous natalizumab, à distance de tout évènement inflammatoire clinique ou IRM. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale et du nerf optique, d'une OCT rétinienne, et d'une évaluation cognitive par la BICAMS. La BICAMS comprend 3 scores cognitifs : le SDMT évaluant la vitesse de traitement de l'information, le BVMT-R évaluant mémoire visuo-spatiale, et le CVLT-II évaluant la mémoire verbale.

RESULTATS : Les paramètres IRM les mieux corrélés aux scores cognitifs étaient le volume cérébral et le volume cortical. Après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau scolaire, c'était le volume des hypersignaux FLAIR normalisé qui devenait le mieux corrélé à tous les tests cognitifs. On retrouvait une association significative entre les scores cognitifs et l'épaisseur corticale de certaines régions impliquées dans les fonctions testées : le BVMT-R avec le gyrus frontal supérieur gauche, le CVLT-II avec l'aire de Broca gauche et le gyrus temporal supérieur droit. Les paramètres OCT étaient associés au SDMT et au BVMT-R, ainsi qu'aux volumes des différents compartiments cérébraux. Ces associations étaient retrouvées sur les yeux avec une lésion asymptomatique du nerf optique, mais pas sur ceux sans lésion.

CONCLUSION : Les paramètres IRM les mieux corrélés aux scores cognitifs dans la SEP rémittente récurrente dépendent des facteurs d'ajustement. Certaines régions corticales sont très associées à certains troubles cognitifs. Les associations entre OCT et paramètres extra-visuels (scores cognitifs, volumes cérébraux) dépendent des lésions asymptomatiques du nerf optique. L'OCT en l'absence de névrite optique pourrait évaluer le retentissement des lésions asymptomatiques plutôt qu'un phénomène dégénératif diffus. L'OCT et l'IRM pourraient être des biomarqueurs complémentaires de l'atteinte cognitive dans la SEP.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH

Asseseurs :

Madame le Professeur Florence PASQUIER

Monsieur le Professeur Xavier LECLERC

Madame Caroline JOUGLEUX

Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK