



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation du lien entre l'étendue de la lésion démyélinisante aiguë  
du nerf optique et la perte neuro-axonale rétinienne à un an**

Présentée et soutenue publiquement le 17 Juin 2020 à 16 heures  
au Pôle Formation  
**par Mickaël DENIS**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Xavier LECLERC**

**Madame la Professeure Hélène ZEPHIR**

**Monsieur le Docteur Vasily SMIRNOV**

**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.**



## Liste des abréviations

CIS : Syndrome cliniquement isolé

DIR : Double inversion récupération

FO : Fond d'œil

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

GCL : « Ganglion Cell Layer » pour couche des cellules ganglionnaires

INL : « Inner Nuclear layer » pour couche nucléaire interne

IPL : « Inner Plexiform Layer » pour couche plexiforme interne

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCS : Liquide cérébro-spinal

MBP : Myelin Basic Protein

MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

NMO : Neuromyélie optique

NOI : Névrite optique idiopathique

NORB : Névrite optique rétro-bulbaire

OCT : Tomographie à cohérence optique

ONL : « Outer Nuclear Layer » pour couche nucléaire externe

OPL : « Outer Plexiform Layer » pour couche plexiforme externe

RNFL : « Retinal Nerve Fiber Layer » pour couche des fibres nerveuses de la rétine

pRNFL : « peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer » pour couche des fibres nerveuses de la rétine péripapillaire.

SEP : Sclérose en plaques

SNC : Système nerveux central

STIR : Short Tau Inversion Recovery

TI : Temps d'inversion

# Table des matières

<b>RESUME.....</b>	<b>7</b>
<b>I.INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>1. LE NERF OPTIQUE ET LES METHODES D'EXPLORATION.....</b>	<b>10</b>
1.1. Anatomie des voies optiques.....	10
1.2. Anatomie et histologie de la rétine.....	15
1.3. IRM conventionnelle du nerf optique.....	18
1.4. Séquence DIR.....	21
1.4.1. Principe de l'inversion-récupération.....	21
1.4.2. Description de la séquence DIR.....	23
1.5. OCT et nerf optique.....	24
<b>2. LA NEVRITE OPTIQUE RETRO-BULBAIRE.....</b>	<b>28</b>
2.1. Généralités.....	28
2.1.1. Définition.....	28
2.1.2. Épidémiologie.....	28
2.1.3. Physiopathologie.....	29
2.1.4. Symptomatologie.....	29
2.1.5. Examen clinique.....	30
2.1.6. Données paracliniques.....	30
2.1.7. Approche thérapeutique.....	31
2.2. Étiologies.....	32
2.2.1. Sclérose en plaques et syndrome cliniquement isolé.....	32
2.2.2. Autres maladies inflammatoires du Système Nerveux Central.....	33
2.2.3. Étiologies diverses.....	34
<b>3. DONNEES DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>35</b>
<b>4. OBJECTIFS.....</b>	<b>38</b>
<b>II.MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>40</b>
<b>1. SCHEMA DE L'ETUDE.....</b>	<b>40</b>
<b>2. POPULATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>40</b>
2.1. Critères d'inclusion.....	41
2.2. Critères de non inclusion.....	41

2.3. Remarques.....	42
<b>3. CRITERES D'EVALUATION.....</b>	<b>42</b>
3.1. Critère de jugement principal.....	42
3.2. Critères de jugement secondaires.....	42
<b>4. RECUEIL DES DONNEES.....</b>	<b>44</b>
4.1. Mesure de l'acuité visuelle.....	44
4.2. Réalisation des IRM.....	45
4.3. Lecture des IRM.....	46
4.4. Réalisation des OCT.....	52
4.5. Analyses statistiques.....	54
<b>III.RESULTATS.....</b>	<b>56</b>
1. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la population.....	56
2. Données recueillies.....	57
3. Objectif principal.....	64
4. Objectifs secondaires.....	64
<b>IV.DISCUSSION.....</b>	<b>69</b>
<b>V.CONCLUSION.....</b>	<b>76</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>77</b>

# Résumé

## **Introduction :**

Une névrite optique est un épisode aigu inflammatoire et démyélinisant du nerf optique. Elle est source de handicap visuel aigu et chronique, et représente une manifestation clinique fréquente des pathologies inflammatoires du système nerveux central, véritable enjeu de santé publique.

Actuellement, nous ne disposons pas de marqueur pronostique fiable capable de prédire la survenue d'un handicap visuel résiduel à distance d'un tel épisode. L'objectif de notre travail est d'évaluer le lien entre l'intensité du processus inflammatoire démyélinisant du nerf optique mesurée par la longueur de l'hypersignal sur la séquence 3D-DIR à la phase aiguë et la perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois évaluée par le degré d'atrophie maculaire à 12 mois en OCT.

## **Matériel et Méthodes :**

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale de suivi clinique et paraclinique (OCT et IRM) d'une cohorte de patients ayant présenté une névrite optique. Chaque patient a bénéficié d'une IRM à l'inclusion (M0) permettant la recherche et la mesure d'un hypersignal du nerf optique sur la séquence 3D-DIR ainsi qu'une IRM de réévaluation à M12.

Une OCT a également été réalisée pour chacun d'entre eux à M0, M3 et M12, permettant notamment la mesure d'épaisseurs et de volumes des différentes couches de la rétine.

## **Résultats :**

Nous avons inclus 51 patients (sex ratio F/H de 1,83) répartis en 23 patients CIS, 20 patients SEP, 2 patients NMOSD et 6 patients NOI (Névrite Optique Idiopathique). La longueur moyenne totale des hypersignaux des nerfs optiques sur la séquence DIR était de 7,59 mm [0-30] à M0 et de 9,41 mm [0-35,4] à M12. Le volume moyen de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne (mGCIPL) était de 1,91 mm<sup>3</sup> à M0 [1,5-2,26] et de 1,79 mm<sup>3</sup> [1,3-2,27] à M12.

Une association statistiquement significative a été mise en évidence ( $p = 0,003$ ) entre l'étendue de la lésion du nerf optique à M0 sur la séquence DIR et la survenue d'une perte neuro-axonale rétinienne à M12. Quand la longueur de la lésion sur la séquence DIR du nerf optique à M0 augmentait, la perte neuro-axonale à M12 augmentait (différence des mGCIPL M0-M12) et l'acuité visuelle diminuait.

## **Conclusion :**

Il existe une association significative entre l'importance de la longueur de l'hypersignal du nerf optique sur la séquence DIR à la phase aiguë d'une névrite optique et l'importance de la perte neuro-axonale et du handicap visuel à distance de la névrite optique. La séquence DIR s'avère donc particulièrement utile dans l'évaluation initiale des patients présentant une névrite optique, permettant de mieux prédire l'importance du handicap visuel résiduel à distance.

# I. INTRODUCTION

La névrite optique rétro-bulbaire (NORB) représente un mode d'entrée fréquent dans certaines maladies inflammatoires du système nerveux central, notamment la sclérose en plaques, véritable enjeu de santé publique.

Il s'agit d'un épisode inflammatoire et démyélinisant du nerf optique, potentiellement source de handicap visuel important.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun marqueur pronostique fiable capable de prédire l'importance du handicap visuel résiduel à distance d'un tel épisode, qui permettrait de mieux stratifier la prise en charge thérapeutique initiale de ces patients.

Le développement des séquences en IRM permet actuellement une étude morphologique précise du nerf optique et la recherche d'anomalies de signal traduisant une lésion inflammatoire.

L'une d'elle, la séquence en Double Inversion-Récupération (DIR), introduite en 1994 par T.W. Redpath et F.W. Smith (1), a déjà fait la preuve de son efficacité dans la détection des lésions corticales (Calabrese et al (2) en 2008 ont utilisé la séquence DIR pour le suivi évolutif des lésions corticales chez des patients atteints de sclérose en plaques ; Geurts et al en 2005 (3), Umino et al en 2019 (4)), grâce à la suppression du signal de la substance blanche, de la graisse et du liquide cérébro-spinal (LCS). Elle apparaît donc également adaptée à l'étude du nerf optique grâce à la suppression du signal des structures orbitaires adjacentes au nerf optique, permettant une meilleure sensibilité dans la détection d'une anomalie de signal de celui-ci.



L'objectif de notre travail est d'évaluer le lien entre l'intensité du processus inflammatoire démyélinisant du nerf optique mesurée par la longueur de l'hypersignal du nerf optique sur la séquence 3D-DIR à la phase aiguë d'une NORB et la perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois évaluée par le degré d'atrophie maculaire étudié en OCT. Nous évaluerons également le lien avec le handicap visuel séquellaire.

# 1. LE NERF OPTIQUE ET LES METHODES D'EXPLORATION

## 1.1 Anatomie des voies optiques

Les voies optiques ont pour rôle la transmission des impressions lumineuses rétiniennes aux centres corticaux de la vision situés dans les lobes occipitaux et comprennent, d'avant en arrière :

- Le nerf optique (1)
- Le chiasma optique (2)
- Les bandelettes optiques (3)
- Les corps genouillés externes (4)
- Les radiations optiques (5)
- Le cortex visuel au sein des lobes occipitaux (6)

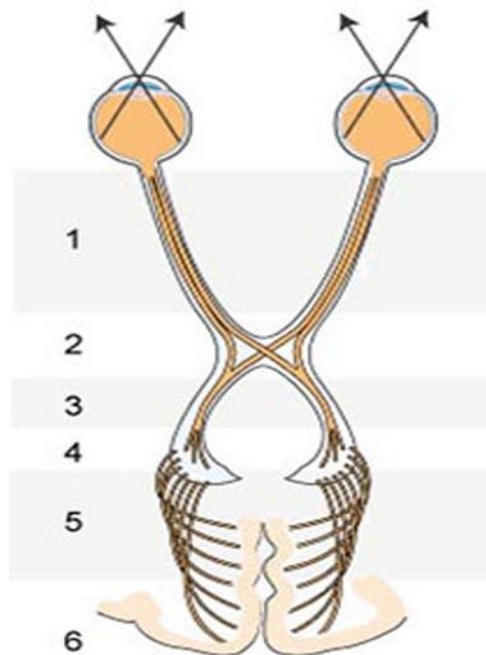


Figure 1 : Schéma des voies optiques  
(D'après le Collège National des Enseignants de Médecine Interne)

### Nerf Optique

Le nerf optique a une fonction sensorielle, véhiculant l'influx visuel.

Il correspond à la 2<sup>e</sup> paire des nerfs crâniens.

La tête du nerf optique est nommée papille et correspond au début du tronc du nerf optique.

La papille est divisée en 3 régions par la lame criblée de la sclère : pré-laminaire, laminaire et rétro-laminaire.

Le tronc s'étend sur environ 4 cm de long, tendu entre la rétine au pôle postérieur de l'œil où il débute par la papille, et le chiasma optique, et se divise en 4 segments :

- Intraoculaire ou intrascléral : segment court mesurant 1 mm de longueur, où le nerf optique quitte le globe oculaire via la lame criblée de la sclère. Cette portion est représentée par la portion rétro-laminaire de la papille.
- Intra-orbitaire : segment le plus long mesurant 20 à 30 mm, du globe oculaire jusqu'au canal optique. Il a la forme d'un « S » oblique en arrière, en dedans et vers le bas. Son diamètre est d'environ 3 à 4 mm. Il est entouré par la graisse orbitaire qui est délimitée par le cône musculo-aponévrotique. Ce dernier se constitue des 4 muscles droits (supérieur, inférieur, latéral, médial), des muscles obliques (grand et petit) et de l'aponévrose de Tenon. A ce niveau, il entre en rapport avec l'artère ophtalmique et ses branches collatérales (artère lacrymale, artère centrale de la rétine, artères ciliaires postérieures courtes et longues, artère sus-orbitaire), les veines ophtalmiques supérieure et inférieure, la veine centrale de la rétine, les veines vortiqueuses, le ganglion ciliaire, le nerf nasal et les nerfs oculomoteurs.
- Intra-canalair : segment au sein du canal optique, s'étendant sur 5 mm, avec un trajet oblique en arrière, médialement et vers le haut. Le canal optique a la forme d'un entonnoir dont le sommet est antérieur.

A ce niveau, le nerf optique est à l'étroit, adhère aux parois du canal et entre en rapport avec le sinus sphénoïdal, les cellules ethmoïdales, le lobe frontal.

- Intracrânienne ou pré-chiasmatique : segment d'environ 10 mm de long au sein de la citerne pré-chiasmatique, oblique en dedans et en arrière.

A ce niveau, le nerf est entouré uniquement par la pie-mère et présente des rapports avec plusieurs structures importantes parmi lesquelles l'artère carotide interne, la tente de l'hypophyse, le sinus caverneux, l'artère cérébrale antérieure.

Les deux nerfs optiques se terminent au-dessus de la région sellaire et se réunissent pour former le chiasma optique, au niveau de l'étage moyen de la base du crâne, au sein de l'espace sous-arachnoïdien.

Le nerf optique est entouré par une gaine, constituée de 3 feuilletts que sont la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère, elles-mêmes en continuité avec les méninges. En avant, la dure-mère est en continuité avec la sclère.

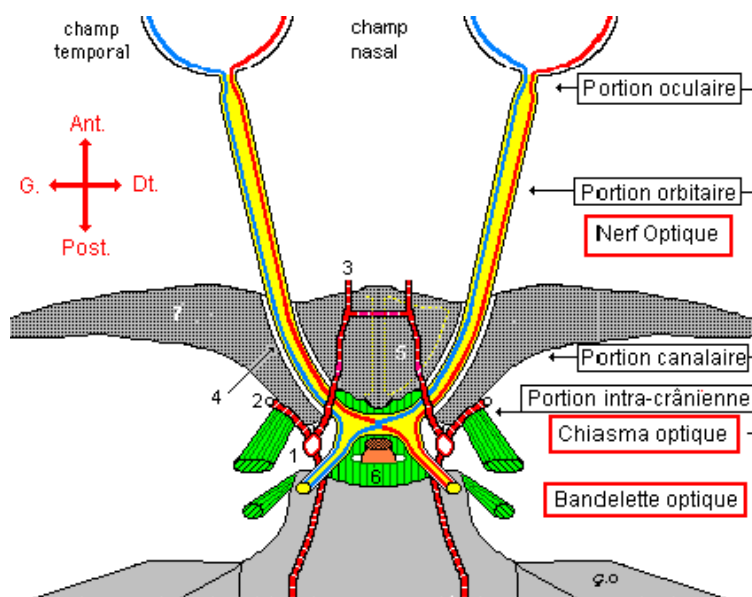


Figure 2 : Segmentation du nerf optique  
(D'après le site [anatomie-humaine.com](http://anatomie-humaine.com))

### Chiasma optique

Il est constitué de substance blanche et est formé par la réunion des deux nerfs optiques. Il est situé au niveau de l'étage moyen de la base du crâne et repose sur la partie antérieure de la selle turcique et le plan osseux du corps de l'os sphénoïde.

Ses dimensions sont d'environ 12 à 14 mm de largeur, 2 à 3 mm d'épaisseur et 5 à 6 mm de longueur.

Il correspond au site de la décussation des fibres nerveuses issues de la rétine des héli-champs nasaux, signifiant que les afférences rétiniennes nasales deviennent controlatérales alors que les afférences rétiniennes temporales restent homolatérales.

Ses principaux rapports sont constitués par le 3<sup>e</sup> ventricule, la tige pituitaire, le toit du sinus caverneux, l'émergence de l'artère carotide interne (ainsi que ses branches terminales constituant le polygone de Willis) et l'hypophyse.

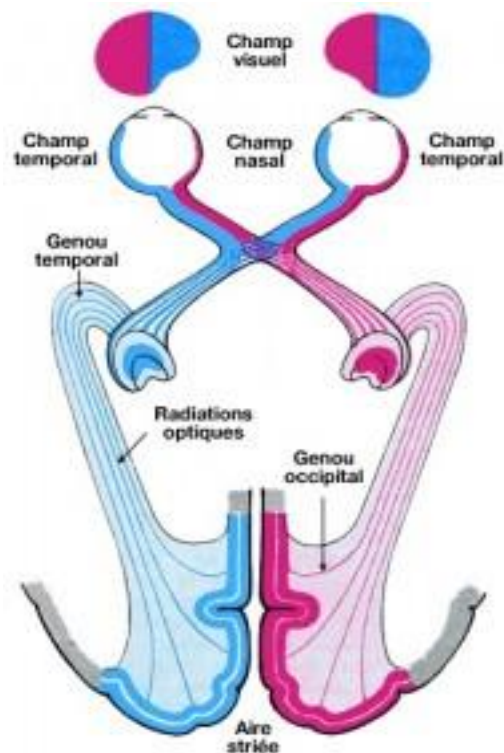


Figure 3 : Décussation des afférences rétiniennes au niveau du chiasma optique  
(D'après le site *ophthalmologie.pro*)

### Bandelettes optiques

Aussi appelées tractus optiques, elles correspondent à la terminaison des fibres issues des cellules ganglionnaires de la rétine.

Elles s'étendent sur environ 20 millimètres de la partie postérieure du chiasma optique en avant au corps genouillé externe en arrière.

Elles contournent latéralement les pédoncules cérébraux par leur trajet en arrière et en dehors.

### Corps genouillés externes ou latéraux

Ils correspondent à la zone de jonction entre le 1<sup>e</sup> et le 2<sup>e</sup> neurones des voies optiques.

Il s'agit de formations saillantes arrondies accolées au pulvinar du thalamus.

### Radiations optiques

Elles correspondent à une lame de substance blanche étendue des corps genouillés externes en avant au cortex visuel situé au sein des lobes occipitaux en arrière et sont formées par les axones des neurones dont le corps cellulaire est situé au sein de la substance grise des corps genouillés externes.

Elles sont divisées en 4 parties :

- Le pédicule optique est la partie initiale, oblique latéralement et vers le haut.
- Le genou où les fibres s'infléchissent en arrière
- La partie moyenne où les fibres ont un trajet antéro-postérieur
- La partie terminale où les fibres ont un trajet oblique de dehors en dedans et se terminent sur les lèvres supérieures et inférieures de la scissure calcarine du cortex visuel au sein des lobes occipitaux.

### Cortex visuel

Il est situé au sein des lobes occipitaux et correspond aux territoires de réception et d'intégration des phénomènes visuels.

Il est composé par :

- L'aire 17 de Brodmann appelée également cortex visuel primaire. Il s'agit de l'aire de projection des radiations optiques. Elle occupe le pôle occipital et la face interne du lobe occipital et est centrée par la scissure calcarine.
- L'aire 18 de Brodmann ou aire préstriée et l'aire 19 de Brodmann ou aire parastriée. Il s'agit des aires d'intégration et de réponses motrices. L'aire 19 entoure l'aire 18 en arc de cercle qui elle-même entoure en arc de cercle l'aire 17 sur une grande partie de son périmètre.

### **1.2 Anatomie et histologie de la rétine**

La rétine est un tissu neurosensoriel tapissant la surface interne du globe oculaire et correspond à la couche cellulaire la plus interne de l'œil, s'étendant de la papille à l'ora serrata.

Son rôle est de capter les rayons lumineux pour transmettre les informations visuelles au système nerveux central.

Elle est divisée en 4 quadrants, centrés par la macula, grâce aux méridiens horizontal et vertical.

On distingue deux zones :

- La rétine centrale dont le diamètre est d'environ 5 à 6 mm, au pôle postérieur du globe oculaire. Elle est constituée par la macula, zone elliptique de 1,5 mm de large sur 1 mm de hauteur, située en temporal par rapport au nerf optique. La macula est formée par la fovéa au centre et les régions para et péri-fovéales

en périphérie. La fovéola correspond à une dépression centrale de la fovéa et mesure environ 150  $\mu\text{m}$  de diamètre. Son centre est appelé « umbo » ou point de fixation.

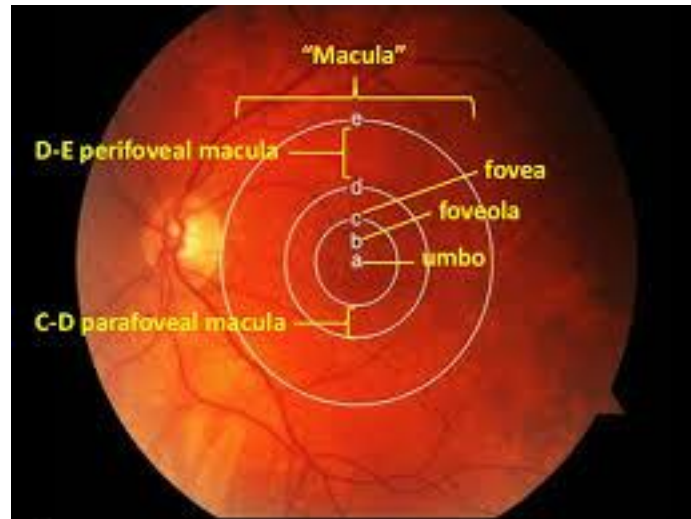


Figure 4 : Rétine centrale au fond d'œil  
(D'après *epiretinal membrane and vitreomacula traction*, Panit Cherdchu)

- La rétine périphérique divisée en 4 zones :
  - o La périphérie proche s'étendant sur 1,5 mm
  - o La périphérie moyenne s'étendant sur 3 mm
  - o La périphérie éloignée sur 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal
  - o L'ora serrata ou périphérie extrême s'étendant sur 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

L'épaisseur de la rétine varie selon les régions, passant de 130  $\mu\text{m}$  au niveau de la fovéola à 410  $\mu\text{m}$  au niveau du clivus. La rétine périphérique s'affine de la périphérie proche (environ 180  $\mu\text{m}$ ) à l'ora serrata (100  $\mu\text{m}$ ).

Histologiquement, elle est composée de deux feuillets :



- Un feuillet externe, correspondant à la rétine pigmentaire, formé par un épithélium de cellules pavimenteuses synthétisant de la mélanine et enveloppant par leur segment apical le segment externe des photorécepteurs.
- Un feuillet interne, ou rétine neurosensorielle, composé de neuf couches successives, de l'extérieur vers l'intérieur : la couche des photorécepteurs en cônes ou bâtonnets (PRL pour photoreceptors layer), la membrane limitante externe (ELM pour external limitans membrane), la couche nucléaire externe (ONL pour outer nuclear layer), la couche plexiforme externe (OPL pour outer plexiform layer), la couche nucléaire interne (INL pour inner nuclear layer), la couche plexiforme interne (IPL pour inner plexiform layer), la couche des cellules ganglionnaires (GCL pour ganglion cells layer), la couche des fibres optiques (RNFL pour retinal nerve fibers layer), la membrane limitante interne (IML pour inner limitans membrane).

La vision est permise par une chaîne neuronale, comportant 3 neurones dont les corps cellulaires sont situés dans l'épaisseur rétinienne, qui envoie l'information visuelle au cortex visuel :

- La cellule photoréceptrice à cône ou bâtonnet, récepteur sensible aux influx lumineux
- La cellule bipolaire, correspondant à un interneurone permettant la transmission de l'influx nerveux.
- La cellule ganglionnaire, deuxième neurotransmetteur, qui permet d'acheminer l'influx lumineux dans le corps genouillé externe.

Ces 3 cellules sont reliées par des synapses au niveau des couches plexiformes externe et interne.

D'autres cellules interviennent notamment les cellules d'association comme les cellules horizontales et les cellules amacrines ou les cellules gliales comme les cellules de Muller ou les astrocytes.

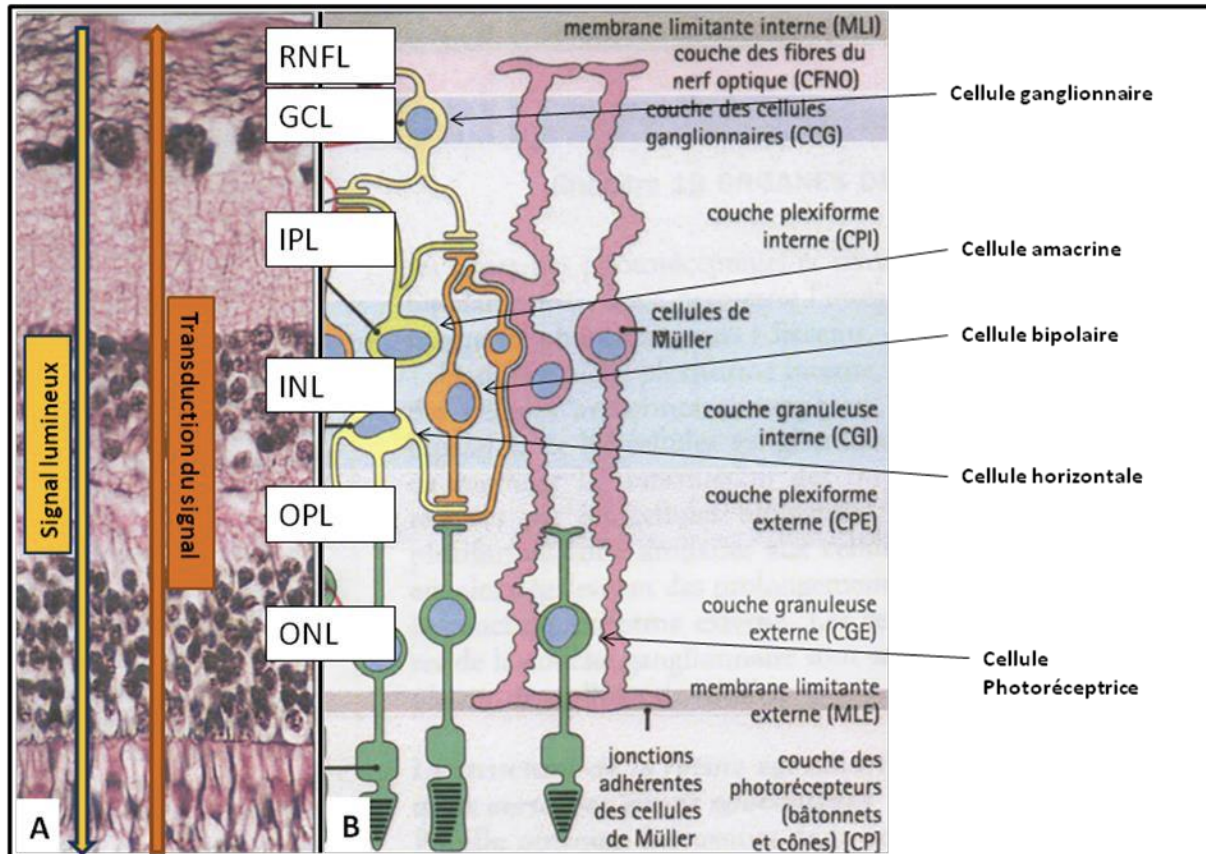


Figure 5 : Feuillet interne de la rétine et représentation de la chaîne neuronale de la vision  
(*Histologie humaine, 2006, Alan Stevens*)

### 1.3 IRM conventionnelle du nerf optique

L'IRM est l'examen de choix pour l'étude morphologique du nerf optique et permet de visualiser ses différents segments ainsi que le chiasma optique.

Un champ de 1,5 ou 3 Teslas est recommandé avec un gain en termes de rapport signal/bruit en faveur du champ 3 Teslas.

Les antennes utilisées sont des antennes multicanaux qui couvrent entièrement la tête et permettent une meilleure étude de l'apex orbitaire grâce à une meilleure

homogénéité du champ et un meilleur rapport signal/bruit à ce niveau, par rapport aux antennes de surface dédiées à l'étude de l'orbite uniquement.

Un guide de bon usage a été édité par la Société Française de Radiologie concernant le protocole standard devant être réalisé pour chaque IRM orbitaire :

- Une séquence coronale T1 avant injection
- Une séquence coronale T2 avec saturation du signal de la graisse et du LCR permettant une meilleure sensibilité dans la détection des anomalies de signal du nerf optique. Plusieurs études ont montré l'importance de la suppression du signal de la graisse pour l'étude des nerfs optiques en IRM. A. Gass et al (5) ont montré dans leur étude de 1996 que la séquence T2 FSE avec suppression du signal de la graisse améliorait la définition anatomique et augmentait la détection des lésions dans la névrite optique. G. Johnson et al (6) ont également fait part de l'utilité de cette technique de suppression du signal de la graisse en étudiant la séquence STIR pour l'étude des nerfs optiques. L'importance de la suppression combinée du signal de la graisse et du LCR pour explorer une névrite optique a été mise en évidence par Jackson et al en 1998 (7).
- Une séquence coronale T1 après injection de gadolinium.

L'évolution des séquences d'IRM a permis d'obtenir des coupes de plus en plus fines et donc d'augmenter la résolution spatiale.

La longueur de l'anomalie de signal est déterminée en multipliant l'épaisseur de coupe par le nombre de coupes consécutives sur lesquelles l'hypersignal est visible.

L'IRM étant un examen très sensible aux artefacts et notamment de mouvements, il est demandé au patient au cours de l'examen de rester éveillé et immobile, les yeux fermés. L'usage de maquillage contenant des pigments de fer peut également être responsable d'artefacts et est donc déconseillé.

D'autres artéfacts ne sont pas évitables mais peuvent être responsables d'une étude sous optimale du nerf optique, notamment la présence de matériel dentaire ou le développement important des cavités sinusiennes de la face.

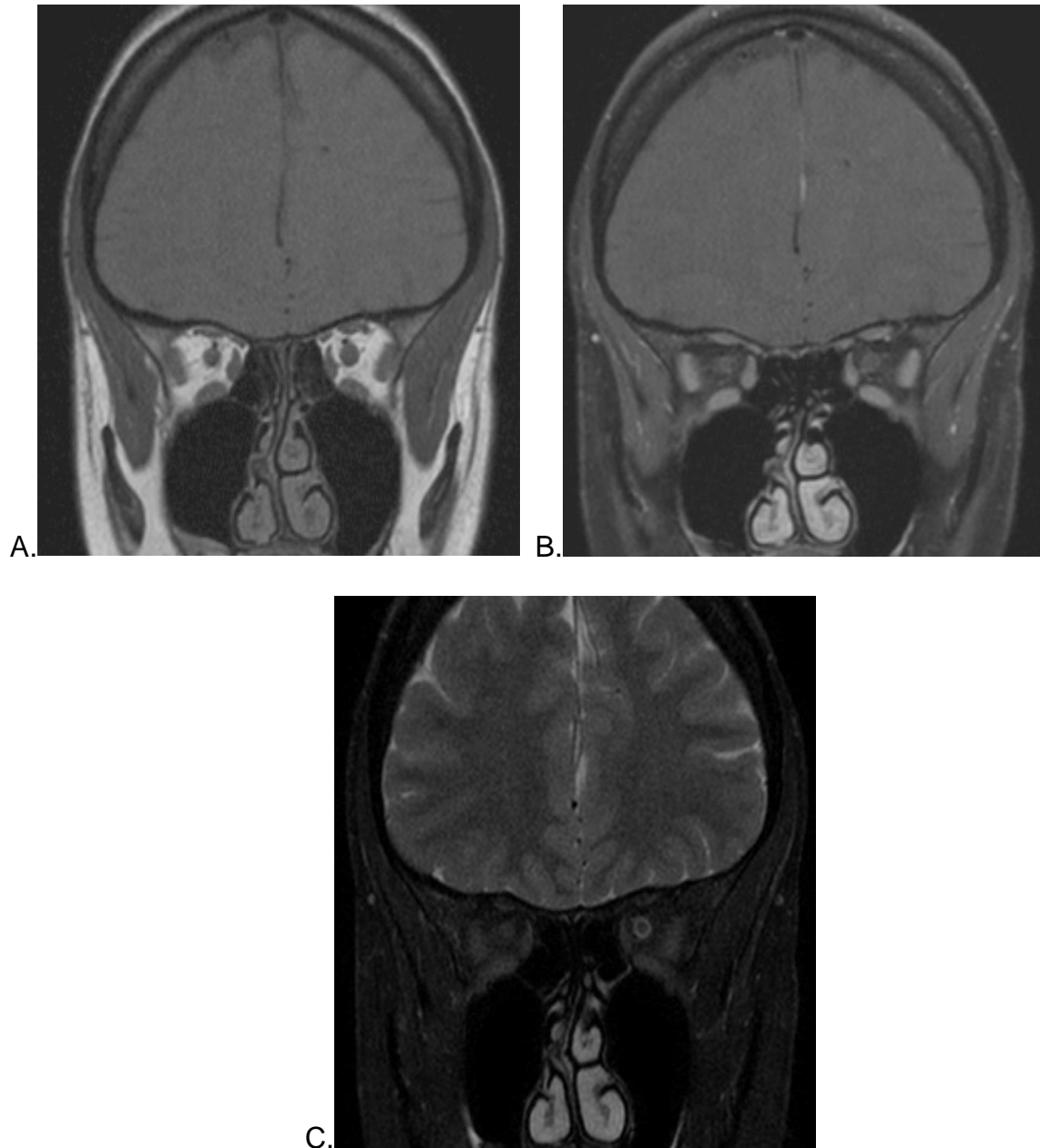


Figure 6 : IRM orbitaire conventionnelle. A) Séquence coronale T1 sans injection de gadolinium. B) Séquence coronale T1 après injection de gadolinium. C) Séquence coronale T2 avec saturation du signal de la graisse.

## 1.4 Séquence DIR

### 1.4.1 Principe de l'inversion-récupération

Il s'agit d'une technique de préparation de l'aimantation suivie d'une séquence de type écho de spin standard.

Il correspond à l'ajout d'une onde de radiofréquence de  $180^\circ$  avant la séquence d'acquisition T1 qui va faire basculer l'aimantation longitudinale  $M_z$  dans la direction opposée (pour obtenir  $-M_z$ ).

L'aimantation longitudinale croît ensuite pour revenir à sa valeur initiale par le phénomène de relaxation longitudinale ; sachant que la vitesse de repousse longitudinale est caractérisée par le T1 (temps de relaxation), ces séquences sont pondérées en T1.

Pour mesurer un signal, il faut appliquer une onde de radiofréquence de  $90^\circ$  pour obtenir une aimantation transversale.

Le temps d'inversion (TI) est défini comme le délai entre l'onde RF de  $180^\circ$  (inversion) et l'onde RF de  $90^\circ$  (excitation).

L'affichage en échelle de gris le plus souvent utilisé se fait en fonction de la magnitude du signal (amplitude par rapport à 0) : plus un tissu aura un signal en valeur absolue (qu'il soit positif ou négatif) important, plus il sera intense.

L'autre affichage est de type « réel », les niveaux de gris étant répartis des valeurs de signal négatives aux positives.

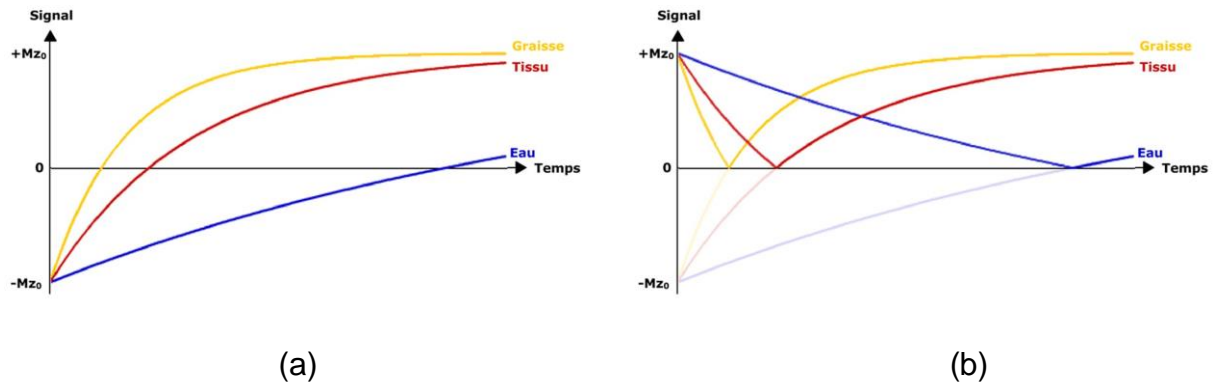


Figure 7 : Signal en inversion-récupération  
(D'après le site *imaios.com* (8))

- a) Après une onde de RF de  $180^\circ$  permettant une inversion, la vitesse de repousse de l'aimantation longitudinale dépend du T1 de chaque tissu.
- b) Affichage en magnitude, prenant en compte la valeur absolue.

Ceci permet d'allonger le temps de repousse longitudinale au sein des tissus et donc de majorer la différence de l'amplitude du signal entre les tissus de la région étudiée. En faisant varier le temps d'inversion, il est possible d'aboutir à différentes séquences permettant la suppression du signal d'une structure possédant un T1 donné. Pour cela, il suffit de choisir un TI tel que l'aimantation longitudinale du tissu dont on veut supprimer le signal soit nulle.

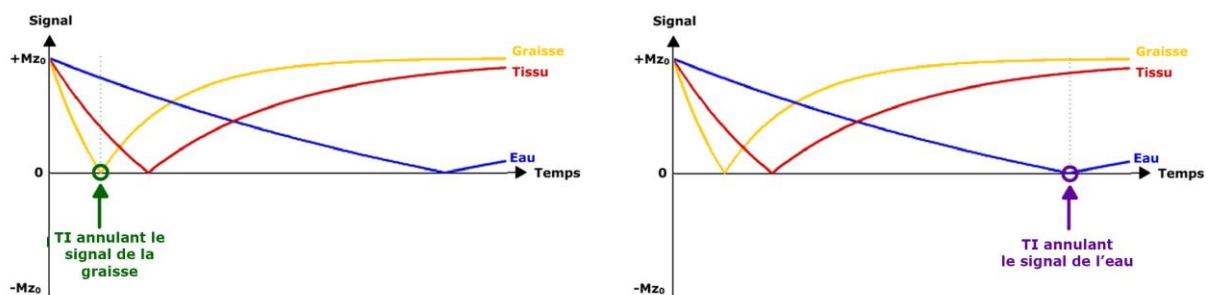


Figure 8 : Suppression du signal en inversion-récupération  
(D'après le site *imaios.com* (8))

Dans l'exemple de gauche, la graisse possédant un T1 court, le choix d'un TI court adapté permet de supprimer son signal.

Dans l'exemple de droite, l'eau possède un T1 plus long et donc un TI long est nécessaire pour supprimer son signal.

#### 1.4.2 Description de la séquence DIR

Il s'agit de combiner la suppression du signal d'un liquide, qui possède un T1 long, et celui de la graisse qui possède un T1 court.

Elle correspond à l'association des séquences STIR (suppression du signal de la graisse) et FLAIR (suppression du signal du liquide, notamment du LCS), nommée STAIR initialement (Solution and Tissue Attenuation Inversion Recovery), qui a ensuite été optimisée pour permettre son utilisation en pratique.

La séquence DIR est donc obtenue par une double inversion-récupération et permet de supprimer à la fois le signal du liquide (LCS) et de la graisse, ce qui permet une étude optimale du nerf optique sur tout son trajet, grâce à la suppression du signal des structures adjacentes qui pourraient rendre difficile la mise en évidence d'un hypersignal.

Elle est également utilisée pour rechercher des lésions corticales puisqu'elle permet également la suppression du signal de la substance blanche.

Son acquisition en 3D lui permet également d'être plus sensible et plus spécifique que la séquence 2D pondérée en STIR FLAIR dans la détection d'anomalies de signal du nerf optique lors d'un épisode de névrite optique. En effet Hodel et al (9) en 2014 et Aiken et al en 2011(10) ont montré la supériorité respectivement de la séquence 3D-DIR et de la séquence 3D-FLAIR en comparaison à une séquence T2 acquise en 2D avec saturation de la graisse dans cette indication.

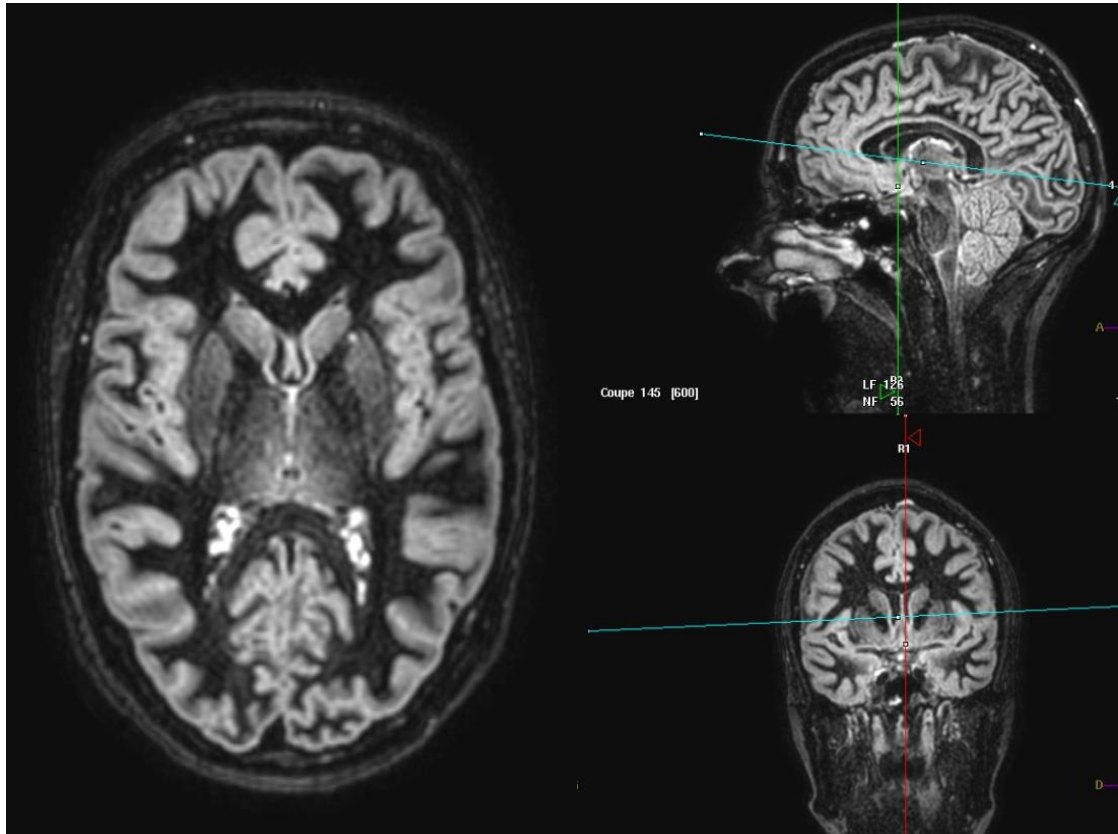


Figure 9 : Illustration d'une séquence DIR encéphalique avec reconstruction en 3D.

En plus d'être plus sensibles, les acquisitions en 3D possèdent l'avantage de pouvoir reconstruire l'image dans le plan du nerf optique, permettant une mesure directe de l'hypersignal, nettement plus précise que les méthodes consistant à multiplier l'épaisseur des coupes coronales au nombre de coupes sur lesquelles l'hypersignal est visible, technique utilisée dans de nombreuses études auparavant qui nécessitaient une mesure lésionnelle sur le nerf optique (Miller 1988(11), Dunker 1996 (12), Kallenbach 2010 : (13)).

### 1.5 OCT et nerf optique

La tomographie par cohérence optique est une technique d'imagerie non invasive et sans contact utilisant la réfraction de rayons laser pour visualiser des structures



anatomiques en coupes avec une précision de l'ordre de 5 micromètres, proche de l'histologie.

Elle est très utilisée en ophtalmologie pour mesurer l'épaisseur de la rétine et permet donc de quantifier la perte axonale rétinienne.

Dans leur étude de 2005, Trip SA et al (14) ont montré la corrélation entre l'atrophie du nerf optique et l'amincissement de la RNFL, confirmant la place de l'OCT dans l'évaluation de la perte axonale rétinienne.

Son principe est fondé sur la reconstruction d'une lumière réfléchie, produisant une image en 2D de la lumière rétrodiffusée par les différentes couches de la rétine, principe similaire au mode B de l'échographie, la différence étant que l'OCT permet des mesures de réflectivité optique plutôt qu'acoustique.

Cela permet de déterminer une profondeur de réflexion et d'en déduire l'épaisseur de la structure.

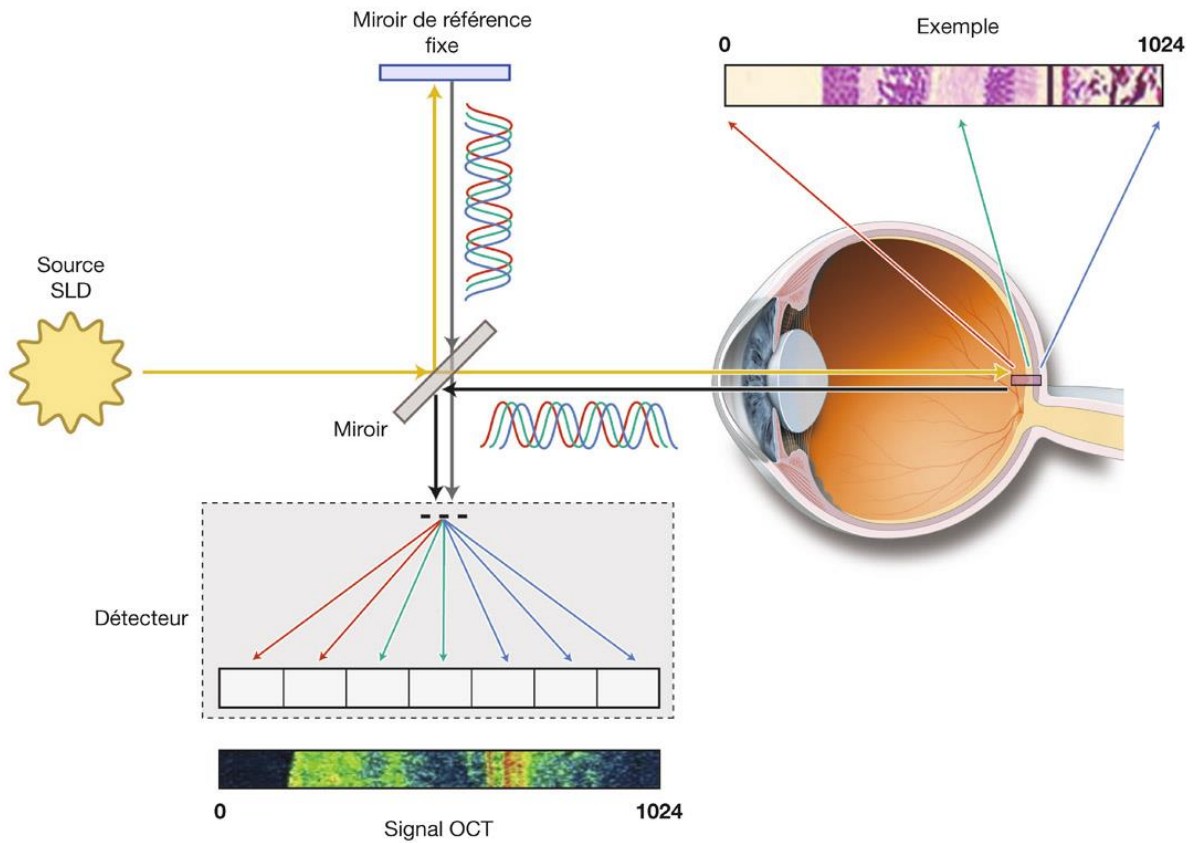


Figure 10 : Principes de l'OCT (15)

Les tissus qui présentent une plus grande réflectivité (pour exemples, l'épithélium pigmentaire ou la couche des fibres nerveuses) sont représentés par une teinte claire sur l'échelle de gris alors que les structures les moins réfléchives (comme le corps vitré et le liquide sous rétinien) apparaissent plus sombres.

Les coupes OCT avec vue en section de la rétine sont proches des coupes histologiques et sont aussi appelées biopsies optiques.

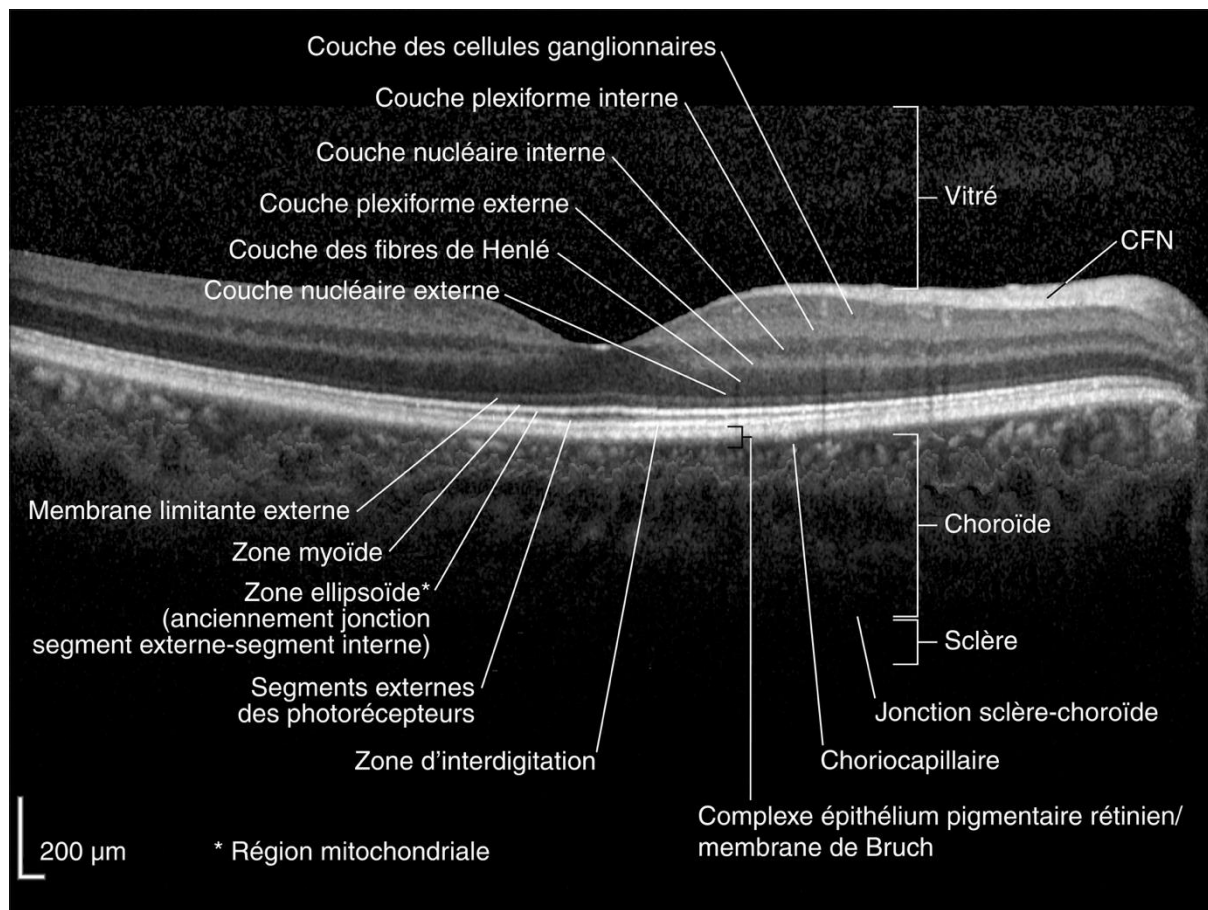


Figure 11 : Les différentes couches rétinienne en OCT (16)

L'OCT permet de produire une cartographie de l'épaisseur maculaire et de suivre l'évolution dans le temps du volume rétinien ou de l'épaisseur rétinienne.

La partie postérieure du globe oculaire est le seul endroit du corps humain où il est possible de visualiser les axones in vivo, et notamment l'étude de la RNFL permet d'étudier la dégénérescence axonale in vivo. Fisher et al en ont fait part dans leur étude de 2006 en montrant que les patients suivis pour une sclérose en plaques avaient une RNFL moins épaisse en moyenne au niveau de leurs yeux avec antécédents de névrite optique mais également au niveau de leurs yeux sans antécédents de névrite optique en comparaison aux témoins (17). Cette constatation a également été retrouvée dans de nombreuses autres études (Jeanjean et al en 2008 (18); Pueyo et al en 2008 (19), Balk et al en 2014 (20)) .

En revanche, cela n'était pas retrouvé au stade précoce de CIS (Outteryck et al en 2009 (21)) avec un OCT de 3<sup>ème</sup> génération.

L'OCT a par ailleurs été validée comme un important outil pour les essais concernant la sclérose en plaques (22). C'est également un moyen d'estimer le handicap visuel à distance au cours d'un épisode de névrite optique (Costello et al en 2006 (23)).

## **2. LA NEVRITE OPTIQUE RETRO-BULBAIRE**

### **2.1 Généralités**

#### 2.1.1 Définition

La névrite optique rétro-bulbaire correspond à une inflammation du nerf optique dont les étiologies sont multiples.

Elle peut être aiguë ou sub-aiguë.

Une définition a été donnée en 1884 par Nettleship : « baisse d'acuité visuelle limitée à un œil, souvent accompagnée par une douleur de la tempe et de l'orbite, douleur augmentée par la mobilisation des yeux. La majorité des patients récupèrent mais les séquelles sont possibles pouvant aller jusqu'à la cécité. Il y a peu ou pas de changement ophtalmoscopique, mais la papille devient plus ou moins atrophique en quelques semaines ».

#### 2.1.2 Épidémiologie

La NORB est la cause principale de baisse d'acuité visuelle aiguë chez l'adulte jeune.

Son incidence est estimée entre 1 et 5 /100 000 personnes /an selon les études.

Il existe une nette prédominance féminine.

Il existe une relation importante entre la NORB et la SEP (Sclérose en plaques).

Selon une étude menée en 2009 par The Optic Neuritis Study Group (24), le risque cumulé de développer une SEP dans les 15 ans qui suivent l'épisode de névrite optique est de 50%. Ce risque apparaît plus important si des lésions asymptomatiques de la substance blanche sont détectées en IRM.

### 2.1.3 Physiopathologie

Il s'agit d'une agression du nerf optique dont les causes sont variées.

Dans le cas d'une pathologie démyélinisante dysimmunitaire comme la SEP ou le syndrome des anticorps anti-MOG, des lymphocytes activés sont capables de reconnaître certains antigènes de la myéline comme la MBP (Myelin Basic Protein) ou la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein).

Il en résulte une démyélinisation et une altération de la conduction de l'influx nerveux, responsable des symptômes.

Secondairement, les axones peuvent également être atteints, provoquant l'installation d'un handicap permanent.

### 2.1.4 Symptomatology

Le symptôme cardinal principal est une baisse aiguë de l'acuité visuelle, variant d'une acuité visuelle presque normale à la perte visuelle complète (amaurose).

Classiquement, une douleur est également associée, souvent aggravée par les mouvements oculaires. Celle-ci peut précéder la baisse de l'acuité visuelle et a été rapportée par 92% des patients dans l'étude ONTT (« Optic Neuritis Treatment Trial », cohorte de patients atteints de NORB dans le cadre d'une SEP entre 1988 et 2006).

La douleur est plus fréquemment observée lorsque la lésion est de localisation orbitaire et proche du bulbe oculaire (Fazzone et al (25)).

Un autre signe très sensible correspond à une dyschromatopsie (perturbation de la vision des couleurs).

Le classique phénomène d'Uhthoff, qui apparaît également typique de NORB, est représenté par l'influence de la température sur les altérations visuelles.

D'autres symptômes apparaissent moins fréquents, comme les phénomènes visuels positifs à type de photopsies ou une altération de la vision stéréoscopique.

### 2.1.5 Examen clinique

La baisse de l'acuité visuelle peut être évaluée par l'étude de la vision des contrastes (tableau de Pelli-Robson) et la dyschromatopsie grâce aux tableaux d'Ishihara.

Un autre signe, presque toujours présent, est le Déficit Pupillaire Afférent Relatif (DPAR) ou signe de Marcus Gunn, défini par la dilatation paradoxale de la pupille du côté de la névrite lorsque celle-ci est illuminée, traduisant une réponse photomotrice directe altérée, alors que l'illumination de l'œil sain provoque un myosis bilatéral.

L'examen du fond d'œil (FO) peut être normal, retrouver un œdème papillaire, une atténuation de la visibilité des vaisseaux de la région œdématisée voire une hémorragie papillaire.

### 2.1.6 Données paracliniques

Plusieurs examens paracliniques permettent d'apporter des éléments pour renforcer le diagnostic de névrite optique rétro-bulbaire :

- L'étude du champ visuel par périmétrie statique ou cinétique recherche un scotome para central
- L'étude de la vision des couleurs peut mettre en évidence une dyschromatopsie rouge-vert.

- Les potentiels évoqués visuels peuvent montrer une anomalie du pic de culmination de l'onde P100, notamment un allongement du temps de culmination, une diminution de son amplitude et un aspect bilobé.
- L'OCT peut rechercher des modifications d'épaisseur des couches rétiniennes pour renforcer le diagnostic mais également apporter des éléments étiologiques (Bennett et al 2015 (26), Park et al en 2013 (27), Ratchford et al en 2009 (28)).
- L'étude IRM des nerfs optiques recherche des anomalies de signal ou une prise de contraste pathologique du nerf optique atteint. Elle permet également l'élimination d'un diagnostic différentiel (tumeur compressive du nerf optique) et parfois une orientation étiologique, même si cela n'est pas encore validé (Khanna et al (29)). Des séquences explorant l'encéphale dans son intégralité sont précieuses pour le bilan étiologique.

#### 2.1.7 Approche thérapeutique

Un épisode aigu de névrite optique est classiquement pris en charge par corticothérapie par voie intraveineuse de type méthylprednisolone en bolus sur 3 jours suivie d'un relai par corticothérapie per os de type Prednisone pendant 11 jours. Une étude américaine (ONTT : Optic Neuritis Trial Treatment) a montré l'efficacité de la corticothérapie intraveineuse en comparaison à la corticothérapie per os seule.

Le handicap visuel résiduel à distance de l'épisode aigu est variable, allant de la récupération visuelle complète à une perte visuelle importante. Ce handicap dépend en partie de l'étiologie de la névrite optique (Petzold et al (30) ; Toosy et al (31)).

La prise en charge thérapeutique d'un épisode de névrite optique est donc également celle de la pathologie sous-jacente. Pour exemple, la sclérose en plaques nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et la mise en place d'un traitement de fond,

notamment en cas de forme évolutive, de type immunomodulateurs ou immunosuppresseurs dans les formes les plus sévères.

## **2.2 Étiologies**

### **2.2.1 Sclérose en plaques (SEP) et syndrome cliniquement isolé (CIS)**

La sclérose en plaque est une maladie inflammatoire touchant le système nerveux central responsable d'une destruction de la myéline pouvant conduire à une dégénérescence des fibres nerveuses, source de handicap. Elle fait partie des pathologies auto-immunes chroniques du système nerveux central.

Elle est considérée comme la première cause de handicap sévère acquis non traumatique du sujet jeune avec une prévalence estimée à environ 2,5 millions de personnes dans le monde.

En France, la sclérose en plaques touche plus de 100000 personnes avec 2000 à 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année selon l'assurance maladie. Son incidence varie entre 4,1 et 8,2 pour 100000 habitants selon les régions (32).

Il existe une nette prédominance féminine, le sex ratio étant estimé à F/H = 3.

L'âge moyen du début de la maladie se situe le plus souvent entre 25 et 35 ans.

Il n'existe actuellement aucun traitement curatif.

Ses manifestations cliniques sont très variées. La NORB correspond au symptôme inaugural dans environ 20% des cas.

Le syndrome cliniquement isolé (CIS pour clinically isolated syndrome) correspond à une première poussée clinique isolée de démyélinisation d'origine inflammatoire selon les critères cliniques habituels, c'est-à-dire l'apparition d'un nouveau symptôme neurologique en 24 heures, sans fièvre ou syndrome infectieux.



Au décours d'un CIS, il existe un risque d'évolution vers une sclérose en plaques cliniquement confirmée.

Environ 1 patient sur 2 ayant présenté un CIS aura un diagnostic de SEP confirmé dans les années suivantes (Filippi et al en 2018 (33)).

L'IRM représente un élément important pour prédire l'évolution d'un CIS vers une SEP (Miller et al (34)) : il est estimé qu'un CIS accompagné de lésions visibles en IRM présente un risque plus élevé d'aboutir au diagnostic de SEP sur le long terme (80%) alors qu'en l'absence de lésion visible en IRM, le risque apparaît moindre (20%) (W. Brownlee et al (35)).

#### 2.2.2 Autres maladies inflammatoires du système nerveux central

La neuromyéélite optique (NMO) est également une maladie inflammatoire auto-immune du système nerveux central responsable de lésions du nerf optique mais également de la moelle épinière, évoluant le plus souvent par poussées. D'un point de vue physiopathologique, des anticorps dirigés contre une protéine, l'aquaporine 4 qui est retrouvée en grande quantité au niveau des nerfs optiques et de la moelle épinière, jouent un rôle important dans le développement de la maladie.

Elle est nettement moins fréquente que la sclérose en plaques, sa prévalence étant estimée entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants dans le monde.

L'âge moyen du début de la maladie est plus tardif, situé le plus souvent vers 40 ans.

La prédominance féminine est encore plus importante que pour la SEP, le sex ratio F/H étant estimé jusqu'à 9.

Elle se manifeste dans la grande majorité des cas par des épisodes de névrite optique et de myélite aiguës.

Les manifestations cliniques sont ici souvent plus sévères que dans la SEP avec des séquelles visuelles et motrices importantes dans un nombre important de cas (I.Kleiter et al en 2016 (36)).

Une autre entité est connue, concernant le développement d'anticorps dirigés contre la protéine MOG, protéine de surface de la myéline des oligodendrocytes. Cette entité fait également partie du spectre des NMO, associant le plus souvent des épisodes de névrite optique et de myélite aiguës. Une étude menée par Kitley et al en 2014 (37) a tenté de mettre en évidence les différences entre la NMO liée aux anticorps contre l'aquaporine 4 et celle liée aux anticorps anti MOG. Celle-ci a montré que les hommes étaient plus souvent atteints par la NMO liée aux anticorps anti MOG et que cette dernière concernait des patients plus jeunes. Un meilleur pronostic était également retrouvé chez ces patients comparativement à la NMO liée aux anticorps anti aquaporine 4.

### 2.2.3 Étiologies diverses

On peut évoquer notamment les neuropathies optiques toxiques et métaboliques qui ont la particularité de se manifester le plus souvent par une atteinte bilatérale et progressive. Celles-ci sont représentées essentiellement par 4 causes :

- La neuropathie optique éthylique qui réalise typiquement à l'examen du champ visuel un scotome caeco-central bilatéral, et qui peut aboutir en l'absence de sevrage à l'atrophie optique.
- Les neuropathies optiques d'origine médicamenteuse. Elles sont essentiellement causées par des traitements antituberculeux et peuvent

engendrer une baisse d'acuité visuelle définitive, justifiant une surveillance ophtalmologique systématique et régulière de ces patients.

- Les neuropathies optiques liées à une exposition professionnelle, pour exemple le plomb.
- Les neuropathies optiques métaboliques, notamment au cours d'un diabète.

Il existe également des neuropathies optiques d'origine tumorale, intra-orbitaires (pour exemple le gliome du nerf optique) ou de l'étage antérieur de la base du crâne (méningiome...).

### **3. DONNÉES DE LA LITTÉRATURE**

Des travaux portant sur l'étude du nerf optique en IRM ont évoqué une relation entre la longueur des hypersignaux à la phase aiguë d'une névrite optique et le pronostic à distance de l'épisode estimé par l'étude de l'acuité visuelle sans le démontrer par une mesure du handicap visuel ou de l'atrophie rétinienne en OCT.

En effet, Miller et al (11) ont montré en 1988, lors d'une étude s'intéressant à l'utilité de la séquence STIR dans l'étude des nerfs optiques pour la détection d'une anomalie de signal du nerf symptomatique chez des patients présentant ou ayant présenté une névrite optique, qu'une récupération visuelle plus lente ou médiocre était associée à un hypersignal plus étendu ou à une localisation dans le canal optique.

Une étude menée par Dunker et al (12) en 1996 a également démontré que la longueur de la lésion du nerf optique au cours d'une névrite optique aiguë était associée à la récupération et donc au pronostic visuel.

Une étude menée en 2004 par Simon J. Hickman et al (38) a montré une augmentation de la surface moyenne du nerf optique en aigu lors d'un épisode de névrite optique et une discrète atrophie à 1 an mais sans montrer cependant de corrélation significative avec la fonction visuelle.

Une autre étude menée par S.J. Hickman et al (39) en 2004, prospective, portant sur une cohorte de patients atteints de névrite optique aiguë ayant bénéficié d'un bilan neuro-ophtalmologique comprenant bilan ophtalmologique, potentiels évoqués visuels et IRM a cherché à déterminer les facteurs importants de la récupération visuelle. Les facteurs de bon pronostic mis en évidence par cette étude sont une faible taille lésionnelle en aigu sur l'IRM ainsi que des amplitudes de PEV plus élevées.

T.Akaishi et al (40) ont montré dans leur étude de 2015 que la longueur de la lésion du nerf optique en axial sur une séquence STIR à la phase aiguë d'une névrite optique était corrélée au pronostic visuel dans une cohorte de patients atteints de neuromyéélite optique.

Cependant, l'évolution technique a permis le développement d'un nouvel outil, l'OCT, permettant une analyse plus objective du handicap visuel, au travers de l'évaluation de la perte neuro-axonale.

Plusieurs études ont permis d'affirmer la place de l'OCT dans la corrélation entre le handicap visuel et les anomalies structurales rétiniennes et du nerf optique.

C'est notamment le cas de l'étude menée par Soelberg et al (41) qui ont montré, en étudiant une cohorte de 50 patients présentant une névrite optique aiguë, la corrélation entre la structure, étudiée grâce à l'OCT et la fonction visuelle avec présence d'un

amincissement des couches rétiniennes portant essentiellement sur la couche des cellules ganglionnaires, la couche des fibres optiques et la couche plexiforme interne.

La place de l'OCT dans la mise en évidence d'une névrite optique a été affirmée dans plusieurs études, notamment dans une étude récente en février 2019 par Xu et al (42) qui fait part de la sensibilité importante de la différence d'épaisseur inter-yeux de GCIPL (association de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne) pour le diagnostic de névrite optique en OCT à distance de l'épisode.

Une étude menée par Behbehani et al (43) en 2016 fait part de la plus grande sensibilité de la GCIPL par rapport à la pRNFL dans la névrite optique chez des patients atteints de sclérose en plaques pour étudier l'atrophie et la neuro-dégénérescence.

Une étude menée en 2019 par Cellina et al (44) avec étude rétrospective de 37 patients ayant présenté un premier épisode de névrite optique a montré une corrélation entre les lésions du nerf optique sur l'IRM orbitaire et les anomalies constatées sur l'OCT. Dans cette étude, le suivi des patients a abouti à un diagnostic de SEP pour 65% d'entre eux. Cependant, cette étude est rétrospective et porte sur un faible nombre de patients.

Le développement des séquences en IRM a permis également l'émergence et l'optimisation de techniques permettant une meilleure analyse des nerfs optiques (hoch et al (45)).

C'est par exemple le cas de la séquence 3D-DIR, dont la supériorité par rapport aux séquences coronales 2D STIR-FLAIR a été démontré par Hodel et al en 2014 (9).

Certaines études ont déjà recherché un lien entre l'IRM, notamment la séquence 3D-DIR, et l'OCT pour l'évaluation du handicap visuel lors d'une névrite optique. C'est par exemple le cas de Hadhoum et al (46) qui ont montré la corrélation entre la longueur de l'hypersignal du nerf optique sur la séquence DIR et la perte axonale rétinienne à la phase chronique de la névrite optique.

London et al en 2019 (47) ont montré, dans un groupe de patients présentant un CIS, que la longueur de l'hypersignal DIR était associé à des couches rétiniennes internes plus minces, une couche nucléaire interne plus épaisse et une acuité visuelle monoculaire à faible contraste plus faible.

## **4. OBJECTIFS**

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer le lien entre l'étendue de l'hypersignal DIR du nerf optique lors de l'épisode aigu de névrite optique rétro-bulbaire par une IRM à l'inclusion et la perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois selon les paramètres OCT maculaires (Différence entre les sommes des volumes maculaires (mGCIPL), en considérant le disque maculaire de 6 mm (ETDRS pour Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), de la couche des cellules ganglionnaires (mGCL) et de la couche plexiforme interne (mIPL) entre M0 et M12).

Les objectifs secondaires (OS) sont :

- D'évaluer la corrélation entre l'étendue de l'hypersignal DIR du nerf optique lors de l'épisode aigu de névrite optique rétro-bulbaire par une IRM à l'inclusion et :

- OS 1 : La perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois selon les paramètres OCT péri-papillaires (Différence entre l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses de la rétine péri papillaire (pRNFL) à M3 et à M12)
- OS 2 : La déstructuration rétinienne à 12 mois de l'épisode de NORB (Différence entre le volume de la couche nucléaire interne (mINL) entre M12 et M0)
- OS 3 : Le handicap visuel à 12 mois de l'épisode de NORB (acuité visuelle selon l'échelle de vision des contrastes 2,5%, en LogMAR)
- OS 4 : évaluer si une topographie lésionnelle est associée à une perte neuro-axonale rétinienne plus importante à M12 selon les paramètres OCT maculaires.
- OS 5 : évaluer si une topographie lésionnelle est associée à un handicap visuel plus marqué à M12 (acuité visuelle selon l'échelle de vision des contrastes 2,5% en LogMAR).
- OS 6 : évaluer le lien entre la présence d'une douleur au stade aigu de la NORB et l'atteinte de la portion orbitaire du nerf optique.
- OS 7 : décrire l'évolution de l'étendue de la lésion symptomatique sur les 12 mois qui suivent l'épisode de névrite optique (Différence entre la longueur totale de l'hypersignal DIR du nerf optique du côté symptomatique entre M12 et M0).
- OS 8 : évaluer le lien entre la variation de la longueur de la lésion symptomatique du nerf optique et la perte neuro-axonale rétinienne selon les paramètres OCT maculaires.
- OS 9 : Décrire l'évolution de l'étendue des lésions asymptomatiques sur les 12 mois qui suivent l'épisode de NORB (Différence entre la longueur totale de l'hypersignal DIR d'un nerf asymptomatique à l'inclusion entre M12 et M0).

## **II. MATERIEL ET METHODES**

### **1. SCHEMA DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale de suivi clinique et paraclinique (OCT et IRM) d'une cohorte de 51 patients ayant présenté une névrite optique rétro-bulbaire.

L'inclusion des patients a été effectuée au sein du service de Neurologie D de l'Hôpital Roger Salengro à Lille avec une période d'inclusion s'étalant du 1<sup>e</sup> février 2016 (inclusion du premier patient) au 10 décembre 2018 (inclusion du dernier patient).

Le suivi des patients est prévu sur 12 mois, avec 3 visites concernant l'étude au total : à M0-2 pour l'inclusion, à M3 et à M12.

La visite à M0-2 permettait de vérifier les critères d'inclusion et de non-inclusion, de signer les consentements, de réaliser l'OCT et l'IRM initiales et d'effectuer un examen ophtalmologique comportant notamment la mesure de l'acuité visuelle (AV) et l'étude de la vision des contrastes.

La visite à M3 permettait la réalisation de l'OCT, d'un bilan neuro-ophtalmologique de contrôle<sup>1</sup> ainsi que la mesure de l'acuité visuelle et l'étude de la vision des contrastes.

La visite à M12 permettait la réalisation de l'OCT et de l'IRM finales, d'un bilan neuro-ophtalmologique de contrôle ainsi que la mesure de l'acuité visuelle et l'étude de la vision des contrastes.

### **2. POPULATION DE L'ETUDE**

Les patients recrutés ont présenté un épisode de névrite optique dans le cadre d'une sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR), d'un premier évènement

---

<sup>1</sup> Le bilan Neuro-ophtalmologique de contrôle était le même que pour un bilan diagnostique de routine, à savoir Fond d'œil, Champ Visuel et Potentiels Évoqués Visuels.



neurologique inflammatoire ou syndrome cliniquement isolé (CIS), d'une poussée de neuromyéélite optique (NMO-SD) ou d'une NORB idiopathique (c'est-à-dire avec bilan paraclinique complet négatif).

### **2.1 Critères d'inclusion**

Les patients devaient présenter les caractéristiques suivantes pour être inclus :

- ◆ Être âgé de 18 à 65 ans
- ◆ Avoir présenté un épisode de névrite optique récent datant de moins de 2 mois confirmé par un bilan neuro-ophtalmologique complet (fond d'œil, potentiels évoqués visuels, champ visuel, échelles visuelles)
- ◆ Assuré social
- ◆ Capable de fournir un consentement libre et éclairé

### **2.2 Critères de non-inclusion**

Les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes ne pouvaient pas être inclus dans l'étude :

- ◆ Antécédent connu de névrite optique homolatérale
- ◆ Antécédent de pathologie rétinienne (détachement de rétine, glaucome, rétinopathies, chirurgie rétinienne)
- ◆ Diabète
- ◆ Présence d'une papillite à la phase aiguë de la névrite optique
- ◆ Contre-indication formelle ou relative à l'IRM (corps étrangers métalliques incompatibles tels que certains pace maker et valves mécaniques, implants cochléaires, éclats métalliques intra orbitaires, certaines marques de Dispositif Intra Utérin en raison du champ magnétique de 3 teslas, grossesse, claustrophobie)
- ◆ Femmes enceintes ou allaitantes

- ◆ Personnes incapables de consentir seules bénéficiant ou non d'un régime de protection
- ◆ Mineurs
- ◆ Personnes privées de liberté
- ◆ Consentements non signés.

### **2.3 Remarques**

Le critère OCT pRNFL, utilisé pour un des objectifs secondaires de l'étude, n'est pas modifié par la prise de GILENYA.

La prise de corticoïdes n'est pas considérée comme un critère d'exclusion car ils ne réduisent pas la longueur de l'hypersignal et ne modifient pas l'OCT.

Un antécédent de pathologie inflammatoire du SNC n'est pas considéré comme un critère d'exclusion.

## **3. CRITERES D'EVALUATION**

### **3.1 Critère de jugement principal**

Il permet de répondre à l'objectif principal et correspond au coefficient de corrélation entre la longueur de l'hypersignal du nerf optique du côté symptomatique évaluée en millimètres sur la séquence IRM 3D DIR à M0-2 (inclusion) et la différence de volume des couches internes de la rétine (mGCIPL) de l'œil atteint (incluant la mGCL et la mIPL) entre M0-2 et M12.

### **3.2 Critères de jugement secondaires**

Ils permettent de répondre aux objectifs secondaires.

Les 3 premiers correspondent au coefficient de corrélation entre la longueur de l'hypersignal du nerf optique du côté symptomatique évaluée en millimètres sur la séquence IRM 3D DIR à M0-2 (inclusion) et :

- La différence d'épaisseur de la pRNFL globale entre M3 et M12<sup>2</sup> (OS1),
- La différence de volume entre M0 et M12 des INL (OS2),
- L'acuité visuelle selon l'échelle de vision des contrastes 2,5% à M12, en unité LogMAR (OS3).

Pour les OS4, OS5 et OS6 sont prises en compte respectivement les différences de volume des mGCIPL entre M0 et M12 (OS4), les acuités visuelles à M12 selon l'échelle de vision des contrastes 2,5% en unité LogMAR (OS5) et la présence d'une douleur au stade aigu de la NORB (OS6) en fonction de la topographie lésionnelle à M0.

L'OS 7 correspond à l'évolution de la longueur de l'hypersignal DIR du nerf optique du côté symptomatique entre l'IRM M0 et l'IRM M12.

L'OS 8 correspond au coefficient de corrélation entre l'évolution de la longueur de l'hypersignal DIR du nerf optique du côté symptomatique entre M0 et M12 et la différence de volume des mGCIPL entre M0 et M12.

L'OS 9 correspond à l'évolution de la longueur de l'hypersignal DIR du nerf optique du côté asymptomatique entre l'IRM M0 et l'IRM M12.

---

<sup>2</sup> La perte axonale rétinienne est mesurée par la différence d'épaisseur de la couche des fibres nerveuses de la rétine (RNFL) péripapillaire (p) globale mesurée en OCT entre M3 et M12. Lors des 3 premiers mois, l'épaisseur de la pRNFL peut être surestimée par la présence d'un œdème papillaire même minime.

## 4. RECUEIL DES DONNEES

### 4.1 Mesure de l'acuité visuelle

Elle a été effectuée au sein du service de Neurologie de l'Hôpital Roger Salengro, au sein d'une salle de consultation.

Elle était mesurée grâce à l'échelle de Snellen (en dixièmes) et par le nombre de lettres correctement lues par le patient sur l'échelle de vision des contrastes. Cette dernière était évaluée dans un premier temps en monoculaire en commençant par le côté pathologique, dans l'ordre de contraste 100%, 2,5% et 1,25% puis en monoculaire pour le côté asymptomatique et enfin en binoculaire.

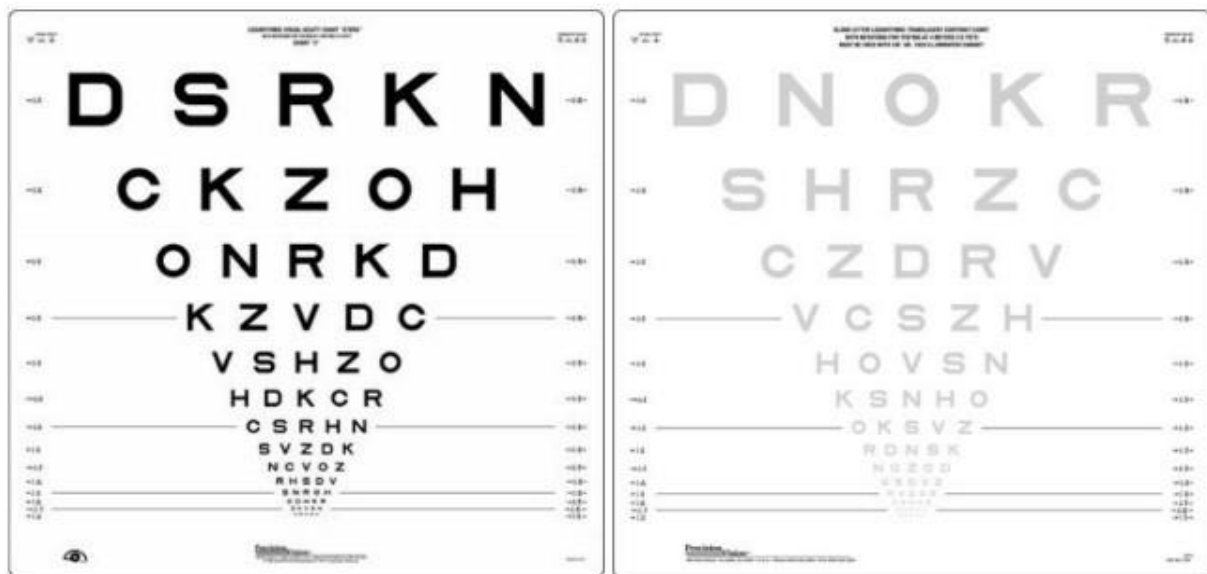


Figure 12 : Exemple d'échelles de vision des contrastes : contraste à 100% à gauche et 2,5% à droite.

La grille était placée à environ 4 mètres du patient.

L'évaluation de l'acuité visuelle était réalisée à chaque fois dans les mêmes conditions, notamment une luminosité identique.

Si le patient était porteur d'une correction optique, celle-ci était utilisée lors de la mesure.

L'acuité visuelle que nous utilisons dans notre étude selon l'échelle de vision des contrastes 2,5% est exprimée en LogMAR. Selon cette échelle, plus la valeur est élevée, moins l'acuité visuelle est bonne. Une acuité visuelle de 10/10 correspond à 0 en LogMAR et une acuité visuelle de 0/10 correspond à 1,1 LogMAR.

#### **4.2 Réalisation des IRM**

Après recueil du consentement, les patients étaient convoqués pour la réalisation de l'IRM initiale (M0).

La première IRM M0 a été faite le 1<sup>er</sup> février 2016 et la dernière le 21 décembre 2018.

La première IRM M12 a été faite le 1<sup>er</sup> février 2017 et la dernière le 14 février 2020.

Les examens ont été réalisés sur l'IRM « Recherche » de l'Hôpital Roger Salengro de Lille, qui possède un champ magnétique de 3 Teslas (Achieva, Philips, Best, Pays-Bas) avec une antenne cérébrale 32 canaux.

Pendant l'examen, il était demandé au patient de rester les yeux fermés et de rester immobile.

Le protocole d'examen était le suivant :

- Séquence 3D T1
- Séquence axiale Diffusion
- Séquence 3D FLAIR
- Séquence 3D DIR
- Séquence 3DT1 Spin écho après injection de gadolinium.

Pour certaines IRM réalisées, dans le cadre du protocole, quelques jours après une IRM diagnostique faite au CHU de Lille ou à l'extérieur, l'injection de gadolinium n'était pas effectuée et la séquence injectée utilisée était celle de l'IRM diagnostique faite quelques jours plus tôt.

La séquence 3D DIR utilisée couvrait l'ensemble de l'encéphale et était acquise en sagittal. Son acquisition nécessite 6 minutes.

Ses paramètres techniques étaient les suivants :

- TR : 5500 ms
- TE : 252 ms
- TI : 625 et 2600 ms
- Champ de vue : 250 x 250 mm<sup>2</sup>
- Taille du voxel : 1,2 x 1,2 x 1,3
- Dimensions de la matrice : 208 x 208
- Nombre de coupes par volume : 300
- Épaisseur de coupe : 1,3 mm
- Nombre d'excitation : 2 min

#### **4.3 Lecture des IRM**

Les séquences étaient envoyées sur le PACS du CHR de Lille (Philips Healthcare ; The Netherlands) et étaient analysées sur une console d'interprétation.

La séquence 3D DIR était reconstruite en MPR pour une étude en 3D.

La première étape consistait à objectiver la présence ou non d'un ou de plusieurs hypersignaux au sein du nerf optique ainsi que la latéralisation.

La seconde était de déterminer le ou les segments du nerf optique concernés.

Puis, la longueur était mesurée en millimètres dans un plan axial, ajusté sur l'axe des nerfs optiques. La longueur était considérée comme le plus grand axe mesurable de la lésion.

Lorsque plusieurs hypersignaux étaient présents sur le même nerf optique, ils étaient tous mesurés et additionnés et seule la longueur totale était prise en compte.



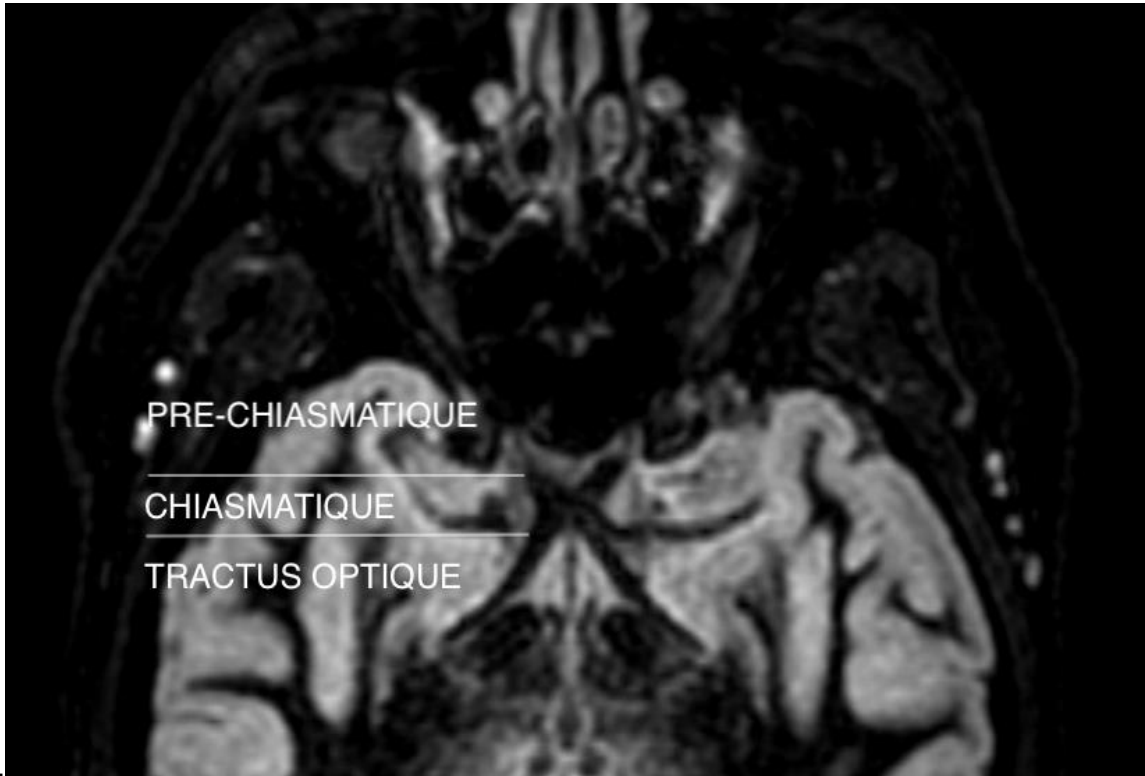
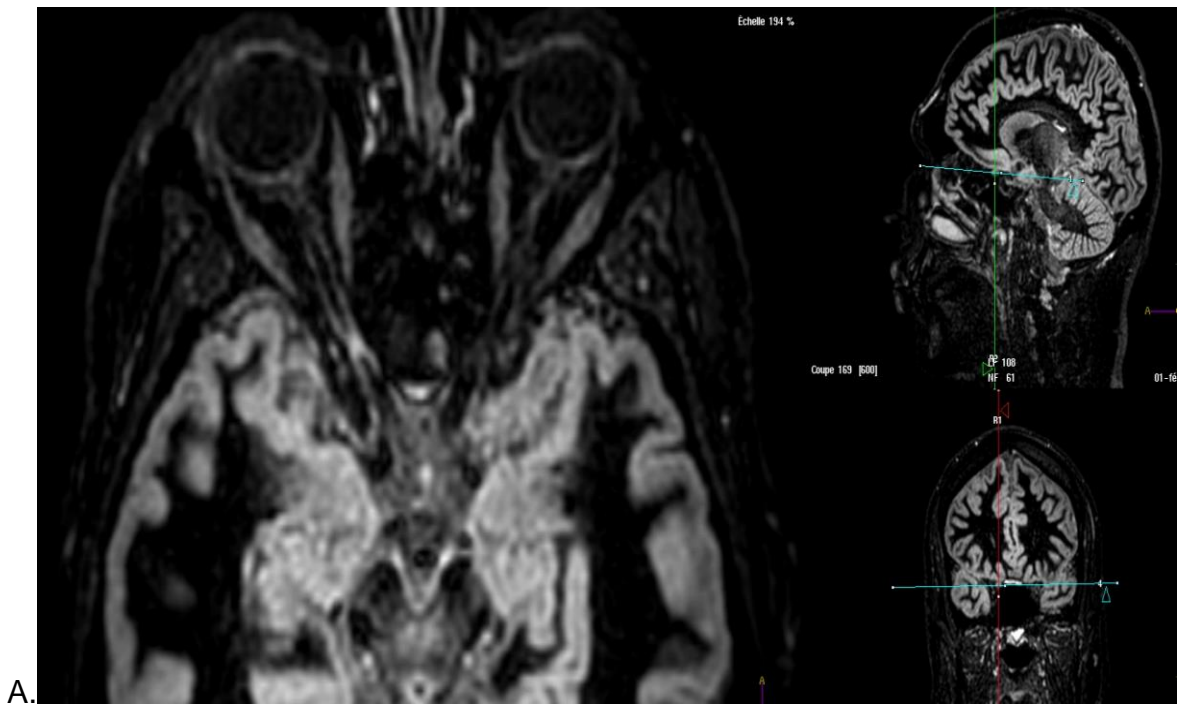


Figure 13 : Segmentation des voies optiques sur la séquence DIR.  
 A) Dans le plan du nerf optique (hypersignal de la portion orbitaire gauche)  
 B) Dans le plan du chiasma optique





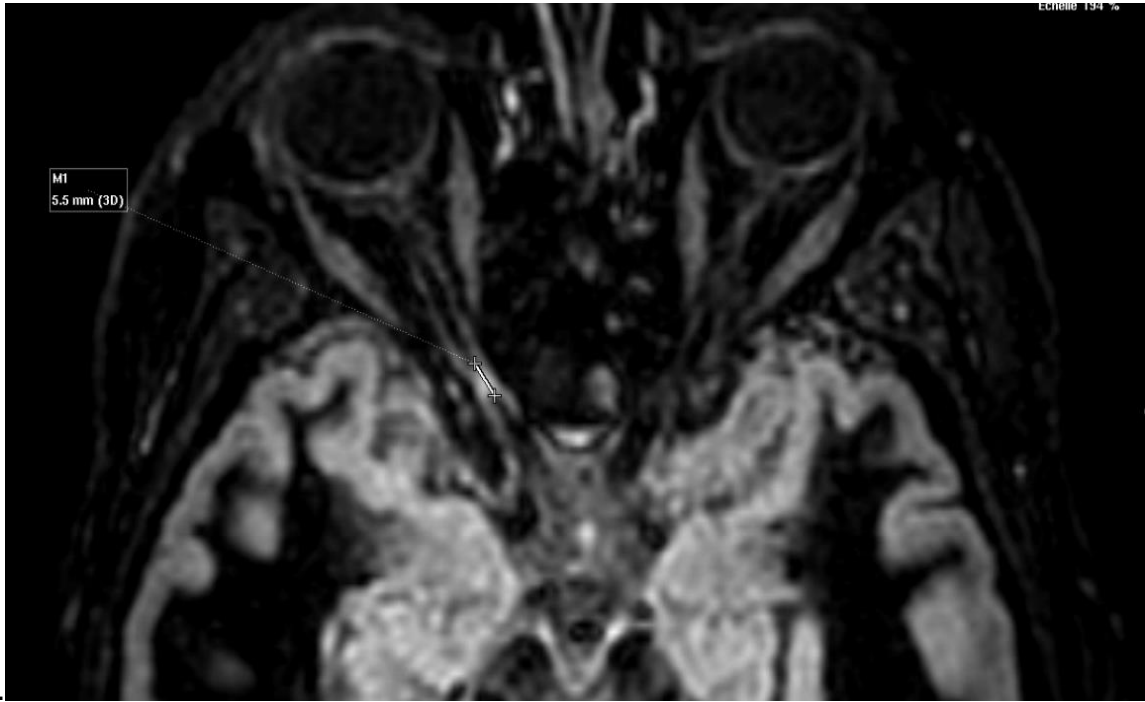
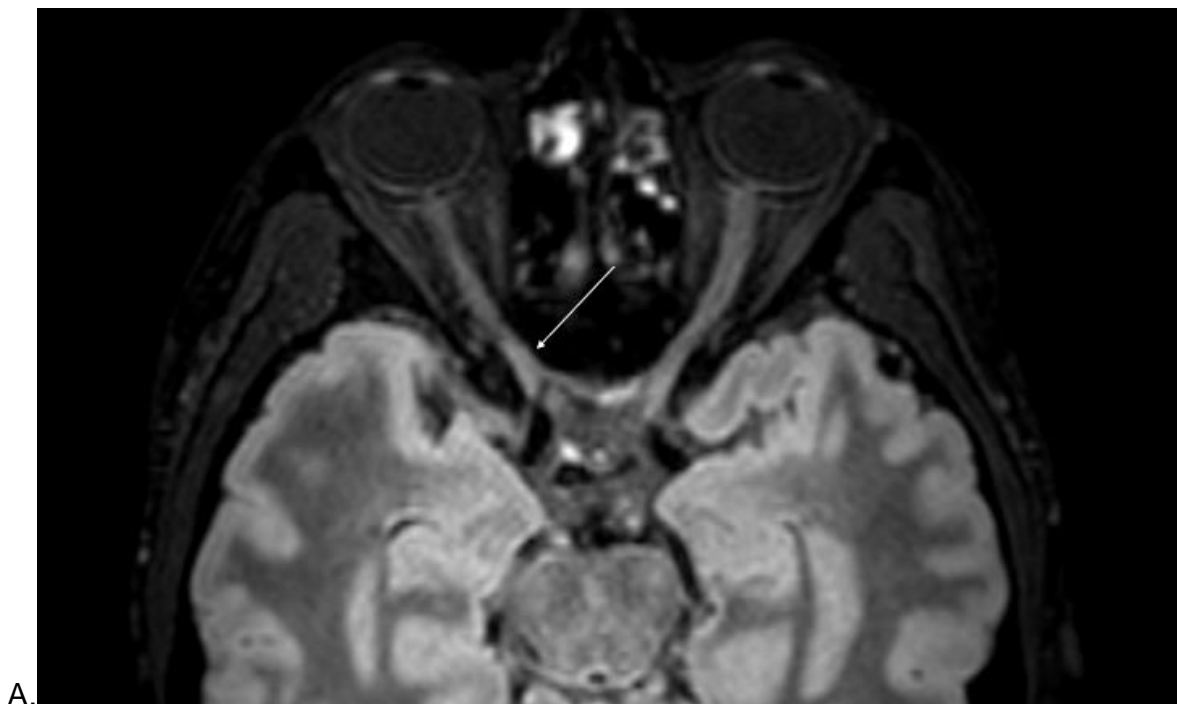
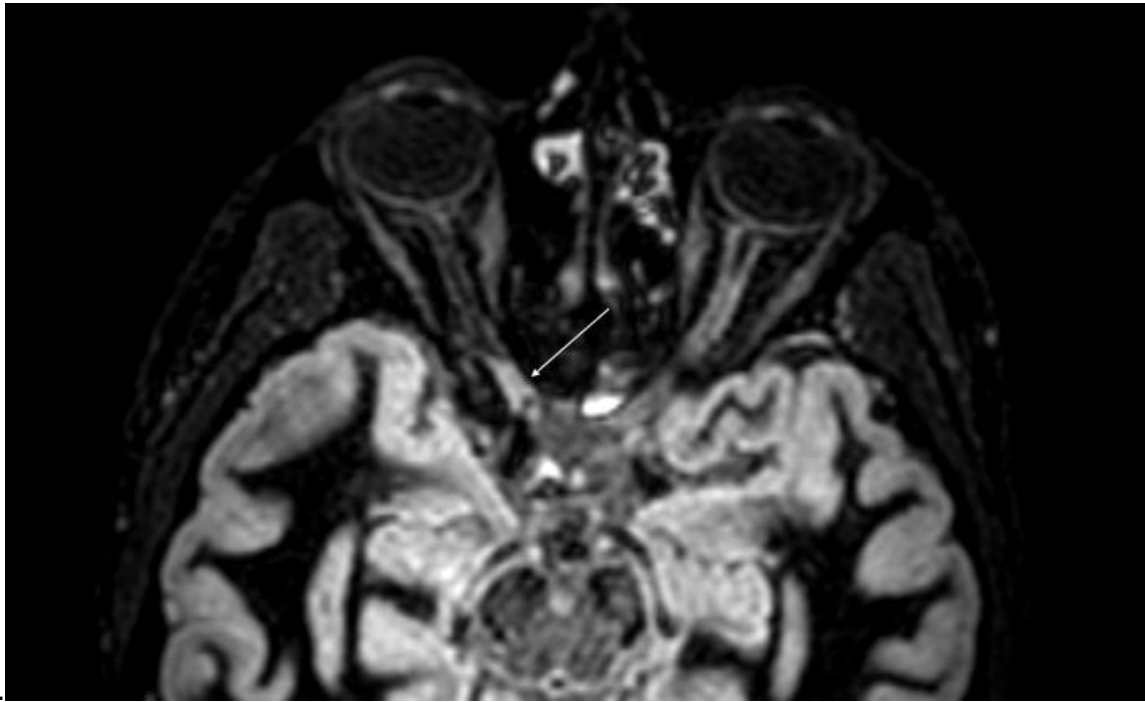


Figure 14 : A) Reconstruction 3D dans le plan du nerf optique d'une séquence DIR.  
B) Mesure d'un hypersignal DIR canalaire droit.

Les autres séquences étaient ensuite analysées :

-la séquence FLAIR : existence ou non d'un hypersignal, en corrélation avec l'hypersignal DIR, après reconstruction dans le plan du nerf optique.





B.

Figure 15 : A) Séquence FLAIR retrouvant un hypersignal canalaire droit.  
B) Séquence DIR permettant de mieux visualiser l'hypersignal canalaire.

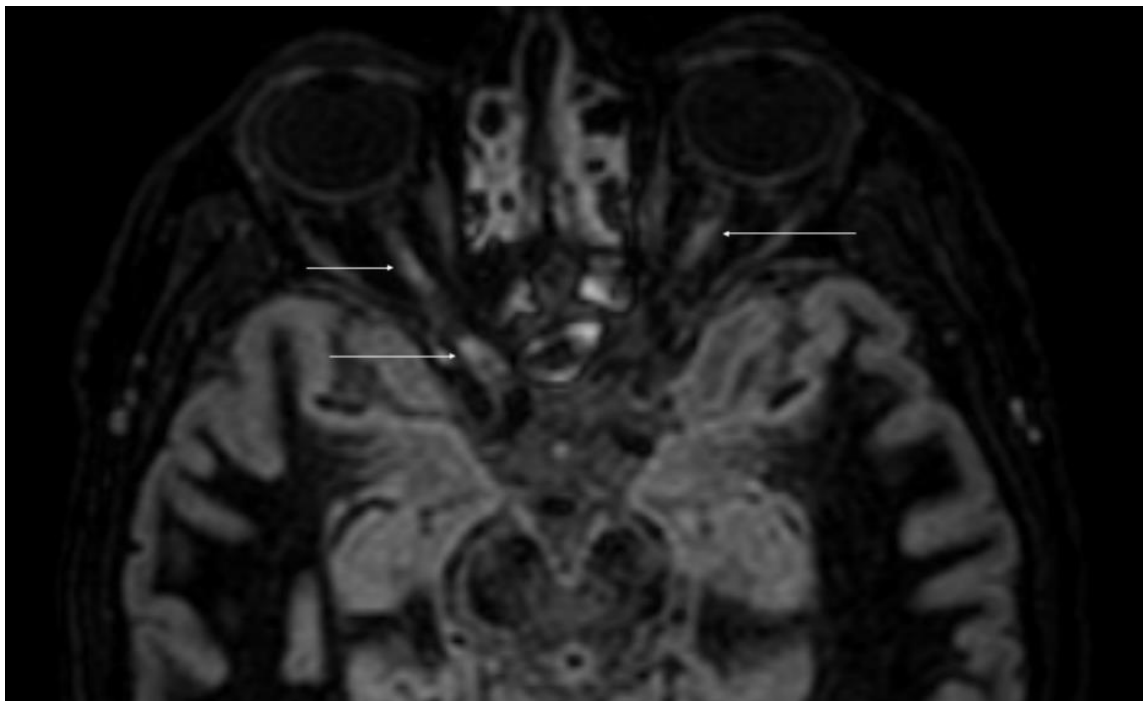


Figure 16 : Hypersignaux DIR bilatéraux : hypersignaux orbitaire et canalaire droits, hypersignal orbitaire gauche.

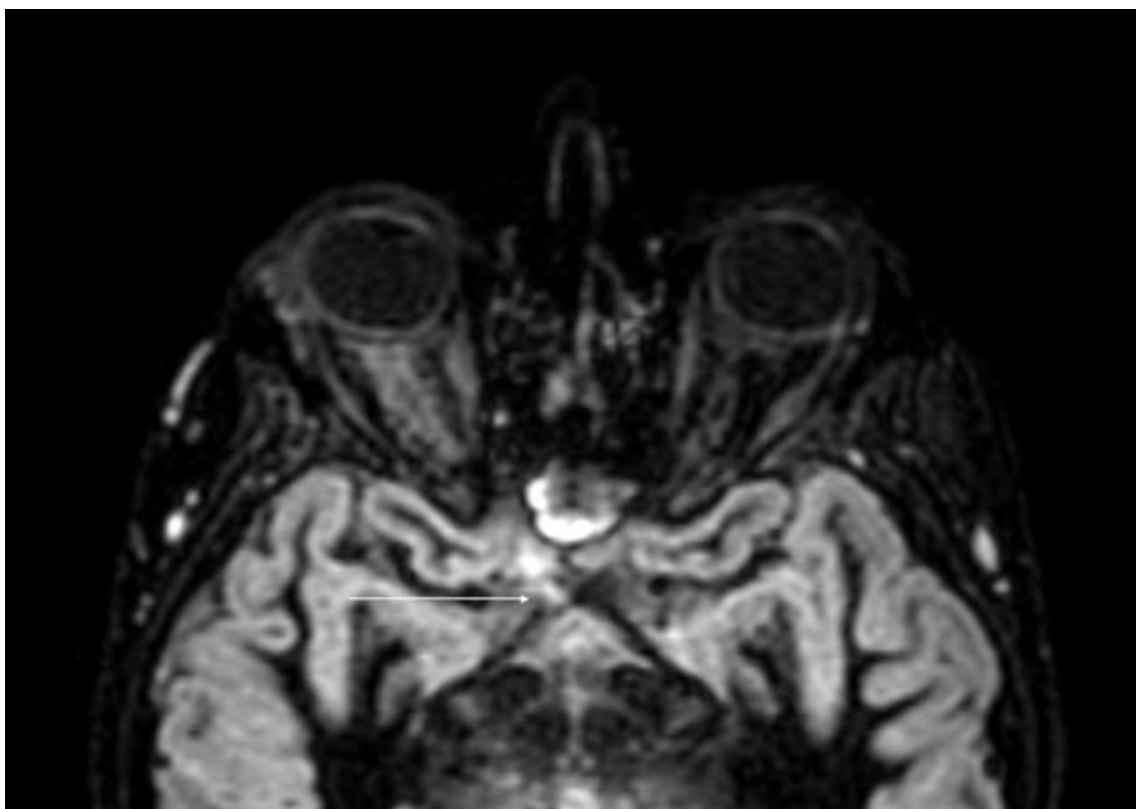


Figure 17 : Hypersignal DIR de la partie droite du chiasma optique.

-la séquence 3DT1 SE après injection de gadolinium : présence d'une prise de contraste de la lésion en hypersignal ou non, après reconstruction dans le plan du nerf optique.

Enfin, on recherchait la présence d'une périnévrite, correspondant à la prise de contraste des gaines du nerf optique.

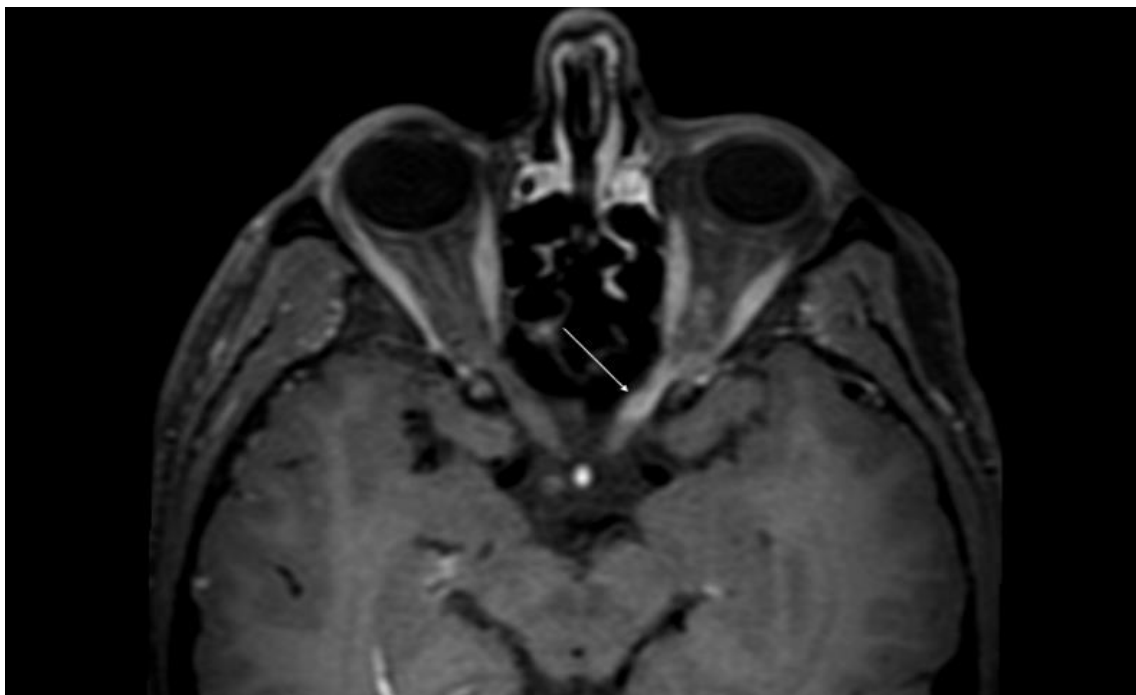


Figure 18 : Prise de contraste canalaire et pré-chiasmatique gauches.

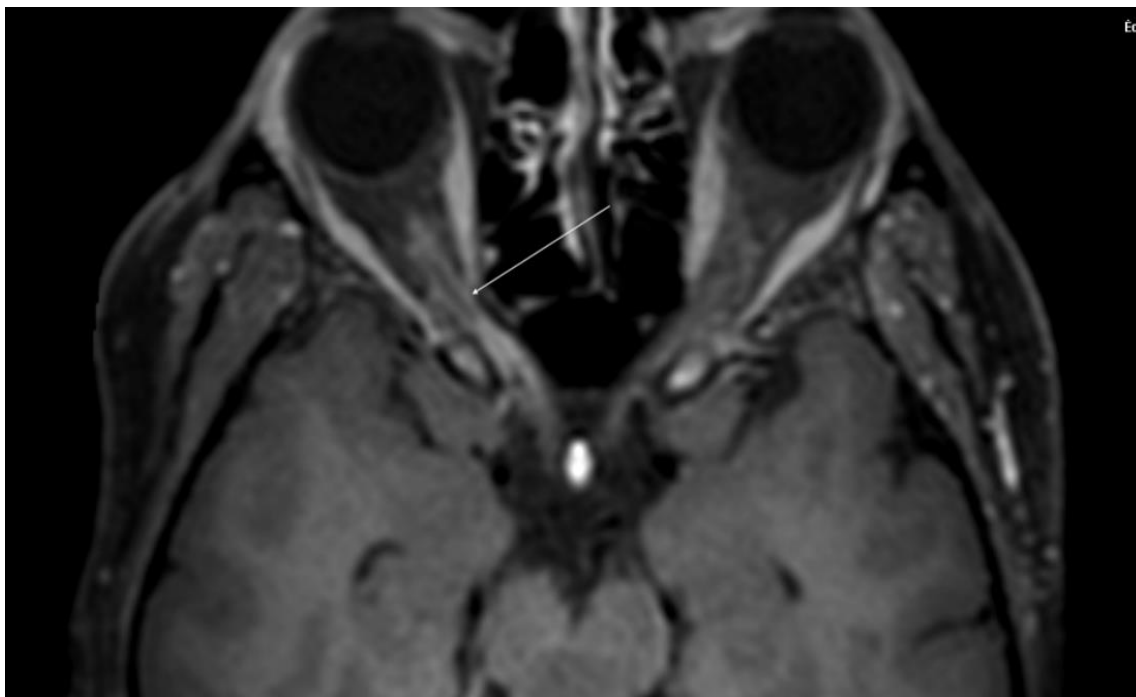


Figure 19 : Périnévrite droite.

#### 4.4 Réalisation des OCT

Elles étaient effectuées à M0, M3 et M12 au sein des services de Neurologie D et de Neuro-Ophtalmologie de l'Hôpital Roger Salengro de Lille, qui disposent depuis 2013

d'une machine OCT de domaine spectral de 4<sup>e</sup> génération, de type Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg).

Un logiciel de segmentation des couches de la rétine est également utilisé (HEYEX).

La version disponible actuellement au CHRU de Lille permet une segmentation automatique de l'ensemble des couches de la rétine au niveau maculaire. Cependant, une correction manuelle reste possible en cas d'erreur de l'algorithme lors de la segmentation automatique.

L'examen comprend l'étude de la région péri-papillaire, avec analyse des différents quadrants pour chaque œil ainsi qu'une étude de la région maculaire. Le volume maculaire peut être obtenu pour chaque couche au sein de disques péri-fovéolaires de tailles différentes (1mm, 3mm et 6mm).

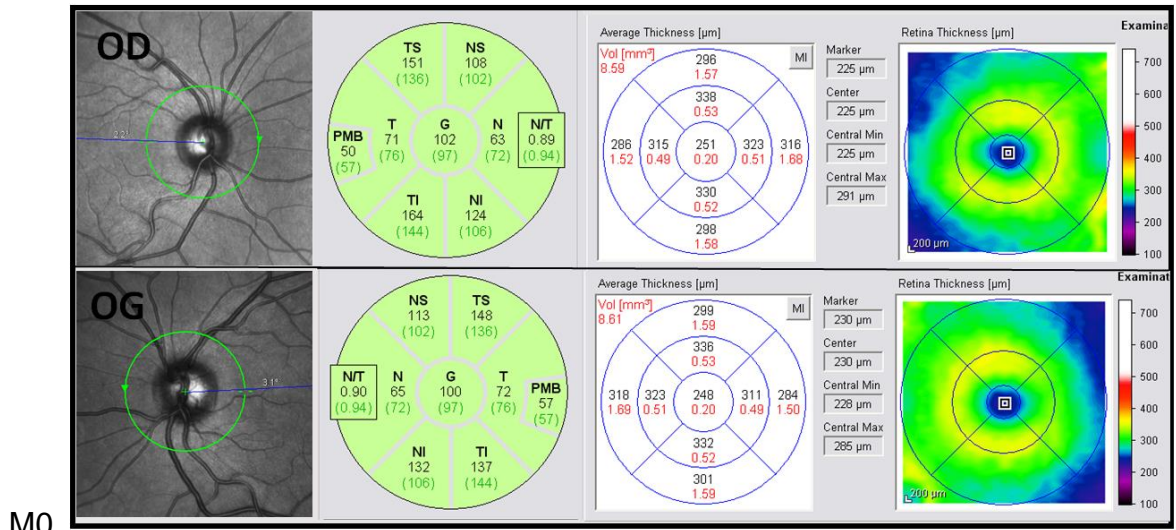
Plusieurs scans sont réalisés pour la même topographie et sont ensuite moyennés dans le but d'obtenir une information de meilleure qualité.

Dans notre étude, le paramètre OCT analysé pour l'objectif principal est la somme des volumes maculaires (mGCIPL, en mm<sup>3</sup>) de la couche des cellules ganglionnaires (mGCL) et de la couche plexiforme interne (mIPL).

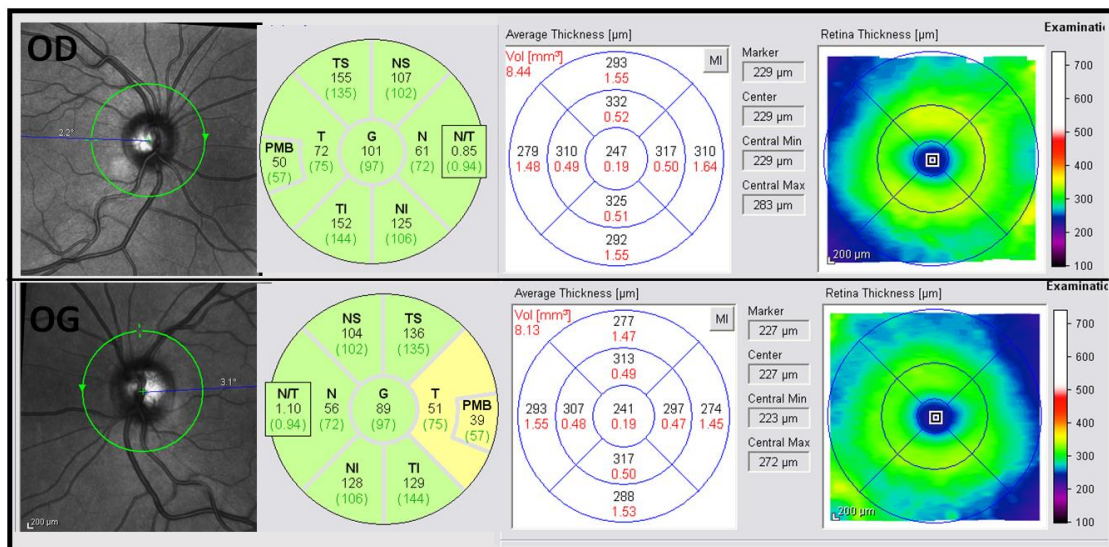
Ces volumes sont mesurés au sein du disque maculaire complet de 6 mm (ETDRS).

D'autres paramètres OCT sont utilisés pour des objectifs secondaires :

- La pRNFL (couche des fibres nerveuses de la rétine péri-papillaire) globale et temporale, en  $\mu\text{m}$
- Le volume maculaire de la couche nucléaire interne (INL) en mm<sup>3</sup>



M0.



M12.

Figure 20. Évolution de l'OCT entre la phase symptomatique aiguë (M0) et la phase chronique à un an (M12)

#### 4.5 Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables numériques non gaussiennes en termes de

médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les associations entre la perte neuro-axonale rétinienne, la déstructuration rétinienne et le handicap visuel à 12 mois de l'épisode de NORB (variable à expliquer) et l'étendue de la lésion du nerf optique au stade aigu ont été évaluées à l'aide de modèles d'analyse de la covariance ajustés sur des facteurs de confusion prédéfinis.

Les associations entre la perte neuro-axonale rétinienne et le handicap visuel à 12 mois de l'épisode de NORB (variable à expliquer) et la topographie de la lésion ont été évaluées à l'aide de modèles d'analyse de la covariance ajustés sur des facteurs de confusion prédéfinis.

Le lien entre la présence d'une douleur au stade aigu et la topographie de la lésion a été évalué à l'aide de test de Fisher exact.

L'évolution de l'étendue de la lésion symptomatique et de la lésion asymptomatique sur les 12 mois qui suivent l'épisode de NORB a été évalué à l'aide du test des rangs signés de Wilcoxon.

L'association entre la variation de la longueur de la lésion symptomatique du nerf optique et la perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois de l'épisode de NORB ont été évaluées à l'aide de modèles d'analyse de la covariance ajustés sur des facteurs de confusion prédéfinis.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

### **III. RESULTATS**

#### **1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIQUES DE LA POPULATION**

Le protocole a permis d'inclure 51 patients répartis en 18 hommes et 33 femmes, soit un sex ratio F/H de 1,83.

L'âge moyen à l'inclusion était de 32,4 ans (médiane à 32) avec un écart type de 7,9.

Le patient le plus jeune avait 18 ans à l'inclusion et le patient le plus âgé 49 ans.

Pour 23 patients (17 femmes et 6 hommes), le diagnostic à l'inclusion était un syndrome cliniquement isolé et 20 patients (10 femmes et 10 hommes) étaient suivis pour une sclérose en plaques. Un diagnostic de neuromyéélite optique était retenu pour 2 patients (2 femmes). Dans notre étude, aucun patient n'a présenté une névrite optique dans le cadre d'un syndrome des anticorps anti MOG. Enfin, la névrite optique était idiopathique pour 6 patients (4 femmes et 2 hommes).

La névrite optique était bilatérale pour 1 patient de l'étude, les 50 autres patients ayant présenté une névrite optique unilatérale.

Le délai entre le diagnostic de la maladie et l'inclusion du patient dans le protocole était en moyenne de 20,9 mois (médiane à 1) avec un écart-type de 54. Pour certains patients, la névrite optique était la première manifestation de la maladie. Le patient dont le diagnostic initial était le plus ancien était suivi depuis 348 mois (29 ans) au moment de l'inclusion.

Le délai entre le début de l'épisode de névrite optique et l'inclusion dans le protocole était en moyenne de 2,8 semaines avec un écart-type de 2. Certains patients étaient inclus au moment du diagnostic. Le délai le plus important entre le diagnostic de névrite optique et l'inclusion dans le protocole était de 8 semaines.



Un antécédent clinique de névrite optique rétro-bulbaire contro-latérale était connu pour 5 patients.

Une douleur orbitaire ou péri-orbitaire récente était rapportée par 41 patients.

Un patient était sous GILENYA à l'inclusion et 5 l'étaient à M12, tous dans le cadre d'une sclérose en plaques.

Les données IRM, OCT et ophtalmologiques seront présentées selon les sous-groupes suivants :

- Yeux présentant une névrite optique aiguë récente
- Yeux sans névrite optique aiguë récente
  - o Avec antécédent de névrite optique ancienne
  - o Sans antécédent de névrite optique ancienne et sans lésion asymptomatique
  - o Sans antécédent de névrite optique ancienne et avec lésion asymptomatique
- Yeux avec lésion silencieuse ou symptomatique ancienne

## **2. DONNEES RECUEILLIES**

- **1<sup>e</sup> groupe : Yeux présentant une névrite optique aiguë récente :**

Ce groupe rassemble donc les 51 patients de l'étude.

Parmi eux, 41 ont rapporté une douleur orbitaire ou péri-orbitaire récente au moment de l'inclusion.

Leurs paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques sont résumés dans le tableau 1.

Concernant les données IRM, 2 hypersignaux DIR ont été retrouvés sur 6 nerfs optiques alors qu'un seul hypersignal DIR était mis en évidence sur 45 nerfs optiques. La topographie segmentaire lésionnelle à M0 était orbitaire pour 36 nerfs, canalaire pour 21 nerfs, pré-chiasmatique pour 13 nerfs et chiasmatique pour 2 nerfs. A M12, la topographie était orbitaire pour 38 nerfs, canalaire pour 27 nerfs, pré-chiasmatique pour 14 nerfs et chiasmatique pour 1 nerf.

Aucun patient n'a présenté de lésion visible du tractus optique sur la séquence DIR à M0 ou M12.

A noter, un patient de l'étude a présenté une névrite optique aiguë bilatérale au moment de l'inclusion avec traduction en IRM. Pour un autre patient, l'IRM M0 n'a pas mis en évidence de traduction de la névrite optique en imagerie.

Une périnévrite a été mise en évidence pour 8 patients.

Tableau 1 : Paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques du 1<sup>e</sup> groupe

Paramètres		M0	M3	M12
IRM	n	51	-	50
	Longueur lésion DIR du nerf optique en mm	11,2 (8,6-14,2)	-	13 (10,3-20,4)
	Rehaussement Gd – n (%)	36 (70,6%)	-	1 (2%)
OCT	n	51	44	49
	pRNFL en µm	101 (93-115)	89 (79-98)	87 (75-93)
	GCIPL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	1,91 (1,78-2,03)	1,69 (1,52-1,82)	1,68 (1,53-1,81)
	INL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	0,98 (0,91-1,01)	0,97 (0,91-1,04)	0,99 (0,91-1,04)
Vision	n	44	43	49
	AV	0,63 (0,18-1)	1 (0,8-1)	1 (1-1,2)
	Vision contraste 2.5% LogMAR	1,1 (0,8-1,1)	0,76 (0,56-1,06)	0,62 (0,52-0,8)

Les valeurs quantitatives sont représentées par leur médiane (Q1-Q3)

Les acuités visuelles correspondent à leur conversion à partir de leur valeur en dixièmes (0,1 = 1/10 ; 1,2 = 12/10).

Gd = Gadolinium ; pRNFL = épaisseur de la couche des fibres nerveuses de la rétine péri papillaire ; GCIPL = sommes des volumes maculaires de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne ; INL = volume maculaire de la couche nucléaire interne ; AV = Acuité Visuelle.

- **2<sup>e</sup> groupe : Yeux sans névrite optique aiguë récente mais avec antécédent de névrite optique ancienne**

Ce groupe est constitué de 5 patients.

Leurs paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques sont résumés dans le tableau 2.

Concernant les données IRM, il existait 2 hypersignaux sur la séquence DIR sur 4 nerfs alors qu'un seul nerf présentait une lésion unique.

La topographie segmentaire à M0 était orbitaire pour 5 des lésions, 2 lésions concernaient le segment canalaire et 2 lésions le segment pré-chiasmatique.

Aucune lésion chiasmatique ou du tractus optique n'a été relevée dans ce groupe.

Aucune périnévrite n'a été mise en évidence.

Tableau 2 : Paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques du 2<sup>e</sup> groupe

Paramètres		M0	M3	M12
IRM	n	5	-	5
	Longueur lésion DIR du nerf optique en mm	14,8 (14,8-25)	-	14,7 (14,6-18,5)
	Rehaussement Gd – n (%)	0 (0%)	-	0 (0%)
OCT	n	5	5	5
	pRNFL en µm	84 (83-86)	83 (82-85)	84 (83-85)
	GCIPL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	1,76 (1,74-1,77)	1,76 (1,75-1,81)	1,77 (1,73-1,81)
	INL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	0,96 (0,94-0,98)	0,93 (0,93-0,98)	0,93 (0,92-0,99)
Vision	n	5	5	5
	AV	1 (0,9-1,2)	1 (1-1,2)	1,2 (1-1,2)
	Vision contraste 2.5% LogMAR	0,6 (0,58-0,64)	0,66 (0,5-0,66)	0,5 (0,44-0,5)

Les valeurs quantitatives seront représentées par leur médiane (Q1-Q3)

Les acuités visuelles correspondent à leur conversion à partir de leur valeur en dixièmes (0,1 = 1/10 ; 1,2 = 12/10).

Gd = Gadolinium ; pRNFL = épaisseur de la couche des fibres nerveuses de la rétine péri papillaire ; GCIPL = sommes des volumes maculaires de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne ; INL = volume maculaire de la couche nucléaire interne ; AV = Acuité Visuelle.

- **3<sup>e</sup> groupe : Yeux sans névrite optique aiguë récente, sans antécédent de névrite optique ancienne et sans lésion asymptomatique**

Ce groupe concerne les nerfs optiques sans lésion visible en IRM, au nombre de 39.

Leurs paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques sont résumés dans le tableau 3.

Sur un de ces nerfs, une lésion asymptomatique est apparue sur l'IRM M12, dans le segment orbitaire.

Tableau 3 : Paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques du 3<sup>e</sup> groupe

Paramètres		M0	M3	M12
IRM	n	39	-	36
	Longueur lésion DIR du nerf optique en mm	0	-	0
	Rehaussement Gd – n (%)	0 (0%)	-	0 (0%)
OCT	n	39	32	37
	pRNFL en µm	99 (91-108)	98,5 (91,5-102,5)	99 (90-105)
	GCIPL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	1,92 (1,83-2,04)	1,9 (1,81-2,04)	1,92 (1,82-2,03)
	INL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	0,92 (0,9-0,97)	0,93 (0,91-0,98)	0,95 (0,91-0,99)
Vision	n	35	33	37
	AV	1,2 (1-1,2)	1,2 (1-1,2)	1 (1-1,2)
	Vision contraste 2.5% LogMAR	0,6 (0,46-0,7)	0,54 (0,5-0,68)	0,54 (0,46-0,72)

Les valeurs quantitatives seront représentées par leur médiane (Q1-Q3)

Les acuités visuelles correspondent à leur conversion à partir de leur valeur en dixièmes (0,1 = 1/10 ; 1,2 = 12/10).

Gd = Gadolinium ; pRNFL = épaisseur de la couche des fibres nerveuses de la rétine péri papillaire ; GCIPL = sommes des volumes maculaires de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne ; INL = volume maculaire de la couche nucléaire interne ; AV = Acuité Visuelle.

- **4<sup>e</sup> groupe : Yeux sans névrite optique aiguë récente, sans antécédent de névrite optique ancienne mais avec lésion asymptomatique.**

Ce groupe concerne les nerfs optiques avec « lésions silencieuses », c'est-à-dire qui présentent un hypersignal sur la séquence DIR sans rapport avec l'épisode aigu de névrite optique et sans lien avec un épisode ancien connu de névrite optique, au nombre de 7.

Leurs paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques sont résumés dans le tableau 4.

Pour chaque nerf, la lésion était unique.

La topographie segmentaire était orbitaire pour 6 nerfs, canalaire pour 2 nerfs et pré-chiasmatique pour 1 nerf. Il n'y avait pas de topographie chiasmatique ou sur le tractus optique dans ce groupe.

Aucune périnévrite n'est à signaler dans ce groupe.

Tableau 4 : Paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques du 4<sup>e</sup> groupe

Paramètres		M0	M3	M12
IRM	n	7	-	7
	Longueur lésion DIR du nerf optique en mm	8,1 (6,7-9,7)	-	7,3 (6,9-9,7)
	Rehaussement Gd - n (%)	0 (0%)	-	0 (0%)
OCT	n	7	5	7
	pRNFL en µm	97 (92-100)	96 (95-96)	95 (92-97)
	GCIPL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	2,01 (1,83-2,13)	2,04 (1,98-2,11)	1,9 (1,85-2,07)
	INL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	0,99 (0,95-1,05)	0,97 (0,95-1,02)	0,98 (0,96-1,02)
Vision	n	7	5	7
	AV	1 (1-1,2)	1 (1-1,2)	1,2 (0,9-1,2)
	Vision contraste 2.5% LogMAR	0,5 (0,4-0,54)	0,56 (0,5-0,68)	0,54 (0,5-0,72)

Les valeurs quantitatives seront représentées par leur médiane (Q1-Q3)

Les acuités visuelles correspondent à leur conversion à partir de leur valeur en dixièmes (0,1 = 1/10 ; 1,2 = 12/10).

Gd = Gadolinium ; pRNFL = épaisseur de la couche des fibres nerveuses de la rétine péri papillaire ; GCIPL = sommes des volumes maculaires de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne ; INL = volume maculaire de la couche nucléaire interne ; AV = Acuité Visuelle.

**- 5<sup>e</sup> groupe : Yeux présentant une lésion visible en IRM sans lien avec l'épisode aigu récent de névrite optique**

Ce groupe comprend les lésions « silencieuses » du groupe 4 (au nombre de 7) et les lésions en rapport avec un épisode ancien connu de névrite optique du groupe 2, (au nombre de 5), représentant donc 12 nerfs.

Leurs paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques sont résumés dans le tableau 5.

Concernant les données IRM, il existait 2 hypersignaux DIR pour 4 nerfs alors que pour les 8 autres nerfs du groupe, la lésion était unique.

La topographie segmentaire était orbitaire pour 11 nerfs, canalaire pour 4 nerfs et pré-chiasmatique pour 3 nerfs.

Aucun nerf de ce groupe n'a présenté de lésion chiasmatique ou du tractus optique.

Aucune périnévrine n'a été mise en évidence.

Tableau 5 : Paramètres IRM, OCT et ophtalmologiques du 5<sup>e</sup> groupe

Paramètres		M0	M3	M12
IRM	n	12	-	12
	Longueur lésion DIR du nerf optique en mm	9,4 (7-14,8)	-	9,55 (6,95-14,65)
	Rehaussement Gd – n (%)	0 (0%)	-	0 (0%)
OCT	n	12	10	12
	pRNFL en µm	91,5 (85-97)	89 (83-96)	91 (84,5-96)
	GCIPL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	1,87 (1,75-2,03)	1,9 (1,76-2,04)	1,86 (1,77-2,01)
	INL (ETDRS 6mm) en mm <sup>3</sup>	0,97 (0,95-1,04)	0,96 (0,93-1,02)	0,98 (0,93-1,02)
Vision	n	12	10	12
	AV	1 (1-1,2)	1 (1-1,2)	1,2 (0,95-1,2)
	Vision contraste 2.5% LogMAR	0,53 (0,43-0,59)	0,61 (0,5-0,68)	0,5 (0,48-0,6)

Les valeurs quantitatives seront représentées par leur médiane (Q1-Q3)

Les acuités visuelles correspondent à leur conversion à partir de leur valeur en dixièmes (0,1 = 1/10 ; 1,2 = 12/10).

Gd = Gadolinium ; pRNFL = épaisseur de la couche des fibres nerveuses de la rétine péri papillaire ; GCIPL = sommes des volumes maculaires de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne ; INL = volume maculaire de la couche nucléaire interne ; AV = Acuité Visuelle.

### 3. OBJECTIF PRINCIPAL

**Évaluer le lien entre l'étendue de la lésion du nerf optique au stade aigu et la survenue d'une perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois de l'épisode de NORB.**

Une association statistiquement significative ( $p = 0,003$ ) a été mise en évidence entre l'étendue de la lésion du nerf optique en aigu et la survenue d'une perte neuro-axonale rétinienne à M12. Quand la longueur de la lésion du nerf optique sur l'IRM M0 augmente de 1 mm, l'atrophie de mGCIPL (la différence mGCIPL M0 – mGCIPL M12) augmente de  $0,01168 \text{ mm}^3 \pm 0,003732$ .

### 4. OBJECTIFS SECONDAIRES

- ***OS1 : Évaluer le lien entre l'étendue de la lésion du nerf optique au stade aigu et la survenue d'une perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois de l'épisode de NORB (paramètre OCT papillaire)***

Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative dans notre étude ( $p = 0,75$ ) entre la longueur de la lésion du nerf optique sur l'IRM M0 et la différence des pRNFL entre M3 et M12 (on rappelle que M3 est utilisé et non M0 en raison de la présence d'un œdème papillaire à M0 rendant les données OCT péri-papillaires moins contributives).

- ***OS2 : Évaluer le lien entre l'étendue de la lésion du nerf optique au stade aigu et la déstructuration rétinienne à 12 mois de l'épisode de NORB***



Une association statistiquement significative ( $p = 0,035$ ) est retrouvée avec la couche nucléaire interne. Quand la longueur de la lésion du nerf optique sur l'IRM M0 augmente de 1 mm, le volume de la couche INL entre M0 et M12 augmente de  $0,001804 \text{ mm}^3 \pm 0,000832$ .

- ***OS3 : Évaluer le lien entre l'étendue de la lésion du nerf optique au stade aigu et le handicap visuel à 12 mois de l'épisode de NORB***

Il existe également dans notre étude une association statistiquement significative ( $p = 0,0047$ ) entre l'étendue de la lésion du nerf optique sur l'IRM M0 et le handicap visuel à M12. Quand la longueur de la lésion M0 augmente de 1 mm, l'acuité visuelle entre M0 et M12 selon l'échelle de vision des contrastes, exprimée en LogMAR, augmente de  $0,01443 \pm 0,004863$ .

- ***OS4 : Évaluer si une topographie lésionnelle est associée à une perte neuro-axonale rétinienne plus marquée à M12***

Aucune des localisations orbitaire, canalaire et pré-chiasmatique n'était associée à une perte neuro-axonale plus importante et donc un handicap plus important en considérant les paramètres OCT maculaires, la mGCIPL ( $p$  respectivement à 0,59 ; 0,8 et 0,33). Il en est de même pour les localisations orbitaire et canalaire en considérant la pRNFL globale ( $p$  respectivement à 0,82 et 0,46).

En revanche, il existe une association statistiquement significative ( $p = 0,03$ ) entre la localisation pré-chiasmatique et la perte neuro-axonale portant sur la pRNFL. Quand la lésion est localisée sur le segment pré-chiasmatique, l'atrophie de la pRNFL

(différence pRNFL M3-pRNFL M12) est de  $4,8988 \mu\text{m} \pm 2,5404$  alors que lorsqu'elle est localisée sur un autre segment, l'atrophie de la pRNFL est de  $0,7804 \mu\text{m} \pm 2,6666$ .

Le faible nombre de lésions chiasmatiques (2) et l'absence de lésion des tractus optique ne permettent pas l'analyse de ces localisations.

- ***OS5 : Évaluer si une topographie lésionnelle est associée à un handicap visuel plus marqué à M12***

Une localisation non-orbitaire ainsi qu'une localisation pré-chiasmatique étaient associées de façon statistiquement significative ( $p$  respectivement à 0,027 et 0,014) à une acuité visuelle plus élevée en LogMAR selon l'échelle de vision des contrastes 2,5%, donc à une acuité visuelle moins bonne et un handicap visuel plus important.

En effet, lorsque la lésion n'intéresse pas le segment orbitaire, l'acuité visuelle à M12 selon l'échelle de vision des contrastes 2,5%, exprimée en LogMAR est de  $0,7985 \pm 0,05402$  alors qu'elle est de  $0,6486 \pm 0,03471$  lorsqu'elle est située sur le segment orbitaire. Lorsque la lésion atteint le segment pré-chiasmatique, l'acuité visuelle à M12 est de  $0,8228 \pm 0,05818$  alors qu'elle est de  $0,6528 \pm 0,03252$  lorsqu'elle est située sur un autre segment.

- ***OS6 : Évaluer le lien entre la présence d'une douleur et l'atteinte de la portion orbitaire du nerf optique***

Une douleur à la phase aiguë était décrite par 30 patients sur 36 avec localisation orbitaire (83,3%) mais il n'y a pas de preuve statistique dans notre étude ( $p = 0,47$ )

affirmant que la localisation orbitaire est associée plus fréquemment à une douleur que les autres localisations. Il en est de même pour les autres localisations.

- ***OS7 : Décrire l'évolution de l'étendue de la lésion symptomatique sur les 12 mois qui suivent l'épisode de NORB***

Il a été mis en évidence une augmentation statistiquement significative ( $p = 0,0007$ ) de la longueur des lésions symptomatiques au cours du suivi de 12 mois.

La longueur moyenne à M0 et M12 des lésions symptomatiques étaient respectivement de 12,35 mm +/- 5,98 et de 15,76 mm +/- 8,70.

La différence moyenne (M12-M0) était de 3,27 mm.

- ***OS8 : Évaluer le lien entre la variation de la longueur de la lésion symptomatique du nerf optique et la perte neuro-axonale rétinienne***

Cette augmentation est statistiquement associée ( $p = 0,0011$ ) à la perte axonale neuro-rétinienne sur les paramètres maculaires. Quand la longueur de la lésion augmente entre M0 et M12 de 1 mm, l'atrophie rétinienne (paramètres OCT maculaires mGCIPL M0 – M12) augmente de  $0,01188 \text{ mm}^3 \pm 0,003419$ .

- ***OS9 : Décrire l'évolution de l'étendue des lésions asymptomatiques sur les 12 mois qui suivent l'épisode de NORB***

Il n'y a pas d'augmentation significative ( $p = 0,25$ ) de taille des lésions asymptomatiques du nerf optique entre M0 et M12.

Les longueurs moyennes des lésions asymptomatiques étaient respectivement de 12,03 mm +/- 8,1 et de 10,75 mm +/- 5,68.

## IV. DISCUSSION

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer le lien entre la longueur de l'hypersignal DIR du nerf optique à la phase aiguë d'une névrite optique et la perte neuro-axonale ainsi que le handicap visuel à M12, ce qui permettrait de mieux stratifier le handicap visuel prévisible à distance de la phase aiguë et permettrait donc une meilleure prise en charge selon ce risque.

Nous montrons bien un lien entre ces paramètres, à savoir plus la lésion du nerf optique sur l'IRM M0 augmente, plus la perte neuro-axonale à M12 est importante et plus le handicap visuel est important.

Des études anciennes avaient déjà montré qu'une longueur lésionnelle plus importante en IRM était associée à une récupération visuelle plus lente (Miller et al en 1988 avec leur étude de la séquence STIR (11) ; Dunker et al en 1996 (12)) en comparant une longueur lésionnelle en IRM avec les paramètres ophtalmologiques disponibles à l'époque.

L'évolution technologique de l'imagerie du nerf optique a vu l'émergence entre temps de l'OCT de la rétine. Il s'agit d'un outil permettant d'apprécier de façon précise l'épaisseur de la rétine. Des études ont affirmé la place de l'OCT dans cette évaluation et sa corrélation au pronostic visuel : Soelberg et al (41) ont montré en 2018 une corrélation entre la structure (évaluée par l'OCT) et la fonction visuelle et ont décrit notamment un amincissement des couches rétinienne lors d'un épisode de névrite optique portant essentiellement sur la couche des cellules ganglionnaires et la couche plexiforme interne, raison pour laquelle nous avons évalué nos paramètres OCT sur ces deux couches. Cela confirme également l'importance d'un tel outil lorsque l'on s'intéresse à la fonction visuelle.

Des études ont donc inclus l'OCT dans leur évaluation du handicap visuel en mesurant la perte neuro-axonale rétinienne.

C'est par exemple le cas de l'étude réalisée en 2015 par Hadhoum et al (46) qui a montré notamment que l'augmentation de la longueur de l'hypersignal du nerf optique sur la séquence DIR était associée à une perte neuro-axonale rétinienne plus importante à la phase chronique de la névrite optique. Nous retrouvons également cette association dans notre étude à la phase chronique, mais nous avons par ailleurs montré l'association avec la longueur de l'hypersignal à la phase aiguë.

Dans cette étude, il est également à noter qu'une lésion canaliculaire était corrélée à une perte axonale rétinienne plus importante, ce qui a été décrit également dans d'autres études (hypersignal pour Dunker et al (12) en 1996, rehaussement après injection de gadolinium pour Kupersmith et al en 2002 : (48)) mais que nous ne retrouvons pas. En revanche, nous avons retrouvé qu'une localisation non-orbitaire ainsi qu'une localisation pré-chiasmatique étaient associées à un handicap visuel plus important, signifiant que dans notre étude, la localisation orbitaire était un facteur « protecteur » alors que la localisation pré-chiasmatique était un facteur péjoratif.

Il est utile de préciser que notre étude n'a permis d'inclure que 2 patients avec lésions chiasmatiques décelées et aucun patient avec lésion du tractus optique, rendant l'analyse de ces deux segments peu fiable et non réalisable.

La longueur moyenne de l'hypersignal DIR était plus importante au niveau des yeux symptomatiques (11,2 mm avec épisode récent de névrite optique et 14,8 avec épisode ancien de névrite optique) que des yeux présentant un hypersignal

asymptomatique (8,1 mm). Cela a déjà été décrit dans d'autres études, notamment par London et al en 2019 (47).

Notre étude n'a pas permis de retrouver une association entre l'étendue de la lésion du nerf optique au stade aigu et la survenue d'une perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois en considérant les paramètres OCT péri-papillaire (la pRNFL). Cela peut s'expliquer par le fait que nous avons utilisé pour pRNFL de référence la mesure à M3 en raison de la présence d'un œdème papillaire à M0 rendant les données OCT péri papillaires M0 non contributives, ce qui aurait abouti à une surestimation de la perte neuro-axonale entre M0 et M12. Cela a été abordé par plusieurs études, notamment Santos et al (49) en 2017 qui ont montré dans leur étude une augmentation de l'épaisseur moyenne de la pRNFL dans tous les quadrants au cours d'un œdème papillaire. Devant ces constatations, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'atrophie se constitue majoritairement dans les premiers mois qui suivent l'épisode aigu de névrite optique. En effet, certaines études font part d'un amincissement de la RNFL au cours d'un épisode de névrite optique qui aurait tendance à survenir dans les 3 à 6 mois suivant l'épisode aigu (Costello et al (23)). Celle-ci semble donc difficile à réellement quantifier si on ne veut pas la surestimer à cause de l'œdème initial. Nous avons considéré M3 comme une période où l'œdème papillaire aurait disparu de façon certaine. Néanmoins, à M3 le processus d'atrophie est déjà détectable (Costello et al (23)) et il est probable qu'une partie de l'atrophie est déjà en place entre M0 et M3. En revanche, il n'existe pas d'œdème au niveau des couches rétinienne au sein de la macula à la phase aiguë d'une névrite optique (Syc et al (50)) renforçant donc la place des paramètres OCT maculaires pour évaluer la survenue d'une atrophie rétinienne.

Notre étude montre que plus la longueur de la lésion est grande sur l'IRM M0, plus la perte neuro-axonale et le handicap visuel à M12 sont importants. Pour permettre une utilisation en pratique clinique plus aisée, il serait utile de déterminer une ou plusieurs valeurs seuils pour mieux stratifier le risque initial et donc permettre une prise en charge selon le risque prédictif du patient.

Nous avons également retrouvé une augmentation significative de l'épaisseur de la couche nucléaire interne lorsque la longueur de l'hypersignal DIR à M0 augmentait. Cela traduit donc une tendance à l'hypertrophie de la couche nucléaire interne après un épisode de névrite optique. Cette constatation a également déjà été décrite dans la littérature (A.Petzold et al (51) ; Kaufhold et al (52); London et al (47)). L'INL peut d'ailleurs être le siège d'un œdème maculaire microkystique lorsque la perte neuro-axonale et la handicap visuel séquellaire sont sévères (A.Petzold et al (51)).

L'atteinte de la portion orbitaire a été décrite comme associée à une douleur orbitaire ou péri-orbitaire plus fréquente au cours de l'épisode aigu de névrite optique dans différentes études, notamment par Fazzone HE et al (25) en 2003 qui ont mis en évidence une association statistiquement significative entre la localisation orbitaire de la névrite optique en IRM, évaluée sur le segment se rehaussant après injection de produit de contraste, et la survenue de douleurs orbitaires ou péri-orbitaires, pouvant être majorées par les mouvements oculaires, lors de l'épisode aigu de névrite optique. Nous relevons parmi nos patients que la majorité avec localisation orbitaire (83%) ont rapporté une douleur lors de la phase aiguë de la névrite optique, mais il n'y a pas de preuve statistique dans notre étude. Cependant, nous avons défini comme localisation orbitaire la présence d'un hypersignal DIR sur le segment orbitaire du nerf optique et



non la présence d'un rehaussement anormal comme dans l'étude de Fazzone HE et al.

Nous avons mis en évidence par ailleurs une augmentation significative de la longueur des lésions symptomatiques entre l'IRM initiale M0 et l'IRM finale M12, qui est dans notre étude associée à l'importance de la perte neuro-axonale. Cela a également été avancé dans l'étude menée par C. Tur et al (53) en février 2016 dans leur étude sur la dégénérescence trans-synaptique après un épisode de névrite optique.

L'hypothèse pour expliquer cette augmentation en taille de l'hypersignal est celle d'une majoration de l'atteinte myélinique par la dégénérescence Wallérienne du corps cellulaire vers l'axone. Un hypersignal « dégénératif » s'associerait donc à l'hypersignal lésionnel inflammatoire initial. Dans leur étude, Sartoretti et al (54) ont montré qu'un hypersignal d'origine dégénérative du nerf optique sur la séquence DIR était retrouvé chez des patients atteints de glaucome et que cet hypersignal était en corrélation avec l'importance de la pression intra-oculaire et une diminution de l'épaisseur de la RNFL.

Une étude menée par K. Soelberg en 2018 (55) a évoqué également une progression des lésions du nerf optique chez 55% des patients au cours du suivi et donc une dégénérescence progressive du nerf optique sur le long terme après un épisode de névrite optique.

En revanche, la taille des lésions asymptomatiques n'augmentait pas de façon significative entre M0 et M12 suggérant que ces lésions silencieuses étaient anciennes. Ceci pourrait être un argument supplémentaire permettant de démontrer la dissémination temporelle des lésions au cours d'un CIS.

Certaines études ont cherché à mettre en évidence l'intérêt d'inclure l'atteinte des nerfs optiques dans les critères de dissémination temporelle pour le diagnostic de SEP (Brownlee et al en 2018 (56)). Si cela se vérifiait, la séquence DIR pourrait devenir une séquence importante dans l'évaluation des patients suspects de SEP pour affiner la dissémination spatiale, d'autant plus qu'une étude a fait part de l'intérêt de la séquence DIR pour la mise en évidence de lésions corticales lorsqu'un patient avec suspicion clinique de SEP présentait une IRM conventionnelle normale (Calabrese et al (57)).

Il serait également intéressant d'affirmer la place d'autres outils IRM, qui pourraient être réalisés en même temps que la séquence DIR à la phase aiguë d'un épisode de névrite optique, pour renforcer l'évaluation prévisible du handicap visuel à distance.

Une séquence intéressante dans cet objectif, le tenseur de diffusion, a déjà été étudiée pour l'analyse du nerf optique. Trip SA et al, en 2006 (58), ont montré une augmentation de la diffusivité moyenne et une réduction de la fraction d'anisotropie sur les nerfs atteints en comparaison aux nerfs cliniquement sains et aux nerfs témoins. Naismith et al (59) en 2012 ont montré que la diminution de la diffusivité axiale dans la névrite optique était associée à un pronostic visuel moins bon. Cependant cette séquence n'est pas réalisée en pratique courante pour le moment et ses modalités d'interprétation diffèrent d'une séquence classique. L'étude IRMANO a inclus une séquence de DTI. Ces séquences n'ont pour l'instant pas été analysées.

La séquence de diffusion a également été étudiée dans l'évaluation des nerfs optiques chez des patients atteints de SEP (Iwasawa et al en 1997 (60)).

Wan et al en 2017 (61) ont décrit une corrélation entre la baisse de l'ADC et l'atrophie rétinienne en OCT ainsi que l'utilité de l'ADC dans l'orientation étiologique entre neuromyéélite optique et SEP.

Une autre étude a fait part de l'utilité de la séquence de diffusion pour explorer une névrite optique et apporter une orientation étiologique, notamment dans la différenciation entre névrite optique liée à une neuromyéélite optique et une névrite optique liée à une SEP (Lu et al en 2018 (62)).

## V. CONCLUSION

Notre étude a donc permis de montrer un lien significatif entre l'importance de la longueur de l'hypersignal du nerf optique sur la séquence DIR à la phase aiguë d'une névrite optique, et l'importance de la perte neuro-axonale et du handicap visuel à distance de la névrite optique à un an.

Nous appuyons donc la pertinence de la séquence DIR dans l'évaluation initiale des patients qui présentent une névrite optique, permettant de prédire l'importance du handicap visuel résiduel à distance de l'épisode aigu de névrite optique et donc d'adapter la prise en charge des patients.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Redpath TW, Smith FW. Use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain matter. *BJR*. 1 déc 1994;67(804):1258-63.
2. Calabrese M, Filippi M, Rovaris M, Mattisi I, Bernardi V, Atzori M, et al. Morphology and evolution of cortical lesions in multiple sclerosis. A longitudinal MRI study. *Neuroimage*. 1 oct 2008;42(4):1324-8.
3. Geurts JJG, Pouwels PJW, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology*. juill 2005;236(1):254-60.
4. Umino M, Maeda M, Li Y, Tomimoto H, Sakuma H. 3D double inversion recovery MR imaging: Clinical applications and usefulness in a wide spectrum of central nervous system diseases. *J Neuroradiol*. mars 2019;46(2):107-16.
5. Gass A, Moseley IF, Barker GJ, Jones S, MacManus D, McDonald WI, et al. Lesion discrimination in optic neuritis using high-resolution fat-suppressed fast spin-echo MRI. *Neuroradiology*. mai 1996;38(4):317-21.
6. Johnson G, Miller DH, MacManus D, Tofts PS, Barnes D, du Boulay EP, et al. STIR sequences in NMR imaging of the optic nerve. *Neuroradiology*. 1987;29(3):238-45.
7. Jackson A, Sheppard S, Laitt RD, Kassner A, Moriarty D. Optic neuritis: MR imaging with combined fat- and water-suppression techniques. *Radiology*. janv 1998;206(1):57-63.
8. Séquences IRM en Inversion Récupération (STIR, FLAIR) [Internet]. IMAIOS. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/Sequences-IRM/inversion-recuperation-stir-flair>
9. 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*. 1 déc 2014;24(12):3069-75.
10. Aiken AH, Mukherjee P, Green AJ, Glastonbury CM. MR imaging of optic neuropathy with extended echo-train acquisition fluid-attenuated inversion recovery. *AJNR Am J Neuroradiol*. févr 2011;32(2):301-5.
11. Miller DH, Newton MR, van der Poel JC, du Boulay EP, Halliday AM, Kendall BE, et al. Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis. *Neurology*. févr 1988;38(2):175-9
12. Dunker S, Wiegand W. Prognostic value of magnetic resonance imaging in monosymptomatic optic neuritis. *Ophthalmology*. nov 1996;103(11):1768-73.

13. Kallenbach K, Simonsen H, Sander B, Wanscher B, Larsson H, Larsen M, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with lesion length in acute optic neuritis. *Neurology*. 19 janv 2010;74(3):252-8.
14. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Li W-Y, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage*. 15 mai 2006;31(1):286-93.
15. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert [Internet]. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100021.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100021.html)
16. Rapport SFO 2018 - Rétine et vitré [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000024.html>
17. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. févr 2006;113(2):324-32.
18. Jeanjean L, Castelnovo G, Carlander B, Villain M, Mura F, Dupeyron G, et al. [Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects]. *Rev Neurol (Paris)*. nov 2008;164(11):927-34.
19. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. juin 2008;14(5):609-14.
20. Balk LJ, Twisk JWR, Steenwijk MD, Daams M, Tewarie P, Killestein J, et al. A dam for retrograde axonal degeneration in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2014;85(7):782-9.
21. Outteryck O, Zephir H, Defoort S, Bouyon M, Debruyne P, Bouacha I, et al. Optical coherence tomography in clinically isolated syndrome: no evidence of subclinical retinal axonal loss. *Arch Neurol*. nov 2009;66(11):1373-7.
22. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A, OCT in MS Expert Panel. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci*. 15 déc 2007;263(1-2):3-14.
23. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. juin 2006;59(6):963-9.
24. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*. juin 2008;65(6):727-32.
25. Fazzone HE, Lefton DR, Kupersmith MJ. Optic neuritis: correlation of pain and magnetic resonance imaging. *Ophthalmology*. août 2003;110(8):1646-9.

26. Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, et al. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler.* mai 2015;21(6):678-88.
27. Park K-A, Kim J, Oh SY. Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis: differences in neuromyelitis optica, multiple sclerosis, isolated optic neuritis and normal healthy controls. *Acta Ophthalmol.* févr 2014;92(1):e57-65.
28. Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology.* 28 juill 2009;73(4):302-8.
29. Khanna S, Sharma A, Huecker J, Gordon M, Naismith RT, Van Stavern GP. Magnetic resonance imaging of optic neuritis in patients with neuromyelitis optica versus multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol.* sept 2012;32(3):216-20.
30. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, Flores-Rivera J, Fraser CL, Fujihara K, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol.* août 2014;10(8):447-58.
31. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* janv 2014;13(1):83-99.
32. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. [Epidemiology of multiple sclerosis: The special situation in France]. *Rev Neurol (Paris).* sept 2009;165(8-9):671-5.
33. Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):133-42.
34. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* févr 2012;11(2):157-69.
35. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* déc 2014;21(12):2065-71.
36. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke K-D, Wegner B, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol.* févr 2016;79(2):206-16.
37. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol.* mars 2014;71(3):276-83.
38. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, Altmann DR, Miszkiel KA, MacManus DG, et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain.* 1 nov 2004;127(11):2498-505.

39. Hickman SJ, Toosy AT, Miszkiel KA, Jones SJ, Altmann DR, MacManus DG, et al. Visual recovery following acute optic neuritis. *J Neurol.* 1 août 2004;251(8):996-1005.
40. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, et al. Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *Journal of Neuroimmunology.* avr 2016;293:28-33.
41. Soelberg K, Specovius S, Zimmermann HG, Grauslund J, Mehlsen JJ, Olesen C, et al. Optical coherence tomography in acute optic neuritis: A population-based study. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2018;138(6):566-73.
42. Xu SC, Kardon RH, Leavitt JA, Flanagan EP, Pittock SJ, Chen JJ. Optical coherence tomography is highly sensitive in detecting prior optic neuritis. *Neurology.* 05 2019;92(6):e527-35.
43. Behbehani R, Al-Moosa A, Sriraman D, Alroughani R. Ganglion cell analysis in acute optic neuritis. *Mult Scler Relat Disord.* janv 2016;5:66-9.
44. Cellina M, Floridi C, Rosti C, Orsi M, Panzeri M, Pirovano M, et al. MRI of acute optic neuritis (ON) at the first episode: Can we predict the visual outcome and the development of multiple sclerosis (MS)? *Radiol Med.* déc 2019;124(12):1296-303.
45. Hoch MJ, Bruno MT, Shepherd TM. Advanced MRI of the Optic Nerve. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(2):187-96.
46. 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.* 1 avr 2016;22(5):649-58.
47. London F, Zéphir H, Drumez E, Labreuche J, Hadhoum N, Lannoy J, et al. Optical coherence tomography: a window to the optic nerve in clinically isolated syndrome. *Brain.* 1 avr 2019;142(4):903-15.
48. Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain.* avr 2002;125(Pt 4):812-22.
49. Santos M a. K, Vonor K, Ayena DK, Kuaovi KR, Balo KP. [Optic disc changes by optical coherence tomography in optic disc edema in Lomé]. *J Fr Ophtalmol.* avr 2017;40(4):314-8.
50. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain.* févr 2012;135(Pt 2):521-33.
51. 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.* 2017;16(10):797-812.



52. Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, Ruprecht K, Paul F, Oberwahrenbrock T, et al. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e71145.
53. Tur C, Goodkin O, Altmann DR, Jenkins TM, Miszkiel K, Mirigliani A, et al. Longitudinal evidence for anterograde trans-synaptic degeneration after optic neuritis. *Brain*. 2016;139(3):816-28.
54. Sartoretti T, Stürmer J, Sartoretti E, Najafi A, Schwenk Á, Wyss M, et al. Long segment 3D double inversion recovery (DIR) hypersignal on MRI in glaucomatous optic neuropathy. *BMC Ophthalmol*. 16 déc 2019;19(1):258.
55. Soelberg K, Skejoe HPB, Grauslund J, Smith TJ, Lillevang ST, Jarius S, et al. Magnetic resonance imaging findings at the first episode of acute optic neuritis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 1 févr 2018;20:30-6.
56. Brownlee WJ, Miszkiel KA, Tur C, Barkhof F, Miller DH, Ciccarelli O. Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis. *Neurology*. 18 2018;91(12):e1130-4.
57. Calabrese M, Gallo P. Magnetic resonance evidence of cortical onset of multiple sclerosis. *Mult Scler*. août 2009;15(8):933-41.
58. Trip SA, Wheeler-Kingshott C, Jones SJ, Li W-Y, Barker GJ, Thompson AJ, et al. Optic nerve diffusion tensor imaging in optic neuritis. *Neuroimage*. 1 avr 2006;30(2):498-505.
59. Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, Lancia S, Trinkaus K, Song S-K, et al. Diffusion tensor imaging in acute optic neuropathies: predictor of clinical outcomes. *Arch Neurol*. janv 2012;69(1):65-71.
60. Iwasawa T, Matoba H, Ogi A, Kurihara H, Saito K, Yoshida T, et al. Diffusion-weighted imaging of the human optic nerve: a new approach to evaluate optic neuritis in multiple sclerosis. *Magn Reson Med*. sept 1997;38(3):484-91.
61. Wan H, He H, Zhang F, Sha Y, Tian G. Diffusion-weighted imaging helps differentiate multiple sclerosis and neuromyelitis optica-related acute optic neuritis. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(6):1780-5.
62. Lu P, Tian G, Liu X, Wang F, Zhang Z, Sha Y. Differentiating Neuromyelitis Optica-Related and Multiple Sclerosis-Related Acute Optic Neuritis Using Conventional Magnetic Resonance Imaging Combined With Readout-Segmented Echo-Planar Diffusion-Weighted Imaging. *J Comput Assist Tomogr*. août 2018;42(4):502-9.

**AUTEUR : Nom : DENIS**

**Prénom : Mickaël**

**Date de soutenance : 17 juin 2020**

**Titre de la thèse : Évaluation du lien entre l'étendue de la lésion démyélinisante aiguë du nerf optique et la perte neuro-axonale rétinienne à un an.**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Neuroradiologie**

**DES + spécialité : Radiodiagnostic et Imagerie Médicale**

**Mots-clés : Névrite optique, Sclérose en plaques, Neuromyéélite optique, Tomographie à cohérence optique, Double inversion récupération**

**Résumé :**

**Introduction :**

Une névrite optique est un épisode aigu inflammatoire et démyélinisant du nerf optique. Elle est source de handicap visuel aigu et chronique, et représente une manifestation clinique fréquente des pathologies inflammatoires du système nerveux central, véritable enjeu de santé publique. Actuellement, nous ne disposons pas de marqueur pronostique fiable capable de prédire la survenue d'un handicap visuel résiduel à distance d'un tel épisode. L'objectif de notre travail est d'évaluer le lien entre l'intensité du processus inflammatoire démyélinisant du nerf optique mesurée par la longueur de l'hypersignal sur la séquence 3D-DIR à la phase aiguë et la perte neuro-axonale rétinienne à 12 mois évaluée par le degré d'atrophie maculaire à 12 mois en OCT.

**Matériel et Méthodes :**

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale de suivi clinique et paraclinique (OCT et IRM) d'une cohorte de patients ayant présenté une névrite optique. Chaque patient a bénéficié d'une IRM à l'inclusion (M0) permettant la recherche et la mesure d'un hypersignal du nerf optique sur la séquence 3D-DIR ainsi qu'une IRM de réévaluation à M12.

Une OCT a également été réalisée pour chacun d'entre eux à M0, M3 et M12, permettant notamment la mesure d'épaisseurs et de volumes des différentes couches de la rétine.

**Résultats :**

Nous avons inclus 51 patients (sex ratio F/H de 1,83) répartis en 23 patients CIS, 20 patients SEP, 2 patients NMOSD et 6 patients NOI (Névrite Optique Idiopathique). La longueur moyenne totale des hypersignaux des nerfs optiques sur la séquence DIR était de 7,59 mm [0-30] à M0 et de 9,41 mm [0-35,4] à M12. Le volume moyen de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne (mGCIPL) était de 1,91 mm<sup>3</sup> à M0 [1,5-2,26] et de 1,79 mm<sup>3</sup> [1,3-2,27] à M12.

Une association statistiquement significative a été mise en évidence ( $p = 0,003$ ) entre l'étendue de la lésion du nerf optique à M0 sur la séquence DIR et la survenue d'une perte neuro-axonale rétinienne à M12. Quand la longueur de la lésion sur la séquence DIR du nerf optique à M0 augmentait, la perte neuro-axonale à M12 augmentait (différence des mGCIPL M0-M12) et l'acuité visuelle diminuait.

**Conclusion :**

Il existe une association significative entre l'importance de la longueur de l'hypersignal du nerf optique sur la séquence DIR à la phase aiguë d'une névrite optique et l'importance de la perte neuro-axonale et du handicap visuel à distance de la névrite optique. La séquence DIR s'avère donc particulièrement utile dans l'évaluation initiale des patients présentant une névrite optique, permettant de mieux prédire l'importance du handicap visuel résiduel à distance.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Jean-Pierre PRUVO**

**Assesseurs : Pr Xavier LECLERC, Pr Hélène ZEPHIR, Dr Vasily SMIRNOV**

**Directeur de thèse : Dr Olivier OUTTERYCK**

