

Troubles visuels chroniques, nystagmus pendulaire et oscillopsie dans la sclérose en plaques

Laurence Jasse

► To cite this version:

Laurence Jasse. Troubles visuels chroniques, nystagmus pendulaire et oscillopsie dans la sclérose en plaques. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10073 . tel-00666004v2

HAL Id: tel-00666004

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00666004v2>

Submitted on 8 Jan 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION (NSCo)

DIPLOME DE DOCTORAT EN NEUROSCIENCES CLINIQUES

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 05 Mai 2011

par

Melle JASSE Laurence

TITRE :

Troubles visuels chroniques, nystagmus pendulaire et oscillopsie
dans la sclérose en plaques

Directeur de thèse : Pr. Caroline Tilikete

JURY : Pr. Jérôme de Sèze (Rapporteur)
Pr. Charles Pierrot-Deseilligny (Rapporteur)
Dr. Anna Montagnini (Examinatrice)
Pr. Gilles Rode (Président du jury)
Pr. Sandra Vukusic (Examinatrice)
Pr. Caroline Tilikete (Directrice de thèse)

REMERCIEMENTS :

En premier lieu je tiens à remercier le professeur Caroline Tilikete qui m'a donné l'opportunité d'effectuer ma thèse au sein du laboratoire ImpAct. Tu as su me guider, me faire partager tes connaissances tout au long de ces années et faire preuve d'une grande patience à mon égard !

Je remercie l'ensemble des membres du jury, le Dr. Anna Montagnini, le Pr. Charles Pierrot-Deseilligny, le Pr. Gilles Rode, le Pr. Jérôme de Sèze et le Pr. Sandra Vukusic qui m'ont fait l'honneur d'accepter d'évaluer mon travail. Merci aux Pr. Charles Pierrot-Deseilligny et Pr. Jérôme de Sèze d'avoir accepté la fonction de rapporteur.

Je remercie le Pr. Alain Vighetto et le Pr. Sandra Vukusic pour leurs conseils avisés et leurs relectures précieuses.

Je remercie les neurologues du service de neurologie A de l'Hôpital P. Wertheimer pour leur implication dans le recrutement des sujets.

Je remercie aussi Alexandra, Cristina, Lorette, Marielle, Marie-Pierre, Martine, Monique, Nathalie, Viviane et le Dr. Martine Bernard du service de neuro-ophtalmologie pour avoir activement participé à mes travaux de thèse et d'avoir supporté mes incursions hebdomadaires dans le service.

Je remercie Laurent Garin pour son aide à l'élaboration de l'étude sur l'adaptation perceptive.

Je remercie tous les membres du laboratoire pour leur accueil chaleureux. Je pense particulièrement à mes « co-bureauilières » : Mumu et Val avec qui j'ai pu partager discussions, friandises et clapotis de clavier. Et encore désolée pour la période où mon téléphone sonnait toutes les heures. Les italiennes : Silvia, Elisa, Lù, Alessia qui m'ont fait découvrir l'Italie, ses musiques rococo et ses bons petits plats sans bouger de Lyon. La bande des blagueurs gastronomes : Frédéric, Christian, Roméo, Serge (dit Tony Maltese) et Stéphane. Merci pour les bonnes blagues et les croissants matinaux. Tous ceux que j'ai appris à connaître au fil du temps et avec qui j'ai partagé de sympathiques moments : Clément, Damien P., Delphine, Dollyane, Julien, Karen, Peggy, Pierre, et les autres... et enfin ceux qui sont passés par le labo et qui y repassent de temps à autres : Clà, Annabelle, Damien B.,

Lucie, Mathieu, Roberta, Claudia, et enfin Clément et Sabrina qui ont activement participé à mes travaux de thèse lors de leur stage.

Je remercie aussi ma famille qui m'a toujours soutenue malgré les kilomètres qui nous séparent ainsi que mes amis Fabienne, Silvia, Elisa, Mumu, Lù, Clà, Jérôme R., Jérôme P., Guihlem, Laura, David, Damien F., Elodie, Céline, Mathieu avec qui j'ai pu partager des moments inoubliables.

Enfin, je tiens à te remercier (et il se reconnaîtra) pour ton soutien, tes nombreuses relectures et ton « œil pour œil » d'expert.

TROUBLES VISUELS CHRONIQUES, NYSTAGMUS PENDULAIRE ET OSCILLOPSIE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

RESUME :

Les manifestations neuro-ophtalmologiques, observées dans la sclérose en plaques, sont parfaitement déterminées à l'heure actuelle. Cependant, l'aspect chronique des troubles visuels résultants n'est pas toujours précisément évalué, or de telles lacunes sont un frein à leur prise en charge.

Dans une première partie, les caractéristiques des troubles visuels chroniques ont été mesurées. Il s'agissait de quantifier le pourcentage de plaintes visuelles chroniques chez des patients atteints de sclérose en plaques puis de mesurer le degré d'intensité des troubles visuels chroniques, de déterminer leurs origines physiopathologiques et de rendre compte de leur retentissement sur la qualité de vie des patients se plaignant de troubles chroniques. Les voies visuelles afférentes étaient altérées dans 68% des cas. Des troubles oculomoteurs étaient fréquemment observés (89%) dont le nystagmus pendulaire (28%), source de gêne visuelle.

Dans une seconde partie, nous nous sommes donc intéressés au nystagmus pendulaire et à sa conséquence fonctionnelle, l'oscillopsie, afin de proposer une prise en charge spécifique. Néanmoins, les mécanismes de ce nystagmus ne sont pas encore bien définis. Il était donc important de développer une hypothèse explicative à partir de l'observation de deux cas particuliers de nystagmus monoculaire et de démontrer que le nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques est à distinguer du nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin, souvent confondus. Enfin, nous proposons une méthode évaluant la détection du mouvement (par stimuli de contraste asservis au regard) ainsi qu'un protocole de stimulation optocinétique tentant de réduire ce symptôme.

DISCIPLINE

Neuro-ophtalmologie – Neurosciences cliniques – Neuropsychologie

MOTS-CLES

Sclérose en Plaques – Handicap visuel – Nystagmus – Instabilité Oculaire – Neuropathie Optique – Troubles Oculomoteurs – Oscillopsie.

LABORATOIRE

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon – INSERM U1028 – CNRS UMR5292
Equipe ImpAct
16 Avenue du Doyen Lépine
69676 Bron Cedex

Chronic visual dysfunctions, pendular nystagmus and oscillopsia in multiple sclerosis

ABSTRACT:

Neuro-ophthalmic manifestations observed in multiple sclerosis are well-known. However, the chronic feature of visual dysfunctions is not always precisely determined. These imprecision impede the development of specific therapeutic approach.

In a first part, the chronic characteristics of visual dysfunctions were assessed. The percentage of chronic visual complaints in multiple sclerosis patients was quantified and then the intensity of chronic visual deficits was measured, their pathophysiologic origins determined and finally their impact on quality of life was taken into account. Visual pathways were impaired in 68% of patients. Ocular motor disorders were frequently observed (89%) including pendular nystagmus (28%), accounted for visual discomfort.

In a second part, we focused on pendular nystagmus and its functional consequence, oscillopsia, to propose a specific treatment. First of all, the mechanisms of this nystagmus are not yet well defined. Therefore, we developed some hypothesis from the observation of two patients with monocular nystagmus and demonstrated in a second part that the pendular nystagmus in multiple sclerosis is distinct from the pendular nystagmus of oculopalatal tremor. Finally, we proposed a method evaluating oscillopsia (motion detection by contrast stimuli moving synchronically with gaze) that was tested before and after an optokinetic stimulation protocol aimed to reduce this symptom.

DISCIPLINE

Neuro-ophthalmology – Clinical Neuroscience– Neuropsychology

KEYWORDS

Multiple sclerosis – Visual Disability – Nystagmus – Ocular instability – Optic Neuropathy – Ocular Motor Deficit – Oscillopsia.

LABORATORY:

Lyon Neuroscience Research Center – INSERM U1028 – CNRS UMR5292

Claude Bernard University, Lyon 1 — Lyon Hospitals

ImpAct Team

16, ave Doyen Lépine

69676 Bron Cedex, France

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE	12
INTRODUCTION GENERALE.....	14
LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	15
EPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	15
1. <i>Prévalence et incidence de la sclérose en plaques</i>	16
2. <i>Un gradient géographique particulier</i>	16
3. <i>Disparité selon le genre</i>	18
4. <i>Les facteurs de risque</i>	18
a. Facteurs génétiques.....	19
b. Facteurs environnementaux	20
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	21
DIAGNOSTIC DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	22
1. <i>Les formes de sclérose en plaques</i>	22
a. La forme récurrente-rémittente	22
b. Les formes progressives.....	23
i. La forme secondairement progressive (SP)	23
ii. La forme primairement progressive (PP)	24
2. <i>Les manifestations inaugurales</i>	24
3. <i>Les critères diagnostiques</i>	25
4. <i>Le handicap</i>	27
TRAITEMENTS	28
TROUBLES VISUELS DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES.....	30
VOIES VISUELLES AFFERENTES	30
1. <i>Neuropathie optique</i>	30
a. La neuropathie optique inflammatoire aiguë ou névrite optique	30
i. Caractéristiques cliniques	30
ii. Incidence sur les fonctions visuelles	31
iii. Dégénérescence du nerf optique après névrite optique	31
b. La neuropathie optique chronique	32
2. <i>Autres atteintes des voies visuelles afférentes (chiasmatiques et rétrochiasmatiques) et atteintes oculaires (uvéites, pars planites et périphlébites)</i>	33
VOIES OCULOMOTRICES	33
1. <i>Paralysie oculomotrice</i>	34
a. Parésie des nerfs crâniens III, IV et VI	34
b. Ophtalmologie internucléaire (OIN)	34
c. Le syndrome 1 et ½ de Fisher	35
2. <i>Nystagmus et autres mouvements oculaires anormaux</i>	36
a. Nystagmus	36
i. Nystagmus vestibulaire central	37
ii. Nystagmus des regards excentrés	37
iii. Nystagmus pendulaires	38
b. Intrusions saccadiques	38
3. <i>Atteintes des mouvements oculaires lents</i>	39
a. Poursuite oculaire	39
b. Réflexe Vestibulo-Oculaire.....	39
i. Le réflexe vestibulo-oculaire dynamique	39
ii. Inhibition du réflexe vestibulo-oculaire par fixation oculaire	40
iii. Skew deviation	41

HANDICAP VISUEL ET QUALITE DE VIE.....	42
1. <i>La notion de handicap</i>	42
2. <i>Un outil d'évaluation du handicap : l'échelle de qualité de vie</i>	44
a. Définition de la qualité de vie	44
b. Les échelles de qualité de vie.....	44
c. Validité de la réponse au questionnaire	46
d. Les échelles additives.....	47
3. <i>Handicap visuel et échelles de qualité de vie dans la sclérose en plaques</i>	47
a. Echelles de qualité spécifiques à la vision	49
b. Evaluation du handicap visuel dans la sclérose en plaques	51
NYSTAGMUS PENDULAIRE, OSCILLOPSIE ET ADAPTATION PERCEPTIVE.....	53
NYSTAGMUS PENDULAIRE	53
1. <i>Sclérose en plaques</i>	54
a. Intégrateur neuronal	56
b. Feedback visuel.....	58
c. Atteinte d'un système monoculaire central.....	59
2. <i>Accident vasculaire cérébral, nystagmus pendulaire et tremblement oculopalatin</i>	59
3. <i>Ambiguïtés quant à une origine commune du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et de l'accident vasculaire cérébral</i>	63
OSCILLOPSIE	64
1. <i>Oscillopsie</i>	64
2. <i>Perception du mouvement</i>	64
a. Les différents types de mouvements	65
b. L'organisation physiologique de la perception du mouvement	66
i. Au niveau de la rétine.....	66
ii. La voie visuelle primaire	69
iii. Les aires corticales.....	70
3. <i>Système de stabilisation oculaire et compensation de l'instabilité oculaire physiologique</i>	74
a. Systèmes de stabilisation oculaire	74
i. La fixation oculaire	74
ii. Le réflexe vestibulo-oculaire.....	75
b. Mécanismes de compensation des mouvements (constance spatiale)	75
c. Adaptation à l'oscillopsie	77
i. Nystagmus congénitaux	77
ii. L'aréflexie vestibulaire.....	77
d. Adaptation à l'oscillopsie	78
PROBLEMATIQUE	79
TROUBLES VISUELS CHRONIQUES DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES :	
ORIGINE, EXPRESSION ET HANDICAP	80
NYSTAGMUS PENDULAIRE, OSCILLOPSIE ET ADAPTATION PERCEPTIVE.....	81
NYSTAGMUS PENDULAIRE : ETIOLOGIE ET MECANISMES	81
OSCILLOPSIE : SENSIBILITE AU MOUVEMENT ET ADAPTATION	82
PARTIE EXPERIMENTALE.....	83
TROUBLES VISUELS CHRONIQUES ET HANDICAP VISUEL DANS LA	
SCLEROSE EN PLAQUES	84
MATERIELS ET METHODES.....	84
1. <i>Prévalence de la plainte visuelle chronique dans la sclérose en plaques</i>	84
a. Participants.....	84
b. Questionnaire des plaintes visuelles chroniques	85
c. Analyse statistique.....	85

2. Mécanismes et retentissements des troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques	86
a. Participants.....	86
b. Examen neuro-ophtalmologique	87
i. Tests neuro-ophtalmologiques des fonctions visuelles afférentes	87
ii. Tests neuro-ophtalmologiques des fonctions visuelles afférentes	89
↗ Mouvements oculaires lents	90
↗ Saccades.....	91
↗ Nystagmus.....	91
iii. Echelles cognitives et de qualité de vie	92
↗ Mattis	92
↗ NEI-VFQ 25 et 10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement.....	92
3. Analyses statistiques	93
RESULTATS	96
1. Incidence de la gêne visuelle chronique dans la sclérose en plaques :.....	96
a. Analyses descriptives des 304 patients sclérose en plaques.....	96
b. Caractéristiques des patients exprimant une gêne visuelle chronique	97
2. Mécanismes et retentissement de la gêne visuelle chronique dans la sclérose en plaques	99
a. Caractéristiques cliniques du groupe de 75 patients	99
b. Evaluation des voies visuelles afférentes.....	100
i. Pâleur papillaire.....	100
ii. Acuité visuelle	100
iii. Champ visuel	100
iv. Sensibilité au contraste	101
v. Vision des couleurs	101
c. Evaluation des troubles oculomoteurs	102
i. Parésies oculomotrices.....	102
ii. Instabilité oculaire	102
iii. Mouvements oculaires lents	103
d. Diagnostic.....	104
e. Evaluation du handicap visuel.....	105
NYSTAGMUS PENDULAIRE, OSCILLOPSIE ET ADAPTATION PERCEPTIVE.....	107
NYSTAGMUS PENDULAIRE : ETIOLOGIE ET MECANISMES.....	107
1. Distinction entre nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin	107
2. Mécanismes à l'origine du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques	130
OSCILLOPSIE : ADAPTATION PERCEPTIVE	135
MATERIELS ET METHODES.....	135
1. Participants.....	135
a. Patients.....	135
b. Contrôles	136
2. Méthodes.....	137
a. Paramètres d'évaluation.....	137
i. Seuil de perception du mouvement	137
↗ Design expérimental :.....	137
ii. Stimulus visuel :.....	138
↗ Les différentes conditions de stimulation	138
~ La direction :	138
~ Condition écologique et condition d'asservissement :	139
↗ Méthode de calcul.....	139
iii. Autres évaluations.....	140
b. Traitement par stimulation optocinétique.....	141
c. Organisation de l'expérimentation	142
3. Analyses statistiques	142
RESULTATS	144
1. Analyses descriptives des sujets	144
2. Adaptation spontanée au mouvement.....	145
a. Comparaison du seuil perceptif en condition écologique :	145

b.	Comparaison du seuil perceptif en condition asservissement :	146
i.	Comparaison entre les patients en condition asservissement et les sujets contrôles en condition écologique	146
ii.	Comparaison entre les conditions écologique et asservissement pour les patients	147
c.	Handicap visuel.....	148
3.	<i>Effet du traitement par stimulation optocinétique</i>	149
a.	Perception visuelle du mouvement	149
b.	Handicap visuel.....	150
c.	Corrélation Seuil de perception et Score de handicap :.....	151
DISCUSSION.....		154
TROUBLES VISUELS CHRONIQUES ET HANDICAP VISUEL DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES		155
PREVALENCE DE LA PLAINTES VISUELLE CHRONIQUE DANS UNE POPULATION DE SEP:.....		155
MANIFESTATIONS NEURO-OPHTALMOLOGIQUES, TROUBLES VISUELS CHRONIQUES ET HANDICAP VISUEL.....		156
1.	<i>Atteinte des voies visuelles afférentes.....</i>	156
2.	<i>Atteinte des voies oculomotrices.....</i>	157
3.	<i>Handicap visuel.....</i>	160
PLAINTES VISUELLES CHRONIQUES SANS TROUBLE VISUEL OBSERVE?		161
CONCLUSION		162
NYSTAGMUS PENDULAIRE, OSCILLOPSIE ET ADAPTATION PERCEPTIVE.....		163
NYSTAGMUS PENDULAIRE : ETIOLOGIES ET MECANISMES		163
1.	<i>Distinction entre nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin</i>	163
2.	<i>Mécanismes à l'origine du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques</i>	166
OSCILLOPSIE : ADAPTATION PERCEPTIVE		168
1.	<i>Elévation du seuil de détection du mouvement : Adaptation spontanée ou déficit visuel ?.....</i>	168
2.	<i>Mécanisme adaptatif réduisant la perception du glissement rétinien</i>	170
3.	<i>Quels mécanismes d'adaptation ?</i>	171
BIBLIOGRAPHIE.....		173
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....		184
NOMENCLATURE.....		187
ANNEXE.....		189

PREAMBULE

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire et dégénérative affectant le système nerveux central. Des manifestations neuro-ophtalmologiques sont couramment observées dans cette pathologie. Il peut s'agir d'une atteinte des voies visuelles afférentes et/ou des voies oculomotrices qui apparaissent le plus souvent au cours d'une poussée inflammatoire. Une récupération totale des capacités visuelles est généralement observée. Cependant, des séquelles peuvent subsister. Certaines manifestations sont aussi connues pour apparaître au cours de l'évolution progressive de la maladie. A ce jour les traitements de fond immuno-actifs disponibles sont peu ou pas efficaces sur l'évolution progressive. Ainsi, par analogie, la prise en charge des patients présentant des déficits visuels chroniques repose essentiellement sur des traitements symptomatiques. Or à ce jour, il apparaît que l'aspect chronique des troubles visuels ne soit pas précisément apprécié.

L'objectif premier de cette thèse était de faire le point sur les troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques. D'une part, nous nous sommes attachés à déterminer la prévalence des troubles visuels chroniques dans une population de patients ayant une sclérose en plaques. D'autre part, nous avons évalué ces déficits visuels chroniques, déterminé leurs origines physiopathologiques et mesuré leur retentissement en termes de handicap.

Dans un second temps, nous nous sommes focalisés sur un trouble visuel chronique particulier : le nystagmus pendulaire. L'objectif était alors de déterminer les mécanismes et les caractéristiques cliniques de cette manifestation neuro-ophtalmologique et d'en comprendre sa physiopathologie. Le nystagmus pendulaire est source d'oscillopsie dans la majorité des cas. L'instabilité visuelle souvent associée à une baisse d'acuité visuelle est très handicapante dans la vie quotidienne des patients. Il était important de déterminer les processus adaptatifs du système visuel à l'instabilité visuelle dans le but de proposer une prise en charge adaptée.

Le premier chapitre théorique est composé de quatre grandes parties. Dans la première partie, l'épidémiologie de la sclérose en plaques ainsi que ses caractéristiques cliniques et physiopathologiques sont succinctement définies. La deuxième partie retrace les principaux troubles visuels observés dans la sclérose en plaques. Dans la troisième partie, les notions générales de handicap et de la qualité de vie ont été abordées. Il sera aussi question de la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques dans le cadre de troubles visuels.

Enfin, dans la quatrième et dernière partie, le nystagmus pendulaire et l'oscillopsie sont détaillés. Les étiologies et mécanismes du nystagmus pendulaire acquis et en particulier celui de la sclérose en plaques sont rappelés. Dans la sous-partie traitant de l'oscillopsie, la notion de glissement rétinien ainsi que la perception du mouvement seront abordées.

Le second chapitre retrace les problématiques abordées au cours de mes travaux de thèse.

Dans le troisième chapitre expérimental, les différentes études réalisées au cours de cette thèse sont présentées. La première étude descriptive porte sur les déficits visuels chroniques, leurs origines et leur retentissement en termes de handicap dans une population de patients atteints de sclérose en plaques. Les trois études suivantes traitent du nystagmus pendulaire. La première discute des mécanismes impliqués dans le nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques à partir de l'observation de deux patientes présentant un nystagmus pendulaire monoculaire. La seconde montre les différences entre le nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin souvent confondus. La dernière expérience évalue l'adaptation spontanée et induite du système visuel lors d'un glissement rétinien.

Enfin, dans le dernier chapitre les différents résultats sont discutés et de nouvelles hypothèses formulées.

INTRODUCTION GENERALE

LA SCLEROSE EN PLAQUES

Les premières descriptions de cas potentiels de sclérose en plaques remontent au XVème siècle. Mais il faudra attendre le XIX siècle pour voir apparaître les premières définitions de cette pathologie.

La dénomination « sclérose en plaques » fut tout d’abord proposée par Vulpian en 1866. A la même époque, Jean Martin Charcot élaborait un travail minutieux, aussi bien sur les aspects cliniques que sur les caractéristiques anatomo-pathologiques de la maladie. Il décrivit les symptômes constatés entre autres chez une de ses servantes. Il observa également, lors d’études autopsiques, les lésions histologiques provoquées par l’inflammation du système nerveux central. C’est en 1868 qu’il proposera la première définition anatomo-clinique de cette pathologie. Sa description permit d’individualiser la sclérose en plaques, d’autres maladies telles que la maladie de Parkinson ou encore de la sclérose latérale amyotrophique (ou maladie de Charcot)(D McAlpine & Compston, 2005).

D’autres classifications furent proposées par la suite comme celle d’Adams et Kubik qui différenciait la sclérose en plaques d’autres pathologies démyélinisantes (C. M. Poser & Brinar, 2004). En 1955, les travaux de Douglas MacAlpine amenèrent à une définition internationale de la sclérose en plaques incluant les premiers critères diagnostics de la maladie (D. McAlpine, 1955).

De nos jours, les critères en vigueur se basent sur les études plus récentes de Polman (Polman et al., 2005) qui sont une actualisation des travaux de référence de Mac Donald (McDonald et al., 2001).

Epidémiologie de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique inflammatoire et dégénérative affectant principalement la substance blanche du système nerveux central (encéphale, moelle épinière et encore nerfs optiques).

Elle est la première cause de handicap neurologique non traumatique chez le jeune adulte. L’âge moyen de survenue de la maladie est de 30 ans. Pour 70% des patients, le diagnostic est établi entre l’âge de 20 et 40 ans. Mais dans des cas plus rares, la sclérose en plaques apparaît précocement ; avant l’âge de 16 ans dans 4% des cas (D McAlpine & Compston, 2005) ou plus tardivement après 40 ans (Confavreux & Vukusic, 2008).

1. Prévalence et incidence de la sclérose en plaques

Les données épidémiologiques mettent en évidence de grandes disparités internationales et ce depuis les premières études réalisées dès les années 30 (Allison, 1931). De plus, de telles études sont difficiles à mener et se confrontent à de nombreux biais ; établissement du diagnostic, évolution des critères diagnostic, ou encore recrutement de la population.

Ainsi, au niveau national, le risque estimé varie selon les études, passant d'un niveau moyen à élevé (incidence de 4,1 à 8 pour 100 000) (Fromont, Binquet, Clerc, & Moreau, 2009). Cependant, une étude récente a permis d'estimer de manière plus rigoureuse la prévalence et le taux d'incidence de la maladie, en se basant sur les données issues de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés qui couvre environ 87% de la population (Fromont et al., 2010). Le nombre de patients atteints de sclérose en plaques (prévalence) en France, a été évalué, en moyenne, à 94,7 cas pour 100 000 personnes. Le nombre de nouveaux cas par an (incidence) est estimé à 7,5 pour 100 000 personnes.

Un autre phénomène épidémiologique intéressant mis en évidence récemment est l'élévation de l'incidence de sclérose en plaques au cours des années (Fromont, et al., 2009; Fromont, et al., 2010; Vukusic, Van Bockstael, Gosselin, & Confavreux, 2007). En France, ce taux est passé d'une moyenne estimée aux alentours de 40 pour 100 000 dans les années 90 (Fender, Paita, Ganay, & Benech, 1997; Lhermitte, Alperovitch, & Lyon-Caen, 1988) à 94,7 pour 100 000 en 2010. De nombreuses études ont montré que le taux d'incidence évoluait dans de nombreux autres pays comme l'Allemagne ou encore l'Espagne (Fromont, et al., 2009; Modrego & Pina, 2003; S. Poser, Stickel, Krtisch, Burckhardt, & Nordman, 1989). Nous discuterons de ce phénomène par la suite.

Au total, en France, la sclérose en plaques représente environ 4000 nouveaux cas par an et près de 80000 personnes atteintes, des chiffres en perpétuelle évolution.

2. Un gradient géographique particulier

Une disparité géographique a été mise en évidence par plusieurs études. D'une part, on distingue au niveau mondial une augmentation de l'incidence et de la prévalence en fonction de la latitude des pays. Ce gradient est d'axe Nord/Sud pour l'hémisphère Nord et inverse

pour l'hémisphère Sud où les pays les plus au sud ont une prévalence plus forte que ceux proches de l'équateur (Kurtzke, 1993). Les populations les plus touchées par la sclérose en plaques sont ainsi situées dans les régions les plus éloignées de l'équateur, même si les pays de l'hémisphère Sud semblent plus épargnés par la maladie. Ainsi, en France, le risque lié à la sclérose en plaques est estimé moyen, supérieur aux pays plus méditerranéens, mais inférieur aux pays nordiques (Suède, Finlande).

De plus, un gradient national d'axe Nord/Sud a aussi été découvert. Selon l'étude de Vukusic en 2007, le gradient serait d'axe Nord-Est / Sud-Ouest. Ces données n'ont pas néanmoins été retrouvées par l'équipe de Fromont en 2010. Cependant, la région Nord-Est reste la région présentant le plus fort risque (Figure 1).

Au niveau régional, dans le Rhône-Alpes, la prévalence est plus faible que le taux national avec 87,3 cas pour 100 000 personnes en moyenne, versus 94,7 pour 100 000 (Fromont, et al., 2010). Le nombre de nouveaux cas en Rhône-Alpes est aussi plus faible avec une incidence moyenne de 6,1 pour 100 000 personnes.

Figure 1 : Cartes des départements français de forte et faible incidence et prévalence.

A : Les départements en rouge ont une prévalence significativement supérieure à la prévalence moyenne française. Ceux en vert ont une prévalence significativement inférieure à la prévalence moyenne française. B : En rouge, les départements présentant une incidence significativement supérieure à la moyenne française. Les départements en vert ont une incidence plus faible que la moyenne française. (Issue de l'article de Fromont et al. en 2010)

3. Disparité selon le genre

On observe une disparité de risque de sclérose en plaques selon le genre. En effet, les femmes sont plus touchées que les hommes avec un sex-ratio estimé à 2,9 (Fromont, et al., 2009). Il a été démontré que cette prédominance féminine s'accroît ces dernières années passant de 2:1 dans les années 90 à pratiquement 3:1 en 2009 (Fromont, et al., 2009; Orton et al., 2006).

Ainsi, la prévalence et l'incidence sont aussi plus fortes chez les femmes que les hommes. En effet, la prévalence est de 130,5 pour 100 000 chez les femmes et de 54,8 pour 100 000 chez les hommes (moyenne française). L'incidence est évaluée à 10,4 pour 100 000 pour les femmes contre 4,2 pour 100 000 pour les hommes. Cette différence constante entre homme et femme se retrouve aussi au niveau de la région Rhône-Alpes, avec une prévalence pour les hommes de 53,5 pour 100 000 et de 118,2 pour 100 000 pour les femmes. L'incidence en Rhône-Alpes est de 3,5 pour 100 000 pour les hommes et de 8,5 pour 100 000 pour les femmes.

La récente augmentation de l'incidence rapportée semble exclusivement concerner les femmes. Cette particularité pourrait arguer en faveur d'une étiologie basée sur l'effet de co-facteurs environnementaux et génétiques, dont nous parlerons plus tard.

Il semble que l'imprégnation hormonale soit déterminante dans cette disparité Homme/Femme. Comme le suggèrent plusieurs données telles que les sex-ratios proches de 1 en période prépubertaire, l'influence positive de la grossesse, l'âge d'apparition de la sclérose en plaques plus tardif chez les hommes (entre 30 et 40 ans) que chez les femmes (entre 18 et 30 ans) (Reipert, 2004) et une expression clinique de la maladie différente selon le genre (les hommes ayant un plus grand risque de présenter une forme primairement progressive).

4. Les facteurs de risque

La sclérose en plaques n'est pas une maladie génétique de transmission mendélienne et aucun gène spécifique n'en est à l'origine. Cette maladie neuro-immunologique n'a pour l'heure actuelle aucune origine connue et est probablement le résultat d'une interaction entre une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux. La sclérose en plaques est à l'heure actuelle une maladie considérée comme multifactorielle (épigénétique).

a. Facteurs génétiques

L'aspect génétique a été étudié, tentant de mettre à jour un gène responsable de la sclérose en plaques, sans succès. Les études épidémiologiques multi-ethniques ont permis de montrer l'existence certaine d'un rôle de l'origine ethnique dans le risque de développer la maladie (Kurtzke, Hyllested, Heltberg, & Olsen, 1993). Les prévalences apparaissent être différentes en fonction de l'appartenance ethnique. Ainsi, la population caucasienne présente des taux de prévalence et d'incidence parmi les plus élevés. Les populations africaines et asiatiques sont quant à elles considérées comme des populations à faible risque (Weinshenker et al., 1989). Les afro-américains présentent une prévalence deux fois plus faible que les américains blancs. Ainsi, on peut supposer que certaines populations possèderaient des « terrains génétiques » prédisposant à l'apparition de la maladie.

D'autre part, des études se sont penchées sur la sclérose en plaques de forme familiale. Il a été rapporté que, selon les pays, les proportions de formes familiales variaient de 3% à 22% (au moins deux sujets liés au premier degré). En France, ces taux seraient de l'ordre de 10%. Le risque de sclérose en plaques serait plus important pour les individus ayant un membre de leur famille atteint de sclérose en plaques (D. A. Compston, Kellar Wood, Robertson, Sawcer, & Wood, 1995) et d'autant plus élevé que le lien de parenté est fort (A. Compston & Coles, 2008). Ainsi, les jumeaux homozygotes ont un risque majoré si un des jumeaux est porteur de la maladie.

D'un point de vue génique, si aucun gène spécifique de la maladie n'a été découvert, un terrain prédisposant génétique a été recherché (Dyment, Ebers, & Sadovnick, 2004). D'une part, des études de susceptibilité par le typage HLA (Human Leukocyte Antigen) ont dès 1975 associé HLA de classe II haplotype Dw2 et sclérose en plaques (Hillert et al., 1994). Les porteurs de l'allèle HLA DR2 sont plus fréquemment atteints que les autres. Cette constatation a été confirmée dans la plupart des populations (Hillert, et al., 1994; Olerup & Hillert, 1991). Ainsi, la présence du HLA DR2 expliquerait jusqu'à 40% de l'effet génétique. Aujourd'hui, de larges études de screening génique hors HLA (genome wide association screen, balayant des milliers de gènes) ont pu faire apparaître en particulier le rôle des récepteurs des interleukines 2 et 7 (Gregory et al., 2007; Hafler et al., 2007; Yeo et al., 2007).

Cependant, les facteurs génétiques ne peuvent être seuls responsables de la maladie, les facteurs environnementaux sont à prendre en compte dans l'apparition de la maladie. En effet, certaines données vont à l'encontre d'un facteur génétique pur. Il a été mis en évidence que les jumeaux homozygotes vivant dans des milieux séparés ne présentaient pas le même risque de déclarer une sclérose en plaques, d'autant plus si leur séparation est survenue avant l'âge de 15 ans (Elian, Nightingale, & Dean, 1990). Ainsi, ces données arguent en faveur de l'influence de l'environnement sur l'apparition de la maladie.

b. Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs environnementaux ont été étudiés. Les migrations des populations ont prouvé que le facteur environnemental ne pouvait être négligé au regard des facteurs génétiques. En effet, le risque de développer la maladie est plus faible si un individu migre après son adolescence (environ 15 ans) dans un pays à plus fort risque de sclérose en plaques (Elian, et al., 1990). Cependant, cette limite d'âge n'a pas été confirmée par une étude récente supposant que le risque ne se limite pas seulement à l'adolescence mais sur une plus longue période (Hammond, English, & McLeod, 2000).

L'influence de l'environnement sur l'apparition de la maladie a conduit à évaluer le rôle pathogène de divers virus. La plupart des virus étudiés ne se sont pas révélés être significativement corrélés à l'apparition de la maladie chez les patients (D. A. Compston, et al., 1995). Cependant, des études récentes se focalisant sur le virus Epstein-Barr (EBV) ont montré une forte corrélation entre la maladie et une sérologie positive pour le virus, relations d'autant plus importantes qu'une infection symptomatique (mononucléose infectieuse) était retrouvée dans les antécédents (Levin et al., 2003; Thacker, Mirzaei, & Ascherio, 2006).

Enfin, le rôle du microenvironnement a été étudié mettant en avant l'hypothèse «Hygiène» (Fleming & Cook, 2006). Cette hypothèse expliquerait l'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes. Le système immunitaire immature devrait être stimulé précocement pour se développer normalement. Or, l'amélioration de l'hygiène retarderait le contact avec les infections courantes et favoriserait l'apparition de maladies auto-immunes. Cependant, aucune preuve d'un rôle du microenvironnement dans le risque de la sclérose en plaques n'a été clairement apportée (Giovannoni & Ebers, 2007). D'autres facteurs environnementaux ont été proposés tels que le tabagisme, le stress, le climat ou encore la carence en vitamine D (Marrie, 2004). Un déficit d'ensoleillement engendrerait une

moindre synthèse de la vitamine D (immuno-modulatrice) qui serait alors un cofacteur favorisant l'apparition de la sclérose en plaques. Aujourd'hui, le rôle de la vitamine D, largement d'actualité, reste sujet de controverses (Pierrot-Deseilligny & Souberbielle, 2010). Néanmoins, ce facteur n'est ni nécessaire, ni suffisant pour expliquer l'origine de la maladie.

Au total, l'hypothèse étiopathogénique principale suppose que la sclérose en plaques, maladie inflammatoire du système nerveux central, serait probablement déclenchée après un épisode d'hyper-stimulation immunitaire (dû à une infection virale ?) survenant chez un sujet ayant un terrain génétique à risque dans des conditions prédisposantes (hormones, soleil ?).

Physiopathologie de la sclérose en plaques

Les mécanismes mis en jeu dans cette pathologie sont bien définis. Dans un premier temps, l'exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux associés à un terrain génétique à risque va entraîner une réaction immunitaire. Les lymphocytes mobilisés lors de cette réaction vont franchir la barrière hémato-encéphalique, puis vont pénétrer le système nerveux central (SNC) grâce à la production d'enzymes comme la gélatinase IV. Les lymphocytes, mais aussi les macrophages pathogènes et d'autres cellules inflammatoires, vont alors prendre pour cible les oligodendrocytes, cellules à la base de la constitution de la gaine de myéline (Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, & Weinshenker, 2000).

La réaction des lymphocytes contre l'organisme est théoriquement limitée par l'existence de lymphocytes dits régulateurs, mais ceux-ci ont été démontrés comme étant défaillants dans la sclérose en plaques. L'inflammation du SNC va se faire au contact des cellules inflammatoires et va être responsable des premiers symptômes. La démyélinisation se produit lorsque les lymphocytes T vont retrouver l'antigène sur les cellules microgliales exprimant de manière anormale des antigènes HLA de classe II. Il s'en suit une libération de cytokines, ce qui aura pour conséquence une plus grande perméabilité de la barrière hématoencéphalique accélérant ainsi le passage des cellules inflammatoires. C'est l'action cumulée des lymphocytes, des cellules microgliales et des cytokines qui va provoquer la démyélinisation du SNC.

Une remyélinisation peut apparaître par la suite grâce à des facteurs de croissance locaux. La remyélinisation des neurones s'opérerait pour 70% des lésions, mais souvent de

manière incomplète (Stangel, 2004). Cependant, l'atteinte axonale semble quant à elle irréversible et est connue pour être corrélée au déficit fonctionnel du patient.

Des études semblent montrer que l'atteinte axonale serait plutôt corrélée au niveau de démyélinisation (Ferguson, Matyszak, Esiri, & Perry, 1997; Trapp et al., 1998). Les axones ne seraient pas directement ciblés lors de la réaction immunitaire mais subiraient les conséquences de la démyélinisation en étant plus sensibles à certains médiateurs.

Une autre théorie irait en faveur d'une atteinte axonale primaire, où les axones seraient directement ciblés lors de la réaction immunitaire et où l'inflammation et l'atteinte de la myéline ne seraient alors qu'une probable conséquence (Kornek & Lassmann, 2003).

Diagnostic de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques peut évoluer selon différentes modalités. La définition des différentes formes de sclérose en plaques a été établie par Lublin (Lublin & Reingold, 1996). Il s'agit de la forme récurrente-rémittente (85%), la forme primairement progressive et la forme secondairement progressive. La forme rémittente et les formes progressives font appel à des mécanismes physiopathologiques différents au sein du système nerveux central. De manière générale, le diagnostic se base sur l'association de critères de dissémination des symptômes dans le temps et dans l'espace (territoires neurologiques différents). Cette double dissémination est fondamentale et peut être obtenue cliniquement ou à l'aide d'examen paraclinique et tout particulièrement de l'IRM (critères de dissémination temporels et spatiaux radiologiques actuellement en vigueur de Barkhof et Tintoré). L'aspect inflammatoire est aussi un critère important qui peut être défini grâce au liquide céphalo-rachidien (LCR) pouvant montrer une pleiocytose lymphocytaire, une hyperproteinorrachie, mais surtout des arguments pour une synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

1. Les formes de sclérose en plaques

a. La forme récurrente-rémittente

La forme récurrente-rémittente est définie par une évolution par poussées avec récupération fonctionnelle totale ou quasi-totale. C'est la forme la plus souvent observée qui se présente dans 85% des cas (Confavreux, Vukusic, & Adeleine, 2003). Cependant, avec

l'âge, la proportion de patients présentant dès le début une forme récurrente-rémittente semble diminuer. Environ 80% des patients présentant une forme récurrente-rémittente évolueront vers une forme progressive après plusieurs années de maladie. Les poussées correspondent à l'apparition de symptômes neurologiques liés à une inflammation focale démyélinisante du système nerveux central. Il peut s'agir d'une inflammation nouvelle sur une structure jamais touchée auparavant ou alors une réactivation d'une poussée antérieure. Les poussées inflammatoires induisent une perte fonctionnelle (motrice, sensitive, cérébelleuse, visuelle) apparaissant sur quelques heures à quelques jours et durant quelques jours à semaines. Le plus souvent, la récupération est complète, même si certaines poussées sont à l'origine de séquelles définitives (Confavreux & Vukusic, 2008).

Figure 2 : Schéma récapitulatif de l'évolution des différentes formes de SEP.

Le handicap DSS apparaît évoluer de façon similaire en âge indépendamment de la forme de sclérose en plaques et indépendamment de l'âge de début (Adaptée de (Lublin & Reingold, 1996).

b. Les formes progressives

Les formes progressives sont définies dès lors qu'il y a une aggravation progressive des symptômes au cours du temps. Un minimum d'un an d'évolution est requis pour considérer ce diagnostic (Polman, et al., 2005). Des poussées inflammatoires dans les formes progressives sont parfois observées (forme progressive avec poussées).

i. La forme secondairement progressive (SP)

La forme secondairement progressive survient après plusieurs années de maladie, elle est consécutive à la forme récurrente-rémittente. Elle survient environ 19 ans après le début de

la maladie (Vukusic & Confavreux, 2003) soit environ vers les 50 ans. Néanmoins, plus la maladie apparaît tardivement, plus la durée précédant la survenue de la phase progressive est courte. Au cours de la forme progressive, des poussées peuvent survenir, mais classiquement, la perte fonctionnelle évolue progressivement au cours du temps indépendamment des poussées.

ii. La forme principalement progressive (PP)

La forme principalement progressive se caractérise par une dégradation progressive des capacités fonctionnelles dès le début de la maladie. Cette forme est généralement plus tardive. L'âge d'apparition de cette forme de sclérose en plaques est estimé aux alentours des 40 ans. Comme dans les formes secondairement progressives, il peut néanmoins y avoir des poussées inflammatoires surajoutées dès le début ou au cours de la maladie (chez 40% des patients environ) (Confavreux, Vukusic, Moreau, & Adeleine, 2000). Mais il n'y aurait pas de différences significatives entre les formes PP avec et sans poussées en ce qui concerne le handicap fonctionnel. Enfin, cette forme de sclérose en plaques est plus fréquemment observée chez les hommes (Reipert, 2004). Le handicap fonctionnel dans la forme PP apparaît plus précocement que dans les autres formes de sclérose en plaques (Confavreux & Vukusic, 2008).

2. Les manifestations inaugurales

Les manifestations inaugurales peuvent être classées en plusieurs catégories : symptômes moteurs, cérébelleux, sensitifs, sphinctériens, cognitifs ou encore visuels ou oculomoteurs. Il a été estimé que 20% des patients présentaient, lors de leur première poussée, une névrite optique isolée, 10% un trouble relatif à une atteinte du tronc cérébral, 50% une atteinte des voies longues (motrices ou sensitives), et 25% une combinaison des ces symptômes (Confavreux & Vukusic, 2008). On estime que 16 à 30% des patients présenteront des séquelles après leur première poussée inflammatoire (Confavreux, et al., 2003).

La probabilité de survenue d'une seconde poussée est élevée dans les 24 mois suivant la première poussée, puis diminue avec le temps. On estime qu'au-delà de 10 ans, la

probabilité de faire une seconde poussée est inférieure à 20% (Confavreux, et al., 2003). Certains facteurs modulent cette probabilité comme la présence de lésions inflammatoires à l'IRM (ONTT, 2008).

3. Les critères diagnostiques

Les critères nécessaires au diagnostic de la sclérose en plaques sont en constante évolution. Les avancées technologiques et les nouvelles données cliniques ont permis d'établir des critères de diagnostics plus sensibles, spécifiques et surtout pouvant permettre un diagnostic plus précoce.

Ainsi, aujourd'hui, le diagnostic de sclérose en plaques se base sur des critères cliniques de dissémination spatiale et temporelle des symptômes et des lésions (Tableau 1) (Polman, et al., 2005). L'occurrence de signes cliniques dans le temps et leur implication à différents niveaux du SNC sont nécessaires pour conclure au diagnostic de sclérose en plaques, sous réserve de l'exclusion des diagnostics différentiels. La figure 3 illustre différents sites lésionnels dans la SEP.

Figure 3: Sites des lésions du SNC dans la sclérose en plaques.

Imagerie T2 montrant des hypersignaux dans l'ensemble de l'encéphale(image 1), au niveau du nerf optique droit (coupe axiale, image 2, et coronale, image 3), du tronc cérébral et du péduncle cérébelleux (image 4), et de la moelle épinière (image 5). (A. Compston & Coles, 2002)

Tableau 1 : Critères diagnostiques révisés de la sclérose en plaques selon McDonald.

Tableau édité par le centre de coordination EDMUS

4. Le handicap

Le handicap fonctionnel vécu par les patients peut être transitoire, partiellement réversible ou définitivement irréversible. Il peut toucher différentes fonctions qu'elles soient motrices, sensibles ou visuelles. Le handicap fonctionnel se majore progressivement lors de

l'évolution des formes PP et SP ou brutalement, et par paliers quelle que soit la forme de sclérose en plaques dans les suites de poussées inflammatoires (transitoirement ou définitivement en cas de poussée avec séquelles). De plus, le nombre de poussées peut avoir un impact sur la gravité du handicap. Parmi les multiples échelles de handicap existantes ; l'échelle DSS (Disability Status Scale) développée par Kurtze en 1983 (Kurtzke, 1983) est la plus habituellement utilisée pour permettre d'évaluer le handicap fonctionnel. Cette échelle présente cependant de nombreuses limites. D'une part, elle ne mesure pas tous les domaines fonctionnels de manière exhaustive, par exemple en ce qui nous concerne, l'aspect visuel n'est pris en compte que de manière superficielle. D'autre part, cette échelle mesure de manière catégorielle et subjective les handicaps fonctionnels principalement moteurs. Ainsi, la question de la fiabilité du score assujetti à l'expérimentateur peut se poser.

Le score DSS de handicap fonctionnel est modulé par le temps d'évolution de la maladie. Il a été estimé que le temps médian pour observer un DSS de 4 était en moyenne de 8 ans (Confavreux & Vukusic, 2006). L'âge auquel le handicap irréversible pour un DSS à 4 est susceptible d'apparaître est en moyenne de 42 ans sans tenir compte de la forme de sclérose en plaques initiale (Confavreux & Vukusic, 2008). D'un point de vue général, le pronostic de la maladie est influencé par plusieurs facteurs tels que le genre, l'âge d'entrée dans la maladie, le type de poussée inaugurale ou encore la forme de sclérose en plaques.

Traitements

Il n'y a pour l'heure aucun traitement curatif pour cette maladie. Les traitements proposés actuellement ont pour but de limiter la fréquence d'apparition des poussées, en espérant ainsi ralentir la progression de la maladie en ralentissant la dégénérescence axonale.

Le traitement des poussées repose sur les bolus de corticoïdes intraveineux permettant une régression plus rapide des symptômes. En termes de traitements de fond, différents types de traitements peuvent être proposés après que le diagnostic de SEP-RR confirmé par les critères en vigueur ne soit porté.

Les traitements de première intention (immuno-modulateurs) reposent sur les interférons β ($\beta 1a$ et $\beta 1b$) et sur l'acétate de glatiramère (copolymère). Les immuno-modulateurs ont démontré un intérêt dans la réduction du nombre de poussées et sont donc

utilisés chez des patients présentant des formes rémittentes-récurrentes ou des formes secondairement progressives avec poussées.

Les traitements de seconde intention (immunosuppresseurs et immunothérapies) comprennent l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, la mitoxantrone, le cyclophosphamide et le natalizumab. De nombreux nouveaux traitements sont actuellement en voie de développement et vont prochainement arriver sur le marché (cladribine, fingolimod...)(Li & Zhang, 2010).

Les traitements actuels ont prouvé leur efficacité quant à la limitation de l'apparition de futures poussées, mais aucun traitement n'est pour l'heure efficace sur l'évolution de la maladie. Ainsi, aucun traitement n'a fait ses preuves dans les formes strictement progressives de la maladie. Le handicap fonctionnel progressant irrémédiablement au cours du temps ne peut à ce jour être prévenu. La seule solution immédiatement disponible est alors de proposer une prise en charge symptomatique ciblant spécifiquement les plaintes exprimées par les patients.

TROUBLES VISUELS DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

Les atteintes visuelles sont fréquentes dans la sclérose en plaques. En effet, on estime que 80% des patients atteints de sclérose en plaques présenteront au moins une atteinte visuelle au cours de leur maladie (U. Leibowitz & Alter, 1968; Sorensen, Frederiksen, Bronnum-Hansen, & Petersen, 1999). Les manifestations neuro-ophtalmologiques observées sont multiples et peuvent impliquer les voies visuelles afférentes et/ou les voies oculomotrices. Les symptômes relatifs à ces troubles peuvent être une perte d'acuité visuelle, une amputation du champ visuel, une diplopie ou encore une oscillopsie (voir pour revue (E. M. Frohman, Frohman, Zee, McColl, & Galetta, 2005; Warner & Lessell, 1994). Dans la plupart des cas ces manifestations apparaissent au cours d'une poussée inflammatoire, mais peuvent être aussi consécutives à une évolution progressive de la maladie. Elles peuvent aussi se présenter comme signes inauguraux de la maladie (U. Leibowitz & Alter, 1968).

Voies visuelles afférentes

1. Neuropathie optique

a. La neuropathie optique inflammatoire aiguë ou névrite optique

i. Caractéristiques cliniques

La névrite optique (le plus souvent rétrobulbaire) ou neuropathie optique inflammatoire aiguë est une manifestation neuro-ophtalmique très souvent observée dans la population de patients atteints de sclérose en plaques. L'inflammation du nerf optique engendre une baisse de l'acuité visuelle, d'installation rapidement progressive, généralement sur quelques heures ou jours. Ce symptôme est souvent accompagné de douleurs lors de la mobilisation oculaire. Elle est un signe inaugural de la maladie dans 20 % des cas (Shams & Plant, 2009) sachant qu'environ 50% des patients présenteront une névrite optique au cours de leur maladie. Dans la plupart des cas une récupération spontanée quasi-complète des fonctions visuelles dans les semaines qui suivent est observée (Keltner, Johnson, Spurr, & Beck, 1994).

La probabilité de porter le diagnostic de sclérose en plaques cliniquement définie après une première poussée de névrite optique varie au cours du temps mais aussi en fonction des signes associés et en particulier de la présence d'au moins un hypersignal sur l'IRM encéphalique (R. W. Beck et al., 2004) ou d'une ponction lombaire inflammatoire. Ainsi, la présence de plusieurs hypersignaux en IRM est associé à un risque de conversion vers une

sclérose en plaques définie à 15 ans de 75%, de 50% en présence d'un seul hypersignal et de 25% si l'IRM est normale. D'autre part, le facteur temps entre aussi en compte avec un risque d'évolution vers une sclérose en plaques plus important durant les premières années suivant la névrite optique, puis s'atténuant (ONTT, 2008).

ii. Incidence sur les fonctions visuelles

L'inflammation du nerf optique altère l'acuité visuelle, mais aussi d'autres fonctions visuelles. Des études ont mis en évidence une dégradation du champ visuel, mais aussi une altération de la vision des couleurs et de la discrimination des contrastes (Keltner, et al., 1994). La récupération de ces fonctions varie d'un patient à l'autre. Dans la plupart des cas, l'acuité visuelle et les autres fonctions visuelles vont s'améliorer rapidement dans les jours à semaines qui suivent la névrite optique. Mais on peut cependant observer une atteinte résiduelle chez certains patients. Shams et son équipe ont pu montrer une récupération significative de différentes fonctions visuelles dans près de 93% des cas 12 mois après une poussée de névrite optique (Shams & Plant, 2009).

Le traitement à la phase aiguë par méthyl-prédnisolone (solumédrol®) intra-veineux en bolus (1g/j durant 3 à 5 jours) permet d'accélérer la récupération, mais ne modifie pas le risque de séquelles. En 2003, l'équipe de Confavreux avait suggéré qu'une entrée dans la maladie par une névrite optique s'accompagnait d'un pronostic plus favorable d'évolution de la sclérose en plaques.

iii. Dégénérescence du nerf optique après névrite optique

La dégénérescence des nerfs optiques peut être est consécutive aux névrites optiques ou à des processus inflammatoires chroniques jusqu'alors difficilement quantifiables.

C'est avec l'avènement d'un nouvel outil d'imagerie rétinienne, la tomographie en cohérence optique ou OCT que des études plus spécifiques ont pu voir le jour. L'OCT papillaire est un outil de développement récent permettant de mesurer l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes, reflétant ainsi l'état d'atrophie du nerf optique via la rétine. L'OCT qui utilise la lumière infrarouge, reconstruit une image quasi anatomique des différentes couches cellulaires de la rétine en se basant sur les propriétés propres de chacune de ces couches et réfléchit le signal lumineux reçu.

Cette nouvelle technologie a été utilisée dans de nombreuses études et a permis de révéler une atteinte du nerf optique parfois méconnue chez les patients souffrant de sclérose

en plaques. Evangelou et al. en 2001 ont montré une réduction de 45% de l'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne (Retinal nerve fiber layer, RNFL) chez les patients atteints de sclérose en plaques. Cet amincissement de la RNFL est plus important chez les patients ayant eu une névrite optique, retrouvé dans 74% des cas dans les 3 mois suivant la névrite optique.

Le mécanisme responsable de l'amincissement est lié à la disparition des axones du nerf optique et non le reflet de l'atteinte myélinique: en effet, les fibres nerveuses mesurées au sein de la rétine ne sont pas myélinisées contrairement au nerf optique. L'OCT permet un suivi de l'état du nerf optique et un reflet de la fonction visuelle globale dans les suites d'une névrite optique. Au stade aigu, un épaississement des fibres nerveuses rétinienne (Fisher et al., 2006) en rapport avec un œdème, par ralentissement du flux axonal au niveau de la zone d'inflammation en aval, est observé. Avec sa résorption, l'atrophie optique apparaît dans les mois qui suivent. L'amincissement des fibres nerveuses rétinienne est corrélé à une perte des fonctions visuelles, notamment l'acuité visuelle contrastée (Reich et al., 2009).

Il a aussi été montré que cet amincissement serait corrélé à une perte axonale des voies visuelles antérieures indépendante d'une névrite optique (Fisher, et al., 2006; Wu et al., 2007). L'absence de différence significative sur l'amincissement de la RNFL entre les patients ayant eu une névrite optique et ceux n'en ayant jamais eu, suggère une dégénérescence chronique des fibres nerveuses rétinienne (Trip et al., 2006). L'OCT sur un œil n'ayant pas souffert précédemment de neuropathie optique a ainsi été élégamment proposé comme examen non invasif permettant d'évaluer chez les patients atteints de sclérose en plaques la part indépendante de l'atteinte axonale en général (de l'œil et de l'encéphale, l'œil étant le prolongement du cerveau), donc de la part dégénérative de la maladie.

b. La neuropathie optique chronique

Si la névrite optique aiguë est bien connue dans la sclérose en plaques, la neuropathie optique chronique ou progressive, beaucoup plus rare a été moins décrite. Les aspects progressifs et évolutifs de l'atteinte visuelle en font sa distinction. La névrite optique aiguë est caractérisée par un épisode bref de quelques semaines avec une bonne récupération des fonctions visuelles, alors que dans sa forme progressive, la neuropathie optique s'inscrit dans le temps avec une dégradation progressive des fonctions visuelles. Elle fut décrite comme un des signes inauguraux de la maladie (Ormerod & McDonald, 1984; Read, Harrison, & Pender, 1996). Il a été observé une altération de l'acuité visuelle chez des patients sur une longue

période de plusieurs semaines à plusieurs mois (Ormerod & McDonald, 1984). Dans tous les cas, le traitement par bolus de corticoïdes n'a eu que peu d'effet sur la récupération des fonctions visuelles. Des traitements de fond immunosuppresseurs étaient donc proposés pour certains d'entre eux. Ces cas sont rares et souvent difficiles, initialement, à rattacher à la sclérose en plaques (on ne peut pas parler de poussée dans ce cas) et imposent dans un premier temps l'exclusion des principaux diagnostics différentiels (neuropathie optique compressive ; héréditaire (maladie de Leber), toxiques ou carencielles). La neuropathie optique chronique, probablement à l'origine d'un handicap visuel majeur apparaît pourtant être une notion négligée de la maladie (Ashworth, 1987; Feinsod & Hoyt, 1975; Morrissey et al., 1995).

2. Autres atteintes des voies visuelles afférentes (chiasmatiques et rétrochiasmatiques) et atteintes oculaires (uvéites, pars planites et périphlébites)

L'uvéite est une inflammation de l'uvée composée par l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. En fonction de la localisation de l'inflammation, les termes uvéites antérieures, intermédiaires ou postérieures seront employés. Même si généralement l'origine de l'uvéite n'est pas réellement connue, elle semble être associée à certaines pathologies neurologiques dont la sclérose en plaques. On estime que 0,65% à 1,7% des patients atteints de sclérose en plaques présenteront une uvéite au cours de leur maladie (Miller, Walsh, & Hoyt, 2005). Ces taux sont dix fois supérieurs aux taux observés dans la population générale. Il s'agira principalement d'uvéites intermédiaires (ou pars planite) ou de panuvéites. Les formes antérieures et postérieures, quant à elles, ont été moins observées dans la sclérose en plaques.

Les atteintes chiasmatiques sont rares dans la sclérose en plaques et diagnostiquées grâce à l'examen du champ visuel et à l'IRM. Les atteintes rétrochiasmatiques sont responsables de troubles du champ visuel de type quadranopsie.

Voies oculomotrices

On estime qu'environ 80% des patients présenteront au cours de leur maladie un trouble oculomoteur (Barnes & McDonald, 1992). Ces manifestations peuvent apparaître comme signe inaugural de la maladie, lors d'une poussée ou encore insidieusement au cours de l'évolution chronique de la maladie. Il peut s'agir de paralysies oculomotrices ou de

mouvements oculaires anormaux. L'atteinte des voies oculomotrices dans la sclérose en plaques peut ainsi entraîner des symptômes variés. Il peut s'agir d'une diplopie (vision double), d'une oscillopsie (tremblements de l'image) ou encore d'une fatigue visuelle peu spécifique. La diplopie apparaît dans 30 à 40% des cas, de manière aiguë au décours d'une poussée. Elle peut, de manière moins fréquente, être récidivante paroxystique. Elle est un signe inaugural de la maladie dans 8 à 20% des cas (Miller, et al., 2005). Les troubles de la motilité oculaire témoignent généralement de lésions au niveau du cervelet, du tronc cérébral ou de la partie proximale des nerfs crâniens.

1. Paralysie oculomotrice

a. Parésie des nerfs crâniens III, IV et VI

La parésie oculomotrice peut être provoquée par une atteinte d'un nerf oculomoteur, généralement suite à une lésion démyélinisante touchant le noyau du nerf ou ses premiers millimètres après la sortie du noyau. Le nerf le plus souvent impliqué est le nerf abducens (VIème nerf crânien). L'atteinte du VI provoque une paralysie d'abduction par déficit ipsilatéral du muscle droit latéral (externe). Ce déficit est à l'origine d'une diplopie binoculaire horizontale, plus importante en vision de loin et dans le regard ipsilatéral à la lésion. Il peut exister une ésoptropie dans le regard primaire ou un simple ralentissement des saccades en abduction (Neugebauer, Fricke, Kirsch, & Russmann, 2001). On estime que parmi les différentes pathologies pouvant être à l'origine d'une paralysie du VI, de 4% à 13% des cas sont en relation avec la sclérose en plaques. L'atteinte des autres nerfs oculomoteurs (III et IV) est beaucoup plus rare dans la sclérose en plaques.

b. Ophtalmologie internucléaire (OIN)

L'OIN se caractérise par un déficit de l'adduction de l'œil ipsilatéral (parésie ou simple ralentissement) associé à un nystagmus horizontal de l'œil controlatéral alors en abduction (E. M. Frohman et al., 2002; T. C. Frohman et al., 2003). Elle s'associe classiquement à une préservation de l'adduction de l'œil ipsilatéral en convergence. L'OIN est consécutive à une lésion du faisceau longitudinal médian (FLM) au niveau du pont (Figure 4). Le FLM contient les inter-neurones qui relient chaque noyau du VI au sous-noyau controlatéral du droit médian; cette voie permet donc la co-activation d'un muscle droit latéral avec le droit médian controlatéral autorisant les mouvements de latéralité conjuguée du regard. En cas de lésion, une asymétrie dans le déplacement des yeux pourra être observée

lors de saccades dans les regards excentrés. Dans la sclérose en plaques, l'OIN est le plus souvent bilatérale (75% à 80%) (Bolanos, Lozano, & Cantu, 2004). La symptomatologie associée est dans la plupart des cas une diplopie horizontale. Dans le cas de la sclérose en plaques, 17 à 41% des patients présenteront au cours de la maladie une OIN. De plus, pour la moitié d'entre eux, l'OIN perdure plus de 12 mois (Bolanos, et al., 2004). Le diagnostic est classiquement établi lors de l'examen clinique. Cependant, un nouveau test basé sur l'enregistrement oculomoteur de saccades permet une mesure plus fine du déficit en adduction (calcul d'un Z-score) et améliore ainsi la précision du diagnostic de l'OIN. Le calcul de ce Z-score proposé par Frohman et al. en 1991 a notamment permis de mettre en évidence que l'examen clinique n'était pas fiable dans le cas des OIN mineures (E. M. Frohman, et al., 2002; T. C. Frohman, et al., 2003; Ventre, Vighetto, Bailly, & Prablanc, 1991) (Annexe 2.4).

Figure 4 : Vue du tronc cérébral dorsal expliquant les voies oculomotrices impliquées dans l'ophtalmoplégie internucléaire.

Une lésion du faisceau longitudinal médian droit, situé entre les noyaux des nerfs III et VI, provoque une OIN traduite par un déficit en adduction de l'œil droit et associé à un nystagmus de l'œil gauche en abduction (Young 1995).

c. Le syndrome 1 et ½ de Fisher

Le syndrome un et demi de Fisher est secondaire à une atteinte du noyau du VI et du FLM homolatéral (naissant du noyau du VI contralatéral). Il en résulte une paralysie horizontale de la latéralité du côté de l'atteinte du noyau du VI, une simple abduction de l'œil

controlatéral (les mouvements oculaires sont atteints en raison du déficit du muscle droit latéral homolatéral (noyau du VI), du droit interne controlatéral via le FLM naissant du même noyau du VI, et du droit interne homolatéral via la lésion du FLM issu du noyau du VI controlatéral). Un tableau clinique semblable s'observe en cas de lésion de la formation réticulée pontine paramédiane homolatérale au lieu du noyau du VI (dans ce cas, seules les saccades sont atteintes avec respect de la poursuite et du réflexe vestibulo-oculaire. La sclérose en plaques et les accidents vasculaires cérébraux (dans la région pontique) sont les deux causes principales de ce syndrome.

2. Nystagmus et autres mouvements oculaires anormaux

a. Nystagmus

Un nystagmus est caractérisé par un mouvement involontaire de va-et-vient d'un ou des deux yeux. On distingue le nystagmus à ressort et le nystagmus pendulaire. Le nystagmus à ressort, le plus commun, se décompose en deux phases, une première phase lente de « fuite » oculaire suivie d'une phase rapide de « retour » en position primaire du regard. Par convention, le sens du nystagmus est donné par celui de la phase rapide. Les caractéristiques permettant de les identifier sont, l'aspect de la phase lente (accélération, décélération ou linéaire), la direction du nystagmus (horizontale, verticale ou torsionnelle) et son sens de battement (Figure 5). Le nystagmus pendulaire quant à lui se manifeste par un mouvement de va-et-vient qui n'est constitué que de phases lentes induisant le plus souvent une oscillation sinusoïdale lors de son enregistrement dans une ou plusieurs directions, horizontale, verticale ou torsionnelle. D'une manière générale, un nystagmus est consécutif à un déficit d'un système permettant d'assurer la stabilité du regard.

Dans la sclérose en plaques, trois grands types de nystagmus sont observés (en dehors du nystagmus accompagnant les OIN):

Un nystagmus vertical central, le plus souvent vertical battant vers le bas (downbeat)

Un nystagmus des regards excentrés

Un nystagmus pendulaire

Figure 5 : Schéma des différentes formes de nystagmus dans la sclérose en plaques.
(Safran, 2004)

i. Nystagmus vestibulaire central

Les nystagmus vestibulaires ont une forme à ressort. Ils ont pour origine une atteinte du système vestibulaire périphérique ou central. Dans la sclérose en plaques, les nystagmus vestibulaires centraux sont les plus couramment observés. Les nystagmus vestibulaires centraux sont consécutifs à une atteinte des voies vestibulo-oculaires centrales, caractérisés par une phase lente de vitesse linéaire ou décélératrice. Ils se distinguent des nystagmus vestibulaires périphériques par leur direction, purement verticale le plus souvent, par l'absence d'atténuation par la fixation oculaire et par leur changement de direction dans les différents regards. Durables, ils induisent le plus souvent une oscillopsie. Il existe deux types de nystagmus verticaux ; ceux battant vers le bas (downbeat) et ceux battant vers le haut (upbeat). L'aspect vertical de ces nystagmus est dû à une asymétrie d'activité entre les voies issues des canaux vestibulaires antérieurs et postérieurs. Les mécanismes mis en jeu lors de ces nystagmus ne sont pas les mêmes. Le nystagmus battant vers le bas a pour origine une atteinte du cervelet vestibulaire. Le nystagmus battant vers le haut sera induit après une lésion focale touchant les voies du Reflexe Vestibulo Oculaire (RVO), vertical souvent lors d'une lésion centrale, médio-pontique ou bulbaire basse (Pierrot-Deseilligny & Tilikete, 2008).

ii. Nystagmus des regards excentrés

Le nystagmus des regards excentrés survient lorsque le regard sort de la position primaire. Il s'agit d'un nystagmus à ressort qui bat (phase rapide) du côté du regard excentré.

Il est rarement symptomatique. Il témoigne d'une lésion du système permettant de maintenir le regard en position extrême. Il est consécutif à une lésion au niveau du cervelet vestibulaire et/ou du tronc cérébral (noyau prepositus hypoglossi, les noyaux vestibulaires et le noyau de Cajal). Dans la sclérose en plaques, il traduit le plus souvent une dégénérescence neuronale progressive de ces structures.

iii. Nystagmus pendulaires

Le nystagmus pendulaire acquis dans la sclérose en plaques est de faible amplitude, sa fréquence oscille entre 3 et 5 Hz. Il peut être décrit dans toutes les directions, verticale, horizontale ou encore torsionnelle. Généralement, il apparaît bilatéralement, mais peut être aussi dans de rares cas monoculaire. Un décalage de phase peut apparaître entre les deux yeux. La physiopathologie de ce nystagmus pendulaire n'est pas précisément déterminée. Les différentes hypothèses seront développées dans le chapitre « nystagmus pendulaire, oscillopsie et adaptation perceptive ».

b. Intrusions saccadiques

On peut observer dans la sclérose en plaques d'autres mouvements oculaires anormaux à types d'intrusions anormales de saccades. Une saccade correspond à un mouvement rapide du regard vers un objet d'attention, permettant de centrer l'image de cet objet au niveau de la fovéa (région de haute acuité visuelle). Les structures prémotrices (directement en amont des noyaux oculomoteurs) impliquées dans le déclenchement de ces mouvements sont la formation réticulée pontine paramédiane (FRPP) pour les saccades horizontales et le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian (riFLM) pour les saccades verticales. D'autres structures telles que le cortex frontal, les noyaux gris centraux et le cervelet oculomoteur permettent d'initier, mais également d'inhiber les saccades. Les intrusions saccadiques sont consécutives en général à un phénomène de désinhibition centrale. Il existe plusieurs types d'intrusions saccadiques dans la sclérose en plaques : les ondes carrées (saccade de $\pm 1^\circ$ à 5° autour de la cible avec une pause inter-saccadique), les ondes carrées géantes (de $\pm 5^\circ$ à 10°) et les dysmétries saccadiques (Figure 6). Dans la sclérose en plaques, ces mouvements anormaux traduisent essentiellement une atteinte cérébelleuse progressive (E. M. Frohman, et al., 2005).

Figure 6 : Les différents types de mouvements oculaires anormaux par intrusions saccadiques.

(Safran, 2004)

3. Atteintes des mouvements oculaires lents

Nous regroupons dans ce chapitre les différentes manifestations témoignant d'une atteinte des systèmes oculomoteurs « lents » que sont la poursuite oculaire et le réflexe vestibulo-oculaire, indépendamment des nystagmus. Ces anomalies témoignent le plus souvent d'un déficit du contrôle cérébelleux par atteinte dégénérative progressive.

a. Poursuite oculaire

Pour percevoir de manière précise un objet en mouvement, il est nécessaire de maintenir stable l'image de cet objet au niveau de la fovéa. Le système de poursuite génère des mouvements « automatiques » lents et conjugués des yeux permettant de suivre une cible. La poursuite oculaire est rendue possible à partir d'informations rétinienne et de prédictions sur le mouvement et la position de l'objet. Les aires corticales impliquées dans le système de poursuites sont les aires visuelles (mises en jeu lors de la commande de la poursuite), les noyaux du tronc et le cervelet, tous deux responsables du contrôle et des commandes prémotrices. Dans la sclérose en plaques, on estime qu'environ 30% des patients présentent une poursuite visuelle altérée (Niestroy, Rucker, & Leigh, 2007).

b. Réflexe Vestibulo-Oculaire

i. Le réflexe vestibulo-oculaire dynamique

Le réflexe vestibulo-oculaire (RVO) dynamique permet de maintenir la stabilité du regard sur une cible fixe de l'environnement lors du déplacement de la tête. En utilisant les informations sur le déplacement de la tête provenant des récepteurs vestibulaires de l'oreille, le RVO permet de compenser le déplacement par un mouvement de l'œil de direction opposée. Théoriquement, la rotation oculaire sera d'amplitude et de vitesse égale à la rotation de la tête et de direction opposée. Il est mesuré par son gain correspondant au rapport de la vitesse de l'œil sur la vitesse de la tête. Les structures impliquées lors du RVO sont le système vestibulaire périphérique, les noyaux vestibulaires et le cervelet vestibulaire (Figure 7). Le vestibule périphérique est un organe sensoriel sensible aux changements de position de la tête (rotation, translation et l'inclinaison). Les commandes oculomotrices émanent des noyaux vestibulaires après traitement des signaux sensoriels périphériques. Enfin, le cervelet vestibulaire permet un contrôle du gain du RVO. Dans la sclérose en plaques, une altération du gain du RVO peut témoigner d'une atteinte cérébelleuse.

Figure 7 : Schéma représentant les voies du réflexe vestibulo-oculaire vertical, impliqué dans la survenue d'une skew déviation.

(Safran, 2004)

ii. Inhibition du réflexe vestibulo-oculaire par fixation oculaire

Le réflexe vestibulo-oculaire peut être inhibé par simple fixation d'une cible visuelle. L'aire impliquée dans ce processus est le cervelet vestibulaire (contrôle du RVO). Une étude a

montré que sur 20 patients, 15 présentaient une altération de l'inhibition du RVO par fixation oculaire (IFO) (Ranalli & Sharpe, 1988).

iii. Skew deviation

La skew deviation correspond à une divergence oculaire verticale indépendamment de toute paralysie oculomotrice (Brodsky, Donahue, Vaphiades, & Brandt, 2006). Elle témoigne d'une atteinte des voies vestibulaires centrales ou périphériques. Le plus souvent dans la sclérose en plaques, elle est secondaire à une lésion située au niveau des FLM. La skew déviation est ainsi fréquemment associée à une ophtalmoplégie internucléaire, mais peut aussi apparaître de manière isolée.

HANDICAP VISUEL ET QUALITE DE VIE

1. La notion de handicap

Le handicap est actuellement défini comme la limitation des activités et/ou la restriction de participation qu'un individu peut éprouver dans son environnement. Il est consécutif à une atteinte fonctionnelle (déficience) et influe sur la qualité de vie de l'individu.

Il est important de prendre en compte le handicap lors de la prise en charge des patients. En effet, il est souvent à l'origine de la plainte du patient, permet de mesurer l'efficacité d'un traitement et d'évaluer l'évolution de la maladie (Jacquin-Courtois & Rode, 2008). Ainsi, il paraît important de considérer le handicap surtout lorsque la pathologie se révèle d'évolution chronique avec des atteintes irréversibles. Cependant, l'évaluation de l'impact du handicap sur la vie quotidienne du patient n'est pas chose aisée. En effet, la qualité de vie est une mesure avant tout subjective et fortement dépendante du sujet, de son état émotionnel, psychologique, mais aussi de son milieu social, de son niveau d'éducation, de son milieu culturel (Amarenco G., 2000). Ainsi, l'évaluation de la qualité de vie va nécessiter la mise en place d'un outil précis, reproductible, mais aussi qui soit sensible au changement. Les échelles de qualité de vie utilisées dans le milieu de la santé ont été développées à partir de modèle d'échelles issues du domaine économique ou encore social. Il s'agissait alors de connaître le niveau de vie de populations de certaines régions du monde ou de certaines catégories socioprofessionnelles en vue, par exemple, de leur proposer un nouveau produit visant à d'améliorer leur qualité de vie. Dans le domaine médical, le but premier est de connaître l'impact de symptômes sur la vie quotidienne des patients, mais aussi d'évaluer l'amélioration de celle-ci, après une thérapie médicamenteuse ou encore chirurgicale.

La notion de handicap nécessitait d'être précisément définie et mise en lien avec les atteintes fonctionnelles pour aboutir à une évaluation rigoureuse. Les premiers travaux de référence portant sur le handicap reviennent à Woods qui considérait que le handicap faisait plus référence aux « désavantages qui renvoient aux rôles sociaux et à l'environnement » qu'aux « incapacités qui relèvent du domaine des soins de réadaptation » (Woods, 1976). Il élaborait un modèle du handicap qui fut adopté définitivement par l'OMS en 1993. Ce premier modèle, le CIDHI ou CIH-1 (Classification Internationale des Déficiences, Incapacités et Handicaps), mettait en lien les différents niveaux d'expression de la maladie allant des facteurs physiologiques intrinsèques de la maladie au handicap résultant (voir Figure 8).

Cependant, ce modèle a suscité de nombreuses critiques. Il ne prenait pas en compte les facteurs contextuels (environnementaux et personnels) qui constituent le cadre de vie d'une personne. D'autre part, les détracteurs reprochaient au CIH-1 de se focaliser seulement sur les aspects négatifs (handicap) et donc ne pas prendre en compte le fonctionnement effectif de l'individu. Cette nomenclature fut donc révisée en 2001 pour établir la classification CIH-2 ou CIF.

Figure 8 : Classifications du handicap selon l'OMS (CIH-1 et CIH-2).

Différences entre deux modèles de classification du handicap (CIH-1 et CIH-2). Le CIH-2 propose un lien d'interaction entre les différents niveaux (intrinsèque, clinique, fonctionnel et social) contrairement au modèle CIH-1. De plus, il décrit en priorité les aspects positifs du fonctionnement. Dans la version négative du modèle, les fonctions organiques et structures anatomiques laisseront place aux déficiences, l'activité aux limitations d'activité et la participation à la restriction de participation. Ces 3 composantes définissent le handicap.

Le modèle CIH-2 met en avant les aspects positifs (fonctionnement : intégrité fonctionnelle et structurelle et activité et participation) plutôt que les aspects négatifs (ou handicap) (Annexe 1). Dans la classification CIH-1, la relation entre déficience et limitation d'activité était vécue comme causale, ce qui n'est plus le cas dans la CIH-2. Déficience, limitation d'activité et restriction de participation constituent désormais un même niveau (handicap) et n'ont plus de lien causal¹. Enfin, les facteurs contextuels (environnementaux et

¹ Dans le CIH-2, le terme de déficience est utilisé exclusivement pour décrire les limitations des structures ou fonctions corporelles. La limitation d'activité réfère aux difficultés rencontrées par la personne. Les activités désignent l'exécution d'une tâche ou d'une action par une personne. La participation désigne l'implication d'une personne dans une situation de vie réelle. Les limitations d'activités désignent les difficultés que rencontre une personne dans l'exécution d'activités. Les restrictions de participation désignent les problèmes qu'une personne peut rencontrer dans son implication dans une situation réelle.

personnels) sont pris en compte dans ce nouveau modèle. Ils représentent le cadre de vie d'une personne et jouent un rôle sur le fonctionnement ou le handicap.

2. Un outil d'évaluation du handicap : l'échelle de qualité de vie

a. Définition de la qualité de vie

Selon l'OMS la qualité de vie est définie comme étant « la perception par un individu de sa position dans la vie, dans le contexte culturel et le système de valeur dans lequel il vit, en relation avec ses buts, ses attentes, ses modèles et ses intérêts ». Toutes ces conditions sont modulées par l'état de santé, l'état psychologique et les relations sociales. Le but est de permettre d'évaluer les limites dans la vie quotidienne, les gênes et le handicap ressentis par les sujets et proposer une prise en charge spécifique ciblée sur les problèmes exposés par les patients. Il est important de pouvoir mesurer le handicap résiduel à une pathologie ou à tout traumatisme pour aider le patient vers une rééducation ou une prise en charge plus spécifique. Ainsi, les échelles de qualité de vie sont un bon instrument permettant de coter au plus juste le ressenti du patient. Elles sont un apport au diagnostic posé et au traitement proposé. En effet, la quantification des symptômes et l'évaluation de leur impact sur la vie quotidienne tant au niveau psychologique, social et pratique, sont essentiels pour une bonne prise en charge du patient.

b. Les échelles de qualité de vie

Le but principal est d'évaluer l'impact des symptômes sur la vie quotidienne des patients que ce soit sur les aspects pratiques, psychologiques, sociaux, familiaux ou encore professionnels. La mise en place d'échelles n'est pas chose aisée. Des étapes successives sont nécessaires à la réalisation et la validation d'une échelle de qualité de vie. La mise en œuvre de l'échelle nécessite un travail important faisant appel à un collège d'experts. On doit s'assurer de la validité des mesures issues de l'échelle, c'est-à-dire que l'on mesure bien ce que l'on cherche. La fiabilité et la sensibilité se doivent aussi d'être évaluées. Les échelles de qualité de vie ont plusieurs caractéristiques. Les échelles peuvent être généralistes, c'est-à-dire non spécifiques à une pathologie. Il en existe plusieurs comme la SF36. Les échelles plus spécifiques permettent une évaluation ciblée sur une pathologie en particulier ou un domaine (par exemple spécifique à la vision). Elles peuvent être auto-administrées ou alors administrées par un médecin ou une personne proche du patient. Les réponses du

questionnaire peuvent être de différents formats. Il peut s'agir de questions fermées à réponse binaire oui/non ou de questions à choix multiples ou de réponses à intensité croissante ou encore visuelle analogique. Les échelles indiquent au total un score global et/ou plusieurs sous scores spécifiques à des catégories. Ainsi, on retrouve généralement dans les différentes échelles couramment utilisées des scores renseignant sur les activités quotidiennes du patient, mais aussi sur l'état psychologique ou social. Certaines échelles très détaillées permettent alors d'évaluer la qualité des activités physiques, de l'état psychique (émotionnel et mental) des activités sociales, de la satisfaction globale et de la santé générale du patient. La mise en place des échelles demande un travail minutieux et de longue haleine. Dans un premier temps, il est nécessaire de définir ce que le Pr. Falissard nomme un « cahier des charges » (Falissard, 2008). Il faut définir ce que l'on souhaite mesurer, sur quelle population, mais aussi déterminer les différentes caractéristiques de l'échelle (type et structure de l'échelle, modalité de réponse). A l'aide d'un collège d'experts (médecins spécialistes du domaine, statisticiens ou encore méthodologistes) mais aussi de la bibliographie, le choix des items doit être établi. Il s'agit de cibler les items les plus pertinents pour l'échelle en se référant à ce qui a déjà été fait ou non dans le domaine. Enfin une dernière étape de « mise en forme de l'instrument » sera nécessaire. Il s'agira alors d'élaborer une page de consignes et de faire en sorte que la formulation des items et la présentation des réponses soient les plus compréhensibles possibles.

Après la réalisation de l'échelle, celle-ci doit être validée pour s'assurer qu'elle mesure bien ce que l'on cherche et qu'elle soit sensible aux changements. Il faut évaluer la qualité des items proposés, la structure de l'échelle, la mesure des réponses, la précision des réponses et enfin sa sensibilité aux changements. L'échelle doit pouvoir différencier des groupes distincts (patients, sujets sains ou autre pathologie). Pour se faire plusieurs techniques sont possibles, soit évaluer les corrélations avec d'autres échelles (dans ce cas la corrélation doit être forte avec des échelles qui mesurent les mêmes concepts), soit démontrer que le handicap est plus élevé quand l'état fonctionnel est très détérioré. Il faut aussi vérifier la pertinence du regroupement des items dans une même catégorie (à partir de méthodes statistiques par analyses factorielles par exemple).

La fiabilité de l'échelle est aussi à vérifier. Il faut vérifier la reproductibilité de l'échelle, c'est-à-dire sa stabilité dans le temps face à des expérimentateurs différents (évaluée par le coefficient Kappa). Il faut s'assurer de la cohérence interne de l'échelle (calcul de

l'alpha de Cronbach). Enfin, la mesure de la sensibilité aux changements revient à mesurer si le questionnaire permet de mettre en évidence une variation de l'état du patient.

On peut aussi évaluer la validité linguistique de l'échelle. La validation transculturelle d'un instrument implique trois grandes étapes. Pour qu'un instrument soit valide, il doit rencontrer des critères de validité de contenu, de validité concomitante (stabilité temporelle de l'instrument : corrélation entre réponses à t0 et t1, consistance de l'instrument : Alpha de Cronbach), de validité de construit. Il s'agira alors de voir si la traduction de l'échelle amène les mêmes résultats. En effet, une simple traduction ne suffit pas. Deux traductions indépendantes sont nécessaires avec réunification des deux versions pour aboutir à une version finale. Une traduction dans la langue « source » de l'échelle est alors réalisée pour s'assurer que les deux échelles ne diffèrent pas. La traduction et la vérification de son équivalence, ou équivalence inférentielle (Haccoun, 1987); c'est-à-dire qu'il soit possible de produire les mêmes inférences à partir de la version traduite qu'avec l'instrument originel. Enfin, on procédera à une vérification empirique de la validité de la version traduite; grâce à un test auprès des patients et du personnel susceptible d'utiliser l'échelle. Il faudra alors adapter les scores au contexte culturel et définir les nouvelles valeurs normales.

Développer une échelle de qualité de vie nécessite le respect de différentes étapes incontournables. La mise en place d'un tel outil requière du temps, mais permet de disposer d'un bon outil d'évaluation, « écologique », non invasif et de faible coût.

c. Validité de la réponse au questionnaire

Les valeurs mesurées par les échelles de qualité de vie sont subjectives et dépendantes du sujet. Ainsi, elles sont sensibles à plusieurs facteurs tels que la fatigue (Fisk, Pontefract, Ritvo, Archibald, & Murray, 1994) ou encore le niveau d'étude (Ware, 1978). Lors de l'élaboration d'une échelle, ces facteurs sont généralement pris en compte (questionnaire court, compréhensible...). Le niveau cognitif du patient est tout aussi important lors de la passation de telles échelles. En effet, il a été montré qu'il existait une influence de l'atteinte cognitive sur les réponses aux questionnaires de qualité de vie (Gerbaud et al., 2006). Les patients, avec une atteinte cognitive importante, ont tendance à sous-estimer leur handicap et surestimer leur qualité de vie. Cette modification de la perception de leur handicap serait due aux troubles de la mémoire, de l'attention, de la concentration et du comportement (type euphorique).

Dans la sclérose en plaques, il a été établi que les patients présentaient une atteinte cognitive dans 40 à 65% des cas (Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991) notamment via les atteintes de la substance blanche pouvant induire une disconnexion « fronto-sous-corticale » à l'origine d'un tableau de démence sous corticale (Reuter et al., 2009). Ainsi, on peut observer une altération de la mémoire de travail, de l'attention, des fonctions exécutives, du raisonnement abstrait, de la perception visuo-spatiale et de la vitesse de traitement de l'information. La mémoire implicite (mémoire procédurale, amorçages visuel et perceptif) serait préservée. Ainsi, et particulièrement dans le cadre de patients atteints de sclérose en plaques et surtout s'ils présentent un stade avancé de leur maladie, il est important de prendre en compte l'atteinte cognitive lors de la complétion de questionnaires.

d. Les échelles additives

Certaines échelles de qualité de vie comportent de nombreux items demandant un temps considérable (parfois au-delà de 45 minutes) lors de la complétion de l'échelle. C'est pourquoi de nouvelles échelles sont continuellement mises en place. Il peut s'agir d'un format plus court d'une version préexistante, comme la NEI VFQ 50 qui s'est vue raccourcir en NEI VFQ 25 (Mangione et al., 2001). L'enjeu principal, lors d'un raccourcissement d'échelle, est de ne pas perdre en puissance statistique. Cependant, même si ces échelles sont plus courtes, elles demandent quand même du temps que ce soit en cotation ou en analyse. Parfois, des échelles très courtes sont élaborées. Par exemple, dans le cas des cancers, un module supplémentaire spécifique aux cancers œsophagiens a été développé (Blazeby et al., 1996). Il s'agit d'échelles, dites additives, qui peuvent d'une part augmenter le score global d'une échelle et ainsi augmenter le seuil de discrimination de deux groupes de patients quand l'échelle utilisée n'est pas assez puissante. D'autre part, elles peuvent aussi être une solution alternative dans le décryptage précoce du handicap dans une pathologie. De format court, elles permettent en peu de temps de déceler les principaux handicaps et/ou symptômes décrits par les patients. Elles font office de questionnaire préliminaire permettant de déceler rapidement la nécessité d'une prise en charge thérapeutique ou non.

3. Handicap visuel et échelles de qualité de vie dans la sclérose en plaques

Il est important de distinguer les échelles de cotation du handicap fonctionnel (ou déficience) et les échelles de qualité de vie qui mesurent le handicap telles que les limitations d'activités et/ ou les restrictions de participation.

Dans la sclérose en plaques, les échelles donnant une mesure du handicap fonctionnel sont largement utilisées pour donner une valeur à la déficience présentée par les patients. Ces échelles prennent en compte la plupart des atteintes fonctionnelles que peuvent présenter les patients. La mesure est établie par un neurologue ou un expérimentateur qui évalue le degré d'atteinte fonctionnelle en fonction d'une grille préétablie. Cette méthode de cotation rend les mesures dépendantes de l'expérimentateur (Goodkin et al., 1992). Une des échelles les plus utilisées est l'échelle DSS (Kurtzke Disability Status Scale, (Kurtzke, 1983). Le score issu de cette échelle traduit le handicap fonctionnel global présenté par les patients. Les atteintes peuvent être de types pyramidales (marche), cérébelleuses (coordination), sensibles (toucher et douleur), intestinales et urinaires, visuelles, mentales ou encore touchant la parole et la déglutition. La mesure s'échelonne de 0 (pas d'atteinte fonctionnelle) à 10 (décès lié à la sclérose en plaques). L'échelle FSS (Kurtzke Functional System Score) (Kurtzke, 1983), développée en même temps que l'échelle DSS, évalue le handicap pour différentes fonctions, notamment la fonction visuelle. Cependant, le score de handicap visuel coté par l'échelle ne reflète qu'une altération de l'acuité visuelle. La limitation de ces échelles, comme l'échelle MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite, Cutter, et al., 1999), ne donne qu'un score de handicap fonctionnel dépendant de l'expérience du cotateur. Ces échelles ne permettent pas l'évaluation de retentissement du handicap fonctionnel dans la vie quotidienne du patient. De plus, elles ne prennent que peu en compte les aspects visuels dans le handicap.

Pour évaluer le retentissement du handicap fonctionnel sur la vie quotidienne du patient, c'est-à-dire évaluer les limitations d'activité et/ou les restrictions de participation, l'utilisation d'échelle dite de qualité de vie s'avère nécessaire.

Dans la sclérose en plaques, plusieurs études ont porté sur la qualité de vie des patients. Les notions les plus étudiées portent sur le retentissement des altérations motrices, cognitives ou encore de la fatigue. Les échelles utilisées peuvent être généralistes comme l'échelle subjective d'estimation de la qualité de vie ou QOLS (Quality of Life Scale) (Isaksson, Ahlstrom, & Gunnarsson, 2005) ou spécifiquement développées pour la sclérose en plaques comme l'échelle SEP 59 (Sclérose En Plaques 59) (Vernay et al., 2000). Cette dernière échelle est l'adaptation française de l'échelle MSQL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54) (Clavelou, Auclair, Taithe, & Gerbaud, 2009a, 2009b) qui inclut en plus une partie des items de la SF-36 (Short Form 36 Health Survey). La SF-36 est composée de 36 items regroupés en 8 groupes différents tels que l'activité physique, les limitations liées à l'état

physique, la douleur physique, la vie sociale et relationnelle, la santé psychique, les limitations liées à la santé psychique, la vitalité, la santé générale. Cette échelle a pour particularité de ne pas avoir de score global, mais deux scores spécifiques à la santé physique, et à la santé psychique. Cette échelle présente un effet « plancher » et un effet « plafond » qui empêchent de discriminer plus finement les patients entre eux. Les échelles SF-36 et MSQI-54 font partie d'une cohorte d'échelles évaluant la qualité de vie dans la sclérose en plaques, la MSQI (Multiple Sclerosis Quality Of Life Inventory) qui est composée de 10 échelles génériques et spécifiques à la sclérose en plaques dont une spécifique à la vision (IVIS : Impact of Visual Impairment Scale). L'IVIS est une échelle courte (2-3 minute pour la complétion) comportant 5 items en lien avec des fonctions visuelles (comme la lecture ou encore regarder la télévision).

a. Echelles de qualité spécifiques à la vision

L'évaluation du handicap, mais aussi son retentissement dans la vie quotidienne, ont pendant longtemps été étudiés dans la sclérose en plaques surtout en ce qui concerne les domaines en lien avec les atteintes motrices et cognitives. Le domaine de la vision fut longtemps mis à l'écart des échelles de cotation du handicap ou des échelles de qualité de vie. Depuis quelques années, des études ont été menées pour évaluer le retentissement du handicap visuel. Cependant, il n'existe toujours pas à ce jour d'échelles spécifiques à la sclérose en plaques évaluant le handicap visuel. Dans la sclérose en plaques, les échelles utilisées ont donc été empruntées au domaine ophtalmologique où l'intérêt de l'étude de la qualité de vie est également récent. Les échelles ophtalmologiques sont spécifiques à une pathologie ou plus transversales, s'appliquant à toute pathologie impliquant les troubles visuels. Depuis seulement une vingtaine d'années, on voit apparaître de telles études qui se focalisent surtout sur deux maladies : la cataracte et le glaucome.

La première échelle spécifique à la vision qui a été mise en place était la VF14 (Steinberg et al., 1994). Elle fut mise en place pour évaluer la qualité de vie des patients présentant une cataracte. L'échelle VF-14 se compose de 18 items spécifiques aux activités impliquant une bonne vision. Il peut s'agir de questions sur la lecture, l'écriture, la reconnaissance des visages, la couture, la conduite automobile ou encore la pratique sportive. Une des limites de cette échelle est l'omission des aspects subjectifs et psychologiques. Ce questionnaire auto-administré ou administré par un tiers donne un score sur 100 de la qualité de vie. Cette échelle a une bonne cohérence interne (coefficient de Cronbach de 0.98 pour le

glaucome chronique à angle ouvert) ce qui en fait souvent une échelle de référence lors de l'évaluation d'autres échelles de qualité de vie en ophtalmologie. Cette échelle fut développée dans les années 90 pour évaluer avant tout l'effet de la chirurgie chez des patients ayant une cataracte et ayant comme but final de s'appliquer à d'autres pathologies ophtalmologiques, comme le glaucome chronique à angle ouvert, les pathologies rétinienne, et a également été appliquée aux pathologies cornéennes.

Une autre échelle couramment utilisée en ophtalmologie est la NEI-VFQ 25 (National Eye Institute Visual Functional Questionnaire 25)(Mangione, et al., 2001).

Elle fut tout d'abord développée dans une version plus longue comportant 51 items (Mangione, Lee, et al., 1998). Cependant, le temps de complétion de l'échelle, incita les auteurs à proposer une version raccourcie ne comportant plus que 25 items (Mangione, et al., 2001). Cette échelle, contrairement à la VF-14, prend en compte les aspects psychologiques et sociaux. Elle a pour but de mesurer l'impact des atteintes visuelles sur les activités quotidiennes et la participation aux activités. La NEI-VFQ 25 est composée de 25 questions ciblées sur la vision, soit 11 items relatifs à la vision, plus un item sur la santé générale. La durée de passation est d'une dizaine de minutes. Plusieurs domaines sont évalués: la vision globale; les difficultés dans les activités nécessitant la vision de près; les difficultés dans les activités nécessitant la vision de loin; les problèmes dans la vie sociale en lien avec la vision; les limites d'activités en lien avec la vision; la dépendance aux autres en lien avec la vision; la santé mentale en lien avec la vision; la difficulté à conduire; les limites dans l'utilisation de technologies; la vision des couleurs et les douleurs oculaires. Etant plus générique et ciblant des activités spécifiques à toutes les fonctions visuelles et oculomotrices, elle permet de s'adapter à un grand nombre de pathologies visuelles. Elle a été validée dans plusieurs pathologies telles que le glaucome (Spaeth, Walt, & Keener, 2006), la rétinopathie diabétique (Cusick et al., 2005), la dégénérescence maculaire liée à l'âge (Mangione, Berry, et al., 1998), ou encore dans les populations âgées (Owen et al., 2006). Elle a été traduite dans plusieurs langues (Silva, Ferraz Oliveira, Lopes Ferreira, & Moniz Pereira, 2005) et notamment en français (Nordmann, Viala, Sullivan, Arnould, & Berdeaux, 2004). La version française comporte quelques modifications mineures telles que l'omission de la question 16 A et l'ensemble des questions facultatives (l'annexe). Une étude a récemment évaluée l'interprétation des scores de la NEI-VFQ25. Il a été montré, au niveau individuel, qu'un

changement de 4 points au score de la NEI pouvait être considéré comme un changement significatif (Submacular Surgery Trials Research Group, 2007).

b. Evaluation du handicap visuel dans la sclérose en plaques

Dans le cas de la sclérose en plaques, l'échelle de qualité de vie la plus utilisée pour évaluer le retentissement du handicap visuel est l'échelle NEI-VFQ 25. Une étude avait notamment mis en évidence que l'échelle SF-36 n'était pas un instrument assez spécifique pour capturer l'impact de dysfonctions visuelles subtiles chez des patients SEP contrairement à la NEI-VFQ 25 (Raphael et al., 2006).

Les principales données proviennent d'une série d'études du groupe de traitement des névrites optiques (ONTT : Optic Neuritis Treatment Trial, (Cole, Beck, Moke, Gal, & Long, 2000)). Le but de l'étude était d'évaluer les troubles visuels en lien avec une névrite optique et de voir l'évolution de ces troubles, mais aussi d'évaluer leur retentissement. La première échelle utilisée fut la version longue comportant 51 items. Il a ainsi été montré de multiples corrélations entre la gêne visuelle et les troubles visuels avérés, dans les suites de névrites optiques.

D'autres études ont permis de mettre en évidence (Balcer et al., 2000) que les patients atteints de sclérose en plaques présentaient en moyenne un score de handicap visuel global (NEIVFQ-25) plus faible que les sujets sains (Ma et al., 2002). La qualité de vie en lien avec la vision est donc plus détériorée pour les patients atteints de sclérose en plaques.

Noble et al. en 2006 ont montré que les patients atteints de sclérose en plaques présentaient un handicap visuel aussi sévère que celui rapporté par des patients ayant un glaucome ou une cataracte. Ce handicap corrélé à l'acuité visuelle, la sensibilité au contraste, au champ visuel et à la vision des couleurs, souligne bien l'effet des troubles visuels sur la qualité de vie des patients. Cependant, aucun lien de corrélation n'a pu être mis en évidence entre le score de handicap visuel et le score de handicap fonctionnel DSS, ou encore avec la prise ou non de traitements médicamenteux ou même avec les antécédents de névrite optique. Ces données ont aussi été retrouvées dans l'étude de Mowry (Mowry et al., 2009).

L'étude de Fisher et al. montre qu'une acuité visuelle en faible contraste est aussi un bon indicateur du handicap visuel (Fisher, et al., 2006). L'acuité visuelle à faible contraste est un outil récent permettant d'évaluer l'acuité visuelle des patients tout en prenant en compte la sensibilité au contraste. Les cibles à discriminer sont alors présentées sous différents

contrastes. Le score de cette échelle semble être corrélé à l'atteinte corticale, aux potentiels évoqués visuels ou encore à l'épaisseur des fibres nerveuses rétinienne péricapillaires en OCT (Wu, et al., 2007). Concernant le handicap visuel, Fisher et al. ont pu démontrer qu'il existait une bonne corrélation entre le score au NEIVFQ 25 et le score au test d'acuité visuelle de contraste. Les résultats montrent que les patients présentant une acuité visuelle faible, pour l'échelle d'acuité visuelle de contraste à 1,5% ou 2,5 %, ont de plus mauvais scores aux échelles de qualité de vie que le groupe contrôle.

La NEI VFQ est la plus prometteuse des échelles pour évaluer les déficits visuels dans une population de patients atteints de sclérose en plaques. Cependant, une échelle additive a été développée dans le but de refléter la qualité de vie en lien avec les fonctions oculomotrices non mis en évidence par l'échelle NEI-VFQ 25 ; l'échelle 10 Item Supplement (10-Item Supp) (Raphael, et al., 2006). En effet, une étude avait pu établir que l'échelle NEI-VFQ 25 ne permettait pas de mettre en évidence des symptômes tels que la vision double, les difficultés de focalisation visuelle ou de poursuite visuelle sur des objets en mouvement, et les difficultés de vision apparaissant avec la fatigue (Balcer, et al., 2000; Ma, et al., 2002). Dans leur étude Raphael et al 2006 montre que l'échelle supplémentaire permet d'augmenter la puissance discriminante de l'échelle NEI-VFQ 25. L'addition des scores des échelles NEI-VFQ25 et des 10-tem Supp permet de réduire l'effet plafond de l'échelle NEI-VFQ25 de 2%.

Les questionnaires de qualité de vie ne peuvent pas remplacer le diagnostic, ni déterminer le traitement approprié, mais sont une valeur supplémentaire permettant de mieux connaître et mieux évaluer la plainte du patient dans ses activités quotidiennes.

NYSTAGMUS PENDULAIRE, OSCILLOPSIE ET ADAPTATION PERCEPTIVE

Nystagmus pendulaire

Le nystagmus pendulaire se caractérise par un mouvement oculaire involontaire de va et vient à phases lentes. L'aspect pendulaire des oscillations est souvent responsable d'une instabilité visuelle (ou oscillopsie) et altère l'acuité visuelle. Il peut être de direction horizontale, verticale ou torsionnelle. Sa fréquence varie entre 1 et 8 Hz (en moyenne de 3.5Hz) et il n'est pas rare d'observer un changement de phase entre les deux yeux. Les oscillations sont de formes sinusoïdales plus ou moins régulières. Il est le plus souvent disconjugué mais peut être conjugué et plus rarement monoculaire. Il peut se manifester dans une position spécifique du regard (regard en face, à droite, à gauche, en bas ou encore en haut). Il peut être associé à des myoclonies du palais ou des muscles orofaciaux dans le cas du tremblement oculo-palatin. Les étiologies des nystagmus pendulaires sont multiples (voir tableau 2). Il est important de différencier l'origine du nystagmus pendulaire pour adapter la prise en charge.

Tableau 2 : Etiologies du nystagmus pendulaire.

Parmi les étiologies les plus fréquentes, le nystagmus congénital est généralement conjugué et est le plus souvent de direction horizontale. Ce nystagmus n'induit que peu ou voire pas d'oscillopsie. On observe aussi dans une grande majorité des cas, une zone d'annulation ou de blocage du nystagmus, direction du regard dans laquelle les oscillations

disparaissent. Cette particularité peut amener à une chirurgie de repositionnement des muscles oculaires afin d'exploiter cette zone de suppression du nystagmus.

Les formes acquises de nystagmus pendulaire sont observées dans des pathologies variées. Ils peuvent être consécutifs à une déficience visuelle sévère quelle qu'en soit l'origine. Il s'agit dans ce cas d'un nystagmus pendulaire caractérisé par des oscillations de directions mixtes, horizontales et verticales. Des changements de direction s'opèrent en quelques secondes ou minutes. De plus, on observe, en position de repos, une dérive lente du globe oculaire. Le nystagmus pendulaire est soit confiné à l'œil atteint de cécité, soit d'amplitude plus grande sur l'œil aveugle. Il survient généralement suite à une rétinopathie, une neuropathie ou encore une lésion des régions para- ou suprasellaire (Safran, 2004).

Les deux autres pathologies majeures où l'on peut observer un nystagmus pendulaire acquis sont la sclérose en plaques et les accidents vasculaires cérébraux du tronc cérébral dont nous allons détailler les caractéristiques.

1. Sclérose en plaques

Le nystagmus pendulaire observé dans la sclérose en plaques présente des caractéristiques spécifiques quant à sa fréquence, sa vitesse et sa direction. Il est surtout observé dans les formes progressives (SP et PP). Il est souvent associé à une ophtalmoplégie internucléaire ou à des signes cérébelleux. Il fut d'ailleurs pendant plusieurs années attribué à des lésions dans les noyaux cérébelleux ou dans leurs connections (Aschoff, Conrad, & Kornhuber, 1974). L'apparition d'oscillations oculaires après stimulations profondes du cervelet argua en faveur de cette théorie (Nashold, Slaughter, & Gills, 1969). Cependant, par la suite, d'autres études, utilisant l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), ont mis en évidence que les lésions responsables du nystagmus pendulaire se situaient plutôt au niveau du tegmentum dans le tronc cérébral (Barton & Cox, 1993; Lopez, Gresty, Bronstein, du Boulay, & Rudge, 1995b). Même si les patients atteints de sclérose en plaques présentent généralement plusieurs lésions diffuses au sein de l'encéphale et du cervelet, il a pu être mis en évidence une forte proportion de patients présentant des lésions au niveau du tegmentum pontique dorsal (voir Figure 9).

Figure 9 : Schéma d'une coupe du tronc cérébral.

Le tegmentum (entouré en rouge) est une partie du tronc cérébral et se trouve en arrière du basis pontis au niveau du lemniscus médian et s'étend dorsalement au plancher du quatrième ventricule (Buttner 2008).

Les résultats d'études portant sur les nystagmus pendulaires en convergence présents chez des patients atteints de sclérose en plaques sont aussi en faveur de lésions au sein du tegmentum (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, DiScenna, & Leigh, 1995). Le nystagmus pendulaire acquis apparaissant en convergence est très rare mais le plus souvent observé dans la sclérose en plaques. Le nystagmus est dans la plupart des cas horizontal (Barton, Cox, & Digre, 1999). Selon Averbuch-Heller et al., ce type de nystagmus impliquerait des connexions entre le noyau interposé du cervelet et les noyaux réticulés du tegmentum pontique.

Une étude de Lopez et al. a aussi confirmé l'hypothèse de lésions au niveau du tegmentum (Lopez, Gresty, Bronstein, du Boulay, & Rudge, 1995a). L'utilisation de l'IRM a permis de déterminer les régions impliquées dans l'apparition du nystagmus pendulaire. Dans le cas de nystagmus pendulaires horizontaux, les auteurs observent des lésions au niveau du pont pour les nystagmus pendulaires torsionnels, les lésions étant plutôt bulbaires. Ils ont aussi observé que les patients avec nystagmus disconjugué présentaient des lésions asymétriques. Lorsque le nystagmus pendulaire est conjugué les lésions sont en miroir. Cependant, une des grandes limites de cette étude est de ne pas avoir différencié les nystagmus en fonction de la pathologie, notamment les patients présentant une sclérose en plaques des patients ayant eu un accident vasculaire, supposant que les deux groupes présentaient un nystagmus pendulaire de même mécanisme.

L'implication du tegmentum dans l'apparition du nystagmus pendulaire acquis dans la sclérose en plaques est aujourd'hui admise et confortée par les études précédemment citées.

Cependant, les mécanismes sous-jacents au nystagmus pendulaire ne sont pour l'heure pas encore bien définis. Plusieurs hypothèses émergent mais ne permettent pas de répondre à toutes les spécificités du nystagmus pendulaire.

a. Intégrateur neuronal

Une première hypothèse (la plus probable) suppose que le nystagmus pendulaire est consécutif à une anomalie des voies de rétrocontrôle de l'intégrateur neuronal (Das, Oruganti, Kramer, & Leigh, 2000)(figure 10). Das et al. montrent que lors d'une saccade, le nystagmus pendulaire est remis à zéro (« reset »). Ce phénomène est, selon les auteurs, la preuve que l'intégrateur neuronal est bien impliqué dans l'apparition d'oscillations oculaires. En effet, selon ces auteurs, si l'intégrateur neuronal est impliqué alors le signal prémoteur émis avant l'exécution des saccades doit supprimer transitoirement l'activité du réseau (donc l'oscillation) et provoquer par la suite un décalage de phase des oscillations. L'amplitude des saccades devrait aussi avoir un effet sur l'amplitude du décalage, ce qu'ils montrent dans leur expérimentation. Cette hypothèse avait déjà été formulée par Averbuch-Heller (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995) qui avait démontré que le nystagmus pendulaire ne pouvait pas résulter d'un retard dans le feedback visuel, ni d'un dysfonctionnement des mécanismes vestibulaires centraux. Une autre étude a aussi tenté de mettre au point un schéma récapitulatif des interconnexions entre les structures susceptibles d'être impliquées dans l'apparition du nystagmus pendulaire (Leigh, Das, & Seidman, 2002b) (figure 11). Ce travail se base sur les précédentes données mettant en jeu l'intégrateur neuronal.

L'hypothèse d'une anomalie du rétrocontrôle au sein de l'intégrateur neuronal présente des limites. En effet, l'intégrateur neuronal codant pour des mouvements strictement conjugués sur les deux yeux, comment pouvons-nous alors expliquer les nystagmus pendulaires dysconjugués ou encore les nystagmus monoculaires ?

Figure 10 : Schéma représentant le réseau neuronal de l'intégrateur oculomoteur
(Das, et al., 2000)

Figure 11 : Schéma représentant les mécanismes du nystagmus pendulaire selon

(Leigh, Das, & Seidman, 2002a)

b. Feedback visuel

Une seconde théorie issue des études de Barton et Cox pourrait donner une explication à l'aspect dissocié ou encore monoculaire de certains nystagmus pendulaires dans la sclérose en plaques (Barton & Cox, 1993). En effet, ils supposent que l'oscillation oculaire serait induite par un délai du feedback visuel.

L'observation de neuropathies optiques chez la plupart des patients atteints de sclérose en plaques présentant un nystagmus pendulaire a renforcé une telle hypothèse. Les auteurs ont démontré que l'amplitude du nystagmus était fortement corrélée à la sévérité de la neuropathie optique (et non pas à l'ophtalmoplégie internucléaire qui est souvent associée au nystagmus pendulaire). Plus le déficit visuel était sévère, plus l'oscillation était de grande amplitude. L'œil le plus déficitaire présentait par ailleurs un nystagmus de plus grande amplitude que l'œil controlatéral. Ainsi, ces données peuvent expliquer les nystagmus dysconjugués et monoculaires.

L'atteinte des voies visuelles afférentes altérerait la vitesse de conduction de l'influx. Le délai du feedback visuel vers le système de fixation visuel engendrerait alors une oscillation pendulaire. Le cervelet devrait pouvoir compenser les oscillations induites par le délai du feedback visuel vers la boucle de contrôle du système de fixation oculaire. Une lésion au niveau du tegmentum altérant le contrôle central oculomoteur expliquerait l'émergence du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques.

Cette explication est confortée par l'observation déjà précédemment décrite (Lopez, Bronstein, Gresty, Du Boulay, & Rudge, 1996) du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques à des lésions du tegmentum dorsal pontin visible à l'IRM de plusieurs patients. L'étude de Barton et Cox ne permet cependant pas de conclure si la névrite est nécessaire ou suffisante à l'apparition du nystagmus pendulaire, ou si une lésion du tegmentum serait à l'origine de cette instabilité oculaire qui se manifesterait lors d'une neuropathie optique par accentuation de l'expression clinique du nystagmus pendulaire. Ainsi, la névrite optique pourrait altérer la boucle de feedback sensoriel et provoquer des oscillations seulement si les structures du tronc cérébral sont préalablement altérées.

Cependant, cette théorie n'explique pas les cas de nystagmus pendulaires observés en l'absence de névrites optiques.

c. Atteinte d'un système monoculaire central

Une autre voie d'explication pourrait émerger si nous considérons les cas particuliers de nystagmus pendulaires monoculaires acquis dans la sclérose en plaques. Les rares études présentant des cas de nystagmus monoculaires dans la sclérose en plaques décrivent des nystagmus de circumduction (Castaigne, Chain, Pierrot-Deseilligny, & Larmande, 1979; Larmande, Cassarini, & Mailliot, 1995; Strubel, Eber, Monjour, Rohmer, & Collard, 1980). L'origine d'un mouvement oculaire anormal monoculaire se situe selon Larmande et al. au sein des voies oculomotrices centrales. Cependant, le manque de techniques disponibles à l'époque ne permettait pas aux auteurs d'aboutir à des hypothèses solides. L'équipe de Castaigne conclut que les nystagmus pendulaires monoculaires de circumduction seraient dus à une atteinte bilatérale des systèmes de régulation de la statique oculaire et supposent que ce régulateur aurait aussi une composante unitaire monoculaire allant à l'encontre des connaissances empiriques.

Cependant, une étude de Zhou et King suppose que certains neurones prémoteurs situés dans la formation réticulée pontique paramédiane encoderaient individuellement chaque œil (Zhou & King, 1998). Il est intéressant de se demander si ces données pourraient être une voie de réponse au nystagmus pendulaire monoculaire dans la sclérose en plaques.

2. Accident vasculaire cérébral, nystagmus pendulaire et tremblement oculopalatin

Le nystagmus pendulaire peut aussi être observé suite à un accident vasculaire cérébral. Une lésion du tronc cérébral d'origine vasculaire peut induire un tremblement oculopalatin associant alors un tremblement du voile du palais à un nystagmus pendulaire.

Le tremblement oculopalatin se manifeste plusieurs semaines, mois ou même années après l'accident vasculaire. Il peut être associé à des tremblements des muscles oro-faciaux (impliquant les arcs branchiaux). Les tremblements ont la particularité d'être synchronisés et peuvent être influencés par la contraction musculaire. Le tremblement oculopalatin est à distinguer du tremblement palatal non associé à un nystagmus pendulaire, d'autre étiologie, caractérisé par un cliquetis auditif (R. John Leigh & David S. Zee, 2006).

Dès 1931, Guillain et Mollaret proposaient une explication aux descriptions de cas de myoclonies oculopalatines (Guillain & Mollaret, 1931 -b). La dénomination de « tremblement » fut par la suite préférée à celle de « myoclonie » pour plus de concordance avec la nomenclature anglo-saxonne. L'implication d'une structure complexe pédonculo-cérébelleuse (triangle de Guillain et Mollaret) était alors suggérée. En 1968, Rondot et Ben Hamida ont confirmé dans leur étude clinique et anatomique l'atteinte par la lésion vasculaire du triangle de Guillain et Mollaret dans le tremblement oculopalatin (Rondot & Ben Hamida, 1968). Ce circuit triangulaire relie dans sa partie supérieure, le noyau dentelé à l'olive bulbaire inférieure controlatérale via le pédoncule cérébelleux supérieur, le noyau rouge et le tractus tegmental central et dans sa partie inférieure, l'olive inférieure aux noyaux cérébelleux profonds via le pédoncule cérébelleux inférieur (voir Figure 12). La présence d'une lésion sur la partie supérieure (voie dento-olivaire) est nécessaire à l'apparition du TOP.

Figure 12 : Schéma du triangle de Guillain-Mollaret.

(C. Tilikete, Hannoun, Nighoghossian, & Sappey-Marinier, 2008)

Les études anatomiques initiales ont également mis en évidence l'association de ce syndrome à une hypertrophie de l'olive bulbaire (Bogaert et Ivan en 1928). Cette hypertrophie concerne l'olive inférieure habituellement afférentée par la voie dento-olivaire lésée. L'atteinte de la voie dento-olivaire (tractus tegmental central) inhibitrice aurait pour effet d'entraîner par désinhibition une augmentation de la taille des neurones et de l'activité neuronale de l'olive inférieure. On parle de pseudo-hypertrophie de l'olive inférieure car on y

observe en réalité la mort cellulaire par atteinte dégénérative d'environ 90% des neurones après 6 ans d'évolution (Nishie2002).

L'avènement de l'IRM a permis de montrer la présence d'un hypersignal de l'olive inférieure associée au TOP, correspondant vraisemblablement à l'hypertrophie décelée anatomiquement (Deuschl, Toro, & Hallett, 1994; Deuschl et al., 1994). Lorsque les symptômes sont unilatéraux ou asymétriques, l'hypersignal de l'olive inférieure est le plus souvent controlatéral. Cependant, lorsque le nystagmus est symétrique, l'hypersignal observé est aussi bien unilatéral que bilatéral (Kim, Moon, Choi, Kim, & Sharpe, 2007).

Figure 13 : Hypersignal visible en IRM T2 de l'olive inférieure.

A et B : hypersignal unilatéral ; C et D : hypersignal bilatéral. (Kim, et al., 2007)

Il existe plusieurs arguments suggérant un lien entre TOP et hypertrophie de l'olive inférieure : 1) la fréquence du tremblement dans le TOP était similaire à la fréquence de décharge des neurones de l'olive inférieure (Manor, Rinzel, Segev, & Yarom, 1997), 2) l'hypertrophie de l'olive précédait le tremblement du palais (Yokota & Tsukagoshi, 1991) et enfin 3) la dégénérescence totale des neurones (mort neuronale) de l'olive semblait avoir pour effet une diminution, voire une disparition totale du TOP (Kim, et al., 2007; R. John Leigh & David S. Zee, 2006).

Le tremblement oculopalatin serait donc consécutif à une activité anormale dans la voie olivo-cérébelleuse se déroulant secondairement à une perte d'inhibition elle-même consécutive à l'atteinte de la voie dento-olivaire.

Selon un modèle récent du nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin, en 2010, Shaikh et al. montrent que l'apparition des nouvelles gap-junctions somato-somatiques, au sein de l'olive, jouerait un rôle central : lors de la lésion de cette voie dento-olivaire inhibitrice, l'olive s'hypertrophie et de nouvelles jonctions somato-somatiques se forment. Ces nouvelles jonctions entraînent des décharges synchrones au sein de groupes des neurones électriquement couplés chacun formant un oscillateur de fréquence de 2 Hz environ.

Les signaux transmis au cervelet seraient secondairement modulés dans des voies participant à l'apprentissage, ce qui expliquerait le caractère irrégulier du mouvement oculaire observé (Shaikh et al., 2010).

Figure 14 : Représentation schématique du triangle de Guillain-Mollaret.

Le triangle de Guillain et Mollaret est formé par les connexions entre les noyaux profonds du cervelet et controlatéral olive inférieure, qui passent par le noyau rouge. CF = fibres grimpantes; DD = gap jonctions dendro-dendritique; SS = gap jonctions soma-somatique. (Shaikh, et al., 2010)

Figure 15 : Représentation schématique des mécanismes physiologiques du triangle de Guillain-Mollaret.

CF = fibres grimpantes; PF = fibres parallèles; Gr = couche de cellules granulaires; dans les interneurones; PC = cellules de Purkinje. (Shaikh, et al., 2010)

3. Ambigüités quant à une origine commune du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et de l'accident vasculaire cérébral

Le nystagmus pendulaire est observé dans diverses pathologies. Alors que les étiologies sont bien connues et rapportées dans de nombreux ouvrages, il n'en est pas de même pour les mécanismes sous-jacents à ce trouble. En effet, pour certains auteurs le nystagmus pendulaires de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin semblent résulter des mêmes mécanismes. Cette ambiguïté résulte en partie des observations princeps de tremblement oculopalatin attribués à la sclérose en plaques (Guillain & Mollaret, 1931 -b). La lecture de ces observations ne permettait pas de conclure à l'étiologie sous-jacente. Ainsi, on peut encore lire des revues et chapitres de livre confondant le nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin (Gresty, Ell, & Findley, 1982; Leigh, 1992; Straube, 2007). Les données concernant les amplitudes, vitesses, et fréquences sont confondues ainsi que les hypothétiques mécanismes impliquant une altération soit du triangle de Guillain-Mollaret, soit de l'intégrateur neuronal ou encore du système de stabilité oculaire. De plus, une large étude radiologique n'a pas distingué les lésions en fonction de l'étiologie, contribuant à la confusion entre nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin (Lopez, et al., 1995b). Cette ambiguïté est également renforcée par la publication d'études évaluant le degré d'efficacité des traitements proposés dans le cadre

d'un nystagmus pendulaire en confondant l'étiologie (Rucker, 2008; Shery, Proudlock, Sarvananthan, McLean, & Gottlob, 2006; Straube et al., 2004; Thurtell et al., 2010). Il faut toutefois noter que l'on peut observer exceptionnellement un tremblement oculopalatin dans la sclérose en plaques comme rapporté par l'étude de Revol et al. (Revol, Vighetto, Confavreux, Trillet, & Aimard, 1990).

Oscillopsie

1. Oscillopsie

L'oscillopsie est un symptôme fréquemment associé aux nystagmus pendulaires. Elle peut cependant être induite par d'autres types d'instabilité oculaire, comme d'autres nystagmus centraux acquis, lors d'intrusions saccadiques ou encore suite à déficit du réflexe vestibulo-oculaire.

Elle se définit par la perception d'une instabilité du monde environnant. Ce phénomène est le plus souvent induit par une instabilité oculaire induisant une instabilité visuelle trop importante pour être supprimée lors du traitement des informations visuelles. Cette instabilité oculaire induit également une instabilité de l'image sur la rétine appelée glissement rétinien, stimulant les mécanismes de perception du mouvement. Ces mécanismes sont en condition physiologique stimulés par un mouvement de l'objet dans l'environnement et correspondent au système de perception du mouvement que nous envisagerons dans une première partie.

Par ailleurs, lors de la fixation oculaire, l'objet que l'on perçoit nous paraît stable alors que nos yeux sont physiologiquement instables subissant dérives, tremblements et microsaccades oculaires. La perception d'un objet stable, malgré la transmission au SNC d'une information de glissement rétinien, suppose l'implication de mécanismes de compensation de la perception du glissement rétinien que nous envisagerons dans un second chapitre.

Au total, la présence ou non d'une oscillopsie dans les nystagmus pathologiques renvoie aux mécanismes neurophysiologiques permettant ce contrôle de la perception visuelle stable, sujet qui sera abordé dans une troisième partie.

2. Perception du mouvement

La perception d'un mouvement est une fonction visuelle fondamentale. Il est primordial de pouvoir repérer un objet en mouvement pour pouvoir l'éviter, ou encore l'appréhender. Le système visuel traite le mouvement comme une information de haute priorité mettant en jeu des processus d'attention automatique (Dick, Ullman, & Sagi, 1987).

a. Les différents types de mouvements

La perception d'un mouvement peut être induite par plusieurs types de phénomènes. Il peut s'agir d'un mouvement physique de l'objet. Ce type de mouvement est appelé mouvement continu. Cependant, la perception d'un mouvement physique continu ne peut avoir lieu que dans le cas où sa vitesse n'est ni trop lente ni trop rapide. De plus, l'environnement est aussi rempli d'indices modifiant notre perception.

Ainsi, il existe différents seuils de perception. Le seuil de perception d'un point lumineux isolé dans le noir est de $1/6$ à $1/3$ deg/sec (Aubert, 1887). Pour rappel, un objet se déplaçant à 1 deg/sec parcourt 1 cm à une distance d'environ 57 cm. Lorsque l'objet d'intérêt est au milieu d'indices, par exemple des lignes statiques perpendiculaires à sa trajectoire alors le seuil perceptible est plus bas : $1/60$ deg/sec (H. Leibowitz, 1955). Cette différence de seuil indique que les informations spatiales et temporelles entre plusieurs objets de l'environnement sont des indices supplémentaires permettant de mieux discriminer un mouvement.

Il existe aussi des situations où l'on perçoit un mouvement alors que physiquement celui-ci n'existe pas. C'est le cas du cinématographe, les images projetées à une certaine vitesse nous permettent de percevoir un mouvement alors qu'il ne s'agit en réalité que d'images statiques visionnées successivement rapidement. Dans ce cas, on parlera de mouvement apparent. Un autre phénomène de mouvement irréal, mais perçu, est le mouvement induit par le déplacement d'un objet adjacent. Le mouvement perçu est alors en sens opposé.

Il a été montré que le système visuel peut dans certains cas mal interpréter les informations visuelles et alors percevoir un mouvement erroné. Ce phénomène est expliqué par le fait que le système visuel minimise la distance parcourue rendant compte d'un mouvement en sens inverse comme lors de la perception d'une roue (problème des correspondances).

Un mouvement peut aussi être perçu à partir d'une image statique dans le cas d'illusion optique par exemple comme l'illusion de rotation ou d'ondulation (Figure 16). La

perception illusoire du mouvement n'est possible que grâce d'une part, à un mouvement oculaire et d'autre part, à la complexité du système visuel qui traite les informations visuelles selon leurs contrastes et leurs orientations spatiales.

Figure 16 : Illusion de mouvement de rotation et d'ondulation à partir d'images statiques.

b. L'organisation physiologique de la perception du mouvement

La perception du mouvement s'établit grâce à de nombreuses structures visuelles, chacune spécifique et hiérarchisée.

i. Au niveau de la rétine

L'image arrive en premier lieu au niveau de la rétine composée de différents types de cellules.

La topologie de la rétine est inverse à la topologie du traitement de l'information visuelle. Les cellules qui traitent en premier l'information visuelle (cônes et bâtonnet) sont celles qui se situent le plus en arrière de la rétine (Figure 17).

La première étape effectuée par les bâtonnets et les cônes consiste à transformer l'information lumineuse en influx nerveux (Figure 18). La répartition de ces cellules dans la rétine n'est pas homogène. Les cônes sont présents sur l'ensemble de la rétine. On distingue une zone de forte densité de cônes appelés macula avec en son centre une zone de forte acuité visuelle comportant seulement des cônes nommés fovéa. Les bâtonnets, absents de la fovéa, se concentrent surtout au niveau de la rétine périphérique. Les cônes sont spécifiques d'une

longueur d'onde et codent la couleur alors que les bâtonnets sont plus spécifiques à la luminosité.

Figure 17 : Répartition des cônes et bâtonnets au sein de la rétine.

L'information est ensuite transmise aux autres cellules de la rétine à savoir les cellules horizontales, bipolaires, amacrines et ganglionnaires (CG).

Les cellules ganglionnaires qui constituent la couche la plus superficielle de la rétine permettent le transfert de l'information visuelle au système nerveux central.

Figure 18 : Coupe schématique d'une rétine humaine.

Les axones des CG forment le nerf optique. Les cellules ganglionnaires sont de différents types, principalement les cellules M (magnus) et P (parvus). Les cellules M sont impliquées dans la détection du mouvement car sensibles aux contrastes. Les cellules P, sont plus sensibles à la forme, aux détails et à la couleur.

Chaque cellule ganglionnaire est liée à un champ récepteur correspondant à une surface de la rétine (ou de l'espace visuel) pour laquelle la réponse de la cellule est optimale (Hartline, 1938). Les champs récepteurs ont une organisation spécifique centre-pourtour antagoniste) : une partie du champ récepteur répond de manière excitatrice à la lumière, l'autre de façon inhibitrice (Figure 19). On recense ainsi deux types de champs récepteurs, celui ayant un centre activateur (excitabilité à la lumière, dit ON) et ceux ayant un centre inhibiteur (inhibition à la lumière, dit OFF).

Figure 19 : Activité des champs récepteurs centre ON.

La réponse neuronale varie en fonction de la stimulation du champ récepteur. La réponse maximale est obtenue lorsque le centre ON reçoit dans sa globalité de la lumière.

Parmi les cellules ganglionnaires, certaines (environ 10%) répondraient spécifiquement à une orientation soit verticale, soit horizontale (Figure 20). Ces données ont été rapportées chez le lapin et aussi la souris (Taylor & Vaney, 2003). Des études ont montré que la sélectivité s'effectuerait en amont des cellules ganglionnaires au niveau des cellules amacrines (Euler, Detwiler, & Denk, 2002).

Figure 20 : Architecture neuronale de la sélectivité de direction.

La rétine périphérique du lapin est composée d'environ 100 mm² de cellules ganglionnaires On-Off sensibles à une direction (DSGCs). Il existe quatre sous-types de cellules (a). (Taylor & Vaney, 2003)

La voie visuelle primaire réticulo-géniculo-striée qui permet la perception visuelle consciente sera abordée dans cette thèse. Les autres voies de traitement visuel sous corticales ne seront pas développées.

ii. La voie visuelle primaire

A partir des cellules ganglionnaires, l'influx nerveux va se transformer en potentiel d'action. L'information visuelle arrive ensuite au niveau des corps genouillés latéraux (CGL) via les nerfs optiques après décussation partielle au niveau du chiasma optique. Ce croisement des voies visuelles permet une répartition des informations visuelles de chaque hémichamp visuel dans chaque hémisphère cérébral (Figure 21).

Figure 21 : Voies visuelles de la rétine aux aires corticales.

Le corps genouillé latéral est une structure importante assurant le relais entre les voies antérieures et les aires corticales. Les cellules du corps genouillé latéral ont des champs récepteurs centre-pourtour. Le corps genouillé latéral reçoit des informations provenant des deux yeux, mais les cellules qui le composent sont exclusivement monoculaires. Au total, 6 couches laminaires repliées en forme de « V » inversé constituent le corps genouillé latéral.

Les deux couches les plus ventrales sont des couches magnocellulaires (1 et 2) et les 4 autres ventrales sont des couches parvocellulaires (3,4,5 et 6). Les couches 1, 4 et 6 reçoivent des voies contralatérales alors que les autres couches (2,3 et 5) ont des afférences ipsilatérales. Les couches du corps genouillé latéral ont une organisation interne retranscrivant les relations spatiales entre les cellules ganglionnaires de la rétine. Ainsi, la cartographie rétinotopique sera conservée lors de la projection vers les aires corticales notamment vers V1.

Les cellules magno du corps genouillé latéral sont de plus grandes tailles que les parvo. Elles sont sensibles au contraste contrairement aux cellules parvo sensibles à la couleur. Les champs récepteurs des cellules magno sont plus larges et leurs réponses brèves alors que les champs récepteurs des cellules parvo sont plus petits et présentent des réponses de plus longue durée. Les cellules magno reçoivent des afférences des cellules ganglionnaires M alors que les cellules parvo reçoivent des cellules ganglionnaires P. Les champs récepteurs des cellules magno du corps genouillé latéral et les cellules ganglionnaires M ont en commun d'avoir des champs récepteurs de grandes tailles comparées aux champs récepteurs des cellules parvo du corps genouillé latéral et des cellules ganglionnaires P.

On distingue donc deux voies parvo et magno qui ont été assimilées respectivement dans certaines études aux voies du « quoi » et du « où » (Livingston et Hubel 1988, Chalupa et Werner 2004 et Purves et al. 2004).

iii. Les aires corticales

Après le corps genouillé latéral, l'information visuelle est projetée au niveau du cortex visuel (incluant les aires V1, V2, V3, V4 et V5). Nous nous intéresserons dans cette partie aux structures impliquées dans la perception du mouvement, c'est-à-dire au cortex visuel primaire (ou V1) et aux aires MT (Middle Temporal area) et MST (Medial Superior Temporal area).

L'aire visuelle primaire ou V1 (ou encore cortex strié ou aire 17 de Brodmann) est la première aire visuelle du traitement de l'information visuelle. Elle est composée de 6 couches pour seulement 2mm d'épaisseur. La couche 4 qui est subdivisée en sous-couches, reçoit en majorité des afférences du corps genouillé latéral. Cependant, les cellules magno et parvo ne projettent pas sur la même sous-couche du cortex visuel. Les cellules magno se terminent dans la sous-couche 4C α alors que les cellules parvo projettent au niveau de la sous-couche 4C β (voir pour revue (Purves & Coquery, 2005)).

Les neurones au sein de V1 se présentent en colonne, au sein desquelles les neurones répondent spécifiquement à une orientation spatiale (Dubner & Zeki, 1971). Ainsi, toutes les orientations spatiales sont représentées dans le cortex strié (Figure 22).

Figure 22 : Schéma de l'expérience de Hubel et Wiesel chez le chat ayant permis de mettre en évidence la spécificité spatiale des cellules de l'aire V1.

L'enregistrement au niveau du cortex visuel montre que les cellules ne répondent que pour une orientation spécifique. (LIVRE neuroscience)

Les neurones du cortex visuel primaires sont de trois types, les cellules simples, complexes et hypercomplexes, répondant différemment en termes de champ récepteur. Les cellules simples présentent un champ récepteur à zones excitatrice et inhibitrice et de forme allongée (Figure 23). On distingue parmi elles les cellules dites de détection de bords qui présentent des champs récepteurs à hémichamps antagonistes et les cellules dites de détection de ligne présentent des zones antagonistes en strates. Les cellules complexes ont un champ récepteur plus grand de type ON et OFF, semblable à un mélange de plusieurs cellules simples. Les cellules complexes répondent spécifiquement à un mouvement dans une direction donnée (Palmer, 1999). Elles sont plus nombreuses que les cellules simples.

Figure 23 : Champs récepteurs des cellules simples de V1.

Les champs récepteurs des cellules simples de V1 sont de forme allongée avec des zones latérales activatrices ou inhibitrices. Modèle d'organisation des afférences des cellules simples proposé par Hubel ; d'après ce modèle, une cellule du cortex visuel primaire recevrait des afférences de plusieurs cellules à centre activateur qui ensemble représenteraient une ligne sur la rétine (Kandel, Schwartz, Jessel 2000)

Une autre particularité des cellules du cortex strié est la binocularité. Une cellule du cortex strié va recevoir à ce niveau des informations provenant des deux yeux (Figure 24).

Figure 24 : Voies visuelles entre le CGL et le cortex visuel primaire.



Les informations visuelles arrivant au CGL proviennent des différents hémichamps visuels mais sont différenciées au niveau des couches du CGL. Le mélange des voies issues de chacun des deux yeux se fait pour la première fois dans le cortex visuel primaire. (Purves)

Après le cortex visuel primaire, la voie dite M ou magno (en référence aux cellules qui la composent) projette vers la voie dorsale du traitement visuel central dévolue au traitement visuospatial de l'information visuelle (voie du « où » et du « comment »). Une des principales aires est l'aire V5 ou MT (chez le singe). Cette voie semble être la voie dévouée au traitement du mouvement. Plusieurs études notamment chez le singe ont mis en évidence l'implication de cellules ganglionnaires M, des cellules magno du corps genouillé latéral et des aires V1 et MT dans la détection du mouvement. Le traitement du mouvement est hiérarchisé dans la voie magno partant d'une détection simple d'orientation à un traitement d'un mouvement complexe.

L'aire MT est située au niveau du sillon supérieur temporal dans sa partie postérieure. Elle est constituée de neurones ayant un champ récepteur de grande taille. Plus on avance dans le système visuel, plus la taille des champs récepteurs des différentes aires rencontrées augmente. Cette particularité pourrait expliquer la complexification du traitement au niveau des ces aires corticales. Les cellules MT permettent un traitement de l'information visuelle de plus haut niveau. Elles sont spécifiques aux composantes orthogonales, au sens du mouvement. L'aire MT est organisée de manière rétinotopique (Allman & Kaas, 1974) (Maunsell & Van Essen, 1983). Elle reçoit des afférences des aires V1, V2 et V3.

Environ 95% des neurones de MT ont une sélectivité directionnelle sans présenter de sélectivité à d'autres caractéristiques visuelles telles que la forme ou la couleur. Ces aires apparaissent alors être exclusivement dédiées au traitement du mouvement.

Les neurones composant l'aire MT répondent spécifiquement à certaines caractéristiques du stimulus comme : 1) sa position sur la rétine, 2) la direction du mouvement, 3) la vitesse du mouvement, 4) la disparité binoculaire et 5) sa taille.

Le traitement visuel à ce niveau est plus complexe et la perception devient plus consciente. En effet, alors que V1 permet la détection au mouvement de bords ou ligne ciblé sur la direction, l'orientation et la vitesse, MT pourra intégrer des composantes orthogonales et le sens de la direction du mouvement de plusieurs bords (Movshon & Newsome, 1996; Rodman, Gross, & Albright, 1989).

MT est une structure essentielle de la voie dorsale (M) car considérée comme une des principales entrées de part ses multiples connexions vers les aires impliquées dans l'analyse du flux optique (MST et VIP) et la génération des mouvements oculaires (LIP, FEF, SC).

L'aire MST qui reçoit des afférences de MT est constituée de neurones présentant des champs récepteurs de plus grande taille. De plus, les neurones intègrent à ce niveau des informations visuelles bilatérales. Un même neurone code l'information provenant des deux yeux contrairement au neurone en amont codant pour un seul œil. Elle est subdivisée en deux parties MSTd (partie dorsale) et MSTl (partie latérale) (Mikami, Newsome, & Wurtz, 1986a, 1986b). Le traitement du mouvement est plus complexe au niveau de MST, capable de détecter des rotations, des contractions, des expansions ou encore des mouvements en spirale (Andersen, Snyder, Bradley, & Xing, 1997). Les neurones de MST sont sensibles à un type de mouvement, par exemple l'expansion, et pourront détecter ce mouvement quel que soit le

stimulus provoquant cette expansion et aussi bien dans un environnement épuré que comportant de nombreux objets (Geesaman & Andersen, 1996). Les neurones de MST ne tiennent pas compte de la forme du stimulus, mais sont très spécifiques au type de mouvement.

Le système visuel est donc capable de détecter un glissement rétinien lié à un mouvement d'un objet dans l'environnement grâce à ses différentes structures hiérarchisées jouant toutes un rôle du plus simple au plus complexe dans le traitement de l'information visuelle. Par ailleurs, lors de la fixation oculaire, nos yeux sont physiologiquement instables subissant dérives, tremblements et microsaccades oculaires. Lors de nos déplacements dans l'environnement, il existe également un mouvement relatif de nos yeux par rapport à l'environnement. Cette instabilité oculaire engendre un glissement rétinien qui devrait induire une perception de mouvement de l'environnement. Cependant, d'une part cette instabilité oculaire physiologique est limitée par des systèmes de stabilisation oculomotrice, et d'autre part, ses conséquences visuelles sont limitées par des mécanismes de compensation que nous envisageons dans le chapitre suivant.

3. Système de stabilisation oculaire et compensation de l'instabilité oculaire physiologique

a. Systèmes de stabilisation oculaire

La stabilité oculaire est indispensable au maintien d'une acuité visuelle optimale. Elle limite le glissement rétinien pouvant altérer l'acuité visuelle et permet aussi de centrer l'image (ou l'objet d'attention) au niveau de la fovéa (zone de forte acuité) pour une acuité visuelle optimale.

La stabilité oculaire est rendue possible grâce à plusieurs systèmes oculomoteurs. Il s'agit essentiellement des systèmes de fixation oculaire, des réflexes vestibulo-oculaire et optocinétique.

i. La fixation oculaire

Le système de fixation oculaire permet de limiter l'instabilité oculaire physiologique. Des micromouvements (ou bruit oculomoteur) tels que des tremblements, des microsaccades et une dérive des yeux sont effectivement observés. Les microsaccades de 0,1 degré, disparaissent transitoirement dans des tâches de perception fine (Bridgeman & Palca, 1980).

Le tremblement est de très faible amplitude (6 sec d'arc) et de fréquence de 80 Hz (Bolger, Bojanic, Sheahan, Coakley, & Malone, 1999). Les dérives sont de vitesse inférieure à 0.25 deg/sec, non détectables mais accentuées dans l'obscurité. Le système de fixation oculaire permettrait de réduire les dérives lentes et les micro-tremblements par un système de rétrocontrôle sensible au glissement rétinien. L'inhibition des microsaccades paraît dépendre de mécanismes de contrôle inhibiteur cérébelleux et frontaux et impliquerait aussi les noyaux gris centraux (Bridgeman & Palca, 1980).

Il est à noter que ces mouvements physiologiques ne produisent pas d'instabilité visuelle, car en deçà du seuil de détection du mouvement (cf supra). Par ailleurs, l'acuité visuelle est préservée tant que la vitesse de glissement rétinien ne dépasse pas 2,5 à 4 deg/sec (Leigh, Dell'Osso, Yaniglos, & Thurston, 1988).

ii. Le réflexe vestibulo-oculaire

Le réflexe vestibulo-oculaire permet le maintien du regard stable pendant les rotations de la tête à haute fréquence. Il est rendu possible grâce aux canaux semi-circulaires du système vestibulaire périphérique. Lors d'un mouvement de la tête, le réflexe induit une rotation des yeux de vitesse et d'amplitude égale à la rotation de la tête mais de direction opposée, dans le but de stabiliser l'image rétinienne.

Le réflexe optocinétique permet aussi le maintien stable de l'image sur la rétine. Il se définit par une stabilisation rétinienne de la scène visuelle pendant des déplacements de basse fréquence soit de la tête, soit de l'environnement. Il est rendu possible grâce au système visuel de détection du mouvement qui déclenche un réflexe oculomoteur stabilisant l'œil par rapport à la scène visuelle.

b. Mécanismes de compensation des mouvements (constance spatiale)

Toutefois, contrairement à la chouette, nos yeux ne sont pas fixes et sont dotés de muscles nous permettant de réaliser des mouvements d'exploration de l'environnement telles les saccades et la poursuite visuelle. Le système visuel doit alors être capable d'analyser correctement le glissement rétinien induit par ses mouvements oculaires physiologiques et volontaires.

Lors d'une poursuite oculaire, l'image rétinienne de l'objet d'attention est stabilisée alors que l'environnement (statique) de l'objet défile sur la rétine. Pourtant, la perception résultante de l'ensemble de la scène visuelle est stable. Cette constance spatiale est rendue possible grâce à la soustraction d'un signal extra-rétinien de déplacement oculaire et d'un signal d'erreur rétinien (Thier, Haarmeier, Chakraborty, Lindner, & Tikhonov, 2001) (Figure 25). La commande efférente du mouvement oculaire ou encore la réafférence proprioceptive émanant des muscles oculomoteurs lors d'un mouvement oculaire pourrait définir le signal extra-rétinien. Ainsi, le glissement rétinien ne sera perçu que si le signal rétinien et le signal extra-rétinien diffèrent. Une lésion au niveau des structures impliquées dans la soustraction de ces différents signaux pourrait aussi induire une perception de mouvement (Haarmeier, Thier, Repnow, & Petersen, 1997). Il pourrait s'agir d'une région temporo-occipital impliquant l'aire V5 (ou MT) et l'aire MST. Les données permettant de telles conclusions sont issues d'études électrophysiologiques chez le singe qui montrent que l'aire MT et les aires visuelles primaires répondent invariablement à un déplacement rétinien qu'il provienne d'un mouvement de l'objet ou de l'œil. Au niveau de MST, les neurones seraient plus spécifiques et ne déchargeraient que lors d'un déplacement de l'objet dans l'environnement.

Figure 25 : Schéma représentant les signaux rétinien et extra-rétinien.

(Thier, et al., 2001)

La constance spatiale est aussi préservée lors de saccades oculaires impliquant des mécanismes différents dont nous ne parlerons pas dans cette thèse.

S'il existe des mécanismes de compensation de la perception du glissement rétinien lors de mouvements oculaires physiologiques, ces mécanismes pourraient-ils être impliqués dans la limitation de l'oscillopsie chez des patients présentant une instabilité oculaire pathologique ?

c. Adaptation à l'oscillopsie

L'oscillopsie est la perception erronée d'une instabilité de la scène visuelle souvent décrite comme un mouvement de ressaut ou de va-et-vient. Elle est souvent rapportée dans les anomalies oculomotrices, telles que le nystagmus pendulaire ou encore un réflexe vestibulo-oculaire altéré. Elle fut aussi décrite chez un patient une lésion bilatérale du cortex dorsal extrastrié et du cortex pariétal postérieur (Haarmeier, et al., 1997). Il est cependant des situations cliniques particulières, comme le nystagmus congénital ou l'aréflexie vestibulaire, dans lesquelles, en dépit d'une instabilité oculaire spontanée ou aux mouvements de la tête, les patients ne décrivent pas ou peu d'oscillopsie. Ces situations posent la question de capacités d'adaptation ou de compensation perceptive des mouvements oculaires anormaux.

i. Nystagmus congénitaux

Dans les cas de nystagmus congénitaux, les patients ne décrivent pas d'oscillopsie contrairement aux patients présentant un nystagmus acquis. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'absence d'oscillopsie. Il pourrait s'agir d'une modification de la fréquence d'échantillonnage des signaux rétiens où les informations visuelles ne seraient prises en compte que dans les périodes lentes du nystagmus. Inversement, les informations visuelles émises lorsque la vitesse du nystagmus est la plus élevée ne seraient pas prises en compte (L. Dell'Osso, Averbuch-Heller, & Leigh, 1997; L. F. Dell'Osso, van der Steen, Steinman, & Collewijn, 1992). Cependant, il a été démontré que les patients percevaient la scène visuelle lors des vitesses rapides du nystagmus, ce qui s'oppose à cette première hypothèse (Goldstein, Gottlob, & Fendick, 1992). D'autres études ont postulé que l'absence d'oscillopsie s'expliquerait par des mécanismes équivalents à ceux mis en jeu lors de la poursuite oculaire. Les informations rétiennes et extra-rétiennes seraient annulées permettant alors une perception stable (Abadi, Whittle, & Worfolk, 1999; Bedell & Currie, 1993; Goldstein, et al., 1992).

ii. L'aréflexie vestibulaire

L'aréflexie vestibulaire induit le plus souvent une oscillopsie lors des déplacements de la tête, par insuffisance du réflexe vestibulo-oculaire. Le mouvement oculaire compense insuffisamment le mouvement de la tête, et résulte en un glissement rétinien qui se traduit par une oscillopsie. Cependant, il semble exister des capacités d'adaptation à cette aréflexie

vestibulo-oculaire, démontrée par une oscillopsie modérée au regard du glissement rétinien chez certains patients. Cette adaptation pourrait reposer sur une forme de compensation d'un mouvement insuffisant par augmentation du seuil de détection du mouvement pendant les rotations de la tête (Grunfeld, Morland, Bronstein, & Gresty, 2000; Morland, Bronstein, Ruddock, & Wooding, 1998; Shallo-Hoffmann, Wolsley, Acheson, & Bronstein, 1998).

d. Adaptation à l'oscillopsie

Ces différents cas nous amènent à penser qu'il pourrait exister une capacité d'adaptation à l'oscillopsie dans le cas de nystagmus acquis. On sait déjà que le système visuel serait tolérant lors d'un glissement rétinien pour certaines vitesses. En effet, il s'adapte aux imperfections du réflexe vestibulo-oculaire pour certaines fréquences. Ainsi, pour des erreurs rétiniennes de vitesse inférieure à 4 deg/sec, la perception d'une instabilité visuelle est absente (pour revue (Leigh, et al., 1988)). Au-delà de cette vitesse, l'amplitude de l'oscillopsie est inférieure à celle du nystagmus (Wist, Brandt, & Krafczyk, 1983). Il existe donc des mécanismes qui tendent à limiter le seuil et l'intensité de la perception de l'oscillopsie pendant un nystagmus (Dieterich, Grunbauer, & Brandt, 1998) ou lors d'aréflexie vestibulo-oculaire (Grunfeld, et al., 2000; Morland, et al., 1998).

PROBLEMATIQUE

TROUBLES VISUELS CHRONIQUES DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES : ORIGINE, EXPRESSION ET HANDICAP

Dans un premier temps, il nous est apparu important de mettre à jour les données concernant les troubles visuels dans la sclérose en plaques.

Les manifestations neuro-ophtalmologiques observées dans cette pathologie sont bien connues et référencées dans la littérature (Chen & Gordon, 2005; E. M. Frohman, et al., 2005; Warner & Lessell, 1994). Elles peuvent être transitoires lors de poussées inflammatoires telles que la névrite optique ou observées dans le temps comme certains nystagmus. Il peut s'agir d'une altération des voies visuelles afférentes ou des voies oculomotrices. De telles manifestations peuvent être à l'origine d'une plainte visuelle à type de baisse d'acuité visuelle, flou visuel, diplopie ou encore instabilité visuelle. Il a aussi été rapporté que les patients ayant une sclérose en plaques présentaient une altération de leur qualité de vie en lien à la vision (Balcer, et al., 2000; Ma, et al., 2002).

Cependant, à ce jour, des questions restent en suspens. En effet, contrairement aux manifestations aiguës, l'aspect chronique des troubles neuro-ophtalmologiques est très souvent négligé. Ainsi, les premiers travaux de cette thèse avaient pour but de déterminer dans une population de patients présentant une sclérose en plaques :

- ∂ la prévalence de la plainte visuelle chronique
- ∂ la sévérité des troubles visuels à l'origine de cette plainte
- ∂ les manifestations à l'origine des troubles visuels chroniques
- ∂ et enfin leurs retentissements en terme de handicap.

NYSTAGMUS PENDULAIRE, OSCILLOPSIE ET ADAPTATION PERCEPTIVE

Dans cette deuxième partie de thèse, nous nous sommes intéressés à un syndrome chronique particulier : le nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques.

Le nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques induit une instabilité visuelle : l'oscillopsie, symptôme très handicapant souvent associé à une baisse d'acuité visuelle. Ce type de manifestation est généralement durable dans le temps. Seuls certains traitements médicamenteux ont, jusqu'à ce jour, permis une réduction significative de ce nystagmus et de ses symptômes visuels. Cependant, les thérapies médicamenteuses proposées ne sont pas toujours efficaces et des alternatives orthoptiques et chirurgicales, parfois proposées n'ont pas démontré leur efficacité. Une nouvelle voie thérapeutique basée sur l'adaptation perceptive au mouvement pourrait être une solution efficace et non-invasive.

Ainsi, les objectifs de cette seconde partie étaient doubles. D'une part, il s'agissait de mieux définir les mécanismes impliqués lors de l'apparition du nystagmus pendulaire. D'autre part, il s'agissait de mesurer les capacités adaptatives du système visuel dans le cas d'une instabilité oculaire.

Nystagmus pendulaire : étiologie et mécanismes

Le nystagmus pendulaire est observé dans diverses pathologies et notamment dans la sclérose en plaques. Il a été pendant longtemps, et encore dans de récentes études, confondu avec le nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin.

Nous montrerons au cours d'une étude descriptive que les nystagmus pendulaires de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin sont deux nystagmus distincts. Indépendamment de leurs mécanismes physiopathologiques, impliquant des structures différentes, il est possible d'observer cliniquement une distinction incontestable entre eux.

Enfin, nous développerons à partir de l'observation de deux patients présentant des nystagmus pendulaires atypiques, les différents mécanismes du nystagmus pendulaire décrits dans la sclérose en plaques.

Oscillopsie : sensibilité au mouvement et adaptation

Dans une situation non pathologique, l'œil en fixation sur un objet présente une instabilité cliniquement imperceptible, composée de microsaccades, dérives lentes et tremblements. La projection de la scène visuelle sur la rétine n'est donc pas entièrement stable. Cependant, nous percevons un environnement stable. De même lors de poursuite oculaire, l'image de la scène visuelle sur la rétine se déplace, or, nous ne percevons pas ce déplacement. Il a aussi été démontré que les patients présentant un nystagmus congénital ne se plaignent que très rarement d'oscillopsie (Grunfeld, et al., 2000).

Le système visuel est donc capable de traiter les informations visuelles et oculomotrices de manière à inhiber la perception de mouvement dans des conditions physiologiques et pathologiques. Présument de l'existence de mécanismes adaptatifs qui tendent à limiter la perception, il existerait donc un processus adaptatif spontané du système visuel permettant de limiter la perception de l'oscillopsie pendant un nystagmus. Cette adaptation a aussi été démontrée dans le cas du nystagmus congénital où la perception d'une oscillopsie était inférieure en comparaison au glissement rétinien absolu (Abadi, et al., 1999). Cette tolérance au glissement rétinien s'expliquerait par une augmentation du seuil de détection du mouvement sur la rétine, représentant une forme d'adaptation.

Qu'en est-il du nystagmus pendulaire acquis ? A ce jour, aucune étude visant à étudier les effets d'une adaptation n'a été spécifiquement menée.

Ainsi, dans cette dernière partie, nous nous sommes demandés si, d'une part, il était possible que le système visuel s'adapte de manière spontanée au mouvement lors d'un nystagmus pendulaire et si, d'autre part, il était possible d'induire une adaptation perceptive au mouvement par une stimulation optocinétique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Troubles visuels chroniques et handicap visuel dans la sclérose en plaques

Cette première étude se focalisait sur les troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques. L'objectif de l'étude était double, visant d'une part à déterminer la fréquence des patients décrivant une gêne visuelle chronique. D'autre part, il s'agissait de diagnostiquer les manifestations neuro-ophtalmologiques présentées par les patients, de caractériser les fonctions visuelles et oculomotrices altérées, et de définir les handicaps visuels qui en résultaient.

Cette étude peut se fractionner en deux protocoles expérimentaux que nous appellerons « Prévalence de la plainte visuelle chronique dans la sclérose en plaques » et « Mécanismes et retentissements des troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques ».

Matériels et méthodes

1. Prévalence de la plainte visuelle chronique dans la sclérose en plaques

a. Participants

Une cohorte de 304 sujets régulièrement suivis en consultation ou en hospitalisation par les médecins du service de neurologie A (Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon (Service du Pr C. Confavreux) pour une sclérose en plaques ont été invités à répondre un questionnaire. Seuls les patients ayant présenté une poussée inflammatoire de leur maladie touchant la sphère visuelle dans les trois mois précédant le questionnaire ne pouvaient pas participer à l'étude.

Si les patients remplissaient ces deux conditions (diagnostic de sclérose en plaques et absence de poussée visuelle récente), et avec leur consentement, il leur était proposé de répondre à un questionnaire succinct (Annexe 2.1) permettant de déterminer l'existence d'une plainte visuelle chronique relevant de leur maladie.

Tous les patients ont donné leur consentement l'usage de données relatives aux à leur pathologie recueillies à l'aide d'un logiciel de base de données standardisées selon les procédures habituelles du service (système EDMUS : European Database for Multiple

Sclerosis) (Confavreux, 1994). Ainsi, l'âge, le genre, la durée de la maladie, la forme de sclérose en plaques, le nombre et le type de poussées et le score à l'échelle de cotation du handicap dans la sclérose en plaques DSS (Disability Status Scale) (Kurtzke, 1983) ont été collectés pour tous les patients. Le pourcentage de patients présentant un score DSS a aussi été pris en compte.

b. Questionnaire des plaintes visuelles chroniques

Le questionnaire, proposé lors des consultations de suivi pour la sclérose en plaques, était composé de cinq questions (Annexe 2.1). Les patients devaient mentionner l'existence éventuelle d'un trouble visuel chronique prédéfinies dans les conditions optimales d'acuité visuelle et à sans lien avec une poussée inflammatoire (port lunettes ou lentilles). Les questions ciblaient les principaux symptômes communément relatés par les patients souffrant de troubles visuels dans la sclérose en plaques (Nordmann, Saraux, & Rouillet, 1987) (E. M. Frohman, et al., 2005; Kaur & Bennett, 2007). Les patients rapportaient ainsi la présence ou non d'une gêne visuelle, de type flou visuel, fatigue visuelle, vision double (diplopie) et/ou instabilité visuelle (ou oscillopsie).

c. Analyse statistique

Deux groupes ont été constitués après analyse du questionnaire de détection des troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques. Le premier groupe (groupe_0) était composé de patients ne se plaignant pas de troubles visuels chroniques en lien avec la sclérose en plaques, le second regroupait les patients avec plainte visuelle (groupe_1). Des analyses statistiques descriptives ont été réalisées pour chaque groupe. La moyenne et l'écart type (ET) ont été mesurés pour les variables quantitatives : âge des patients, durée de la maladie, et nombre de poussées neuro-ophtalmologiques (névrite optique et poussée oculomotrice). Les proportions ont été estimées pour les variables quantitatives suivantes : genre, forme de sclérose en plaques, score DSS, présence de poussées neuro-ophtalmologiques au début et au cours de la maladie (névrites optiques et poussées oculomotrices) et pour les 4 questions du questionnaire de détection des troubles visuels chroniques. Enfin, un score médian a été calculé pour l'échelle DSS.

Une analyse comparative a été réalisée entre le groupe_0 et le groupe_1 à l'aide d'un test t de Student pour les variables âge, durée de la maladie et nombre de poussées neuro-ophtalmologiques. Un test de Chi2 a été utilisé pour comparer le genre, la forme de sclérose

en plaques, le nombre de patients ayant un score DSS ≥ 4 et l'occurrence des poussées neuro-ophtalmologiques au début et au cours de la maladie entre les deux groupes.

2. Mécanismes et retentissements des troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques

a. Participants

Parmi les 304 sujets préalablement questionnés, il était proposé aux patients se plaignant de troubles visuels chroniques de participer à la deuxième partie de l'étude comportant un examen neuro-ophtalmologique complet et un questionnaire cognitif et de qualité de vie spécifique à la vision. Les sujets présentant un ou plusieurs des critères de non inclusion (cf. Tableau 3) étaient exclus de l'étude. Un consentement à l'étude a été demandé à tous les participants.

Tableau 3 : Critères d'inclusion et de non inclusion à l'étude portant sur les troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques.

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Age compris entre 18 et 90 ans • Patients suivis pour une sclérose en plaques • Troubles visuels chroniques relevant de la sclérose en plaques • Compréhension possible des consignes expérimentales • Respect possible de la position assise prolongée • Accord du patient • Affiliation à la sécurité sociale • Absence de poussée depuis trois mois 	<ul style="list-style-type: none"> • Lésions cérébrales d'autres natures que la sclérose en plaques • Troubles des fonctions supérieures ou du comportement • Antécédents de pathologie vestibulaire périphérique, otologique, ophtalmologique • Affection médicale non stabilisée (autre que sclérose en plaques) • Patient sous tutelle

Dans le cas d'une poussée inflammatoire touchant la sphère visuelle survenue entre temps, la deuxième partie de l'étude était programmée après une période d'attente d'au moins trois mois suivant la poussée.

Soixante et onze patients issus de la cohorte (304 patients) ont accepté de participer à cette seconde partie. Dix patients supplémentaires ont été recrutés au sein du service de neuro-ophtalmologie de l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer (Chef de Service : Pr A. Vighetto).

Notre étude (essai clinique numéro d'identification est NCT00498199) a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est III (n ° 2007-008B), en accord avec le droit français (loi du 04 Mars 2002) et la Déclaration d'Helsinki.

b. Examen neuro-ophtalmologique

Dans cette seconde partie, un examen neuro-ophtalmologique exhaustif, incluant un examen clinique ainsi que des tests visuels et oculomoteurs ont été réalisés. La complétion d'une échelle de qualité de vie a été réalisée par les patients afin de déterminer le handicap visuel ressenti dans leur vie quotidienne. Les réponses à ce questionnaire n'ont été prises en compte qu'après évaluation de leur niveau cognitif (cf. infra). Finalement, le diagnostic neuro-ophtalmologique a été réalisé sur la synthèse des résultats de l'examen clinique, des tests visuels et des tests oculomoteurs.

i. Tests neuro-ophtalmologiques des fonctions visuelles afférentes

Tous les tests ont été effectués dans les conditions optimales d'acuité visuelle (i.e. port de lunettes ou de lentilles de contact).

Lors de l'examen ophtalmologique, la réfraction était mesurée et le fond d'œil et le globe oculaire ont été examinés. L'examen du fond d'œil permettant de détecter la présence de pâleur papillaire consécutive à une neuropathie optique, ou d'autres pathologies oculaires, était effectué à l'aide d'une lampe à fente (ou biomicroscope).

Les échelles françaises de Parinaud et de Monoyer ont été utilisées pour évaluer respectivement l'acuité visuelle de près et de loin, corrigée. Les scores issus des échelles ont été transformés en LogMar (Holladay, 1997) pour la réalisation des analyses statistiques. L'acuité visuelle était considérée comme déficitaire si, en vision de près, les valeurs étaient supérieures ou égales à 0,48 logMar (i.e. $\geq P4$) et/ou en vision de loin les scores étaient supérieurs ou égaux à 0,3 logMar (i.e. 5/10)².

L'examen du champ visuel permettait d'évaluer l'intégrité du champ de perception pour chaque œil. Lors du test, il était demandé aux patients fixant une cible centrale, de détecter des points lumineux, apparaissant aléatoirement en périphérie du point de fixation dans un champ visuel de 30° maximum (champ visuel central). Les points, au nombre de 95, apparaissaient de manière progressive (augmentation de contraste) sur un fond d'une

² Les valeurs limites ont été choisies de manière arbitraire. La perte visuelle correspond selon le tableau Guide-Barème de 1993 à une incapacité visuelle de 10%.

luminosité constante de 10 cd/m² (candela par mètre carré). La tête était maintenue par une mentonnière à une distance de 30 centimètres de l'écran. L'examen du champ visuel était effectué à l'aide d'un système automatisé (Metrovision®, France). Les données prises en compte étaient le seuil maculaire (en décibel ; dB) et la perte moyenne en dB du champ visuel. Ces données calculées par le système se basaient sur les valeurs normatives issues de la base de données du système (Metrovision®, France), établies en fonction de l'âge. Un patient présentant une perte de champ visuel supérieure à 2dB et/ou un seuil maculaire inférieur à 24db (maximum étant de 32 dB) était considéré comme ayant un champ visuel pathologique.

L'examen de la sensibilité au contraste permettait d'évaluer les capacités de discrimination de variation de luminance pour des fréquences spatiales diverses.

Le test de sensibilité au contraste était constitué d'un réseau sinusoïdal de luminance, de contraste et de fréquence spatiale variables. Pour tester chaque fréquence spatiale, le contraste augmentait progressivement pour passer d'une condition faiblement détectable à une condition fortement détectable. Il était demandé aux patients, situés à une distance de 3 mètres de l'écran, de discriminer des barres de contraste et de répondre dès que possible à l'aide d'une poire. Le fond était d'une luminance constante de 85cd/m² et les stimuli de luminosité supérieure à 98cd/m². Six fréquences spatiales ont été testé : 0,45 ; 0,90 ; 1,8 ; 2,7 ; 5,8 ; 11,7.

La sensibilité au contraste était testée pour chaque œil à l'aide d'un système automatisé (Metrovision®, France). Les données prises en compte étaient le seuil de sensibilité au contraste en dB pour chaque fréquence spatiale. Les résultats étaient présentés sous forme de courbes indiquant le seuil de sensibilité au contraste (en dB) pour chaque fréquence spatiale (en échelle logarithmique). Les seuils de sensibilité étaient comparés aux seuils normatifs maximal et minimal issus de la base de données du system (Metrovision®, France). La sensibilité au contraste était considérée comme pathologique lorsque les scores d'au moins trois fréquences spatiales étaient inférieurs à la norme inférieure.

Les tests de vision des couleurs permettaient de mesurer l'intégrité de la perception visuelle des couleurs. La vision des couleurs a été évaluée à l'aide de deux tests : le test de Farnsworth-Munsell D-15 Hue et le test d'Ishihara.

Lors du test de Farnsworth-Munsell D-15 Hue, il était demandé aux patients de repositionner dans l'ordre de teinte des capsules de couleur. Chaque patient devait

reconstituer le dégradé de couleur que composaient les 15 capsules et ce pour chaque œil. La technique de « cap-by-cap » (Vingrys & King-Smith, 1988) a été utilisée pour élaborer un score final pour chaque œil. (Annexe 2.3)

Le test d'Ishihara est un recueil de 25 planches composées d'un cercle de couleur au sein duquel apparaît un chiffre. Le cercle et le chiffre sont eux-mêmes composés de cercles de teintes proches et de tailles différentes disposées aléatoirement. Il était demandé aux patients de discriminer le chiffre en vision monoculaire. Les scores pris en compte étaient le nombre d'erreurs effectuées (i.e. mauvaise discrimination du chiffre ou chiffre non vu).

La vision des couleurs était considérée comme pathologique pour un score supérieur à 35 au test de Farnsworth-Munsell D-15 Hue et/ou un score supérieur à 5 pour le test d'Ishihara.

Les manifestations neuro-ophtalmologiques du système visuel afférent ont été classées en trois catégories diagnostiques :

∂ La neuropathie optique a été diagnostiquée lorsque les patients présentaient au moins 3 des 5 critères suivant : présence d'une pâleur papillaire, altération de l'acuité visuelle, altération du champ visuel, altération de la sensibilité au contraste et altération de la vision des couleurs (ONTT, 2008; Shams & Plant, 2009).

∂ Les syndromes chiasmatiques et rétro-chiasmatiques étaient diagnostiqués sur la présence respective d'un déficit bitemporal ou d'une hémis ou quadrantanopsie latérale homonyme observés sur le champ visuel.

∂ L'uvéite, l'uvéite intermédiaire (pars planite) et les périphlébites étaient diagnostiquées après examen ophtalmologique du globe oculaire et du fond d'œil.

ii. Tests neuro-ophtalmologiques des fonctions visuelles afférentes

L'examen oculomoteur a permis l'identification d'hétérotropie, de parésie, d'instabilité oculaire (i.e. nystagmus, intrusion saccadique, et hypermétrie saccadique) et de mouvements oculaires altérés (i.e. ralentissement des saccades, altération de la poursuite oculaire, réflexe vestibulo-oculaire insuffisant et altération de son inhibition par fixation oculaire).

Des enregistrements oculographiques ont été effectués sur l'ensemble des patients à l'aide d'un système vidéo-oculographique infrarouge (Synapsys®, Marseille, France). Les

patients étaient assis sur une chaise rotative dirigée par le système informatique. Leur tête maintenue par un appui tête faisait face à un écran (75° d'angle visuel horizontal et 60° d'angle visuel vertical) où les stimuli étaient projetés. Trois caméras différentes ont été utilisées pour enregistrer les différents mouvements oculaires. Les mouvements oculaires lents (poursuite et réflexe vestibulo-oculaire) étaient enregistrés grâce au système d'enregistrement monoculaire à une fréquence de 25 Hz monté sur un masque (VNG, Synapsys®, Marseille, France). L'enregistrement des saccades se faisait à l'aide d'un système d'enregistrement binoculaire d'une fréquence de 100 Hz monté sur un casque (Visuo100, Synapsys®, Marseille, France). Enfin, la stabilité oculaire en trois dimensions (3D) (pour le nystagmus) était mesurée à l'aide du système d'enregistrement monoculaire de 25 Hz monté sur un masque (Torsio, Synapsys®, Marseille, France). Le logiciel analysait en ligne le contraste des images vidéo pour obtenir la position du centre de la pupille et ses changements dans le temps ($0,1^\circ$ de précision) et ce pour les composantes horizontales et verticales des mouvements des yeux. Les calibrations verticales et horizontales ont été obtenues après fixation de 5 points présentés en position centrale, à 30° à droite et à gauche et à 20° au dessus et au dessous du plan horizontal. Pour la composante torsionnelle, les méthodes d'analyses se basent sur le réseau neuronal qui permet la détection des gradients de niveau de gris. Le réseau centré sur l'iris mesure la torsion oculaire ($0,3^\circ$ de précision). Le logiciel calcule les changements torsionnels de position de l'œil dans les 360° , ainsi aucune calibration torsionnelle n'est nécessaire.

▲ Mouvements oculaires lents

Lors du test de poursuite oculaire horizontale, les patients devaient suivre du regard une cible se déplaçant sur un plan horizontal. La cible suivait une fonction sinusoïdale composée de 5 périodes pour une amplitude de 30° et une fréquence de 0,15 Hz. Le réflexe vestibulo-oculaire (RVO) horizontal était enregistré au cours d'une séquence de stimulation pendulaire horizontale à l'aide de la chaise rotative (vitesse maximale: $40^\circ/\text{sec}$, fréquence: 0,25 Hz, 5 périodes). La mesure du RVO se déroulait dans l'obscurité et était suivi d'un enregistrement de son inhibition par fixation oculaire (IFO: Index de Fixation Oculaire). Les patients devaient alors fixer une LED montée sur un masque. La poursuite oculaire, le gain du RVO et le gain de l'IFO étaient calculés automatiquement comme le ratio de la vitesse maximale de l'œil par, respectivement, la vitesse maximale du point projeté sur l'écran ou la vitesse du fauteuil. Selon les données normatives précédemment publiées (Jacobson,

Newman, & Kartush, October 1997a), un gain inférieur à 0,60 pour la poursuite visuelle de même qu'un gain inférieur à 0,20 ou supérieur à 0,80 pour le RVO et un gain supérieur à 0,10 pour IFO étaient considérés comme pathologiques.

⤴ Saccades

L'examen des saccades horizontales consistait en la présentation (à des fréquences aléatoires) d'une cible située à 15° ou 30° du point central de fixation. La précision des saccades était automatiquement calculée comme le ratio de l'amplitude de la saccade par l'amplitude du stimulus. Le pic de vitesse des saccades était automatiquement calculé à partir des données brutes. L'hypermétrie saccadique était établie si la précision saccadique moyenne pour les deux yeux était supérieure à 107% pour les saccades à 30° et 113% pour les saccades à 15° (Jacobson, Newman, & Kartush, October 1997b).

⤴ Nystagmus

Les nystagmus étaient détectés manuellement à partir des enregistrements oculaires. Les enregistrements étaient effectués dans la position primaire du regard et en position excentrée, pour chaque œil et ce dans les trois plans : horizontal, vertical et torsionnel. Pour le nystagmus à ressort, l'amplitude moyenne et la vitesse de la phase lente du nystagmus étaient manuellement calculées, se basant sur 10 cycles. Pour le nystagmus pendulaire, l'amplitude maximale, le pic de vitesse et la fréquence étaient aussi manuellement calculées en position primaire sur 10 cycles.

Les manifestations neuro-ophtalmologiques du système oculomoteur ont été classées en cinq catégories diagnostiques :

∂ Les parésies oculaires infra-nucléaires ; parésie du VI, parésie du IV, parésie du III étaient diagnostiquées à partir de l'observation clinique d'un non-alignement oculaire et d'une limitation du mouvement oculaire.

∂ Les parésies oculomotrices nucléaires, internucléaires, infra ou supra-nucléaires ; étaient diagnostiquées après examen clinique et évaluation des enregistrements des mouvements oculaires (précision et vitesse des saccades en abduction et en adduction). L'ophtalmoplégie internucléaire était diagnostiquée après calcul du « Versional Dysconjugacy Index » (VDI) et du VDI Z-score (E. M. Frohman, et al., 2002; T. C. Frohman, et al., 2003; Jozefowicz-Korczynska, Lukomski, & Pajor, 2008) (cf. Annexe 3.4).

∂ Les nystagmus pendulaires, à ressort vertical, autres vestibulaires centraux, et le nystagmus des regards excentrés étaient diagnostiqués cliniquement.

∂ Les intrusions saccadiques (les ondes carrées, les oscillations macro-saccadiques, le flutter-opsoclonus,) et l'hypermétrie saccadique étaient diagnostiqués cliniquement et/ou par observation des enregistrements des mouvements oculaires.

∂ Les altérations du contrôle des mouvements oculaires lents étaient diagnostiquées à partir des enregistrements oculomoteurs et cliniquement. L'observation d'au moins 2 des 4 critères suivants étaient nécessaires pour l'établissement du diagnostic : une skew déviation, un gain altéré en poursuite oculaire, un gain altéré en RVO ou en IFO.

iii. Echelles cognitives et de qualité de vie

Un test neuropsychologique (Mattis) et deux questionnaires de qualité de vie spécifiques à la vision (NEI-VFQ 25 et 10-Item neuro-ophtalmologiques supplémentaires) ont été administrés aux patients.

^ Mattis

L'échelle de démence Mattis est un test neuropsychologique permettant d'estimer les performances cognitives des patients atteints de maladie dégénérative. Cette échelle est composée d'items mettant en jeu la mémoire, l'attention, la conceptualisation, l'initiation/préservation et la construction. Un score inférieur à 122 permettait de considérer que les capacités cognitives du patient étaient largement altérées et pouvaient alors affecter sa compréhension, indispensable à la complétion des questionnaires (GRECO, 1994). Ainsi, les patients ayant un score inférieur à 122 étaient systématiquement exclus des analyses statistiques des échelles de qualité de vie.

^ NEI-VFQ 25 et 10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement

Les questionnaires de qualité de vie spécifique à la vision, le 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ 25) et le questionnaire supplémentaire (10-Item Neuro-Ophthalmic Supplement, 10-Item Supp) étaient présentés sous forme d'échelles de Likert. Le NEI-VFQ 25 consistait en 25 questions spécifiques à la vision. En sus d'un item référent à la santé globale, les questions traitaient de problèmes spécifiques à la vision pour différentes activités. Les réponses reflétaient le jugement des

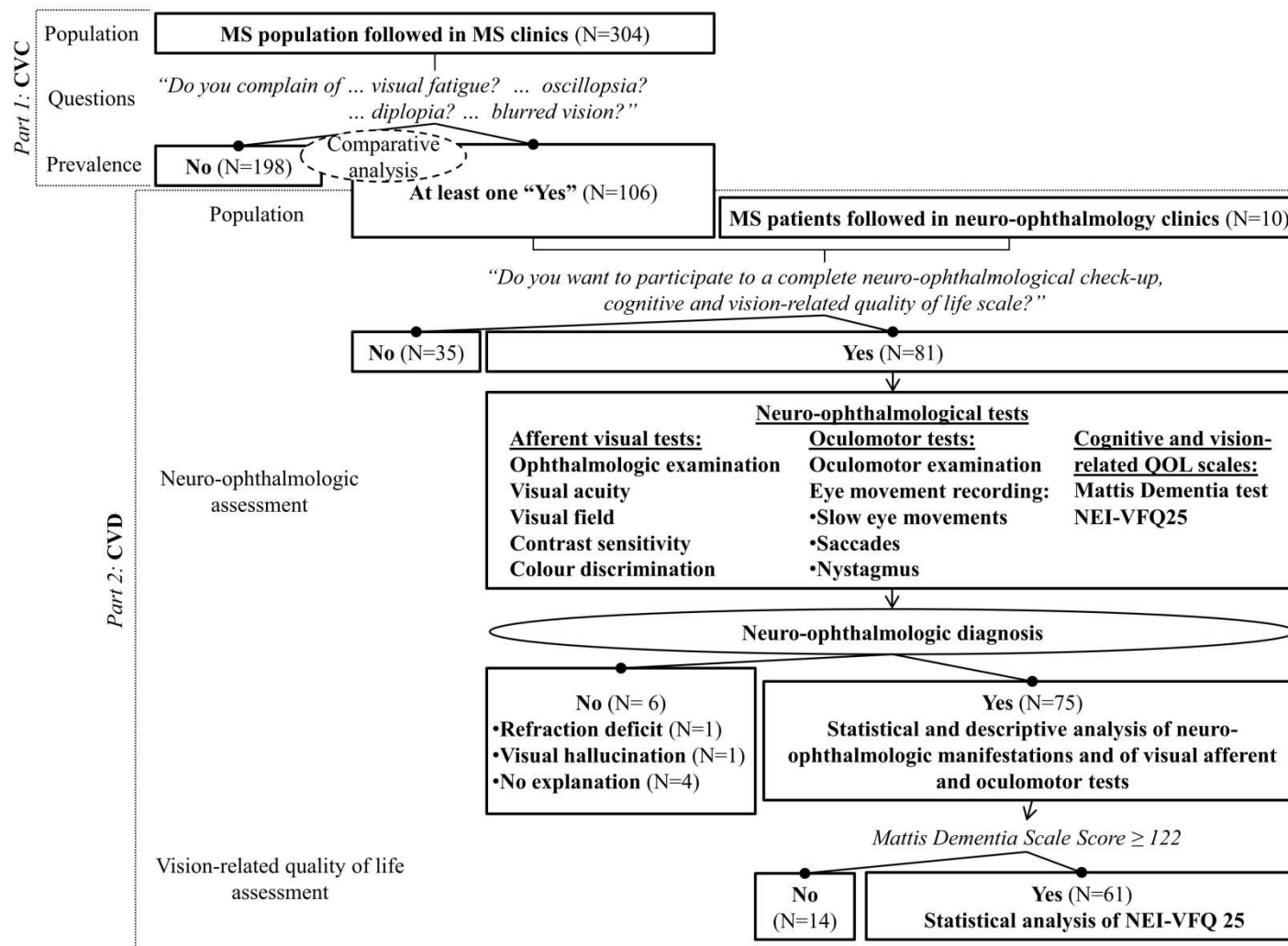
patients sur leur capacité visuelle, dans une situation particulière et pour une acuité visuelle optimale (i.e. avec port de lunettes ou de lentilles de contact). Ce questionnaire est une version courte du 51-Item NEI-VFQ. Utilisé dans l'évaluation de diverses pathologies ophtalmiques (Mangione, Berry, et al., 1998; Spaeth, et al., 2006), il a été validé, en particulier, dans la sclérose en plaques ainsi que chez des patients ayant une névrite optique (Cole, et al., 2000; Noble, Forooghian, Sproule, Westall, & O'Connor, 2006). Le questionnaire supplémentaire, 10-Supp a été spécialement développé pour les troubles neuro-ophtalmologiques induisant une diplopie et des mouvements oculaires anormaux (Raphael, et al., 2006). La valeur ordinale des questionnaires étaient converties en une échelle de handicap de 0 à 100%, correspondant respectivement au plus bas et au plus haut score possible. Un score global pour chacune des échelles et un score composite moyenné à partir des scores du NEI-VFQ 25 et du 10-Supp étaient calculés (Mangione, et al., 2001). Les questions du NEI-VFQ 25 étaient regroupées afin de créer 11 sous-items spécifiques à 1] la vision globale, 2] la vision de près, 3] la vision de loin, 4] aux restrictions dans la vie sociale à cause de la vision, 5] à la limitation des activités à cause de la vision, 6] la dépendance aux autres à cause de la vision, 7] la santé mentale, 8] aux difficultés pour la conduite automobile, 9] la vision périphérique, 10] la vision des couleurs, et 11] aux douleurs oculaires.

Les questionnaires ont été proposés à tous les patients. Les instructions étaient revues avec les patients et toutes questions relatives aux questionnaires étaient expliquées. Les questionnaires étaient complétés par les patients sauf en cas de difficulté de lecture où l'examineur lisait à haute voix les questions.

3. Analyses statistiques

Une analyse descriptive des fonctions visuelles (acuité visuelle, pâleur papillaire, champ visuel, sensibilité au contraste, vision des couleurs) et oculomotrices (vitesse et précision des saccades, poursuite, VOR et IFO) a été réalisée. Pour chaque variable, la moyenne, l'écart type et le pourcentage des patients présentant une altération de la fonction étaient calculés. Un test t de Student a été réalisé afin de comparer les scores au NEI-VFQ 25 et au 10-Supp entre le groupe_P et des groupes de patients sclérose en plaques appariés en âge préalablement testés par d'autres équipes (Ma, et al., 2002; Mowry, et al., 2009). Des analyses comparatives (t de Student) des scores au NEI-VFQ 25 et au 10-Supp ont été effectuées entre les patients présentant des manifestations neuro-ophtalmologiques purement oculomotrices (groupe_MO) et un groupe de patients sclérose en plaques appariés en âge préalablement testés

par une autre équipe (Ma, et al., 2002; Mowry, et al., 2009). Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel d'analyse statistique STATISTICA 9 (Statsoft, Inc, 2009).



³ Schéma récapitulant l'organisation des deux études. CVC=Chronic Visual Complaint (partie 1 : Prévalence de la plainte visuelle chronique dans la sclérose en plaques)
CVD= Chronic Visual Dysfunction, (Partie 2 : Mécanismes et retentissements des troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques).

1. Incidence de la gêne visuelle chronique dans la sclérose en plaques :

L'ensemble des données cliniques recueillies grâce au système EDMUS et les résultats des analyses comparatives entre le groupe_0 et le groupe_1 sont présentés dans le tableau 3.

a. Analyses descriptives des 304 patients sclérose en plaques

L'âge moyen des patients était de 44 ans (ET: 12), la durée moyenne d'évolution de la maladie était de 13 ans (ET: 9), le score médian pour l'échelle DSS était de 4 et 67,4% des patients avaient un score DSS ≥ 4 . La forme de sclérose en plaques rémittente récurrente (RR) était observée chez 50,3% des patients, la forme primaire progressive (PP) chez 19,4% et la forme secondairement progressive (SP) chez 30,3% des patients. Une analyse Ad hoc a mis en évidence que les hommes présentaient plus de formes progressives (PP et SP), alors que les femmes présentaient majoritairement la forme récurrente (RR) de la maladie ($\chi^2(2, N=304)=24,19$; $p<,001$). Le signe inaugural de la maladie était de type névrite optique pour 26,3% des patients et de type poussée oculomotrice pour 12,5% des patients. Au total, il a été estimé que 37,5% des patients avaient présenté une poussée neuro-ophtalmologique (névrite optique et/ou poussée oculomotrice) comme première manifestation de la maladie. Les analyses ont mis en évidence que 52,6% des patients ont présenté au moins une névrite optique au cours de leur maladie et qu'au moins une manifestation oculomotrice a été observée chez 34,5% des patients. Au sein de notre cohorte, 65,5% des patients ont présenté au moins une poussée neuro-ophtalmologique (névrite optique et/ou poussée oculomotrice) au cours de leur maladie. Les 160 patients ayant eu au moins une névrite optique présentaient en moyenne 1,9 poussées de névrite optique (ET : 1,5 ; min-max[1-11]). Les 94 patients ayant eu au moins une poussée oculomotrice présentaient en moyenne 1,85 poussées oculomotrices (ET : 2,1 ; min-max[1-19]). Les 199 patients ayant eu au moins une poussée neuro-ophtalmologique présentaient en moyenne 2,4 poussées neuro-ophtalmologiques (ET : 2,27 ; min-max[1-20]).

Les troubles visuels chroniques subjectifs étaient rapportés par 34,9% des patients (106 patients, groupe_1), alors que 65,1% (198 patients, groupe_0) n'exprimaient aucune plainte visuelle. La gêne visuelle la plus fréquemment rapportée était la fatigue visuelle (59,4%) et la vision floue (58,5%), puis la diplopie (35,8%) et l'instabilité visuelle (28,3%).

Figure 26 : Gêne visuelle chronique exprimée au sein d'une cohorte de 304 patients sclérose en plaques.

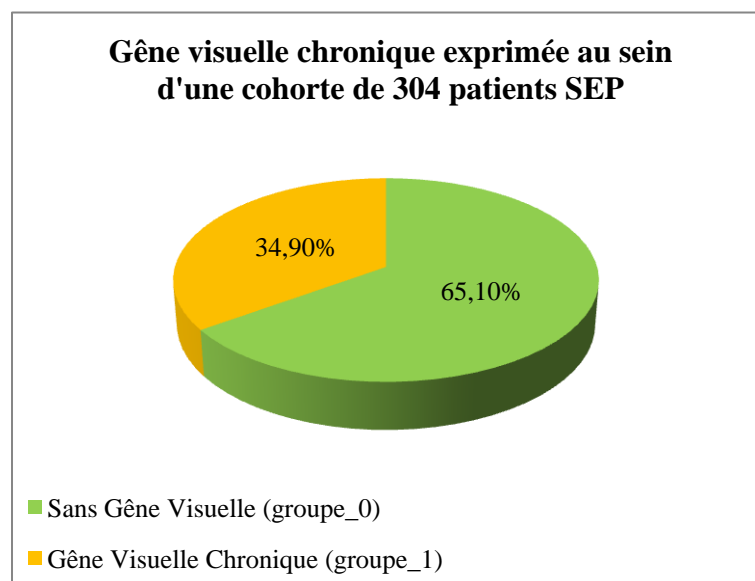
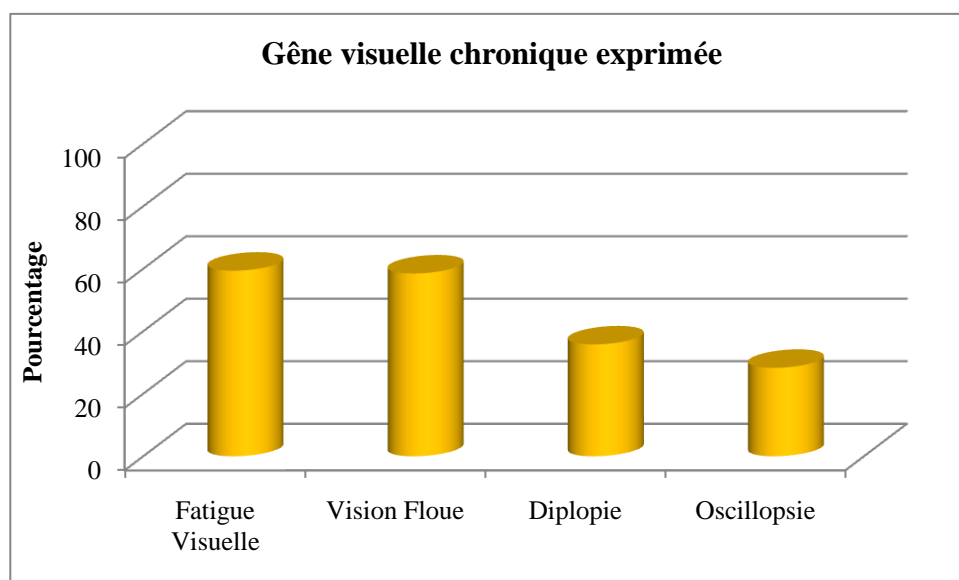


Figure 27 : Pourcentage de patients exprimant un symptôme visuel chronique.



b. Caractéristiques des patients exprimant une gêne visuelle chronique

Les analyses statistiques comparatives ont mis en évidence que les sujets des deux groupes (groupe_0 et groupe_1) étaient homogènes en ce qui concerne l'âge ($t(302)=1,57$; $p>0,05$) et la durée d'évolution de la maladie ($t(302)=0,93$; $p>0,05$). Cependant, le groupe_1 diffère du groupe_0 sur plusieurs points. En effet, le groupe_1 présente une proportion

d'hommes plus importante que le groupe_0 ($\chi^2(1,N=304)=8,86$; $p<,01$). Ainsi, on peut noter que 46% des hommes se plaignaient de troubles visuels chroniques contre seulement 29% chez les femmes. De même, les deux groupes sont dissemblables en ce qui concerne les formes de sclérose en plaques ($\chi^2(2,N=304)=12,09$; $p<,01$). En effet, le pourcentage de patients ayant une forme primairement progressive (PP) était plus important dans le groupe_1 (30,2%) que dans le groupe_0 (13,6%) ($p<,001$). Les autres formes de sclérose en plaques étaient équivalentes pour les deux groupes. Ces résultats peuvent s'expliquer par la relation mise en évidence précédemment entre le genre et la forme de sclérose en plaques sur l'ensemble de la cohorte.

Au final, les patients présentant une forme PP étaient plus nombreux à se plaindre de troubles visuels chroniques (54,2% d'entre eux) contre seulement 30% de plainte chez les patients ayant une autre forme de sclérose en plaques (SP ou RR). Les patients du groupe_1 présentaient un score DSS médian un point plus élevé (5 contre 4) que les patients ne se plaignant pas de troubles visuels chroniques (groupe_0). La proportion de patients ayant un score $DSS \geq 4$ était plus importante dans le groupe_1 (77,3%) que dans le groupe_0 (62,1%) ($\chi^2(1,N=304)=7,29$; $p<,01$). Les antécédents de poussées inflammatoires visuelles se sont montrés être différents dans nos deux populations. En effet, les patients du groupe_1 présentaient en plus grande proportion ($\chi^2(1,N=304)=4,20$; $p<,05$) une poussée neuro-ophtalmologique (névrite optique ou poussée oculomotrice) comme signe inaugural de la maladie. Le pourcentage de patients développant au moins une poussée neuro-ophtalmologique au cours de la maladie était plus important dans le groupe_1 ($\chi^2(1,N=304)=4,75$; $p<,05$). Cette différence était aussi spécifique à la névrite optique ($\chi^2(1,N=304)=3,91$; $p<,05$). Le groupe_1 présentait plus de poussées neuro-ophtalmologiques que le groupe_0 ($t(302) = 2,29$; $p<,05$).

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population SEP étudiée.

			Comparaison			
	Cohorte (N=304)		Groupe_0 (N=198)	Groupe_1 (N=106)	p	
Age (ans (ET))	44 (12)		45 (12)	42 (10)	ns	
Durée de la maladie (ans (ET))	13 (9)		13 (10)	12 (8)	ns	
Sexe Ratio (H:F)	104:200		56:142	48:58	<,01	
Forme sclérose en plaques (% de patients)	Homme	Femme			<,01	
Rémittente-Récurrente	50,3%	30,7%	60,5%	54,1%	43,4%	*
Primairement Progressive	19,4%	26,9%	15,5%	13,6%	30,2%	
Secondairement Progressive	30,3%	42,3%	24%	32,3%	26,4%	
Score DSS (médiane)	4		4	5		
DSS ≥ 4	67,4%		62,1%	77,3%	<,01	
Pourcentage de patients présentant des poussées neuro-ophtalmologiques inaugurales						
Névrite optique (1)	26,3%		23,7%	31,1%	ns	
Poussée oculomotrice (2)	12,5%		11,1%	15,1%	ns	
Ensemble des poussées neuro-ophtalmologiques (1ou 2)	37,5%		33,3%	45,3%	<,05	
Pourcentage de patients présentant au moins une poussée neuro-ophtalmologique						
Névrite optique (1)	52,6%		48,5%	60,4%	<,05	
Poussée oculomotrice (2)	30,9%		30,8%	31,1%	ns	
Ensemble des poussées neuro-ophtalmologiques (1ou 2)	65,5%		61,1%	73,6%	<,05	
Nombre de poussées neuro-ophtalmologiques						
Névrite optique (1)	1,00 (1,5)		0,88 (1,4)	1,22 (1,6)	ns	
Poussée oculomotrice (2)	0,57 (1,4)		0,48 (0,9)	0,73 (2,1)	ns	
Ensemble des poussées neuro-ophtalmologiques (1et 2)	1,57 (2,1)		1,36 (1,8)	1,95 (2,6)	<,05	

Analyse comparative des groupes avec gêne visuelle chronique (groupe_1) et sans gêne visuelle chronique (groupe_0). Sclérose en plaques: Sclérose En Plaques, DSS: Expanded Disability Status Scale.

2. Mécanismes et retentissement de la gêne visuelle chronique dans la sclérose en plaques

a. Caractéristiques cliniques du groupe de 75 patients

Au final, les données de 75 patients, dont 37 hommes et 38 femmes, recueillies au cours de l'examen neuro-ophtalmologique ont été analysées. Six des 81 patients examinés ont été exclus des analyses en raison d'un examen neuro-ophtalmologique complet strictement normal. Les six patients exclus des analyses statistiques en raison d'absence de troubles neuro-ophtalmologiques se plaignaient de fatigue visuelle (50%), de flou visuel (50%), de vision double (50%) et d'instabilité visuelle (33%). Les données recueillies (Annexe 3.5) et

l'observation clinique n'ont pas révélé de troubles visuels chroniques objectivables. Pour un des six patients, la plainte était due un trouble de la réfraction non corrigé. Pour les autres patients aucune origine n'a pu être définie.

L'âge moyen des patients était de 43,5 ans (ET=10), la durée moyenne d'évolution de la maladie était de 12 ans (ET=7), le score médian à l'échelle DSS était de 5 et 77,3% présentaient un score DSS ≥ 4 . La forme RR était observée dans 34,7% des cas, 38,7% des patients présentaient la forme PP et 26,6% la forme SS. Ce groupe de patients (groupe_P) ne différencierait pas du groupe_1 (précédemment décrit), en ce qui concerne l'âge, le genre, la durée d'évolution de la maladie, le pourcentage de patients ayant un score DSS ≥ 4 , la forme de sclérose en plaques. Ainsi, le groupe_P peut être considéré comme représentatif de la population de patients sclérose en plaques ayant exprimé une gêne visuelle chronique.

b. Evaluation des voies visuelles afférentes

i. Pâleur papillaire

Une pâleur papillaire a été détectée chez 52% (39/75) des patients et 71,8% d'entre eux présentaient une pâleur papillaire bilatérale.

ii. Acuité visuelle

En moyenne, l'acuité visuelle binoculaire de loin était de 0,21 logMar (ET=0,4) (i.e. 6/10) et de 0,35 logMar (ET= 0,55) (i.e. 4/10) en vision monoculaire. L'acuité visuelle de près était en moyenne de 0,27 logMar (ET=0,22) en vision binoculaire et de 0,35 logMar (ET=0,3) en vision monoculaire. Il a été observé que 28% (21/75) des patients présentaient une acuité visuelle binoculaire altérée. Pour rappel, une acuité visuelle binoculaire est considérée comme altérée si l'acuité visuelle de loin est $\geq 0,3$ logMar et/ou l'acuité visuelle de près est $\geq 0,48$ logMar.

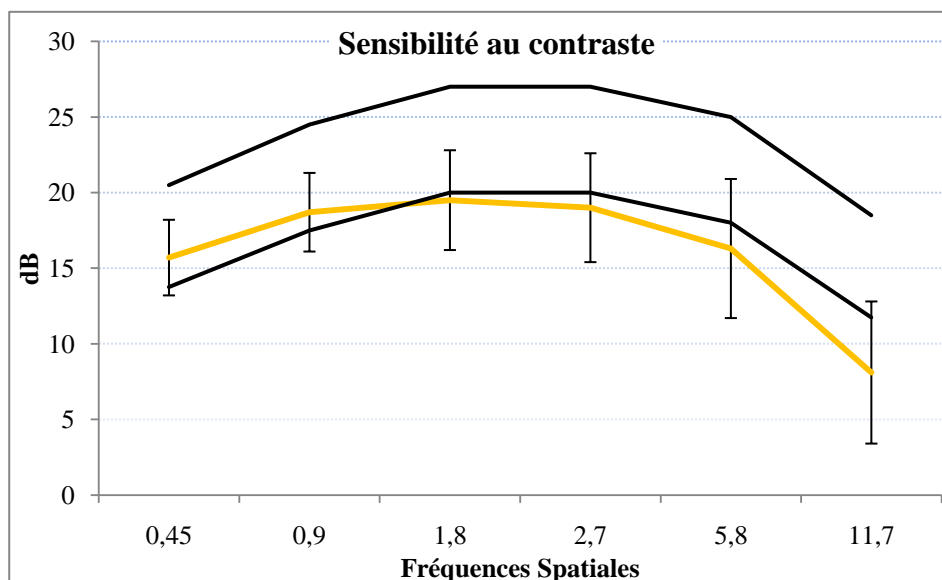
iii. Champ visuel

Le champ visuel automatisé a été enregistré chez 72 des 75 patients et ce pour chaque œil. La perte de champ visuel était en moyenne de 3,5db (ET=4). Le seuil maculaire moyen était de 25dB (ET=6,6). Un champ visuel altéré a été observé chez 58,6% des patients testés (44/72). L'atteinte était bilatérale chez 65,9% des patients. Pour rappel, le champ visuel est considéré comme altéré si le champ visuel global présente une perte \geq à 2dB et/ou le seuil maculaire est \leq 24dB.

iv. Sensibilité au contraste

Le seuil de sensibilité au contraste a été mesuré chez 72 des 75 patients (143 yeux). En moyenne, les seuils de sensibilité au contraste pour les différentes fréquences 0,45 ; 0,90 ; 1,80 ; 2,70 ; 5,80 et 11,70 étaient respectivement de 15,7 dB (ET=2,5), 18,7 dB (ET=2,6), 19,5 dB (ET=3,3), 19 dB (ET=3,6), 16,3 dB (ET=4,6), 8,1 dB (ET=4,7) (Figure 28). Une sensibilité au contraste altérée a été observée chez 61,1% (44/72) des patients. Une atteinte bilatérale a été observée chez 47,7% des patients. Pour rappel, une sensibilité au contraste était considérée comme altérée si le patient présentait un score inférieur à la norme basse pour au moins 3 fréquences spatiales.

Figure 28 : Moyenne pour l'ensemble du groupe testé du seuil de sensibilité au contraste (en dB) pour les différentes fréquences spatiales.



v. Vision des couleurs

La vision des couleurs a été testée chez 73 des 75 patients pour chaque œil. Le score moyen au test de Farnsworth-Munsell D-15 Hue était de 53,5 (ET=54,8). Les patients produisaient en moyenne 8,1 erreurs (ET=7,8) au test d'Ishihara. Une vision des couleurs altérée a été observée chez 65,3% des patients (49/73). La vision des couleurs était altérée binoculairement chez 75,5% des patients (soient 49 patients). Pour rappel, une vision des couleurs était considérée comme altérée pour un score au test D-15 Hue ≥ 35 et/ou un nombre d'erreurs ≥ 5 pour le test d'Ishihara.

c. Evaluation des troubles oculomoteurs

i. Parésies oculomotrices

Il a été observé que 64% des patients (48 patients) présentaient une parésie oculomotrice. La manifestation la plus fréquemment observée était l'OIN, chez 57,3% des patients (43 patients). Elle se présentait sous forme bilatérale chez 53,4% d'entre eux. Le tableau 5 résume les valeurs au test des saccades en adduction (pour 30° et 15°) pour les variables de pic de vitesse (V) et de précision (P) chez les patients présentant une OIN droite, gauche ou bilatérale. Une parésie unilatérale du VI a été observée chez 6,6% des patients (soient 5 patients), un syndrome un-et-demi de Fisher chez un seul patient. En moyenne, le pourcentage de précision des saccades ipsilésionnelles en abduction était de 88% pour des saccades horizontales de 30° et de 84% pour les saccades horizontales de 15°, dans le groupe de 5 patients présentant une parésie du nerf VI.

Tableau 5 : Caractéristiques des saccades à 30° et 15°.

	Saccades Horizontales 30°			
	Adduction Œil Gauche		Adduction Œil Droit	
OIN	V °/sec (ET)	P % (ET)	V °/sec (ET)	P % (ET)
Droit N=10	423,9 (113,7)	102,1 (14)	263 (67,9)	90,4 (6,3)
Gauche N=9	321,2 (163,3)	85,6 (11,1)	384 (114,4)	94,2 (9)
Binoculaire N=21	293,7 (116)	88,6 (11)	238,4 (108)	92 (8,7)
	Saccades horizontales 15°			
	Adduction Œil Gauche		Adduction Œil Droit	
OIN	V °/sec (ET)	P % (ET)	V °/sec (ET)	P % (ET)
Droit N=10	314,9 (57,4)	101,4 (11,9)	231,5 (50)	88,4 (12,2)
Gauche N=9	231,6 (75,1)	95,4 (18,4)	299 (85,5)	96,8 (11,1)
Binoculaire N=21	216,2 (107,1)	91,6 (15,8)	181,5 (80,2)	93,5 (19,9)

Pic de vitesse moyen et pourcentage de précision pour les patients présentant une OIN, monoculaire ou bilatérale. V:Vitesse, P:Précision, OIN: Ophtalmoplégie Internucléaire, °/sec=degré par seconde, ET=Ecart-Type.

ii. Instabilité oculaire

Un nystagmus a été cliniquement observé chez 73,3% des patients (55/75). Le nystagmus le plus fréquemment observé était le nystagmus des regards excentrés présent chez 44% des patients (33/75). En moyenne, pour une excentricité horizontale de 30°, la vitesse de la phase lente du nystagmus des regards excentrés était de 4,87°/sec (ET=2,95). Le nystagmus pendulaire était observé chez 28% des patients (21 patients). La fréquence moyenne du nystagmus pendulaire était de 4,7 Hz. Les caractéristiques (i.e. amplitude et vitesse) du nystagmus pendulaire, dans les trois directions et pour chaque œil, sont présentées dans le tableau 6. Un nystagmus à ressort vertical en position primaire a été observé chez 8% des patients (6 patients), ayant une vitesse moyenne de la phase lente de 5,16°/sec (ET=2,92). Au total, 5 patients présentaient un nystagmus battant vers le bas. Un nystagmus battant vers le haut était observé chez le sixième patient. Il a été observé un nystagmus dans les regards excentrés et battant vers le bas chez 3 patients. Un nystagmus battant vers le haut a été observé dans le regard vers le haut chez 5 patients, dont 4 patients associé à une OIN bilatérale. Les autres types de nystagmus vestibulaires centraux étaient observés chez 13,3% des patients (10 patients). Parmi les différents types d'intrusions saccadiques, seules les ondes carrées géantes ont été observées chez 3 patients. Une hypermétrie saccadique a été observée chez 26,6% des patients testés (20/75) (Pour 15° : gain > 113% et pour 30° : gain > 107%).

Tableau 6 : Amplitude et vitesse moyenne du nystagmus pendulaire dans trois directions.

	Œil gauche		Œil droit	
	Amplitude (°(ET))	Vitesse (°/sec (ET))	Amplitude (°(ET))	Vitesse (°/sec (ET))
Horizontale	1 (0,6)	2,2 (0,8)	1,3 (0,8)	3,3 (2,5)
Verticale	1 (0,7)	2,0	1,1 (0,6)	2,2 (1,7)
Torsionnelle	1 (1,4)	3,5 (4,2)	0,8 (0,4)	2,9 (1,7)

Données de 21 patients présentant un nystagmus pendulaire.

iii. Mouvements oculaires lents

Une skew déviation a été cliniquement observée chez 2 patients. La poursuite oculaire a été enregistrée chez 71 des 75 patients. Le gain moyen pour la poursuite horizontale était de 0,68 (ET=0,11). Une altération de la poursuite oculaire a été observée chez 21,1% (15/71) des patients testés (gain < 0,60). Le réflexe vestibulo-oculaire (RVO) était enregistré pour 73 des 75 patients. Le gain moyen était de 0,40 (ET=0,22). Une altération du RVO était observée chez 15% (11/73) des patients testés (<0,20 ou > 0,80). L'inhibition du réflexe vestibulo-oculaire par fixation oculaire (IFO) était enregistrée chez 73 des 75 patients. Le gain moyen de l'IFO était de 0,22 (ET=0,20). Une altération de l'IFO a été observée chez 73,9% (54/73) des patients (IFO > 0,10).

d. Diagnostic

Les observations cliniques ainsi que les tests des fonctions visuelles et les enregistrements oculomoteurs ont permis d'établir un diagnostic précis pour chaque patient.

Une atteinte des voies visuelles afférentes a été observée chez 68% (51 patients) des patients. Il s'agissait pour 64% (48 patients) d'entre eux de signes de neuropathie optique, se révélant bilatérale chez 31 patients. De plus, il a été mis en évidence que 14 patients présentaient une neuropathie optique sans antécédents connus de névrite optique. Les autres atteintes visuelles afférentes étaient une quadranopsie latérale homonyme pour 2 patients et une quadranopsie bitemporale chez 1 patient. Enfin, des signes d'uvéite ont été observés chez 2 patients.

Des troubles oculomoteurs ont été diagnostiqués chez 89,3% (67 patients) des patients. Une parésie oculomotrice infranucléaire (parésie du nerf VI principalement) était observée chez 5 patients. Parmi les parésies oculomotrices centrales, une OIN était constatée chez 57,3% des patients (43 patients), et un syndrome un-et-demi de Fisher chez 1 patient. Un nystagmus était observé chez 73,3% des patients. De plus, 29,3% des patients (22 patients) présentaient des intrusions saccadiques et/ou une hypermétrie saccadique. Au final, un dysfonctionnement du contrôle central des mouvements oculaires lents était diagnostiqué chez 24% des patients (18 patients).

Il a été noté que 42 patients (56%) présentaient un déficit mixte, combinant une atteinte des voies visuelles afférentes et des manifestations oculomotrices. La principale gêne, chez ces patients, étaient une fatigue visuelle (69%) et une vision floue (69%). De plus, il a pu être constaté que huit patients (10,6%) présentaient de multiples manifestations neuro-ophtalmologiques, associant atteintes visuelles afférentes (majoritairement de type neuropathie optique) à une parésie oculomotrice, un mouvement oculaire anormal et un déficit dans le contrôle des mouvements oculaires lents.

Il a été remarqué que certains patients ne présentaient qu'un seul type de manifestation neuro-ophtalmologique. En effet, des troubles oculomoteurs dits « purs », c'est-à-dire sans atteintes des voies visuelles afférentes ont été diagnostiqués chez 24 patients (soient 32%). La plainte la plus couramment rapportée, dans cette population, était la fatigue (62,5%) et la

vision floue (58,3%). De même, 8 patients (10,6%) présentaient une atteinte des voies visuelles afférentes sans troubles oculomoteurs. Chez ces 8 patients, les plaintes visuelles principales étaient la fatigue visuelle (75%) et la vision floue (75%).

e. Evaluation du handicap visuel

Après évaluation des performances à l'échelle de Mattis, 14 patients (Annexe 3.6) ont été exclus des analyses statistiques concernant les questionnaires de qualité de vie ; le NEI-VFQ 25 et les 10-Item neuro-ophtalmologiques supplémentaires. En effet, un score inférieur à 122 renseignait sur une atteinte cognitive pouvant détériorer la bonne compréhension des consignes et/ou des questions des différents questionnaires proposés aux sujets.

Parmi les 61 patients analysés, le score moyen à la Mattis était de 137 (ET=5,2). L'âge moyen des patients était de 42 ans (ET=9) et le score médian à l'échelle DSS était de 4.

Les scores moyens aux questionnaires NEI-VFQ 25 et 10-Supp sont présentés dans le tableau 7. La plupart des items du questionnaire NEI-VFQ, excepté la vision des couleurs et la conduite étaient cotées plus négativement par notre groupe de patients se plaignant de troubles visuels chroniques qu'un groupe de patients sclérose en plaques référent apparié en âge précédemment cité dans la littérature (Ma, et al., 2002). Le score global du questionnaire NEI-VFQ 25 (1), des 10-Item supplémentaires (2) et le score composite (1+2) étaient tous plus faibles pour notre groupe de patients avec gêne visuelle chronique comparé au score d'un groupe sclérose en plaques référent (Mowry, et al., 2009).

Les scores des questionnaires NEI-VFQ 25 et des 10-Item supplémentaires étaient aussi plus faibles dans le groupe de patients avec manifestations oculomotrices pures (N=21) que comparé au groupe sclérose en plaques référent apparié sur l'âge (Mowry, et al., 2009). Dans ce groupe de patient la moyenne d'âge était de 42 ans (ET=7,8) et le score DSS médian était de 4.

Tableau 7 : Scores aux échelles de qualité de vie spécifiques à la vision du groupe GVC.

	Groupe GVC (N=61)	Groupe SEP réfèrent (N=80) (Ma 2002)	Groupe SEP réfèrent (N=167) (Mowry 2009)
Age (ans (ET))	42 (9,1)	43 (11)	48 (10)*
Score DSS (médiane)	4,5	na	2
DSS ≥ 6	37,7	30	na
Score NEI-VFQ (1)	70,5% (18,9)	85 % (16) *	85% (16,2) *
Santé générale	30,7% (19)	58% (24) *	
Vision générale	59,3% (17,1)	79% (18) *	
Douleurs oculaires	74,7% (26,6)	84% (16) *	
Vision de près	66,3% (26)	83% (22) *	
Vision de loin	70,1% (24,1)	83% (20) *	
Vision des couleurs	89,7% (19)	95% (16)	
Vision périphérique	70% (27,3)	88% (26) *	
Vie sociale	83,4% (24,4)	93% (16) *	
Santé mentale	58,5% (27,4)	84% (19) *	
Limitation des activités	58,6% (33,3)	82% (25) *	
Dépendance aux autres	76% (28,8)	91% (21) *	
Conduite	73,2 % (33,4)	77% (28)	
Score 10-Item (2)	58,3% (19,2)		83,4% (15,9) *
Score composite (1+2)	64,5% (18)		na

Scores et sous-scores pour les questionnaires NEI-VFQ 25 et les 10-Item supplémentaires en fonction du groupe, comparaison entre le groupe de patients avec gêne visuelle chronique et deux groupes sclérose en plaques de référence appariés en âge.

Tableau 8 : Scores aux échelles de qualité de vie spécifiques à la vision du groupe avec troubles oculomoteurs.

	Groupe avec troubles oculomoteurs (N=21)	Groupe sclérose en plaques réfèrent (N=167) (Mowry 2009)
Age (ans (ET))	42 (7,4)	48 (10)*
Score DSS (médiane)	4	
Score NEI-VFQ (1)	75,4 % (19,8)	85% (16,2) *
Santé générale	30,9 % (17,5)	
Vision générale	64,8 % (19,9)	
Douleurs oculaires	75,0 % (22,4)	
Vision de près	75,2 % (27,0)	
Vision de loin	72,8 % (24,7)	
Vision des couleurs	94,0 % (13,5)	
Vision périphérique	75,0 % (28,5)	
Vie sociale	89,3 % (22,8)	
Santé mentale	65,2 % (31,9)	
Conduite	77,5 % (19,0)	
Limitation des activités	64,9 % (30,3)	
Dépendance aux autres	80,2 % (29,3)	
Score 10-Supp (2)	55,2 % (17,6)	83,4% (15,9) *
Score composite (1+2)	61,6 % (16,5)	

NYSTAGMUS PENDULAIRE, OSCILLOPSIE ET ADAPTATION PERCEPTIVE

Nystagmus pendulaire : étiologie et mécanismes

1. Distinction entre nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin

Les deux principales étiologies du nystagmus pendulaire acquis sont la sclérose en plaques et les accidents vasculaires cérébraux du tronc cérébral. Dans ce dernier cas, le nystagmus pendulaire est un des composants du tremblement oculopalatin. Des études ont permis de différencier les mécanismes physiopathologiques du nystagmus pendulaire pour chacune de ces deux pathologies. Cependant, il persiste toujours une confusion dans la plupart des revues et ouvrages sur les nystagmus pendulaires, ce qui conduit faussement à considérer ces deux formes cliniques comme une entité commune.

L'objectif de ce travail avait pour but de mettre en évidence les différences entre ces deux nystagmus pendulaires acquis aussi bien au niveau des caractéristiques cliniques, des enregistrements oculomoteurs que dans leurs retentissements sur la qualité de vie des patients. Une population de 14 patients présentant un tremblement oculopalatin et un groupe de 20 patients atteints de sclérose en plaques ont été comparés. Les tests pratiqués consistaient en un examen neurologique complet, une évaluation de la fonction visuelle, un enregistrement 3D des mouvements oculaires et une passation d'échelle de qualité de vie en lien avec la vision (NEI-VFQ-25).

Une neuropathie optique a été observée chez 15 patients atteints de sclérose en plaques ainsi qu'un patient présentant un tremblement oculopalatin. L'amplitude (8° vs 1°) et la vitesse moyenne ($16^{\circ}/\text{sec}$ vs $6^{\circ}/\text{sec}$) du nystagmus pendulaire dans le groupe de patients ayant un tremblement oculopalatin était plus importante que dans le groupe de patients ayant une sclérose en plaques. Les patients ayant un tremblement oculopalatin présentaient une fréquence moyenne plus faible ($1\text{-}3\text{Hz}$ vs $4\text{-}6\text{Hz}$) et une plus grande asymétrie et irrégularité des oscillations oculaires. Le score à l'échelle de handicap NEI-VFQ-25 était plus important dans le groupe avec un tremblement oculopalatin par rapport au groupe sclérose en plaques.

Cette étude souligne la nécessité d'envisager le nystagmus pendulaire acquis de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin comme deux entités cliniquement différentes. Deux nystagmus pendulaires qu'il faudra systématiquement différencier lors des futures investigations sur les effets potentiels de traitements pharmacologiques.

ACQUIRED PENDULAR NYSTAGMUS IN MULTIPLE SCLEROSIS AND OCULOPALATAL TREMOR

Accepted for publication in Neurology

Caroline Tilikete,¹⁻³ MD-PhD, Laurence Jasse¹, Denis Pelisson¹ PhD, Sandra Vukusic^{2, 4} MD-PhD, Françoise Durand-Dubief⁴ MD, Christian Urquizar¹, Alain Vighetto, MD¹⁻³

¹ INSERM UMR-S 864 "Espace et Action, Bron, F-69500, France;

² Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, F-69000, France;

³ Hospices Civils de Lyon, Unité de Neuro-ophtalmologie and Service de Neurologie D, Hôpital Neurologique, Bron F-69000, France.

⁴ Hospices Civils de Lyon, Service de Neurologie A, Hôpital Neurologique, Bron F-69000, France.

Running head : Acquired pendular nystagmus

Statistical analysis: made by Caroline Tilikete (first and corresponding author)

Corresponding author : Caroline Tilikete, INSERM UMR-S 864 "Espace et Action, Bron, F-69500, France, tel: 33472913428, fax: 33472913401, mail: caroline.tilikete@inserm.fr

Authors email addresses: laurence.jasse@inserm.fr, denis.pelisson@inserm.fr,
sandra.vukusic@chu-lyon.fr, francoise.durand-dubief@chu-lyon.fr,
christian.urquizar@inserm.fr, alain.vighetto@chu-lyon.fr

INTRODUCTION

Pendular nystagmus corresponds to an enduring to and fro eye oscillation without resetting quick phases. The most common causes of acquired pendular nystagmus (APN) are multiple sclerosis (MS) and focal brainstem lesions. In the later case, APN arises as a feature of the oculopalatal tremor (OPT) syndrome. OPT develops weeks, months or even years after a single brainstem or cerebellar lesion (Deuschl, Toro, Valls-Sole, et al., 1994; Guillain & Mollaret, 1931 -a; Nakada & Kwee, 1986), in most cases a hemorrhagic stroke. It results in synchronized low frequency tremor of the eyes and palate and/or other oro-facial motor territories and is associated with an hypertrophic degeneration of the inferior olivary nucleus (ION) (Guillain & Mollaret, 1931 -a), leading to T2 hypersignal on MRI (Deuschl, Toro, Valls-Sole, et al., 1994). This condition is triggered by interruption of the Guillain-Mollaret triangle (Guillain & Mollaret, 1931 -a; C. Tilikete, et al., 2008).

Even though both aetiology and clinical aspects appear different in APN associated with MS or OPT (R. J. Leigh & D.S. Zee, 2006), many neurologists are not familiar with the distinct pathogenesis and characteristics of nystagmus in these two syndromes. Furthermore, some pharmacological studies and nystagmus treatment reviews did not differentiate their results according to the underlying aetiology (Averbuch-Heller et al., 1997; Rucker, 2008; Shery, et al., 2006; Straube, et al., 2004; Thurtell, et al., 2010).

In this study, we aimed to compare clinical features, eye movement recordings, and functional consequences of APN in patients with MS or OPT. The main objective was to emphasize the different clinical aspects associated with these two aetiologies and the need to consider APN in MS or OPT as two different entities with different underlying mechanisms. This is particularly important for evaluating potential specific effects of pharmacological agents.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Starting in 2007 we prospectively included 14 patients with APN in the context of OPT syndrome and 20 patients with APN in the context of MS (table e-1).

Oculopalatal tremor (OPT) group. This group consisted of 10 men and 4 women with a mean age of 50. As seen from the MRI data (Fig 1A), all patients had a focal brainstem lesion at the pontine level. The visual impairment and accompanying inferior olivary nucleus (ION) hypersignal (Fig 1B) developed 1 month to 10 years after the initial neurological event. The examination disclosed nystagmus of pendular form, irregular in amplitude, of low and irregular frequency, predominantly in the vertical direction, which was clinically asymmetric between the two eyes in all cases.

Multiple sclerosis (MS) group. This group consisted of 11 men and 9 women with a mean age of 44. All patients were tested at least three months after an acute phase. The median DSS score was 6 (range:1-8). The examination disclosed pendular nystagmus of regular quasi-sinusoidal form, high frequency, mainly in the horizontal direction, that was clinically symmetric in 17 patients, and asymmetric in 3 patients. MRIs in 10 out of the 20 patients showed multiple areas of patchy hypersignal at the level of the pontine tegmentum (Fig 1C) without ION hypersignal (Fig 1D).

Method

Standard protocol approval, registrations and patient consentment. Approval was received from the National French ethical committee on human experimentation, in agreement with French law (March 4, 2002) and the Declaration of Helsinki (n° 2007-008B). Written informed consent was obtained from all patients participating to the study.

Evaluation of visual function. All patients underwent a thorough ophthalmic examination including fundi and best corrected visual acuity measurement. Monocular visual acuity was determined with the Monoyer scale for far vision and the Parinaud scale for near vision. The results were converted in logMAR. In the MS group, the presence of underlying chronic optic neuropathy was tested by evaluating automatic visual field and static contrast sensitivity (Metrovision, Pérénchies, France) and the Farnsworth-Munsell D-15 Hue test was used to test color vision. The diagnosis of optic neuropathy was established according to the criteria detailed in appendix e-1.

Eye movements.

Eye movement recordings. A quantitative recording of eye movements for each eye in the three axis dimensions was performed in all 34 patients using infrared videooculography (25 Hz frequency; Synapsys®, Marseille, France). Details of the eye movement software analysis and calibration are given in appendix e-2.

Eye movements analysis.

Based on the trajectories of each eye projected in the three planes the following values were extracted:

- The dominant plane (H, V or T) was the plane in which the largest amplitude of eye oscillation was measured.
 - The mean amplitude and the mean peak velocity were calculated on 20 consecutive cycles of nystagmus in the dominant plane.
 - The frequency of pendular nystagmus was manually calculated over a 30 sec period.
- For the purpose of analyzing more precisely the frequency of nystagmus, we also performed a Fast Fourier Transform of 2D eye position data (200 Hz frequency recording) in 15 MS patients and 5 OPT patients.

- The symmetry index (SI) was defined by the absolute value of the following equation: $(100 \times (A_{RE} - A_{LE}) / (A_{RE} + A_{LE}))$; where A_{RE} and A_{LE} are the mean amplitude of the right and left eye in the dominant plane (Kim, et al., 2007).

VFQ-25

To examine vision-specific health-related quality of life we used the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ-25), which has been validated in patients with optic neuritis (Ma, et al., 2002). The VFQ-25 consists of a set of 24 vision-targeted questions (and 1 general health question) generating a global score between 0 and 100% and 10 vision-related subscores.

Statistics

All statistics were performed by the STATISTICA software package (Statistica 9, statsoft Inc.1984-2010). Student t-tests were performed to compare different variables in the two groups of patients (MS vs OPT).

RESULTS

Ophthalmologic evaluation.

Mean far visual acuity measured in each eye was significantly higher in the OPT group (0.33 ± 0.21 logMAR, 20/40) than in the MS group (0.55 ± 0.28 logMAR, 20/80) ($t(32)=2.5$, $p<0.05$). Near visual acuity, obtained in 13 out of 14 patients in the OPT group and all patients in the MS group, did not differ significantly between the OPT (0.41 ± 0.21 logMAR, P3) and the MS groups (0.51 ± 0.29 logMAR, P4) ($t(31)=1.7$, $p>0.05$).

With the exception of one patient (OPT10), none of the patients in the OPT group had clinical signs of ocular or optic nerve dysfunction. In the MS group, 15 patients had chronic signs of bilateral optic neuropathy and 1 patient (MS17) of unilateral optic neuropathy. In the 4 remaining MS patients without any sign of optic neuropathy, mean far visual acuity was 0.35 ± 0.27 logMAR (20/40).

In conclusion, visual acuity was poor in both groups of patients, and far visual acuity was significantly more impaired in the MS patients with signs of optic neuropathy than in the OPT patients.

Eye movements.

Figure 2 shows eye movement recordings from respectively one OPT patient and one MS patient, while Figure 3 shows the results of eye movement recordings in the two patient groups. Table 1 gives the values of each eye movement parameter in individual patients.

Nystagmus was predominantly in the torsional and vertical planes in the OPT group and the torsional and horizontal planes in the MS group.

Mean amplitude and mean velocity were significantly higher in the OPT group (8.00 ± 7.02 deg, 16.00 ± 13.71 deg/sec) compared with the MS group (1.03 ± 0.88 deg, 6.35 ± 5.05 deg/sec) (respectively $t(32)=4.4$, $p<0.001$, $t(32)=2.9$, $p<0.01$) (Fig 3A-B). Furthermore, the amplitude of nystagmus was more variable in OPT patients than MS patients.

The Fast Fourier Transform showed a narrow frequency peak in the MS patients that matched with the frequency obtained from manual measurements. However, in the OPT patients, the peak was wide, less visible, and did not match with the manual measurement. As a consequence, frequency was measured manually for subsequent statistical analysis. The mean frequency was significantly lower in the OPT group (1.76 ± 0.72 Hz) than the MS group (4.65 ± 0.59 Hz) ($t(32)=12.9$, $p<0.001$) (Fig 3C). The frequency in the OPT group never exceeded 3 Hz and in the MS group always exceeded 4 Hz. Furthermore, for individual OPT patients the frequency of nystagmus was highly irregular (see Figure 2).

The mean symmetry index of all 34 patients was 33.3 ± 28.2 %. It was significantly higher in the OPT group (44.6 ± 28.7 %) than the MS group (25.4 ± 25.6 %) ($t(32)=2.05$ (32), $p<0.05$) (Fig 3D). Furthermore, while 13/14 OPT patients had an symmetry index above 10% this was only the case in 13/20 MS patients.

In conclusion, the pendular nystagmus had a higher amplitude, velocity and symmetry index and lower frequency in the OPT group than the MS group. Furthermore the nystagmus in individual OPT patients was more variable in amplitude and irregular in frequency.

VFQ-25

VFQ-25 answers were obtained from 12 of the 14 OPT patients and 17 of the 20 MS patients. The global score was lower (30.39 ± 9.09) in OPT patients than MS patients (54.26 ± 19.76) ($t(27)=3.9$, $p<0.001$) (Figure e-1). The subscores for pain, near, far and peripheral vision, social life, mental state and dependency on others were all significantly lower in the OPT patients than the MS patients (all $p\leq 0.05$).

Correlations were performed on data from all 34 patients (both MS and OPT). We found no significant correlation between the global VFQ-25 score and mean amplitude ($r=0.26$), peak velocity ($r=0.26$) or symmetry index ($r=0.03$) of eye oscillations, nor between the global VFQ-25 score and far visual acuity ($r=0.03$).

In conclusion, the vision-specific health-related quality of life was more deteriorated in the OPT group than the MS group. There was no correlation between the global score on the VFQ-25 scale and nystagmus characteristics, nor with visual acuity.

DISCUSSION

This study shows clearcut differences in the features of nystagmus and in the functional consequences of APN in patients with OPT compared with patients with MS.

Here we demonstrate that APN in the context of OPT is of low frequency (maximum 3 Hz) and high amplitude (up to 30 deg), while in MS it is of high frequency (minimum 3 Hz) and low amplitude (maximum 3-4 deg). Some caution is needed in interpreting the results of our frequency analysis because of our low sampling rate. However, these data are consistent with previously published data in MS patients reporting a nystagmus of 2-5 deg amplitude (Gresty,

et al., 1982; Lopez, et al., 1996) and of 3.6 Hz mean frequency (Averbuch-Heller, et al., 1997; Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995; Gresty, et al., 1982; Lopez, et al., 1996); and in OPT patients a nystagmus of 2-10 deg amplitude (Chokroverty & Barron, 1969; Kim, et al., 2007) and of 1-3 Hz frequency (Chokroverty & Barron, 1969; Kim, et al., 2007; Talks & Elston, 1997). In addition, we also found that the velocity of eye oscillations was higher in OPT than MS patients, but the cutoff point was not as clear as for frequency. In our study the main direction of nystagmus was in the torsional and horizontal planes in the MS group and the vertical and torsional planes in the OPT group. This is consistent with previous recordings of 3D eye motion in APN (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995; Averbuch-Heller et al., 1995; Das, et al., 2000; Kim, et al., 2007). Even if the predominant horizontal plane in MS and vertical plane in OPT is a frequent observation, the direction of the nystagmus cannot strictly differentiate between the two aetiologies. Previous studies that tested APN asymmetry in a subjective way found an equivalent percentage of patients with asymmetric APN (30-50%) in both MS and OPT groups (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995; Averbuch-Heller, Zivotofsky, Remler, et al., 1995; Barton & Cox, 1993; Das, et al., 2000; Deuschl, Toro, Valls-Sole, et al., 1994; Gresty, et al., 1982; Kim, et al., 2007; Lopez, et al., 1996; Starck, Albrecht, Pollmann, Dieterich, & Straube, 2010). In contrast, our eye movement data show that OPT is more frequently associated with asymmetric pendular nystagmus, and this feature may help distinguish MS patients from OPT patients. It should be noted that in those MS patients with INO, impaired adduction could influence the symmetry index. We found that the waveform and the frequency of the nystagmus in OPT was more variable and less sinusoidal than in patients with MS. While these observations have already been reported in patients with either APN due to OPT (Kim, et al., 2007; Shaikh, et al., 2010) or MS (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995; Das, et al., 2000), by comparing the two patient groups in the same study we show that this feature may be important for establishing a differential diagnosis between MS and OPT.

These data provide evidence of different underlying mechanisms in APN due to OPT or MS.

The most recent model of the mechanisms responsible for these oscillations in MS suggests abnormal delays in the oculomotor feedback loops due to central demyelination. This hypothesis is supported by the sinusoidal aspect of APN associated with MS, its frequency of around 4-5 Hz as well as its small amplitude (Leigh, 1992). Abnormal feedback loops could involve the oculomotor neural integrator which normally guarantees stable gaze through mathematical integration of pre-oculomotor signals (Das, et al., 2000). This idea is mainly supported by the saccadic resetting of nystagmus and by the predominant location of lesions in the pontine tegmentum that could include cell groups of the paramedian tract involved in the oculomotor neural integrator feedback loops (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995). Abnormal feedback could also arise from an impairment in visual feedback secondary to a demyelination of the optic nerve (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995). An abnormal visual feedback is supported by the frequent association of APN and optic neuropathy (Barton & Cox, 1993; Barton, et al., 1999; Larmande, et al., 1995) and the observation of larger oscillations in the eye with the more severe optic neuropathy (Barton & Cox, 1993). However this abnormal visual feedback hypothesis—is challenged by the APN insensitivity to darkness or to experimental change of visual feedback delay (Das, et al., 2000).

The more influential model of OPT suggests a dual mechanism involving inferior olivary hypertrophy and cerebellar plasticity (Hong, Leigh, Zee, & Optican, 2008; Shaikh, et al., 2010). First, disruption of inhibitory cerebellar modulation of the ION leads to the development of somato-somatic gap junctions between neurons, generating periodic oscillations that are transmitted to the cerebellar cortex. The second mechanism would be a superimposed cerebellar “smoothing” of the output signal leading to smoother and less periodic eye movements. This model is supported by the irregular aspect of APN associated

with OPT, its low frequency of around 1-3 Hz, and its asymmetry (R. J. Leigh & D.S. Zee, 2006).

The ambiguity of combining MS and OPT in the aetiologies of APN is reinforced by the publications of observations of OPT in MS. Indeed, old articles suggest some rare cases of OPT or palatal tremor secondary to MS (Chokroverty & Barron, 1969; Dereux, 1938; Krebs, Puech, & Lemoine, 1932). The features of nystagmus, its frequency and association with palatal tremor, suggested OPT. However, most of the time, the diagnosis of MS was only based on the young age of the patient. Critical reading of these publications suggests that some cases could correspond to brainstem haemorrhage or even essential palatal tremor. A notable exception is the report of a patient with clinical, biological, and MRI criteria for MS, developing OPT associated with ION hypersignal on MRI (Revol, et al., 1990). The nystagmus had a pendular aspect, 3-4 deg amplitude, 2 Hz frequency, and was in the horizontal and vertical planes. Therefore, OPT might exceptionally develop after an inflammatory focal lesion due to MS. In this case, the nystagmus may present the features of ocular tremor associated with OPT instead of the high frequency, low amplitude pendular nystagmus usually observed in MS.

Visual acuity was poor in both groups of patients, and far visual acuity was significantly more impaired in the MS patients than the OPT patients. MS patients had associated signs of optic neuropathy in 15 out of 20 cases, which could explain the differences in term of visual acuity. On the other hand, vision-specific health-related quality of life was more deteriorated in the OPT group than the MS group. In our study, correlation analyses suggested that the visual functional score was not related to visual acuity, amplitude, velocity, or frequency of APN. Interestingly, a recent study comparing patients with pontine hemorrhage showed that global functional scores were more severe in patients with ION hypersignal, even though motor

paresis, sensory disturbance, and ataxia were comparable (Yagura, Miyai, Hatakenaka, & Yanagihara, 2007), but they did not attempt to correlate functional scores with eye movement impairments. One explanation for the lower scores on the vision-specific quality of life scale in the OPT group could be the fact that the deficit in horizontal eye movements is more profound in OPT patients than in MS patients. Another explanation could be that APN in MS develops slowly whereas it develops rapidly in OPT patients. Finally, MS patients show progressive cognitive impairment in which anosognosia might lead to them ignoring part of the visual functional consequences of the disease. We suggest that the visual functional consequences of APN should be taken into consideration in future therapeutic trials.

In the first double-blind, controlled study performed in 15 patients with APN, 9 were MS patients and 3 had stroke suggesting the presence of OPT (Averbuch-Heller, et al., 1997). Gabapentin was efficient in the treatment of APN but the published data do not allow a comparison of the results in patients on the basis of different underlying aetiologies. In a second trial showing that gabapentin was more successful than vigabatrin in improving APN, only patients with MS were tested (Bandini, Castello, Mazzella, Mancardi, & Solaro, 2001). In contrast to the results of a recent study in a small group of patients (Thurtell, et al., 2010), Shery (Shery, et al., 2006) found that gabapentin and memantine were both effective in treating APN secondary to MS but not to other neurological diseases, which is in accordance with our personal clinical experience. Finally the studies from Starck (Starck, et al., 2010; Starck, Albrecht, Pollmann, Straube, & Dieterich, 1997) showing improvement of APN with gabapentin and memantine, only tested patients with MS. On the basis of this literature and our personal clinical experience, gabapentin and memantine appear to be effective in APN associated with MS but not OPT. Based on the dual-model hypothesis of OPT (see above), it was recently proposed that treatments should combine drugs acting on cerebellar modulation (clonazepam, alprazolam, primidone, topiramate, memantine) and drugs reducing the

electrotonic coupling between the hypertrophied inferior olive neurons by blocking connections (quinine, carbenoxolone, mefloquine) (Hong, et al., 2008; Shaikh, et al., 2010). To date, none of these combinations of drugs have been tested in patients with APN arising from OPT.

The results of this study emphasize the different clinical aspects of these two aetiologies of APN, the fact that the functional consequences of APN are more severe in OPT patients, and the need to differentiate both aetiologies in future textbooks, reviews, and pharmacological trials.

ACKNOWLEDGEMENTS. This work was supported by “Projet de Recherche Clinique des Hospices Civils de Lyon” Grant n° HCL/P/2006.432/25. We thank Dr Karen Reilly for English reviewing.

FIGURE LEGENDS

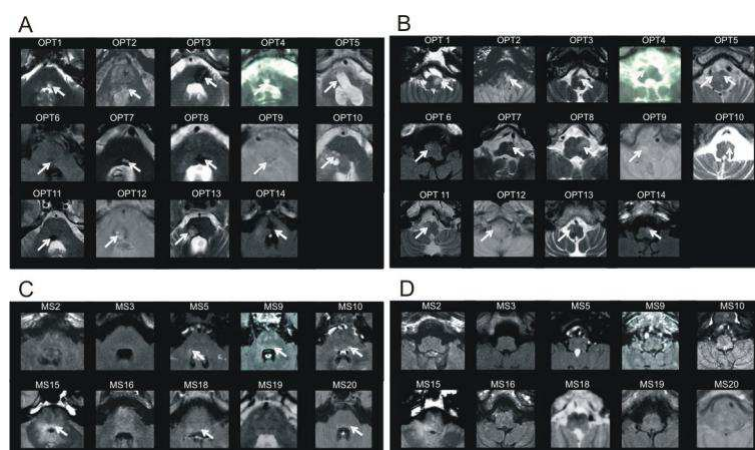


Figure 1: MRI data. Axial FLAIR or T2 MRI (1.5-T GE scanners) at midpontine tegmentum level (A and C) inferior olive level (B and D) and in the OPT patients (A and B) and MS patients (C and D). White arrows indicate abnormal hypersignals. In all OPT patients we observed a unique focal lesion at the level of the pontine tegmentum (A). The lesion was rightsided in 5 patients, leftsided in 4 patients, and paramedian in 5 patients. When lateralized, the lesion was ipsilateral to T2 ION hypersignal. We observed a hypersignal at the level of the ION in all patients in the OPT group (B). The hypersignal was rightsided in 6 patients, leftsided in 7, and bilateral in 1 patient. Unilateral hypersignal was associated with asymmetric nystagmus in 8 cases out of 13, predominant in the contralateral eye in 7 out of 8 cases. The only case of bilateral hypersignal showed asymmetric nystagmus predominant on the left eye. In 6 out of 10 patients in the MS group we observed multiple areas of patchy hypersignals at the level of the pontine tegmentum (C). These hypersignals likely corresponded to demyelinating lesions. None of the patients in the MS group presented ION hypersignal (D).

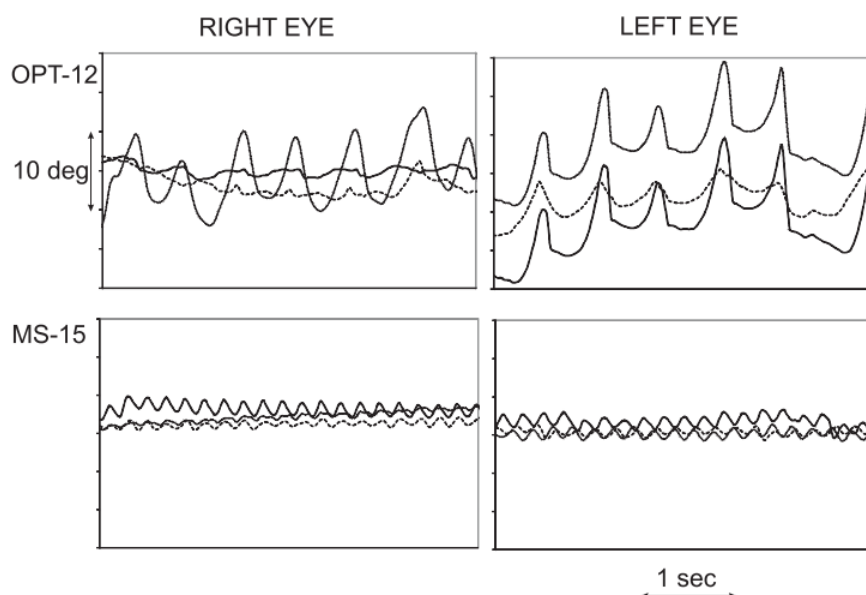


Figure 2: Recording of nystagmus in one OPT and one MS patient. Eye position traces (in degrees) with time (in seconds) for right (left panels) and left (right panels) eye in one OPT patient (upper panels) and one MS patient (lower panels). Solid line: horizontal position, dashed line: vertical position and dotted line: torsional position.

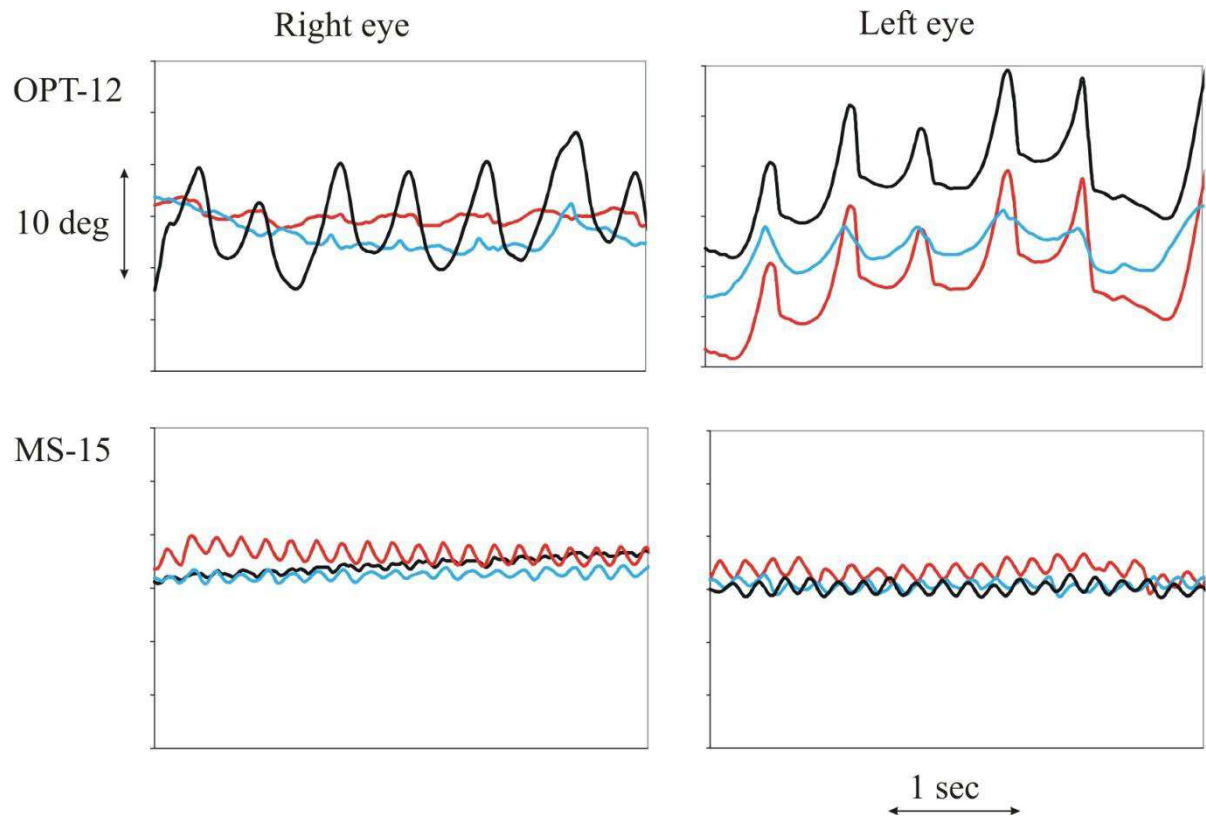


Figure 3: Recording of nystagmus in one OPT and one MS patient. Eye position traces (in degrees) with time (in seconds) for right (left panels) and left (right panels) eye in one OPT patient (upper panels) and one MS patient (lower panels). Black line: horizontal position, red line: vertical position and blue line: torsional position.

Group	Patient	Nystagmus						Frequency	SI
		RE			LE			(c/sec)	(%)
		DP	A (deg)	V (deg/sec)	DP	A (deg)	V (deg/sec)		
OPT	1	T	12	20	V	4	8	1	50
	2	VT	5	15	VT	8	15	1	23
	3	V	10	10		0	0	0,7	100
	4	T	6	10	T	5	10	1,65	9
	5	V	2	5	V	4	10	2,5	33
	6		0	0	VT	2	5	1,15	100
	7	T	7	11	HVT	2	4	0,9	56
	8	V	3	10	V	2	10	2,5	11
	9	T	3	10	H	4	10	2,5	33
	10	VT	3	7	T	10	16	2,4	54
	11	V	3	10	V	2	10	1,95	20
	12	T	12	28	T	30	60	1,35	60
	13	T	2	4	V	3	6	1,65	50
	14	T	8	17	T	5	12	1,3	25
MS	1	HT	1,5	10	H	1,5	10	5	20
	2	T	1	5	H	0,5	5	5	33
	3	H	1	8	H	1	6	4	0
	4	T	1	6	HV	0,5	5	5	33
	5	H	1,5	8	H	2	16	5	14
	6	H	0,5	3	H	0,5	3	5	0
	7	T	4	20	T	2	18	4	33
	8	T	0,3	2	T	0,3	2	5	9
	9	H	1,5	10	H	2	10	5	14
	10	T	0,5	5		0	0	4	100
	11	HV	0,25	2	HT	0,3	2	5	9
	12	H	1	7	T	0,5	4	6	33
	13	VT	0,5	4	VT	0,5	4	4	0
	14	H	0,25	3	T	0,5	5	5	33
	15	T	0,5	2	T	0,5	2	5	0
	16	T	0,5	2,5	T	0,5	3	4	0
	17	T	0,3	1	T	0,5	2	5	33
	18	H	1	4	VT	0,5	2	4	33
	19	T	0,5	2	T	1	3	4	33
	20	V	2	13	T	0,3	3	4	74

Table 1. Dominant plane (DP), amplitude (A), velocity (V), frequency and symmetrical index (SI) of acquired pendular nystagmus in OPT (oculopalatal) and MS (multiple sclerosis) groups. RE=right eye, LE=left eye, deg=degree, sec=second, c=cycle, T=torsional, V=vertical, H=horizontal. In the OPT group the dominant plane of nystagmus was torsional in 11 eyes, vertical in 9 eyes, mixed vertico-torsional in 4 eyes, horizonto-vertico-torsional in 1 eye, horizontal in 1 eye and absent in 2 eyes (2 different patients). The dominant plane of eye movement in the MS group was torsional in 18 eyes, horizontal in 13 eyes, mixed vertico-torsional in 3 eyes, mixed horizonto-torsional in 2 eyes, mixed horizonto-vertical in 2 eyes, vertical in 1 eye and absent in 1 eye.

REFERENCES

1. Deuschl G, Toro C, Valls-Sole J, Zeffiro T, Zee DS, Hallett M. Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain* 1994;117 (Pt 4):775-788.
2. Guillain G, Mollaret P. Deux cas de myoclonies synchrones et rythmées vélo-pharyngo-oculo-diaphragmatiques. Le problème anatomique et physio-pathologique de ce syndrome. *Rev Neurol* 1931 2:545-566.
3. Nakada T, Kwee IL. Oculopalatal myoclonus. *Brain* 1986;109 (Pt 3):431-441.
4. Tilikete C, Hannoun S, Nighoghossian N, Sappey-Marinier D. Oculopalatal tremor and severe late-onset cerebellar ataxia. *Neurology* 2008;71:301.
5. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2006.
6. Averbuch-Heller L, Tusa RJ, Fuhry L, et al. A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 1997;41:818-825.
7. Rucker JC. An update on acquired nystagmus. *Semin Ophthalmol* 2008;23:91-97.
8. Shery T, Proudlock FA, Sarvananthan N, McLean RJ, Gottlob I. The effects of gabapentin and memantine in acquired and congenital nystagmus: a retrospective study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:839-843.
9. Straube A, Leigh RJ, Bronstein A, et al. EFNS task force--therapy of nystagmus and oscillopsia. *Eur J Neurol* 2004;11:83-89.
10. Thurtell MJ, Joshi AC, Leone AC, et al. Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol* 2010;67:676-680.
11. Kim JS, Moon SY, Choi KD, Kim JH, Sharpe JA. Patterns of ocular oscillation in oculopalatal tremor: imaging correlations. *Neurology* 2007;68:1128-1135.
12. Ma SL, Shea JA, Galetta SL, et al. Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: new data from the VFQ-25 and development of an MS-specific vision questionnaire. *Am J Ophthalmol* 2002;133:686-692.
13. Gresty MA, Ell JJ, Findley LJ. Acquired pendular nystagmus: its characteristics, localising value and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:431-439.
14. Lopez LI, Bronstein AM, Gresty MA, Du Boulay EP, Rudge P. Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. *Brain* 1996;119 (Pt 2):465-472.
15. Averbuch-Heller L, Zivotofsky AZ, Das VE, DiScenna AO, Leigh RJ. Investigations of the pathogenesis of acquired pendular nystagmus. *Brain* 1995;118 (Pt 2):369-378.
16. Chokroverty S, Barron KD. Palatal myoclonus and rhythmic ocular movements: a polygraphic study. *Neurology* 1969;19:975-982.
17. Talks SJ, Elston JS. Oculopalatal myoclonus: eye movement studies, MRI findings and the difficulty of treatment. *Eye (Lond)* 1997;11 (Pt 1):19-24.
18. Averbuch-Heller L, Zivotofsky AZ, Remler BF, Das VE, Dell'Osso LF, Leigh RJ. Convergent-divergent pendular nystagmus: possible role of the vergence system. *Neurology* 1995;45:509-515.
19. Das VE, Oruganti P, Kramer PD, Leigh RJ. Experimental tests of a neural-network model for ocular oscillations caused by disease of central myelin. *Exp Brain Res* 2000;133:189-197.
20. Barton JJ, Cox TA. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:262-267.
21. Starck M, Albrecht H, Pollmann W, Dieterich M, Straube A. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol* 2010;257:322-327.

22. Shaikh AG, Hong S, Liao K, et al. Oculopalatal tremor explained by a model of inferior olivary hypertrophy and cerebellar plasticity. *Brain* 2010;133:923-940.
23. Leigh RJ. Clinical features and pathogenesis of acquired forms of nystagmus. *Baillieres Clin Neurol* 1992;1:393-416.
24. Larmande P, Cassarini JF, Maillot F. [Monocular circumduction nystagmus. Are the central oculomotor pathways partly monocular?]. *Rev Neurol (Paris)* 1995;151:338-340.
25. Barton JJ, Cox TA, Digre KB. Acquired convergence-evoked pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol* 1999;19:34-38.
26. Hong S, Leigh RJ, Zee DS, Optican LM. Inferior olive hypertrophy and cerebellar learning are both needed to explain ocular oscillations in oculopalatal tremor. *Prog Brain Res* 2008;171:219-226.
27. Dereux MJ. Myoclonies vélo-pharyngo-laryngées et oculaire chez un malade atteint de sclérose en plaques. *Rev Neurol* 1938;69:135-138.
28. Krebs ME, Puech P, Lemoine J. Un cas de myoclonies oculo-vélo-palato-laryngées. *Rev Neurol* 1932;5:955-963.
29. Revol A, Vighetto A, Confavreux C, Trillet M, Aimard G. [Oculo-palatal myoclonus and multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146:518-521.
30. Yagura H, Miyai I, Hatakenaka M, Yanagihara T. Inferior olivary hypertrophy is associated with a lower functional state after pontine hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:369-374.
31. Bandini F, Castello E, Mazzella L, Mancardi GL, Solaro C. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:107-110.
32. Starck M, Albrecht H, Pollmann W, Straube A, Dieterich M. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol* 1997;244:9-16.

APPENDIX e-1

Neuro-ophthalmic assessment of optic neuropathy in the MS group

Ophthalmological examination:

The ophthalmologic examination consisted of refraction measurement, corrected monocular and binocular visual acuity (near and far) measurement, eye's fundi and ocular globe observation.

The following findings were taken into account in the final physiopathological mechanisms of visual disorders:

- Disc pallor
- Visual acuity: for statistical analyses, visual acuity data were converted in logMar. It was considered as deficient for values $\leq 5/10$ (≥ 0.3 logMar) for far binocular visual acuity and/or $\leq P4$ (≥ 0.48 logMar) for near binocular visual acuity.

Neuro-ophthalmic tests:

Visual field

Visual field of each eye was assessed in the 30° of central visual field with an automated static system (Metrovision®, France). The test consisted of successive displays of 95 dispersed points of increasing contrast, in different places in the visual field with background luminosity of 10 cd/m². Patients had to focus on a fixation point and respond when they discriminated the stimulus. This test evaluated the macular threshold and mean visual field deficit in decibels (dB), according to an age-matched normative database (Metrovision®, France).

A mean visual field deficit higher than 2dB and/or a macular score lower than 24dB (maximum threshold is 32dB) were considered pathological.

Contrast sensitivity

Static contrast sensitivity of each eye was tested with an automated system (Metrovision®, France). The contrast sensitivity test was a sinusoidal grating initially presented with low contrast which progressively increased. Patients responded as soon as bars of grating were discriminated. Background luminance was 85 cd/m², stimulus luminance was >98 cd/m². Six spatial frequencies were tested (0.45; 0.90; 1.8; 2.70; 5.80; 11.70). The results of the exam are represented as a curve giving the contrast sensitivity threshold (in dB) versus

APPENDIX e-2

Eye movement recording software calibration and analysis

Eye movements were recorded in darkness using a video camera mounted on a light tight mask placed in front of the right or the left eye. The patient was seated with the head stabilized by an occipital support and was instructed to fixate straight ahead. The eye movements were recorded during 30 sec for each eye. For the horizontal and vertical components, the online analysis software extracts from the video images the position and velocity of the pupil's center (0.1 deg precision). For the torsional component, the analysis method was based on a neural network that allows tracking grey level gradients of the iris (0.3 deg precision). Calibration is not needed for torsional eye movement since the software calculates the change of torsional eye position relative to 360 deg. Horizontal ocular motor paralysis in the OPT group and nystagmus in both groups prevented the use of a calibration based on fixations of different spatial targets. Therefore, for horizontal and vertical components, we used the software's automatic calibration based on an adjustment relative to the pupil size (0.1 deg precision). The resulting horizontal and vertical error was estimated to be less than 20% for 95% of subjects. Eye movements in the three dimensions were displayed online and stored in a database for off line analysis.

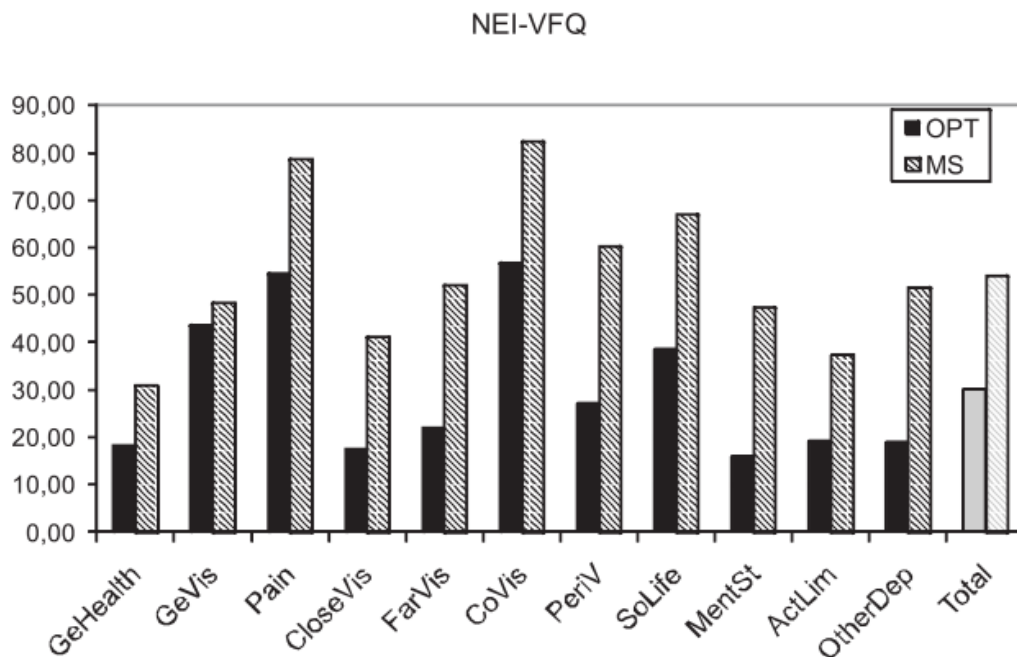


Figure e-1: Results of NEI-VFQ subscores (dark) and total scores (grey). The results are presented separately for the OPT group (black bars) and the MS group (dashed bars). The different subscores correspond to general health (GeHealth), general vision (GeVis), pain, close (CloseVis), far (FarVis), Colour (CoVis), peripheral (PeriV) vision, social life (SoLife), mental state (MentSt), limitation of activities (ActLim) and dependency on others (OtherDep).

Group	Patient	Age	Delay	Etiology	Neurological deficit	Eye movement deficit
OPT	1	48	4	L pontine infarct	R hemiplegia, L FP	L saccadic one-and-a-half syndrome
	2	43	6	L pontine hemorrhage (cavernoma, surgery)	R hemiplegia, L FP	L one-and-a-half syndrome
	3	34	14	L pontine hemorrhage (cavernoma, surgery)	R hemiparesia & hemianesthesia, L cerebellar syndrome, L deafness	L fascicular VI
	4	70	3	R pontine infarct	L hemiparesia, swallowing disorder	R fascicular VI, R saccadic palsy (PPRF)
	5	54	5	R pontine hemorrhage (cavernoma, surgery)	L hemiplegia, swallowing disorder	R & L nuclear VI
	6	61	13	R paramedian pontine hemorrhage	L hemiparesia & hemianesthesia, R cerebellar syndrome, R FP	R nuclear VI
	7	63	7	L paramedian pontine hemorrhage	R spino-thalamic syndrome	L fascicular VI, L saccadic palsy (PPRF)
	8	53	2	L posterior pontine hemorrhage	R spino-thalamic syndrome, L FP, L cerebellar syndrome	L saccadic one-and-a-half syndrome
	9	51	1	B posterior pontine hemorrhage	L hemiplegia & hemianesthesia, tinnitus	R nuclear VI, L fascicular VI
	10	22	13	R posterior paramedian pilocytic astrocytoma (surgery)	L hemiparesia, cerebellar syndrome, bilateral optic neuropathy	R one-and-a-half syndrome
	11	36	2	R ponto-medullary hemorrhage (cavernoma)	L hemiplegia, R FP	R fascicular VI, L skew deviation
	12	56	2	R paramedian pontine hemorrhage (cavernoma)	L hemiparesia	R fascicular VI
	13	62	1	R ponto-mesencephalic hemorrhage	L hemiparesia, R cerebellar syndrome	R saccadic palsy (PPRF)
	14	48	2	B posterior pontine hemorrhage	R hemiplegia, L FP	L nuclear VI
MS	Patient	Age	Duration	Type of MS / EDSS	Neurological deficit	Eye movement deficit
	1	48	23	SP / 7	Ataxo-spasmodic syndrome	B INO
	2	47	7	PP / 6	Ataxo-spasmodic syndrome	L INO
	3	55	24	PP / 8	Tetraparesia	L INO, GEN
	4	23	7	PP / 5.5	Ataxo-spasmodic syndrome	R INO
	5	27	6	SP / 4	Ataxo-spasmodic syndrome	None
	6	57	28	SP / 8	Tetraparesia	Saccadic hypermetria
	7	48	11	PP / 7.5	Tetraparesia	None
	8	60	8	PP / 3	Cerebellar syndrome	B INO, GEN
	9	53	16	PP / 7.5	Tetraparesia	R INO
	10	45	8	PP / 5.5	Ataxo-spasmodic syndrome	B INO, GEN
	11	34	13	PP / 7.5	Ataxo-spasmodic syndrome	B INO, GEN
	12	67	24	SP / 7.5	Tetraparesia	R INO
	13	55	16	SP / 7.5	Tetraparesia	B INO, GEN
	14	43	4	RR / 1	None	B INO
	15	34	20	PP / 6	Ataxo-spasmodic syndrome	GEN, macro square waves
	16	28	5	PP / 2.5	Cerebellar syndrome	B INO, GEN
	17	56	22	PP / 5.5	Ataxo-spasmodic syndrome	B INO
	18	31	11	SP / 4	Ataxo-spasmodic syndrome	R INO
	19	35	13	SP / 6	Ataxo-spasmodic syndrome	GEN
	20	29	9	SP / 6	Ataxo-spasmodic syndrome	None

Table e-1. Clinical description of patients in the OPT (oculopalatal tremor) and MS (multiple sclerosis) groups. In the OPT group, the age range was 22-70. The patients were referred 1 to 14 years after the initial neurological event. All patients had a focal brainstem lesion at the pontine level, due to hemorrhagic cavernoma (n=5, 3 surgically removed), spontaneous hemorrhage (n=6), ischemic stroke (n=2) or pilocytic astrocytoma (n=1, surgically removed). The lesion was lateralized (right=7, left=5) or was bilateral (n=2). Beside ocular motor dysfunction, the persisting neurological findings were contralateral hemiplegia (n=12), contralateral hemi-hypoesthesia or spinothalamic syndrome (n=5), ipsilateral facial palsy (FP) (n=6), ipsilateral kinetic cerebellar syndrome (n=5), auditory disorders (n=2) or swallowing deficit (n=2). Eye movement examination showed a deficit in the horizontal plane in all 14 patients, including fascicular abducens nerve (VI) (n=6), one and a half syndrome (n=4), nuclear abducens (nuclear VI) (n=3) or horizontal saccadic palsy (PPRF=paramedian pontine reticular formation) (n=3). One patient presented with contralateral skew deviation. In the MS group the age range was 23-67. The mean duration of the disease was 14 years (range: 4-28). MS course at time of analysis was of primary progressive (n=11), secondary progressive (n=8) or relapsing-remitting (n=1). The main neurological chronic manifestations were ataxo-spasmodic syndrome (n=11) or tetraparesia (n=6). Eye movement examination mainly showed bilateral internuclear ophthalmoplegia (INO) (n=8), unilateral INO (n=6), gaze-evoked nystagmus (GEN) (n=8), saccadic hypermetria (n=1) and macro square-waves (n=1). L=left, R=right, B=bilateral. Delay and duration are expressed in years.

2. Mécanismes à l'origine du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques

Le nystagmus pendulaire peut être observé dans la sclérose en plaques. Les mécanismes explicatifs à son apparition ne sont pas, à ce jour, clairement définis. Deux grandes théories sont développées dans la littérature. D'une part, il pourrait être induit par une détérioration du feedback visuel consécutif à une altération des nerfs optiques. D'autre part, il pourrait s'agir d'une atteinte au niveau de l'intégrateur neuronal, renvoyant un signal oculomoteur défectueux.

Nous présentons dans cette étude deux patientes atteintes de sclérose en plaques présentant un nystagmus pendulaire monoculaire et tentons d'expliquer leur caractère monoculaire.

La première patiente présente un nystagmus horizontal de forme régulière de l'œil droit lors de l'abduction associé à une parésie droite en abduction. On observe chez la seconde patiente un nystagmus monoculaire de l'œil gauche lors de l'adduction et une ophtalmoplégie internucléaire partielle gauche. Les nystagmus pendulaires observés dans notre étude ont la particularité d'être monoculaires et déclenchés dans une position oculaire spécifique.

Les différents mécanismes impliqués dans l'apparition du nystagmus pendulaire sont discutés et une nouvelle hypothèse est ébauchée.

Unusual Monocular Pendular Nystagmus in Multiple Sclerosis

Laurence Jasse, Alain Vighetto, MD, Sandra Vukusic, MD, PhD, Denis Pelisson, PhD, Caroline Tilikete, MD, PhD

Abstract: Two unusual cases of monocular pendular nystagmus in patients with multiple sclerosis are reported. One patient showed regular horizontal oscillations of the right eye in abduction, associated with right abduction paresis. The second patient had a similar abnormal eye movement of the left eye in adduction, with partial left internuclear ophthalmoplegia. Such eye position-dependent monocular pendular nystagmus provides new insights into pathogenic mechanism for acquired pendular nystagmus. Different mechanisms are discussed such as the combination of paresis and commonly accepted hypothesis of dysfunction of visual and/or motor feedback loops in the ocular motor neural network.

Journal of Neuro-Ophthalmology 2011;31:38–41

doi: 10.1097/WNO.0b013e3181f8dc23

© 2011 by North American Neuro-Ophthalmology Society

The most frequently reported eye movement disorders in multiple sclerosis (MS) are internuclear ophthalmoplegia, isolated ocular motor palsy, gaze-evoked nystagmus, and pendular nystagmus (1). Pendular nystagmus is characterized by quasi-sinusoidal oscillations of the eyes along a horizontal, vertical, or torsional direction. Pendular nystagmus in MS may be asymmetrical and in this case, most frequently of greater amplitude in the eye with poorer vision (2). Strictly, monocular forms of pendular nystagmus in MS have been reported, either associated with

chronic visual deficit following optic neuropathy (2,3) or observed during convergence (4). We report 2 patients with MS with monocular horizontal pendular nystagmus, which was specifically triggered in eccentric gaze.

CASE REPORTS

Case 1

A 40-year-old woman was evaluated with a 5-year history of relapsing-remitting MS. The first manifestation of the demyelinating disease was a right sixth nerve paresis, and since then, she complained of diplopia in right gaze. Due to recurrent episodes of left lower limb paresthesia, she was treated with azathioprine. She was referred to the neuro-ophthalmology unit for daily episodes of paroxysmal oscillopsia in her right eye.

Her expanded disability status scale (EDSS) score was 2 (minimal disability). Visual acuity was 20/20 in each eye, with no relative afferent pupillary defect and normal fundi. Automated perimetry, static contrast sensitivity values, and scores for the Farnsworth-Munsell D-15 Hue test and Ishihara color plates for each eye were normal. Visual evoked potentials were normal bilaterally. Ocular motor examination showed right esotropia with abduction paresis of the right eye. Horizontal pendular nystagmus of the right eye was observed during right gaze. The nystagmus persisted as long as the eccentric gaze was maintained and ceased when the patient directed her eyes to primary position or left gaze. Pendular nystagmus was dampened at near fixation, convergence, and with a 4-diopter base-out prism placed in front of the right eye. Gabapentin (up to 900 mg/d for 2 months), carbamazepine (up to 600 mg/d for 2 months), or clonazepam (up to 1 mg/d for 2 months) yielded no benefit.

Case 2

A 42-year-old woman with a 5-year history of relapsing-remitting MS was referred to the neuro-ophthalmology unit

INSERM UMR-S 864, Espace et Action, Université Lyon 1 (LJ, AV, DP, CT), BRON Cedex, France; Université Lyon 1 (AV, CT), Hospices Civils de Lyon, hôpital neurologique, service de neurologie D et unité de neuro-ophthalmologie, BRON Cedex, France; and Université Lyon 1 (SV), Hospices Civils de Lyon, hôpital neurologique, Service de Neurologie A, BRON Cedex, France.

Supported by "Projet de Recherche Clinique des Hospices Civils de Lyon" Grant n HCL/P/2006.432/25.

Conflict of interest: None.

Address correspondence to Laurence Jasse, INSERM UMR-S 864, Espace et Action, Université Lyon 1, 16 avenue du Doyen Lépine, 69676 BRON Cedex, France; E-mail: laurence.jasse@inserm.fr

for monocular oscillopsia. This occurred due to the development of pendular nystagmus in the left eye during adduction of that eye. There was no improvement following a course of systemic steroids. Two months later, the patient complained of decreased vision. Visual acuity was found to be 20/50 in each eye, and visual field testing disclosed centrocecal scotoma in the right eye and central scotoma in her left eye. Felt to have bilateral optic neuritis, a course of steroids was prescribed and interferon therapy was started.

Her most recent EDSS score was 1 (no disability). Visual acuity was 20/25, right eye, and 20/32, left eye. Static central visual field (Metrovision®, Pérénchies, France) disclosed decreased macular threshold of the right eye and a mild global defect on the left. Static contrast sensitivity was subnormal for the left eye with 2 of the 6 tested spatial frequencies. Scores of Farnsworth-Munsell D-15 Hue test and Ishihara color plates test showed numerous errors for her left eye. Visual evoked potentials showed bilateral increase of latency with P100 value at 168 millisecond, right eye, and 176 millisecond, left eye. Ocular motor examination disclosed bilateral horizontal gaze-evoked nystagmus. In far right gaze, a monocular horizontal pendular nystagmus of her left adducting eye was observed, persisting as long as the adduction was maintained. Left adducting saccadic velocity was diminished, consistent with left internuclear ophthalmoplegia.

Eye Movement Recording

Eye movements were recorded using infrared video-oculography (monocular 25 Hz frequency or binocular 100 Hz frequency; Synapsys, Marseille, France). In both cases, the pendular nystagmus was observed only in eccentric gaze. For Case 1, this was in the abducting right eye (Fig. 1) and for Case 2, in the adducting left eye (Fig. 2). The amplitude of nystagmus was approximately 2°, and its frequency was

3–4 Hz. In Case 2, gaze-evoked nystagmus was recorded and convergence also elicited binocular horizontal pendular nystagmus, with a mean frequency of 3.5 Hz and a mean amplitude of 1° for both eyes (Fig. 2).

Measurement of saccades disclosed slight hypometria and decreased velocity of abducting saccades performed by the right eye in Case 1 and of adducting saccades made by the left eye for Case 2 (Table 1). In Case 1, there was limitation of rightward saccades in the right eye consistent with abduction paresis. For Case 2, adducting saccades of the left eye showed decreased amplitude and velocity due to left internuclear ophthalmoplegia. Smooth pursuit, vestibulo-ocular reflex gain, and its inhibition by fixation (ocular fixation index) were subnormal for both patients.

DISCUSSION

We describe 2 patients with MS complaining of chronic monocular oscillopsia brought about by an unusual form of monocular pendular nystagmus. Both patients presented some clinical features consistent with the common forms of pendular nystagmus observed in MS in terms of frequency (4–5 Hz), small amplitude (5), and for Case 2, in association with optic neuropathy (2–4,6). It may also be seen in the setting of normal optic nerve function (7,8) as in our Case 1.

Our 2 cases are unusual in that their monocular pendular nystagmus was observed only in eccentric horizontal gaze. While monocular nystagmus of the abducting eye is observed with internuclear ophthalmoplegia in MS, it is of jerk and not pendular form. Monocular adduction pendular nystagmus can be observed in MS but has only been reported with convergence (4).

Explanations for pendular nystagmus in patients with MS involve abnormal delays in feedback loops that control eye stability. First, a role of a persistent delay of visual

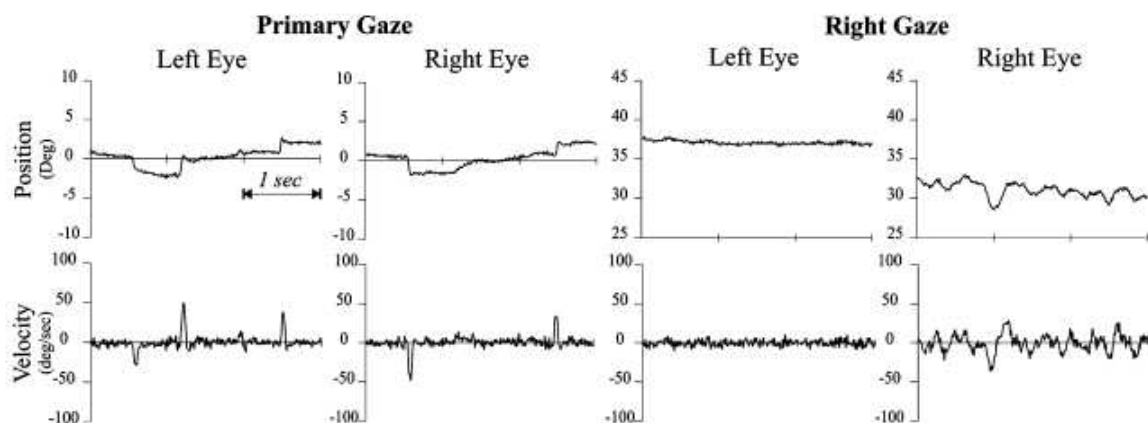


FIG. 1. Case 1. Horizontal eye position recording in primary and eccentric right gaze. A monocular pendular nystagmus of the abducting right eye is triggered in right gaze, beyond 10° of abduction. The nystagmus has a frequency of 4 Hz frequency and mean amplitude of 2° to 3°. Positive values: gaze right; negative values: gaze left.

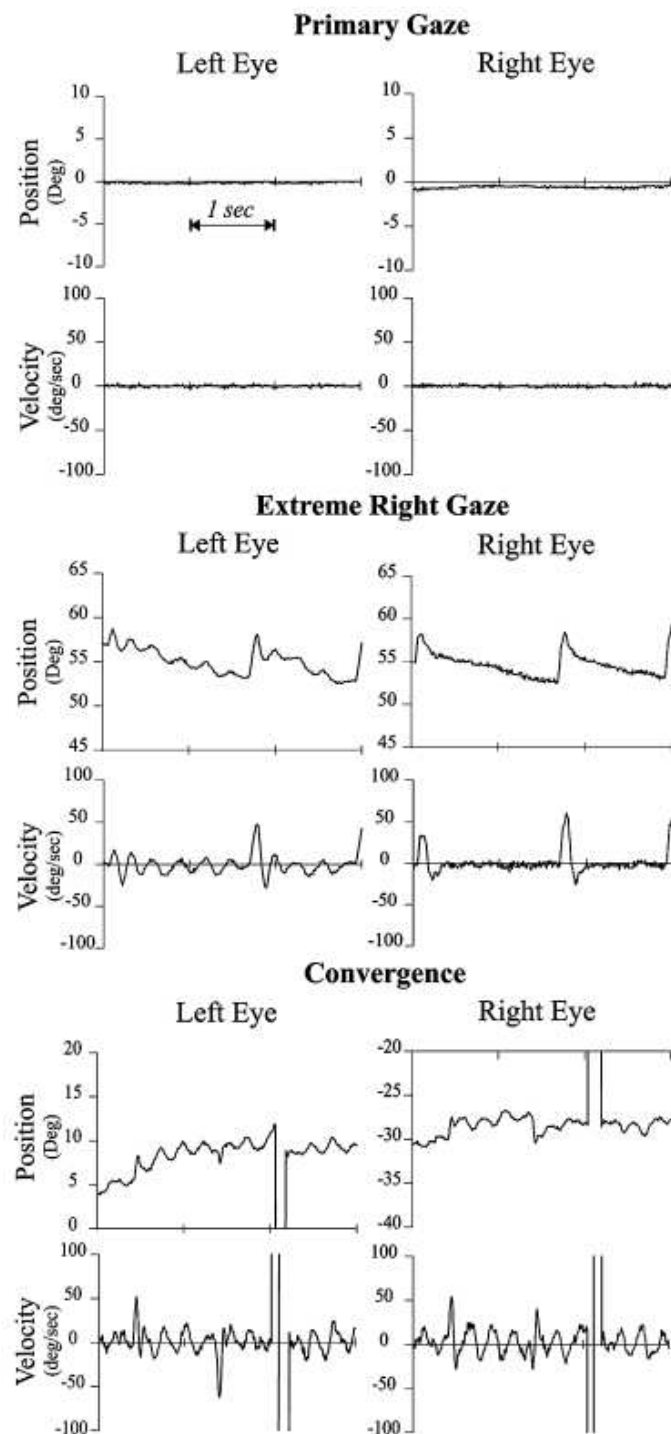


FIG. 2. Case 2. Horizontal eye position recording in primary gaze, eccentric right gaze, and during convergence. A monocular pendular nystagmus of the adducting left eye occurs in right gaze, and a binocular pendular nystagmus is triggered with convergence. The nystagmus is of 3.5 Hz frequency and 2° mean amplitude. Binocular gaze-evoked nystagmus is also seen on right gaze. Positive values: gaze right; negative values: gaze left.

TABLE 1. Summary of eye movement recording for our 2 patients

		Case 1		Case 2		Normal Limits
	Amplitude	Left Eye	Right Eye	Left Eye	Right Eye	
Right saccades						
Accuracy % (SD)	15°	97.6 (7.2)	87.6 (7)	63.5 (6)	95.1 (9.4)	86–113
	30°	95.8 (3.7)	85 (3.7)	50 (5.1)	74.1 (9)	93–107
Velocity °/s (SD)	15°	369.2 (22)	327.6 (15.5)	204.8 (36.6)	331.5 (29)	310–490
	30°	471.5 (41.3)	431.7 (58.5)	220 (30)	389.5 (51)	380–610
Left saccades						
Accuracy % (SD)	15°	96.1 (11.3)	97.5 (13.1)	86.3 (5.1)	91 (1.7)	86–113
	30°	94 (2.2)	99 (4.1)	78.6 (7.2)	81.3 (9.4)	93–107
Velocity °/s (SD)	15°	334.8 (51)	335.6 (63.5)	363.3 (16.1)	352.6 (6)	310–490
	30°	439.6 (35.9)	446.8 (41.5)	411.2 (22.9)	392.3 (31.5)	380–610
Smooth pursuit		Left	Right	Left	Right	
Horizontal gain	15°	0.65	0.77	0.82	0.77	0.6–1.0
	30°	0.86	0.83	0.85	0.76	
Vertical gain	20°	Down 0.56	Up 0.46	Down 0.63	Up 0.63	
VOR	0.25 Hz (gain)		0.35		0.40	0.2–0.8
OFI	0.25 Hz (gain)		0.12		0.12	<0.10

OFI, ocular fixation index; VOR, vestibulo-ocular reflex.

feedback secondary to demyelination of the optic nerve has been proposed (2). This hypothesis is supported by the previous reports of large oscillations occurring in an eye having a severe optic neuropathy (2,4). This could explain the monocular nystagmus in our Case 2 but does not account for the nystagmus being triggered by eccentric gaze. Moreover, this proposal has been challenged by experimental data in patients showing persistence of the nystagmus in darkness (9), and in patients with MS, there is no change in the nystagmus even with prolongation in latency of visually guided eye movements (10). A second hypothesis involves a role of abnormal delay in the ocular motor feedback loops secondary to demyelination of central neurons. Instability in motor feedback could involve the ocular motor neural integrator, as suggested by transient suppression of the nystagmus following saccades (8). Our data did not allow us to evaluate the effect of saccades on pendular nystagmus. However, the theory of an unstable neural integrator could lead to triggering of nystagmus with eccentric gaze. The onset of nystagmus during convergence, such as observed in our Case 2, also supports the concept of instability in motor feedback loops involving the vergence system (4).

Finally, there may be a role for ocular motor paresis in precipitating monocular pendular nystagmus. In Case 1, demyelination involved the sixth nerve fascicle and in Case 2, the left medial longitudinal fasciculus. It is well known that peripheral motor paresis can trigger central adaptive changes (9). This consists of detecting visual errors due to ocular motor paresis and increasing the innervation to the paretic eye through central feedback loops (11). In our 2 patients, these adaptive changes took place in a neural network affected by demyelination, and instability in these

feedback loops might have triggered monocular eye position-dependent pendular nystagmus.

REFERENCES

1. Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4:111–121.
2. Barton JJ, Cox TA. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:262–267.
3. Larmande P, Cassarini JF, Maillot F. [Monocular circumduction nystagmus. Are the central oculomotor pathways partly monocular?]. *Rev Neurol (Paris)*. 1995;151:338–340.
4. Barton JJ, Cox TA, Digre KB. Acquired convergence-evoked pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol*. 1999;19:34–38.
5. Leigh RJ. Clinical features and pathogenesis of acquired forms of nystagmus. *Baillieres Clin Neurol*. 1992;1:393–416.
6. Strubel D, Eber AM, Monjour A, Rohmer F, Collard M. [Circumduction nystagmus. 4 cases (author's transl)]. *Rev Otonuroophthalmol*. 1980;52:433–438.
7. Castaigne P, Chain F, Pierrot-Deseilligny C, Larmande P. [Monocular circumduction nystagmus (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)*. 1979;135:51–57.
8. Das VE, Oruganti P, Kramer PD, Leigh RJ. Experimental tests of a neural-network model for ocular oscillations caused by disease of central myelin. *Exp Brain Res*. 2000;133:189–197.
9. Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements. Contemporary neurology series 70. 4th edition. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2006:763.
10. Averbuch-Heller L, Zivotofsky AZ, Das VE, Discenna AO, Leigh RJ. Investigations of the pathogenesis of acquired pendular nystagmus. *Brain*. 1995;118(pt 2):369–378.
11. Optican LM, Zee DS, Chu FC. Adaptive response to ocular muscle weakness in human pursuit and saccadic eye movements. *J Neurophysiol*. 1985;54:110–122.

Oscillopsie : adaptation perceptive

Le dernier objectif de cette thèse était de déterminer les mécanismes adaptatifs mis en jeu lors du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques associé à une oscillopsie. Nous avons fait l'hypothèse que les patients victimes d'une instabilité oculaire permanente développent une forme d'adaptation par augmentation du seuil de perception du glissement rétinien. Nous avons développé un protocole de mesure du seuil de perception de mouvement d'un stimulus visuel. Afin d'évaluer de manière précise le seuil de perception du glissement rétinien, nous avons également utilisé une méthode d'asservissement de la présentation visuelle à la position oculaire chez les patients. Le premier objectif de notre étude était d'évaluer la part d'une adaptation spontanée en comparant les résultats d'un groupe de patients à un groupe contrôle. Le deuxième objectif était d'évaluer les capacités d'adaptation induite par un traitement par stimulation optocinétique en comparant les résultats du groupe de patient avant et après traitement.

Matériels et méthodes

1. Participants

a. Patients

Les patients inclus dans notre précédente étude sur les troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques qui présentaient un nystagmus pendulaire associé à une oscillopsie ont été invités à participer à cette seconde partie. Au total, un groupe de cinq patients a été recruté. Les données concernant l'âge et l'histoire de la maladie ont été recueillies à partir de la base de données EDMUS. Les critères d'inclusion et de non inclusion sont décrits dans les tableaux suivant.

Tableau 9 : Critères d'inclusion des patients pour l'étude oscillopsie : adaptation perceptive

Critères d'inclusions
∂ Age compris entre 18 et 90 ans.
∂ Sclérose en plaques selon les critères de McDonald 2005
∂ Oscillopsie chronique relevant d'un nystagmus pendulaire.
∂ Acuité visuelle binoculaire de loin non corrigée $\geq 1/10$.
∂ Non modification de la posologie des médicaments modifiant les troubles oculomoteurs à l'origine de l'oscillopsie depuis au moins 1 mois et ce jusqu'à la fin de l'étude.
∂ Arrêt de la rééducation orthoptique ou non modification d'un traitement par prismes depuis 1 mois au moins et ce jusqu'à la fin de l'étude.
∂ Compréhension possible des consignes expérimentales.
∂ Respect possible de la position assise prolongée.

∂ Accord du patient.

Tableau 10 : Critères de non inclusion des patients pour l'étude oscillopsie : adaptation perceptive

Critères de non inclusion	
∂	Affection ophtalmologique, indépendante de la sclérose en plaques.
∂	Nystagmus congénital.
∂	Modification de la posologie des médicaments modifiant les troubles oculomoteurs à l'origine de l'oscillopsie.
∂	Rééducation orthoptique en cours. Modification du traitement orthoptique par prismes intégrés aux verres correcteurs datant d'un mois au plus.
∂	Lésions cérébrales (en dehors de celles induites par la sclérose en plaques).
∂	Troubles des fonctions supérieures ou du comportement.
∂	Affection médicale non stabilisée.
∂	Grossesse
∂	Sujet sous tutelle.

b. Contrôles

Un groupe de 5 sujets sains appariés en âge (± 5 ans) a été recruté. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont décrits dans le tableau suivant.

Tableau 11 : Critères d'inclusion et de non inclusion des sujets contrôles pour l'étude oscillopsie : adaptation perceptive

Critères d'inclusion	
∂	Age compris entre 18 et 90 ans.
∂	Arrêt des médicaments modifiant les réponses oculomotrices depuis 1 mois au moins.
∂	Acuité visuelle binoculaire de loin non corrigée $\geq 1/10$.
∂	Compréhension possible des consignes expérimentales.
∂	Respect possible de la position assise prolongée.
∂	Accord du sujet.
Critères de non inclusion	
∂	Affection ophtalmologique, neurologique ou vestibulaire.
∂	Nystagmus congénital.
∂	Prise de médicaments modifiant les réponses oculomotrices.
∂	Affection médicale non stabilisée.
∂	Grossesse
∂	Sujet sous tutelle.

Tous les sujets ont donné leur consentement libre et éclairé après lecture de la notice d'information préalablement fournie. L'ensemble du protocole expérimental détaillé ci-dessous a été effectué au sein du service de neuro-ophtalmologie de l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer. Seule la stimulation optocinétique a été réalisée dans des cabinets de kinésithérapeutes vestibulaires équipés du matériel nécessaire à sa réalisation et formés à notre protocole.

Notre étude (essai clinique numéro d'identification est NCT00498199) a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est III (n ° 2008-024B), en accord avec le droit français (loi du 04 Mars 2002) et la Déclaration d'Helsinki.

2. Méthodes

a. Paramètres d'évaluation

i. Seuil de perception du mouvement

Un protocole de détection du mouvement à été élaboré au sein de l'unité U864 (programmé avec le logiciel Borland C++ ®).

Le but de la tâche expérimentale informatisée était de mesurer le seuil minimal de détection perceptive du mouvement. Il était demandé au sujet de répondre le plus rapidement possible dès détection d'un mouvement dans une direction préalablement spécifiée par l'expérimentateur.

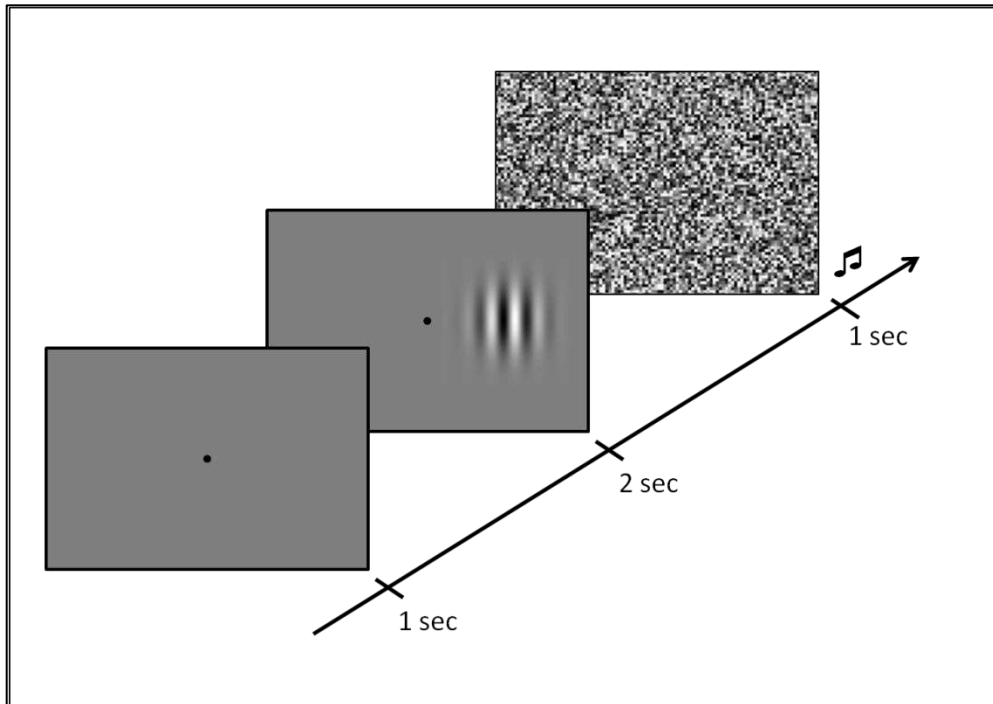
✧ Design expérimental :

Les sujets étaient installés face à l'écran de présentation à une distance de 57cm, la tête reposant sur une mentonnière, dans une pièce obscure. Afin de contrôler d'éventuels biais de perception lors de nystagmus dissociés sur les deux yeux, les différentes tâches n'ont concerné que l'œil droit (cache sur l'œil gauche). La durée de la tâche expérimentale variait entre une à deux heures selon les sujets.

Le design expérimental consistait en la présentation d'un point de fixation pendant 1 seconde suivi d'un stimulus visuel dynamique présenté pendant 2 secondes et enfin d'une image de type « bruit » composée de points blancs et noirs ordonnés aléatoirement, présentée pendant une durée d'une seconde (Figure 29). Un stimulus sonore était déclenché à la fin de la session et indiquait au sujet que le temps alloué pour répondre était terminé. Le sujet disposait de 3 secondes pour répondre dès présentation du stimulus visuel. La présentation finale de bruit visuel permettait de supprimer la persistance rétinienne consécutive à la présentation du stimulus visuel.

Pour des raisons techniques, les tests ont été réalisés sans la correction optique des sujets. Cependant, nous avons vérifié préalablement à la tâche, la capacité de chaque sujet à percevoir le grating.

Figure 29 : *Design expérimental mesurant le seuil minimal de perception du mouvement par stimulus de premier ordre.*



ii. Stimulus visuel :

La stimulation visuelle était un stimulus de mouvement en premier ordre (par variation de contraste) composé d'un grating (horizontal ou vertical) dynamique et d'un filtre de Gabor (filtre linéaire dont la réponse est une sinusoïde modulée par une fonction gaussienne) présenté sur un écran d'ordinateur. Le grating dynamique était de diamètre de 10° , de fréquence spatiale de 1 cycle/degré et de contraste de 50%. Le centre du stimulus se trouvait initialement à 10° à droite du point de fixation. Au sein de cette image, un déplacement du grating pouvait être induit dans une direction à une vitesse variable croissante ou décroissante. La luminance de l'écran était de $23,20 \text{ cd/m}^2$, composée d'un fond uniforme gris. Le sujet devait observer le stimulus visuel sans quitter des yeux le point de fixation, afin de stabiliser au mieux l'œil face à l'écran et éviter un mouvement de poursuite ou de réflexe optocinétique induits par le stimulus.

✧ Les différentes conditions de stimulation

~ La direction :

Le stimulus visuel dynamique pouvait présenter un mouvement horizontal ou vertical. Ainsi, la perception du mouvement a été évaluée selon quatre directions et dans l'ordre suivant: vers le haut, vers la gauche, vers le bas et vers la droite. L'ordre de présentation n'était pas contrebalancé du fait de l'échantillon restreint de sujets.

~ Condition écologique et condition d'asservissement :

Le système mis en place permettait de mesurer la détection au mouvement dans deux conditions.

La première condition dite écologique consistait à présenter l'image du grating à une position fixe sur l'écran, à 10° à droite du point de fixation. Dans cette condition, le glissement rétinien résultait à la fois du déplacement du grating au sein de l'image et de l'instabilité oculaire du sujet.

La deuxième condition dite d'asservissement consistait en une présentation du stimulus visuel synchronisée aux mouvements des yeux. Cette condition avait pour but de stabiliser l'image du stimulus sur la rétine et d'annuler le glissement rétinien lié à l'instabilité oculaire. Pour effectuer l'asservissement du stimulus à la position oculaire des sujets, un système d'oculométrie a été utilisé (EyeLink 1000®, SR Research Ltd., Mississauga, Ontario, Canada). Ce dispositif était composé d'une caméra infra-rouge centrée sur la pupille de l'œil droit enregistrant les mouvements oculaires (fréquence d'acquisition de 1000 Hz) des sujets. La caméra était montée sur une tour composée d'une mentonnière et d'un jeu de miroir permettant l'enregistrement des mouvements oculaires par reflet. Il était couplé à un système de présentation du stimulus (ViSaGe, Visual Stimulus Generator®, Cambridge Research Systems, Cambridge, UK) permettant l'affichage en temps réel du stimulus visuel synchronisé aux mouvements oculaires. Il existait cependant une latence estimée de l'ordre de 6 msec (équivalent à une frame) entre l'acquisition du déplacement oculaire et la présentation du stimulus. Cette latence était surtout imputée à la fréquence d'affichage du moniteur (160Hz).

La tâche expérimentale débutait par la condition écologique, puis la condition d'asservissement.

^ Méthode de calcul

Deux techniques psychophysiques ont été utilisées pour déterminer le seuil perceptif de détection du mouvement.

Dans un premier temps, la méthode des limites (aussi appelée méthode des différences justes perceptibles ou encore des changements minimaux) a permis de déterminer un premier seuil de perception du mouvement (Guilford & Dingman, 1954). Cette méthode repose sur la présentation ordonnée de niveaux discrets du stimulus par augmentation ou diminution de l'intensité du stimulus et sur la relation de dépendance entre la succession des essais et les réponses du sujet. Dans notre cas particulier, il s'agit d'une augmentation de la vitesse de déplacement du grating lors d'une série croissante ou d'une diminution de la vitesse dans les séries décroissantes. Le série se termine dès que le sujet détecte 3 stimulations visuelles successives (ou ne détecte plus dans le cas d'une réduction de vitesse). Une série croissante et une série décroissante ont été effectuées par tous les sujets. Pour chaque série, un seuil perceptif est moyenné à partir des valeurs⁴ de part et d'autre du seuil, puis un seuil moyen global est calculé à partir des deux seuils précédents. Cette technique, rapide mais peu précise, permettait d'établir une estimation approximative du seuil perceptif que nous avons ensuite utilisé pour la méthode de l'escalier psychophysique.

Dans un second temps, la méthode de l'escalier psychophysique (staircase) a été utilisée (Cornsweet, 1962; Guilford & Dingman, 1954). Elle se caractérise par la présentation ordonnée de niveaux discrets du stimulus et présente une relation de dépendance entre les réponses du sujet. Le principe de cette méthode est de présenter des stimulations oscillant autour du seuil perceptible (estimé approximativement par la précédente méthode) afin de définir précisément le seuil. Dans une série descendante, l'intensité du stimulus est diminuée lorsque le sujet perçoit le stimulus précédant et elle est augmentée lorsqu'il ne le perçoit plus. Lorsque le sujet a effectué douze inversions de réponse le test prend fin. La mesure du seuil s'effectue sur les 10 mesures d'inversion de réponse, la première et la dernière n'étant pas prises en compte.

iii. Autres évaluations

Nous avons également réalisé les tests suivants:

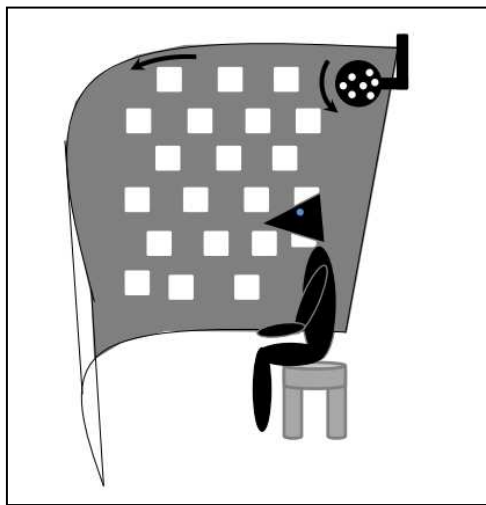
- Complétion des échelles NEI-VFQ 25 et 10-Item Supp précédemment décrites (Partie Expérimentale sur les troubles visuels chroniques)
- L'acuité visuelle binoculaire de près et de loin
- Enregistrement vidéo-oculographique du nystagmus (cf Partie Expérimentale sur les troubles visuels chroniques) : fréquence, amplitude, et vitesse

⁴ La moyenne se calcule à partir de deux valeurs consécutives pour lesquelles la stimulation a été perçue, puis non-perçue, ou inversement dans le cas d'une série décroissante.

b. Traitement par stimulation optocinétique

Le traitement par stimulation optocinétique a été proposé au groupe de patients. La tâche consistait à regarder un flux optique induisant une réponse oculaire optocinétique (nystagmus). Le traitement se caractérisait par une séance d'environ une demi-heure de stimulation optocinétique chaque semaine, pendant trois mois consécutifs (soit 12 séances). Le système optocinétique était constitué d'un écran en demi-sphère devant lequel le patient était placé et d'une boule optocinétique projetant à 360° les stimuli sur l'écran. Les stimuli visuels projetés étaient de forme carré se déplaçant à une vitesse de 30°/sec (Figure 30). La luminosité était adaptée lors de la première séance de manière à s'assurer que le patient percevoit distinctement les cibles.

Figure 30 : Schéma du dispositif de stimulation optocinétique.



Le sujet est assis face à un écran formant une demi-sphère sur lequel sont projetés, grâce à la boule optocinétique, les stimuli lumineux se déplaçant à 30°/sec.

La vitesse de défilement des cibles était toujours la même quelle que soit la séance. La direction du déplacement des stimuli était déterminée pour chaque sujet, de manière à correspondre à celle du nystagmus du patient (horizontale, verticale ou torsionnelle). Pour la direction choisie, la stimulation était prodiguée dans les deux sens. Les cycles de stimulation duraient 4 minutes, à raison de 2 minutes pour un sens donné. Pour les 4 premières séances (1er mois), le sujet effectuait une stimulation composée de quatre cycles (soit 16 minutes) entrecoupée d'une pause de 5 minutes. Puis, un cycle était ajouté au protocole d'adaptation à chacun des mois suivants, soient 5 cycles (20 mn) le 2^{ème} mois et 6 cycles (24 mn) le 3^{ème} mois.

Les sujets étaient assis sur une chaise ou leur fauteuil roulant sans appui de la tête, ni mentonnière, à une distance de 1,5 mètres à 2 mètres de l'écran. L'acuité visuelle des patients étaient rendue optimale par le port de leurs corrections optiques (lunettes, lentilles).

c. Organisation de l'expérimentation

Cette étude s'est organisée en deux visites :

Visite 1 :

Les patients et les sujets contrôles étaient convoqués une journée pour la réalisation des évaluations suivantes :

- mesure du seuil de perception du mouvement
 - en condition écologique (patients et contrôles)
 - en condition d'asservissement (patients)
- mesure de l'acuité visuelle binoculaire corrigée de près et de loin (patients)
- enregistrement vidéo-oculographique du nystagmus (patients)
- complétion des échelles NEI-VFQ 25 et 10-Item Supp (patients et contrôles)

Visite 2 :

A l'issue de la visite 1, les patients réalisaient le traitement par stimulation optocinétique à raison d'une séance par semaine pendant 3 mois. A l'issue du traitement, ils étaient convoqués une journée pour la réalisation des évaluations suivantes :

- mesure du seuil de perception du mouvement
 - en condition écologique
 - en condition d'asservissement
- mesure de l'acuité visuelle binoculaire corrigée de près et de loin
- enregistrement vidéo-oculographique du nystagmus
- complétion des échelles NEI-VFQ 25 et 10-Item Supp

3. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATISTICA 9 (Statsoft, Inc, 2009).

1) Evaluation de l'adaptation spontanée.

La comparaison de l'âge, du seuil (global, en haut et à droite) de perception du mouvement (en condition écologique ou asservie) et des scores aux échelles de handicap visuel, entre le groupe contrôle et le groupe patient, a été effectué par des tests t de Student. Une comparaison du seuil de perception du mouvement, entre la condition écologique et la condition asservie, a également été effectuée dans le groupe patient, par un test t de Student apparié.

2) Evaluation de l'adaptation induite par le traitement optocinétique.

La comparaison du seuil (global) de perception du mouvement (condition écologique et asservie), de l'acuité visuelle, des caractéristiques du nystagmus (fréquence, amplitude, vitesse) et des scores aux échelles de handicap visuel a été effectuée par des tests t de Student appariés, comparant les paramètres avant et après traitement dans le groupe patient.

Pour chaque patient, une comparaison des mesures du seuil (global) de perception du mouvement (condition écologique et asservie), avant et après traitement, a été effectuée par un test t de Student apparié.

Finalement, une corrélation entre la différence pré-post du seuil global de perception du mouvement (Delta seuil) et la différence pré-post du score NEI-VFQ 25 (Delta NEI) et 10-Item Supp (Delta 10-Item) a été réalisée.

1. Analyses descriptives des sujets

Les patients SEP ne différaient pas selon l'âge du groupe contrôle ($t(9)=-0,68$, $p=0,51$). L'âge moyen des patients et des contrôles étaient respectivement de 48 ans ([29-60], ET =11,9) et de 53 ans ([28-64], ET=13,6).

Dans le groupe SEP, les patients présentaient en majorité une forme de sclérose en plaques progressive (Tableau 12). Deux patients étaient sous traitement de fond (Méthotrexate® et Rebif 44®). Quatre patients avaient présenté une poussée inaugurale visuelle (une névrite optique pour 2 patients, une oscillopsie pour un patient et une baisse d'acuité visuelle pour un patient). En dehors du nystagmus pendulaire, le bilan neuro-ophtamologique des troubles visuels chroniques a mis en évidence une neuropathie optique bilatérale chez 3 patients, une ophtalmoplégie internucléaire bilatérale chez 4 patients, une ophtalmoplégie internucléaire gauche chez un patient, un nystagmus des regards excentrés chez 3 patients et une hypermétropie saccadique chez 2 patients (Annexe 2.7).

Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des sujets de l'étude oscillopsie : adaptation perceptive.

	Groupe Contrôle (N=5)	Groupe SEP (N=5)
Age	53 ans	48 ans
Genre	2F/3H	5 H
Forme de SEP	-	3PP – 1SP – 1RR
DSS (médiane)	0	3 [1-8,5]

Les enregistrements oculomoteurs ont permis de déterminer les directions, vitesses et amplitudes des nystagmus pendulaire présentés par les patients. Le tableau 13 présente l'amplitude et la vitesse moyenne du nystagmus dans sa direction prédominante pour l'œil droit et l'œil gauche, ainsi que la fréquence moyenne du nystagmus. Pour chaque patient, le traitement par stimulation optocinétique était prodigué dans la direction prédominante du nystagmus de l'œil droit.

Tableau 13 : Caractéristiques du nystagmus pendulaire décrit par les patients.

Patient	Nystagmus						Fréquence	Sens de la stimulation optocinétique
	Œil droit			Œil gauche			(c/sec)	
	Direction	Amplitude (deg)	Vitesse (deg/sec)	Direction	Amplitude (deg)	Vitesse (deg/sec)		
P1	HT	1,5	10	H	1,5	10	5	H
P2	H	1	8	H	1	6	4	H
P3	T	0,3	2	T	0,3	2	5	T
P4	H	0,25	3	T	0,5	5	5	H
P5	T	0,5	2,5	T	0,5	3	4	T

2. Adaptation spontanée au mouvement

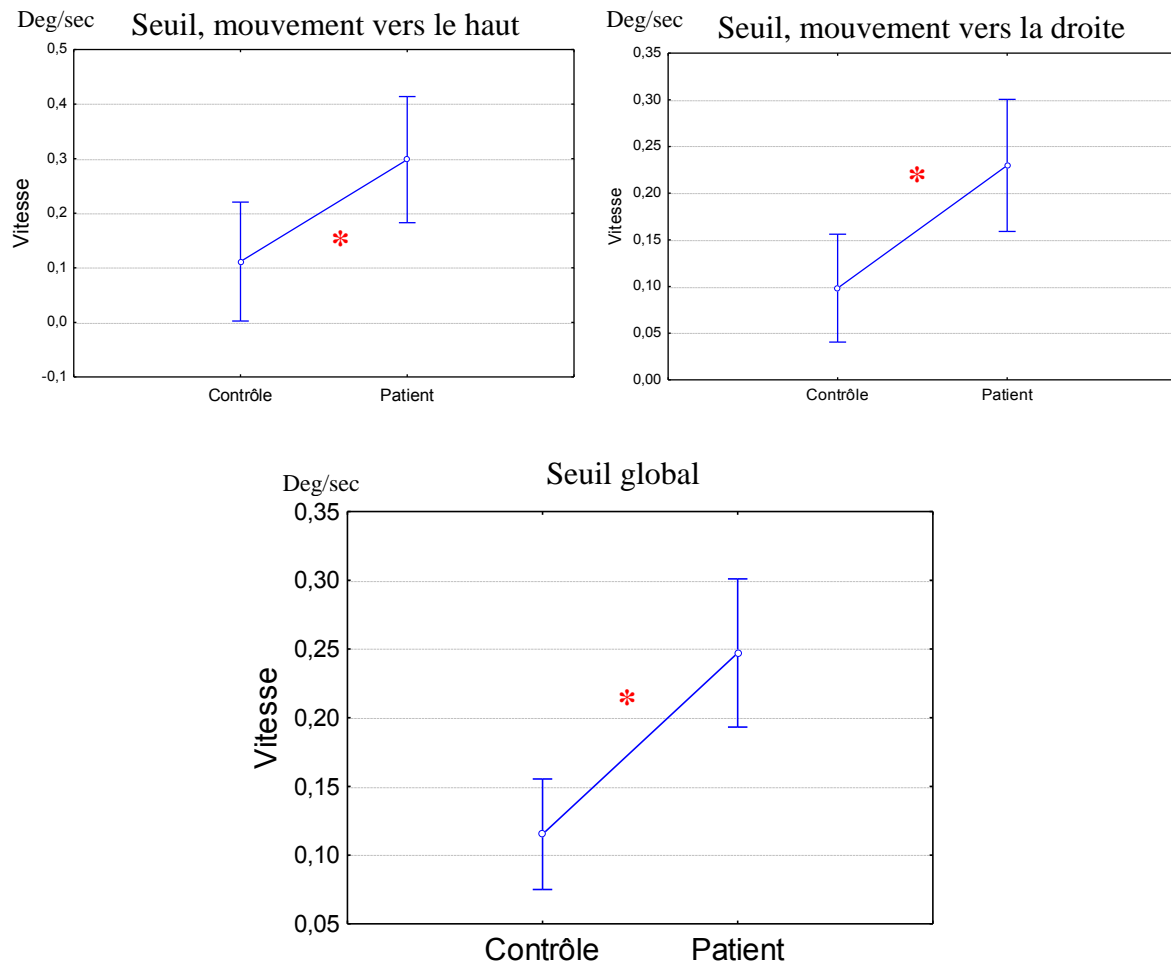
Dans cette partie les seuils de perception du mouvement ont été comparés entre le groupe de patients (avant traitement) et le groupe contrôle. Compte tenu de la longueur de l'expérience et de l'état de fatigue des patients, certaines directions de mouvement du grating n'ont pu être réalisées. Certains patients n'ont pu effectuer que 2 (vers le haut et vers la droite) des 4 directions possibles. Ainsi, les analyses ont été réalisées sur le seuil de perception dans ces deux directions ainsi que sur une valeur moyenne des quatre directions (appelé seuil global).

a. Comparaison du seuil perceptif en condition écologique :

Les patients présentaient un seuil global de perception du mouvement significativement plus élevé que les sujets contrôles ($t(54)=-3,93$, $p<10^{-3}$). Le seuil moyen de perception du mouvement était de $0,24^{\circ}/\text{sec}$ ($ET=0.18$) pour les patients contre $0,11^{\circ}/\text{sec}$ ($ET=0.05$) pour le groupe contrôle.

Cette différence significative est confirmée sur les directions vers le haut ($t(15)=-2,50$, $p<0.05$) et la droite ($t(13)=-3,10$, $p<0.01$) (voir Figure 31).

Figure 31 : Comparaison des seuils de perception entre le groupe contrôle et le groupe patient dans la condition écologique.



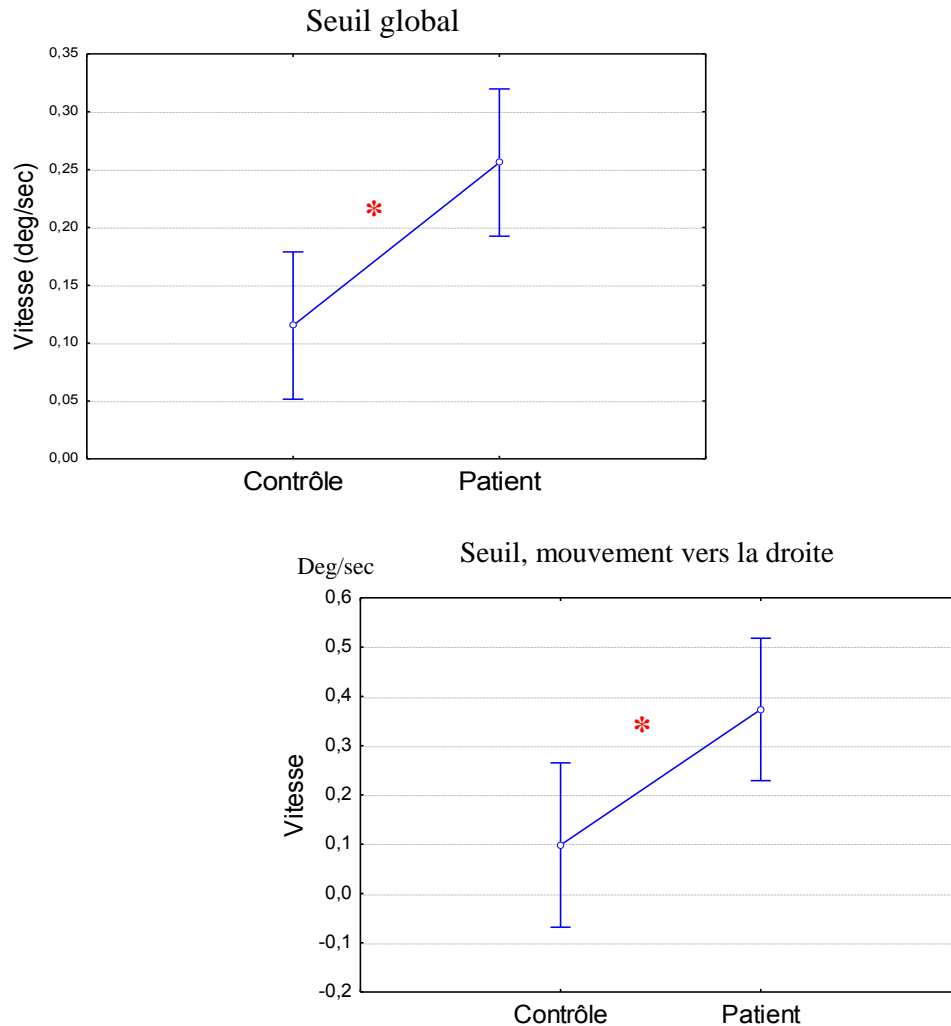
b. Comparaison du seuil perceptif en condition asservissement :

i. Comparaison entre les patients en condition asservissement et les sujets contrôles en condition écologique

Les patients atteints de sclérose en plaques présentaient un seuil global de perception du mouvement plus élevé (seuil moyen de 0,25°/sec (ET=0.03)) dans la condition asservissement par rapport aux sujets contrôles (seuil moyen de 0,11°/sec (ET=0.05)) dans la condition écologique ($t(70)=-3,12$, $p<10^{-2}$). Le seuil de détection au mouvement des patients est significativement plus élevé pour la direction vers le haut que celui du groupe contrôle

($t(19)=-2,61$, $p<0,05$; $0,09^\circ/\text{sec}$ vs $0,37^\circ/\text{sec}$). Il n'y avait pas de différence significative pour la direction vers la droite entre le groupe contrôle et le groupe patient ($t(19)=-1,73$, $p=0,09$).

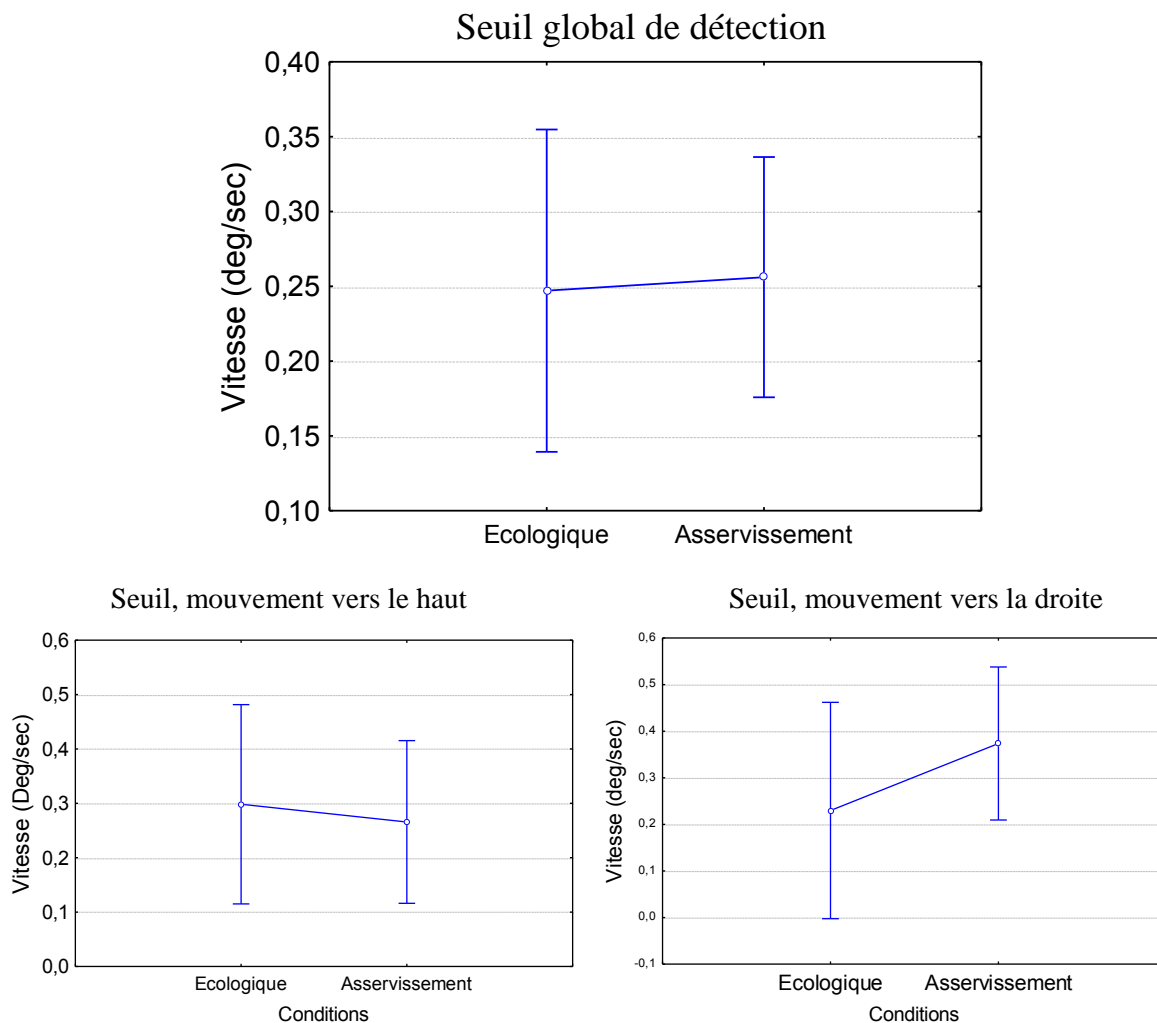
Figure 32 : Seuil (global et vers la droite) du groupe contrôle en condition écologique et des patients dans la condition asservissement.



ii. Comparaison entre les conditions écologique et asservissement pour les patients

Les patients ne présentent pas de différences significatives entre les conditions asservissement et écologique pour le seuil global de détection et les directions vers le haut et la droite (respectivement $t(54)=-0,13$, $p=0,89$ / $t(18)=0,18$, $p=0,77$ / $t(16)=-1,07$, $p=0,29$).

Figure 33: Seuil (global, vers le haut et la droite) des patients en fonction des conditions de présentation du stimulus.



c. Handicap visuel

Les patients présentant un nystagmus pendulaire source d'oscillopsie exprimaient une altération de leur qualité de vie en lien avec la vision. Leurs scores aux échelles de qualité de vie étaient significativement plus détériorés que le score du groupe contrôle. Ainsi, pour l'échelle NEI-VFQ 25, les patients avaient un score de handicap de 51,8% (ET=15,7) contre 95,5% (ET=4,1) pour les sujets contrôles ($p<0,01$). Pour l'échelle supplémentaire 10-Item

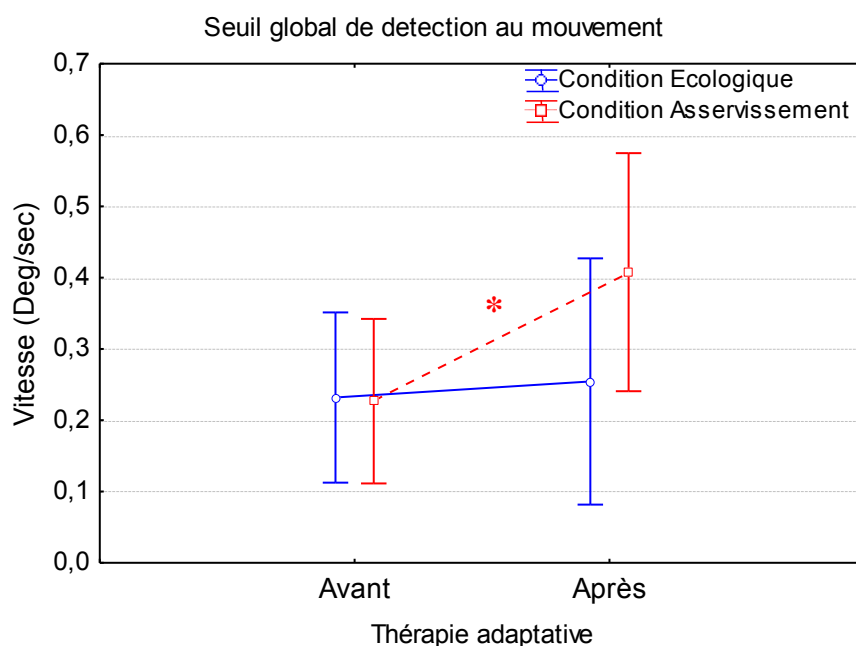
Supp, les scores des patients (41,5%, ET=11,26) étaient significativement plus altérés que les sujets contrôles (93,75% ; ET=2,5) ($p<0,01$).

3. Effet du traitement par stimulation optocinétique

a. Perception visuelle du mouvement

Les seuils globaux de perception du mouvement effectués avant et après le traitement par stimulation optocinétique, ont été comparés dans le groupe de patients. Les seuils de perception du mouvement n'apparaissent pas être différents dans la condition écologique ($0,23^\circ/\text{sec}$ vs $0,25^\circ/\text{sec}$, $t(14)=-0,59$, $p=0,56$). Dans la condition asservissement les patients présentent un seuil de perception du mouvement significativement plus élevé après le traitement ($0,22^\circ/\text{sec}$ vs $0,40^\circ/\text{sec}$, $t(15)=-2,45$, $p<0,05$) (Figure 34).

Figure 34 : Effet du traitement sur le seuil global de détection au mouvement pour l'ensemble des patients



Certains patients (P2, P4 et P5) présentent des seuils de perception du mouvement plus élevés après le traitement dans la condition asservissement (pour P2, P4 et P5) et dans la condition écologique (pour P4). Les seuils des patients dans les différentes conditions sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 14 : Effet du traitement par stimulation optocinétique sur le seuil global de détection au mouvement pour l'ensemble des patients et pour chaque sujet

Seuil global du groupe :		Avant adaptation	Après adaptation	<i>p</i>
Ecologique		0,23 (0,18)	0,25 (0,18)	NS
Asservissement		0,22 (0,24)	0,40 (0,36)	0,01
Seuil de chaque patient :				
P1	Ecologique	0,32 (0,00)	0,37 (0,10)	NS
	Asservissement	0,55 (0,42)	0,61 (0,45)	NS
P2	Ecologique	0,19 (0,29)	0,35 (0,08)	NS
	Asservissement	0,18 (0,14)	0,84 (0,51)	0,09
P3	Ecologique	0,14 (0,02)	0,09 (0,01)	NS
	Asservissement	0,06 (0,02)	0,09 (0,01)	NS
P4	Ecologique	0,08 (0,01)	0,14 (0,05)	0,09
	Asservissement	0,09 (0,04)	0,14 (0,07)	0,04
P5	Ecologique	0,43 (0,25)	0,57 (0,07)	NS
	Asservissement	0,54 (0,04)	0,69 (0,06)	0,04

La comparaison des moyennes de l'acuité visuelle de près et de loin, de la fréquence, de la vitesse et de l'amplitude du nystagmus pendulaire pour le groupe de patients, avant et après le traitement par stimulation optocinétique, ne sont pas significativement différentes (respectivement AVP : $t(5)=0,15, p=0,17$; AVL : $t(5)=-1,63, p=0,88$; F : $t(5)=-0,67, p=0,57$; V : $t(5)=-0,17, p=0,39$; A : $t(5)=0,37, p=0,64$).

b. Handicap visuel

Le score à l'échelle de qualité de vie NEI-VFQ 25 pour l'ensemble des sujets est de 51,8% avant le traitement contre 56,8% après. Le score à l'échelle 10-Item Supp pour l'ensemble des sujets est de 41,5% avant le traitement contre et de 48,33% après. Ces scores ne sont pas significativement différents (respectivement $t(5)=-0,82, p=0,45$ et $t(5)=-2,05, p=0,10$).

On peut, cependant, observer une variation individuelle après le traitement par stimulation optocinétique. Pour les patients P2 et P5, les scores NEI-VFQ 25 sont plus élevés après le traitement (handicap moins important) alors que les scores apparaissent plus faibles pour les autres patients. Pour l'échelle 10-Item Supp, tous les patients, sauf P1, présentent des scores plus élevés après le traitement par stimulation optocinétique. Selon Miskala et al. (Miskala et al., 2003) un changement de 4 points à l'échelle NEI-VFQ 25 est considéré comme un changement réel de la qualité de vie pour un individu. Ainsi, on peut conclure que les scores à l'échelle NEI-VFQ 25 des patients P2 et P5 sont améliorés après le traitement, les

scores des patients P4 et P1 ne sont pas différents et, enfin, que le patient P3 présente une baisse du score NEI-VFQ25 après le traitement.

Tableau 15 : Effet du traitement par stimulation optocinétique sur les scores aux échelles de cotation du handicap.

NEI-VFQ 25	Avant adaptation	Après adaptation	Différence pré-post
P1	40,2	38,5	-1,7
P2	52,5	79,2	26,7
P3	70,9	63,7	-7,2
P4	32,6	30,5	-2,1
P5	62,9	72,1	9,2
Ensemble du groupe	51,8(15,72)	56,8(21,27)	5

10-Item Supp	Avant adaptation	Après adaptation	
P1	32,5	32,5	0
P2	47,5	66,6	19,1
P3	40,0	42,5	2,5
P4	30	35	5
P5	57,5	65	7,5
Ensemble du groupe	41,5(11,26)	48,33(16,40)	6,83

Après le traitement par stimulation optocinétique, les patients P2 et P5 exprimaient spontanément un changement de leur capacité visuelle. Pour le patient P2, les modifications se ressentaient à la lecture (ne sautait plus de lignes), à la fixation d'objet en mouvement, notamment lire les panneaux signalétiques ou les plaques minéralogiques lorsqu'il se trouve en plein circulation routière. Le patient P5 exprime une amélioration à l'utilisation de l'ordinateur et une fatigue visuelle moins présente.

c. Corrélation Seuil de perception et Score de handicap :

Il existe une corrélation positive et significative entre le Delta NEI et le Delta seuil dans la condition asservissement ($R^2=0,70$, $p<10^{-4}$) et la condition écologique ($R^2=0,53$, $p<10^{-2}$) (Figure 35). Une corrélation positive a également été observée entre le Delta 10-Item et le Delta seuil dans la condition écologique ($R^2=0,38$, $p<10^{-1}$) et la condition asservissement ($R^2=0,70$, $p<10^{-4}$) (Figure 36). Ainsi, on observe un lien entre une augmentation du seuil global de perception après le traitement et une amélioration des scores de handicap.

Figure 35 : Corrélation entre l'effet du traitement sur le seuil de perception du mouvement et sur le score NEI-VFQ 25 pour les conditions asservissement et écologique.

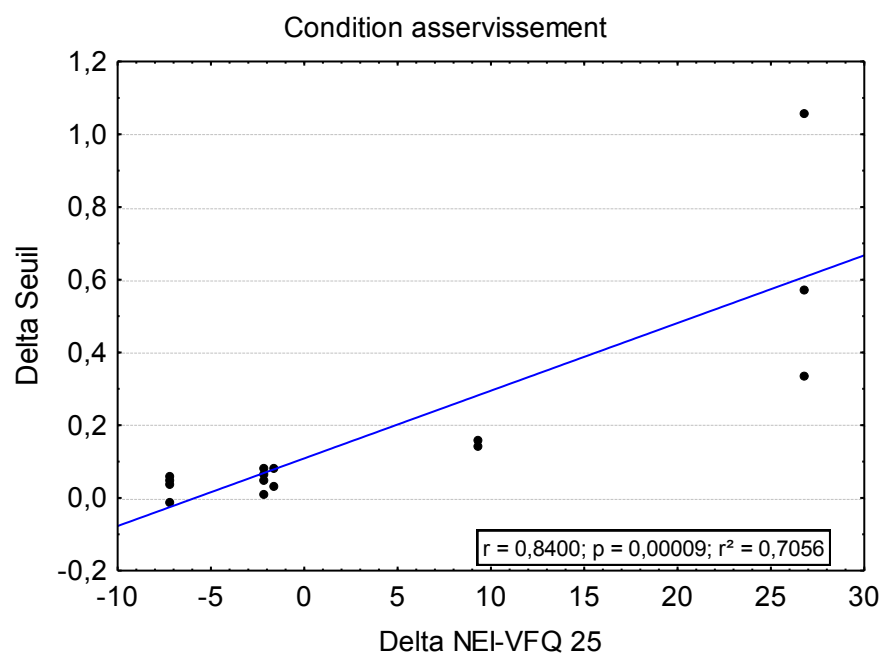
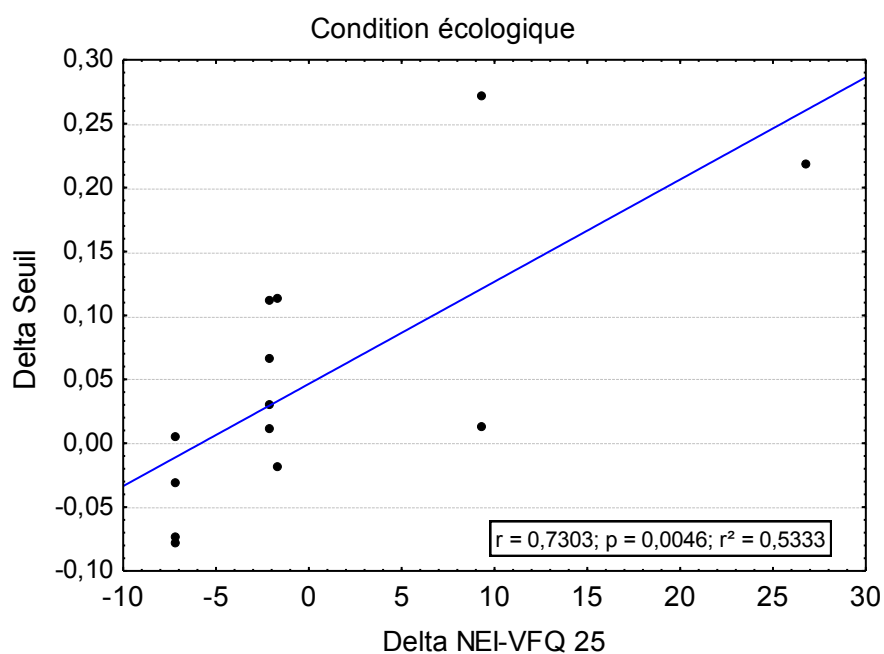
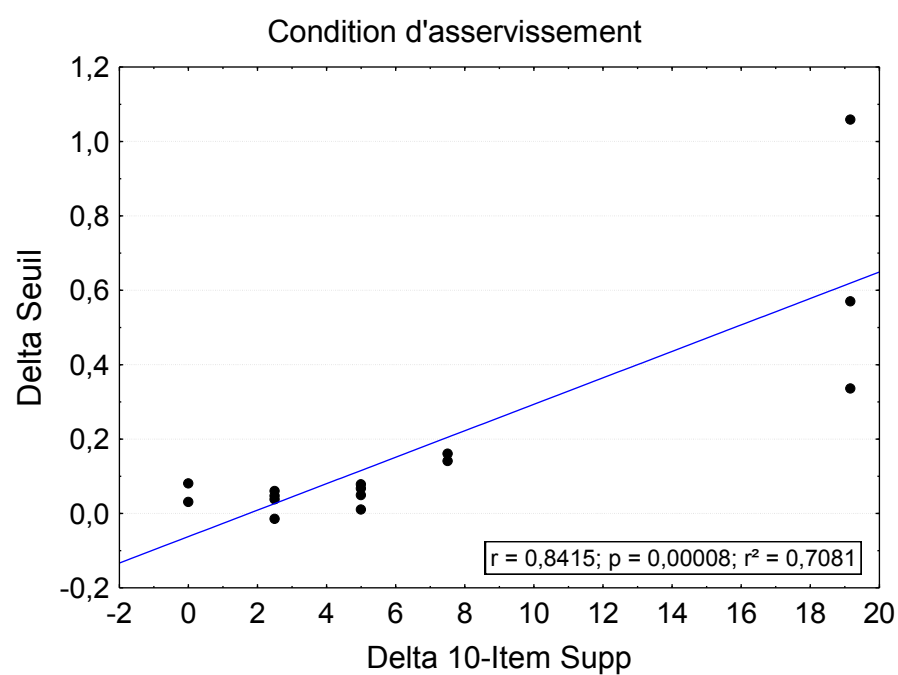
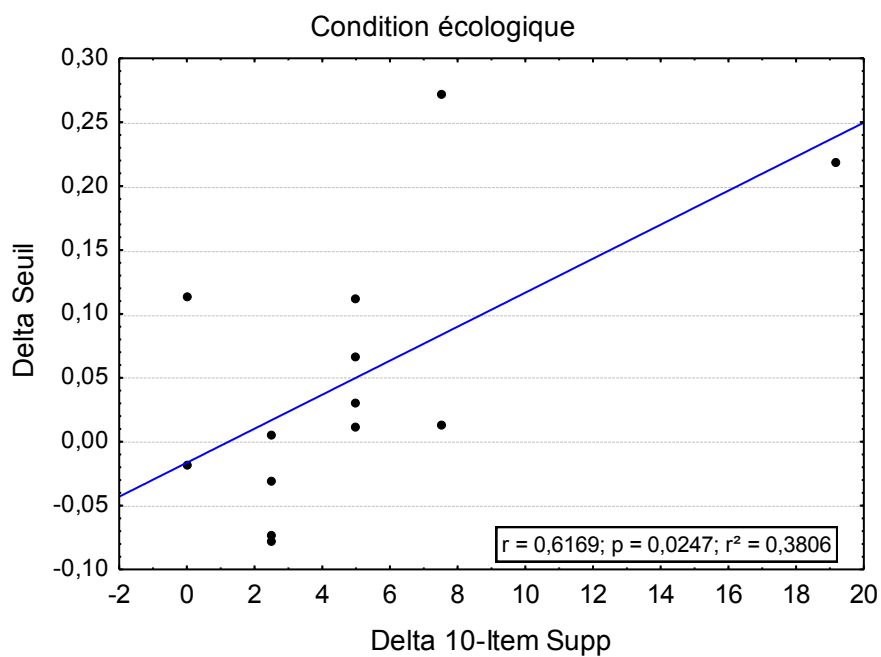


Figure 36 : Corrélation entre l'effet du traitement sur le seuil de perception du mouvement et sur le score 10-Item Supp pour les conditions asservissement et écologique.



DISCUSSION

TROUBLES VISUELS CHRONIQUES ET HANDICAP VISUEL DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

Cette étude visait à faire le point sur les troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques, connaître la prévalence de la plainte visuelle chronique, mais aussi, définir les déficits visuels, leurs origines physiopathologiques et leur retentissement en terme de handicap visuel.

D'une part, notre étude a confirmé la prévalence élevée de patients exprimant une plainte visuelle chronique. Le déficit de fonctions visuelles était souvent associé à des atteintes combinées des voies visuelles afférentes et des voies oculomotrices. D'autre part, l'altération des voies visuelles afférentes résultait principalement d'une neuropathie optique chronique (séquelle de névrites optiques principalement), le plus souvent bilatérale. Enfin, nous avons constaté que certaines manifestations oculomotrices parfois subtiles pouvaient être symptomatiques et sources de handicap autant que l'atteinte des voies visuelles afférentes.

Prévalence de la plainte visuelle chronique dans une population de sep:

Notre étude révèle qu'une proportion importante de patients se plaignait de troubles visuels chroniques. Dans notre cohorte de 304 patients atteints de SEP, 35% exprimaient une plainte visuelle chronique.

Nous avons pu montrer que notre cohorte était semblable aux populations de patients atteints de sclérose décrite dans la littérature en ce qui concerne les poussées neuro-ophtalmologiques inaugurales. En effet, une névrite optique pouvait être observée chez 26% des patients. Il a été rapporté que 14 à 35% des patients avec une sclérose en plaques présentaient une névrite optique comme première manifestation de leur maladie (Adams, Sutherland, & Fletcher, 1950; Sorensen, et al., 1999; Wikstrom, Poser, & Ritter, 1980). Il a été observé que 12,5% des patients testés présentaient des poussées oculomotrices. Ce pourcentage est proche de celui rapporté par Adams pour les diplopies, estimé à 13% (Adams, et al., 1950).

Dans le groupe de patients exprimant une plainte visuelle chronique, la prévalence de manifestations neuro-ophtalmologiques était plus élevée que dans le groupe sans plainte visuelle et ce pour les poussées inaugurales et au cours de la maladie. Ce résultat peut suggérer qu'une partie des troubles visuels chroniques résulterait de séquelles de poussées inflammatoires neuro-ophtalmologiques.

Notre cohorte est aussi comparable aux données de la littérature pour ce qui est du sex-ratio et des formes de sclérose en plaques. On a observé que 50% des patients présentaient la forme RR, 30% la forme SP et enfin 20% la forme PP, comparables aux données de larges études épidémiologiques (Confavreux, et al., 2000). Comme précédemment reporté (Noseworthy, et al., 2000), la prévalence de la forme PP est plus grande dans la population masculine (27%) que dans la population féminine (15%).

Nous avons, aussi, mis à un jour une particularité dans la distribution des formes de sclérose en plaques dans notre groupe se plaignant de troubles visuels chroniques. Ainsi, nous montrons que 44% des patients présentent une forme RR, 30% une forme PR et 26% une forme SP. La forte proportion de forme PP est en concordance avec la proportion importante d'hommes dans notre groupe de patients avec plainte visuelle chronique. De plus, il a aussi été montré que le pourcentage de patients ayant un score DSS \geq 4 était plus important dans ce groupe. Ces données suggèrent qu'une part des troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques résulterait d'une évolution progressive dégénérative du système nerveux central (Confavreux, et al., 2000) et plus spécifiquement d'une atteinte progressive des voies visuelles afférentes et/ou oculomotrices.

Manifestations neuro-ophtalmologiques, troubles visuels chroniques et handicap visuel

1. Atteinte des voies visuelles afférentes

Nos données soulignent que nos patients exprimant une plainte visuelle chronique présentent des signes d'atteinte chronique des nerfs optiques dans 64% des cas.

Ces signes d'atteintes chroniques peuvent résulter de séquelles de poussées inflammatoires de type névrite optique. La névrite optique est l'une des premières causes de trouble visuel. Elle peut être un signe inaugural ou apparaître au cours de la maladie. Elle se caractérise par une baisse brutale de l'acuité visuelle sur quelques jours à quelques semaines, avec une récupération quasi-totale, dans la plupart des cas, dans les semaines ou mois qui suivent. Cependant, il a été montré que des séquelles pouvaient subsister (de manière chronique) après une névrite optique altérant la sensibilité au contraste, la vision des couleurs, la vision stéréoscopique, le champ visuel, la réaction pupillaire et des potentiels évoqués visuels) (A. D. Beck, Newman, Grossniklaus, Galetta, & Kramer, 1994; Fleishman, Beck, Linares, & Klein, 1987).

Dans notre population, nous avons mis en évidence que certains patients présentaient des signes de neuropathies optiques chroniques sans pour autant avoir présenté de poussées identifiées de névrite optique auparavant. Ces données suggèrent que ces signes d'atteinte chronique du nerf optique pourrait alors résulter d'une neuropathie optique progressive (dégénérative ou inflammatoire ?) chronique en lien avec l'évolution progressive (et insidieuse ?) de la maladie. Les cas de neuropathies optiques progressives sont rarement mentionnées dans la littérature (Ashworth, 1987; Frisen & Hoyt, 1974; Kahana, Leibowitz, Fishback, & Alter, 1973; Read, et al., 1996). Mais il a été rapporté qu'elles pouvaient aussi être un signe inaugural de la maladie (Barton, et al., 1999; Read, et al., 1996). Cette notion ancienne n'est pas soulignée dans les récentes revues ou études cliniques, même si certains patients présentent à l'évidence une atteinte progressive du nerf optique. Des troubles visuels ont été rapportés chez des patients sans plainte visuelle rapportée (Ma, et al., 2002). La perte axonale des voies visuelles antérieures a été démontrée dans des études post-mortem chez des patients atteints de sclérose en plaques (Evangelou et al., 2001). Des études plus récentes, utilisant la mesure de l'épaisseur des couches de fibres nerveuses rétiniennes (Retinal Nerve Fiber Layer - RNFL) grâce à la tomographie à cohérence optique (Optical Coherence Tomography - OCT), pourraient remettre à jour cette notion de neuropathie optique progressive. En effet, de récentes données acquises par OCT-papillaire, montrent un amincissement de la couche RNFL chez les patients SEP, même pour les yeux sans antécédents de névrite optique. Cet amincissement de la couche RNLF semble être corrélé à l'atteinte des fonctions visuelles (champ visuel, acuité visuelle) et à l'atrophie cérébrale (Burkholder et al., 2009; Fisher, et al., 2006; E. Frohman et al., 2006; Reich, et al., 2009; Trip, et al., 2006; Wu, et al., 2007). Malheureusement, nous n'avons pas pu effectuer, lors de notre étude, de mesures par OCT.

Dans notre étude, trois patients avec une sclérose en plaques à forme RR présentaient des signes de neuropathie optique chronique sans névrite optique antérieure connue. Leur acuité était normale, mais le champ visuel et la sensibilité au contraste étaient altérés. Ces rares cas devraient inciter à enquêter systématiquement sur les fonctions visuelles dans les formes RR dès l'expression d'une plainte visuelle.

2. Atteinte des voies oculomotrices

Notre étude montre que 89,3% (67/75) des patients atteints de sclérose en plaques présentaient au moins un trouble oculomoteur chronique. La manifestation oculomotrice

chronique la plus fréquente dans ce groupe de 67 patients était l'ophtalmoplégie internucléaire (57.3%), puis le nystagmus des regards excentrés (44%), le nystagmus pendulaire (28%), l'hypermétrie saccadique (26.6%) et une altération des mouvements oculaire lents (24%).

La prévalence des troubles oculomoteurs chroniques dans la sclérose en plaques est rarement détaillée dans les études. Il est difficile de trouver des données sur la prévalence des troubles oculomoteurs dans la sclérose en plaques. Seules les études se basant sur l'évaluation clinique des mouvements oculaires ont rapporté des troubles oculomoteurs chez 32 à 76% des patients (Downey et al., 2002; Jozefowicz-Korczynska, et al., 2008; Muri & Meienberg, 1985). La plupart des études se contentent de souligner l'importance des enregistrements oculomoteurs dans le diagnostic des troubles oculomoteurs. Certaines équipes ont pourtant effectué un examen oculomoteur complet incluant un enregistrement des saccades, de la poursuite oculaire, du VOR et du nystagmus (Jozefowicz-Korczynska, et al., 2008; Meienberg, Muri, & Rabineau, 1986; Reulen, Sanders, & Hogenhuis, 1983). Même si ces études ne donnent pas en détail les valeurs des prévalences pour l'ensemble des troubles oculomoteurs chroniques, nous avons pu estimer, à partir de leurs données, qu'environ 78% à 80% des patients atteints de sclérose en plaques présentaient au moins un trouble oculomoteur (Jozefowicz-Korczynska, et al., 2008; Meienberg, et al., 1986; Reulen, et al., 1983).

La plupart des études se sont focalisées sur l'enregistrement des saccades et la détection de l'OIN ou l'hypermétrie saccadique (T. C. Frohman, et al., 2003; Jozefowicz-Korczynska, et al., 2008; Mastaglia, Black, & Collins, 1979; Meienberg, et al., 1986; Reulen, et al., 1983; Ventre, et al., 1991). La prévalence de l'OIN dans la sclérose en plaques a été estimée entre 33 et 55% (Jozefowicz-Korczynska, et al., 2008; Meienberg, et al., 1986; Reulen, et al., 1983; Ventre, et al., 1991). Celle-ci était bilatérale dans 70% des cas (Meienberg, et al., 1986; Reulen, et al., 1983; Ventre, et al., 1991). Dans notre série, les formes bilatérales étaient observées dans 53.4% des cas.

Le nystagmus des regards excentrés était rapporté chez 3 à 36% des patients (Downey, et al., 2002; Jozefowicz-Korczynska, et al., 2008; Muri & Meienberg, 1985; Reulen, et al., 1983), et la poursuite oculaire était altérée dans 60% à 78% des cas (Jozefowicz-Korczynska, et al., 2008; Mastaglia, et al., 1979; Reulen, et al., 1983). Au total, ces données sont difficilement comparables. En effet, les populations testées ne présentent pas de plainte visuelle chronique comme critère de sélection. En outre, les informations sur le pourcentage relatif des différentes formes de sclérose en plaques, la durée de la maladie et le contexte de l'examen clinique (suivi, poussée inflammatoire, et réadaptation) font le plus souvent défaut.

La forte prévalence de troubles oculomoteurs dans notre cohorte soulève la question des mécanismes sous-jacents. Dans notre série, 39% des patients avec une manifestation oculomotrice présentaient au moins une poussée oculomotrice. Ceci peut suggérer que les troubles oculomoteurs seraient consécutifs à des séquelles de poussées inflammatoires. Les seules données disponibles reportant l'évolution naturelle des manifestations oculomotrices dans la sclérose en plaques concernaient l'OIN (Bolanos, et al., 2004). Cette étude a montré que dans une population de patients atteints de sclérose en plaques, 38% des patients avec OIN avaient significativement récupéré trois mois après l'apparition de l'OIN.

Cependant, 61% des patients de notre étude présentaient un trouble oculomoteur sans antécédent connu de poussée oculomotrice. Les patients ayant un trouble oculomoteur chronique présentent principalement une forme de SEP-PP (56%) et un score DSS élevé (mediane=6). Nous avons aussi observé une fréquence élevée de nystagmus des regards excentrés, des hyperméttries saccadiques et d'une altération des mouvements oculaires lents. Ces mouvements oculaires anormaux sont imputables à une dysfonction du cervelet (Caroline Tilikete & Péliisson, 2008). Au total, nos résultats suggèrent qu'une part des troubles oculomoteurs peut aussi résulter d'une atteinte progressive dégénérative du système nerveux central.

Dans notre étude, 32% des patients (n=24) présentaient une manifestation oculomotrice pure, c'est-à-dire sans atteinte des voies visuelles afférentes. Ces patients (n=21) exprimaient une plainte visuelle chronique et présentaient un score à l'échelle de handicap plus détérioré que celui retrouvé dans d'autres séries de patients SEP préalablement publiées. Ces observations suggèrent que la plainte visuelle des patients peut être aussi liée à une atteinte oculomotrice. Les manifestations oculomotrices, à l'origine de la plainte, n'ont pas pu être déterminées par les analyses statistiques. Les patients composant ce groupe présentaient différents types de manifestations oculomotrices et celles-ci étaient souvent combinées chez un même patient. Cependant, dans le sous-groupe de patients, 4 d'entre eux présentaient une OIN isolée, 4 autres un nystagmus des regards excentrés et un patient présentait une hyperméttrie saccadique isolée. Ces observations suggèrent que la plainte visuelle chronique chez les patients atteints de sclérose en plaques peut être reliée à des troubles oculomoteurs qui sont souvent considérés comme non symptomatiques. Ces résultats soulignent la nécessité d'examiner les mouvements oculaires autant que les fonctions visuelles afférentes pour l'évaluation du handicap visuel.

3. Handicap visuel

L'échelle NEI-VFQ 25 a été validée dans diverses pathologies, notamment dans les groupes de patients présentant une névrite optique ou atteints de sclérose en plaques (Cole, et al., 2000; Noble, et al., 2006). Les 10-Item supplémentaires ont été spécialement développés pour les manifestations neuro-ophtalmologiques à l'origine de diplopie ou de mouvements oculaires anormaux (Raphael, et al., 2006). Le but de cette échelle est de rendre compte des symptômes oculomoteurs, et d'augmenter la précision du score du handicap visuel lorsqu'elle est moyennée avec l'échelle NEI-VFQ 25 (Raphael, et al., 2006).

Nous soulignons dans cette étude que les patients SEP se plaignant de troubles visuels chroniques présentaient un score de qualité de vie plus déficitaire que les scores rapportés dans la littérature pour des cohortes de patients SEP (Ma, et al., 2002; Mowry, et al., 2009). Plusieurs études ont mis en évidence que les scores à l'échelle NEI-VFQ25 des patients atteints de sclérose en plaques étaient plus détériorés que ceux de sujets sains (Balcer, et al., 2000; Ma, et al., 2002; Noble, et al., 2006; Raphael, et al., 2006).

La vision des couleurs n'apparaît pas avoir un impact sur la qualité de vie. En effet, dans notre étude, comme dans les études publiées, le sous-score en lien avec une vision des couleurs ne différait pas entre le groupe de patients atteints de sclérose en plaques et les groupes de sujets sains (Balcer, et al., 2000; Ma, et al., 2002; Noble, et al., 2006; Raphael, et al., 2006). Ceci est renforcé par le fait qu'il n'existe pas de corrélations entre les scores aux tests de vision des couleurs et le sous-score de la NEI-VFQ 25 spécifique à la vision des couleurs. La conduite automobile n'apparaît pas non plus être altérée par une atteinte visuelle, dans notre groupe de patients présentant des troubles visuels chroniques comparé au groupe de patients atteints de sclérose en plaques de référence.

La différence de score à l'item santé générale entre notre groupe et le groupe référence peut s'expliquer par un score de handicap fonctionnel DSS très élevé pour notre cohorte. Cependant, nous ne pouvons pas vérifier cette hypothèse, le score DSS n'ayant pas été communiqué pour le groupe référence.

Nos patients avec une atteinte purement oculomotrice montraient un score de qualité de vie plus détérioré que le groupe des patients atteints de sclérose en plaques de référence (Mowry, et al., 2009). Les troubles oculomoteurs sont généralement considérés comme peu symptomatiques et donc peu handicapants. Cependant, nous remarquons dans notre étude que les patients avec un trouble purement oculomoteur expriment une qualité de vie bien plus détériorée que le groupe de SEP de référence de l'étude de Mowry.

Ces données démontrent que les manifestations oculomotrices de la sclérose en plaques sont aussi une source de handicap et nécessitent d'être prises en compte.

Plaintes visuelles chroniques sans trouble visuel observé?

Une partie de notre cohorte de patients se plaignait de troubles visuels chroniques sans pour autant présenter de manifestations neuro-ophtalmologiques ou d'altération majeure des fonctions visuelles.

Il est intéressant de se questionner quant à l'origine de la plainte visuelle chronique : altération cognitive, trouble purement ophtalmologique (réfraction, rétine ?) ou encore plainte abusive?

En effet six des 81 patients ne présentaient aucun déficit visuel chronique. Les fonctions oculomotrices étaient préservées chez tous les patients et les fonctions visuelles n'étaient pas considérées comme pathologiquement altérées. La plainte visuelle a pu être expliquée pour un (P028) des six patients ; il s'agissait d'un trouble de la réfraction non corrigé. Une des plaintes visuelles chroniques apparaît abusive pour un des patients (P065). En effet, la plainte exprimée lors du premier questionnaire n'a pas été retrouvée lors de l'analyse du questionnaire NEI-VFQ 25, avec un score que l'on retrouve habituellement dans les populations sans trouble visuel. Pour les 4 autres patients, aucune cause évidente n'a pu être apportée. Cependant, plusieurs hypothèses peuvent être formulées. Il pourrait s'agir d'une surestimation d'un trouble visuel minime en raison de sa nature exclusive. On peut imaginer que des patients ne présentant qu'une légère altération du champ visuel sans autre symptôme puissent considérer ce trouble comme très handicap. Pour deux patients, cette hypothèse ne peut pas être validée en raison de leur score DSS supérieur ou égal à 4. On pourrait supposer qu'une altération fonctionnelle puisse entraîner chez certains patients une mauvaise estimation de leur handicap. Cependant, Gerbaud et al. en 2007 ont montré qu'une altération fonctionnelle importante était liée à une sous-estimation du handicap. En effet, plus le score DSS était élevé, plus les patients sous-estimaient leur handicap.

Au total, il est difficile d'appréhender les raisons de la plainte visuelle chronique pour certains patients, mais les résultats des échelles de qualité de vie pourraient supposer que le handicap visuel ressenti serait plus en lien avec la fatigue et un état psychologique faible qui limiteraient considérablement les activités de la vie quotidienne (Annexe 2.5) que résultant d'une atteinte des voies visuelles et oculomotrices.

Conclusion

Notre étude confirme la forte prévalence de patients se plaignant de troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques. Les troubles visuels chroniques sont fréquemment une combinaison d'atteintes des voies visuelles afférentes et des voies oculomotrices. L'atteinte de la voie visuelle afférente est due dans la plupart des cas à une neuropathie optique qui s'avère être principalement bilatérale et résultant de séquelles de névrites optiques ou d'une évolution chronique dégénérative. Nous avons aussi mis en évidence que certaines manifestations oculomotrices pouvaient être symptomatiques et source de handicap visuel, comparables aux atteintes des voies visuelles afférentes. Notre étude souligne l'importance du handicap visuel dans la sclérose en plaques et l'importance de mieux l'évaluer pour mieux la reconnaître.

NYSTAGMUS PENDULAIRE, OSCILLOPSIE ET ADAPTATION PERCEPTIVE

Nystagmus pendulaire : étiologies et mécanismes

1. Distinction entre nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin

Cette étude met en évidence que le nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques et du tremblement oculopalatin sont bien distincts, autant dans leurs mécanismes neurophysiologiques (Das, et al., 2000; Shaikh, et al., 2010) que dans leurs manifestations cliniques.

Nous démontrons ici que le nystagmus pendulaire acquis du tremblement oculopalatin est de basse fréquence (maximum 3 Hz) et de forte amplitude (jusqu'à 30 degrés). Le nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques est de haute fréquence (minimum 3 Hz) et de faible amplitude (maximum 3-4 deg). Ces données sont conformes aux données précédemment publiées, pour lesquelles le nystagmus pendulaire de la SEP était de 2-5 degrés d'amplitude (Gresty, et al., 1982; Lopez, et al., 1995a) et de 3,6 Hz de fréquence en moyenne (Averbuch-Heller, et al., 1997; Averbuch-Heller, Zivotofsky, Remler, et al., 1995), et de 2 à 10 ° d'amplitude (Kim, et al., 2007) et de 1 à 3 Hz (Kim, et al., 2007; Talks & Elston, 1997) chez les patients présentant un nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin.

Nous avons aussi noté que la vitesse des oscillations était plus élevée dans le nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin que dans le nystagmus pendulaire de la SEP.

Les deux nystagmus diffèrent aussi dans leur direction. Il apparaît que le nystagmus pendulaire de la SEP est plus souvent de direction horizontale et torsionnelle versus de direction verticale et torsionnelle dans le nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin. Ces données sont conformes à de préalables enregistrements oculaires en 3D de nystagmus pendulaires (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995; Das, et al., 2000; Talks & Elston, 1997).

Le nystagmus pendulaire acquis apparaît être asymétrique dans 30 à 50% des cas quelle que soit son étiologie (Deuschl, Toro, & Hallett, 1994) (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995; Gresty, et al., 1982; Kim, et al., 2007; Lopez, et al., 1996) (Averbuch-

Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995; Barton & Cox, 1993; Das, et al., 2000; Starck, et al., 2010). Cependant, nos données montrent que le nystagmus pendulaire est plus souvent asymétrique dans le tremblement oculopalatin que dans la SEP. Il est tout de même important de noter que l'association à une OIN chez les patients atteints de SEP pourrait avoir un impact sur la symétrie du nystagmus.

Nous montrons que l'oscillation du nystagmus du tremblement oculopalatin est plus apériodique (irrégulière) et de fréquence plus variable que celle observée dans la SEP (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995; Das, et al., 2000; Kim, et al., 2007; Shaikh, et al., 2010). Ces caractéristiques sont à prendre en compte pour l'établissement d'un diagnostic différentiel entre le nystagmus pendulaire de la SEP et du tremblement oculopalatin.

Au final, nos données arguent en faveur d'une différenciation des mécanismes sous-jacents à ces deux nystagmus pendulaires acquis comme précédemment décrits.

Le nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin implique le triangle de Guillain et Mollaret. Une lésion de ce circuit aurait pour conséquences une augmentation de la taille et de l'activité de l'olive inférieure. Des mécanismes adaptatifs se mettraient alors en place pour palier cette modification impliquant les noyaux cérébelleux profonds (Shaikh, et al., 2010) (Hong, et al., 2008). Ce modèle pourrait expliquer l'asymétrie observée et la fréquence basse du nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin (R. John Leigh & David S. Zee, 2006).

Dans le cas de la sclérose en plaques, les mécanismes proposés sont plus flous. Il pourrait s'agir d'un délai du feedback visuel consécutif à une démyélinisation des nerfs optiques (Barton & Cox, 1993). Une autre hypothèse oriente en faveur d'une atteinte de l'intégrateur neuronal ne pouvant plus garantir la stabilité oculaire.

Une autre différence entre nystagmus pendulaire de la SEP et du tremblement oculopalatin est l'acuité visuelle. Elle apparaît très détériorée dans les deux populations, cependant elle l'est significativement plus dans la population SEP.

La qualité de vie en lien avec la vision est plus dégradée chez les patients avec un tremblement oculopalatin. Or, les patients SEP ont souvent d'autres troubles visuels associés au nystagmus pendulaire. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients sont plus anosognosiques que les patients vasculaires souffrant d'un tremblement oculopalatin (en raison de l'atteinte cognitive) ou alors que le handicap visuel s'installe plus progressivement dans la SEP (l'atteinte visuelle augmente progressivement) rendant compte soit d'une

minimisation du handicap (« pas si grave »), soit d'une adaptation du sujet à son environnement.

L'étude ne portait pas sur le traitement de ces deux nystagmus. Cependant, sur la base de la littérature et des observations cliniques effectuées dans le service de neuro-ophtalmologie, deux traitements apparaissent être efficaces dans le nystagmus pendulaire de la SEP, mais pas dans le nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin ; la gabapentine et la mémantine. Certaines études (Hong, et al., 2008; Shaikh, et al., 2010) supposent que l'association d'une molécule agissant sur la modulation cérébelleuse (clonazepam, alprazolam, primidone, topiramate, mémantine) à un traitement réduisant le couplage électrotonique des neurones hypertrophiés de l'olive inférieure en bloquant leur connections (quinine, carbenoxolone, mefloquine) pourrait être efficace. Or, à ce jour, aucune étude combinant ces deux molécules dans le cas de nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin n'a encore été publiée.

Notre étude met en évidence que les caractéristiques cliniques du nystagmus pendulaire sont distinctes en fonction de l'étiologie. De plus, les conséquences fonctionnelles du nystagmus pendulaire du tremblement oculopalatin sont plus graves que dans le cas du nystagmus pendulaire de la SEP. Il est donc important que les futures études sur les nystagmus pendulaires acquis différencient ces deux étiologies, contrairement à ce qui a pu être publié jusqu'alors.

2. Mécanismes à l'origine du nystagmus pendulaire de la sclérose en plaques

Cette étude est une observation clinique de deux patientes présentant une oscillopsie associée à un nystagmus pendulaire atypique de part sa forme monoculaire.

Les caractéristiques du nystagmus pendulaire présenté par nos deux patientes sont comparables au nystagmus pendulaire observé habituellement dans la SEP. En effet, la fréquence de 4-5 Hz, la faible amplitude (Leigh, 1992) ou encore la présence d'une neuropathie optique (explicative possiblement du nystagmus pendulaire de la SEP) pour le cas 2 (Andersen, et al., 1997; Barton & Cox, 1993; Barton, et al., 1999; Larmande, et al., 1995; Strubel, et al., 1980) sont caractéristiques du nystagmus de la SEP. Le cas 1 ne présente aucune atteinte des nerfs optiques, mais cette particularité a déjà été décrite dans la littérature (Castaigne, et al., 1979; Das, et al., 2000).

Ces deux nystagmus pendulaires sont inhabituels par leur aspect monoculaire, mais aussi par le fait qu'ils n'apparaissent qu'en position excentrique du regard horizontal.

Le nystagmus monoculaire est rarement observé dans la sclérose en plaques, mais pas inexistant. L'ophtalmoplégie internucléaire rencontrée dans la sclérose en plaques est souvent associée à un nystagmus monoculaire de l'œil abducteur. Dans ce cas précis, le nystagmus est de forme à ressort et ne présente jamais d'oscillations pendulaires. Des cas de nystagmus monoculaires à oscillations pendulaires ont été rapportés dans la sclérose en plaques. Cependant, il s'agissait toujours de nystagmus apparaissant lors de la convergence (Barton, et al., 1999).

Le nystagmus pendulaire est souvent observé dans la sclérose en plaques. Plusieurs mécanismes neurophysiologiques ont été proposés.

D'une part, il pourrait être déclenché par un délai anormal dans les boucles de feedback qui contrôlent la stabilité oculaire. Ce délai pourrait résulter d'une démyélinisation des nerfs optiques (Barton & Cox, 1993). Cette hypothèse a été validée par des études montrant que l'œil associé à une neuropathie optique présentait une amplitude d'oscillation plus grande que l'œil sain (Barton & Cox, 1993; Barton, et al., 1999). Ceci pourrait expliquer l'aspect monoculaire dans notre cas n°2, mais ne permet pas comprendre l'apparition du nystagmus en position excentrée du regard. De plus, cette hypothèse a été remise en cause car elle ne permet pas d'expliquer la persistance du nystagmus dans l'obscurité. Une autre étude a

démontré qu'une modification de la latence n'avait pas d'effet sur le nystagmus pendulaire dans la sclérose en plaques (Averbuch-Heller, Zivotofsky, Das, et al., 1995).

Une deuxième hypothèse implique un rôle d'un délai anormal dans les boucles de feedback oculomotrices secondaires à une démyélinisation plus centrale. L'instabilité dans le feedback moteur pourrait impliquer l'intégrateur neuronal oculomoteur, comme suggéré par la suppression transitoire du nystagmus lors de saccades (Das, et al., 2000). Nos données ne nous permettent pas d'évaluer l'effet de saccades sur le nystagmus pendulaire. Cependant, la théorie d'un intégrateur neuronal instable pourrait conduire au déclenchement d'un nystagmus en position excentrique du regard. L'apparition d'un nystagmus lors de la convergence, telle que observée dans notre cas 2, soutient également la notion d'instabilité dans les boucles de feedback moteur impliquant le système convergence (Barton, et al., 1999).

Enfin, une parésie oculomotrice pourrait aussi participer à l'apparition du nystagmus pendulaire monoculaire lors du regard excentré. Chez notre patiente 1, on observe une atteinte du nerf VI droit et une atteinte du faisceau longitudinal médian gauche chez la patiente 2. Il est bien connu que la parésie motrice périphérique peut déclencher une adaptation centrale (R. John Leigh & David S. Zee, 2006). La parésie oculomotrice engendrerait des erreurs visuelles compensées par une augmentation de l'innervation de l'œil parétique via les boucles de feedback (Optican, Zee, & Chu, 1985). Chez nos 2 patientes, ces changements adaptatifs ont lieu dans le réseau neuronal affecté par la démyélinisation, et l'instabilité dans les boucles de feedback pourrait déclencher un nystagmus monoculaire en position excentrique du regard.

La première partie de notre étude avait pour objectif d'évaluer le seuil de perception du mouvement chez des patients présentant un nystagmus pendulaire acquis dans le cadre d'une sclérose en plaques, en comparaison avec des sujets contrôles. Notre étude a permis de démontrer une augmentation du seuil de perception du mouvement dans le groupe de patients en comparaison au groupe de contrôles. Ces résultats soulèvent la question de l'origine de cette augmentation du seuil, à savoir un déficit visuel lié au glissement rétinien versus un mécanisme acquis d'adaptation à l'oscillopsie.

La deuxième partie de notre étude avait pour objectif d'évaluer les capacités adaptatives du système visuel après un traitement par stimulation optocinétique. Notre étude a permis de mettre en évidence l'effet du traitement sur le seuil de détection du mouvement par augmentation de celui-ci. Ces résultats arguent en faveur d'un processus adaptatif rémanent dans le temps, se mettant en place lors d'une instabilité chronique ou répétitive de l'image sur la rétine.

1. Elévation du seuil de détection du mouvement : Adaptation spontanée ou déficit visuel ?

Notre étude a permis d'évaluer le seuil de perception du mouvement dans un groupe de sujets contrôles et un groupe de patients présentant un nystagmus pendulaire. Le seuil observé en condition écologique (absence d'asservissement au regard) dans le groupe de sujet sain est de 0.11 deg/sec, équivalent pour les directions horizontales ou verticales. Les seuils de détection des sujets contrôles, mesurés dans notre étude, apparaissent plus bas que ceux rapportés dans la littérature (Acheson, Cassidy, Grunfeld, Shallo-Hoffman, & Bronstein, 2001; Shallo-Hoffmann, Acheson, Bentley, & Bronstein, 2006; Shallo-Hoffmann & Bronstein, 2003). Cependant les seuils rapportés varient considérablement d'une étude à l'autre de 0,20 à 0,40 deg/sec. Cette variation du seuil paraît essentiellement liée aux différents designs expérimentaux. Dans notre cas, le seuil, de faible valeur, peut s'expliquer par le choix d'un grating de contraste élevé, contrairement aux études ajustant individuellement le contraste au seuil de détection physiologique (Shallo-Hoffmann & Bronstein, 2003). Le choix d'un contraste détectable par tous les sujets était motivé par la diversité des troubles visuels présentés incluant entre autres une altération de la sensibilité au contraste. Par ailleurs, dans notre étude, les seuils de détection des sujets ne présentent pas de variabilité inter-sujet ou intra-sujet très élevée. De plus, la validité de la méthodologie peut être appuyée par l'observation des mesures du patient P4. Ce patient présente un seuil de

détection au mouvement et une variabilité très bas, qui pourraient s'expliquer par son métier de fauconnier (recherche et poursuite visuelle de faucons en vol).

Le seuil de perception du mouvement en condition écologique mesuré dans le groupe de patients est de $0,24^{\circ}/\text{sec}$, équivalent pour les directions horizontales ou verticales. Ce seuil est significativement plus élevé en comparaison au groupe contrôle. Ce résultat pose la question de l'origine de cette augmentation du seuil. Une première hypothèse pourrait être un déficit visuel lié au glissement rétinien. En effet, l'instabilité oculaire, notamment dans le cas d'un nystagmus pendulaire acquis, se traduit par une baisse de l'acuité visuelle statique, du fait du mouvement de l'image de part et d'autre de la fovéa (voir pour revue (C. Tilikete & Vighetto, 2011)). On peut supposer que le nystagmus pendulaire contribue également à un déficit de détection du mouvement de même mécanisme. Dans le cas d'une instabilité oculaire, la perception du mouvement nécessite l'intégration de deux mouvements, celui de l'objet dans l'environnement et celui du glissement rétinien anormal. De précédentes études ont effectivement mis en évidence une augmentation du seuil de détection du mouvement dans le cadre de pathologies induisant un glissement rétinien (Acheson, et al., 2001). Par exemple, le seuil de détection du mouvement chez des patients présentant une aréflexie vestibulo-oculaire est significativement plus élevé que le seuil d'un groupe contrôle lors de la réalisation d'un mouvement de la tête (Morland, et al., 1998; Shallo-Hoffmann & Bronstein, 2003).

Cependant, dans le cadre de la précédente hypothèse, l'annulation du glissement rétinien permettant aux patients de recouvrer une capacité de détection du mouvement équivalente à celle des sujets contrôles, n'a pas été démontrée. Nous avons effectivement observé la persistance de l'augmentation du seuil de détection du mouvement ($0.25^{\circ}/\text{sec}$) chez les patients lorsque le glissement rétinien lié à l'instabilité oculaire est supprimé par asservissement de la stimulation visuelle au regard. De précédentes études ont également démontré une augmentation de ce seuil de détection, dans des conditions statiques où le glissement rétinien anormal n'était pas présent, comme dans le cas d'aréflexie vestibulo-oculaire (Shallo-Hoffmann & Bronstein, 2003), d'ophtalmoplégie globale (Acheson, et al., 2001), de paralysie d'abduction (Shallo-Hoffmann, et al., 2006) ou encore de paralysie du regard vers la bas (Heide, Fahle, Koenig, Dichgans, & Schroth, 1990). Nos résultats et ceux de la littérature précédemment décrits permettent d'éliminer l'hypothèse d'un déficit de perception lié au glissement rétinien et de suggérer un mécanisme d'adaptation à l'oscillopsie. Ce mécanisme d'adaptation se manifesterait par une moindre sensibilité au glissement des

images sur la rétine, ce dont témoignerait l'élévation du seuil de détection du mouvement en condition asservie.

2. Mécanisme adaptatif réduisant la perception du glissement rétinien

La deuxième partie de notre étude avait pour but d'évaluer l'effet d'un traitement par stimulation optocinétique sur le handicap visuel des patients et le seuil de détection du mouvement, dans le même groupe de patients. Nos résultats montrent que les patients présentaient un seuil de détection du mouvement plus élevé après le traitement ($0,40^{\circ}/\text{sec}$) en comparaison au seuil mesuré avant le traitement ($0,22^{\circ}/\text{sec}$) dans la condition asservie. Le traitement par stimulation optocinétique avait pour but d'induire une adaptation au glissement rétinien afin de réduire l'instabilité visuelle perçue par les patients, ce qui semble avoir été démontré. Cependant, la non modification du seuil de détection, en condition écologique, avant et après traitement, dans le groupe patient, pose la question de la validité des résultats en condition asservie. La modification observée pourrait correspondre à une variabilité des mesures intra-individuelles lorsque les évaluations sont réalisées à distance l'une de l'autre. Les résultats de notre étude sont effectivement limités du fait que nous n'ayons effectué qu'une seule évaluation du seuil avant le traitement.

Cependant, de manière intéressante, nous avons montré une corrélation positive entre l'augmentation du seuil de perception des patients et la réduction du handicap rapporté par les patients. En effet, quelle que soit la condition (asservissement ou écologique), plus la différence de seuil de perception était élevée, plus les scores des échelles de qualité de vie en lien avec la vision (NEI-VFQ25 et 10-Items Supp) étaient améliorés. De plus, nous observons une amélioration des scores des échelles de qualité de vie (NEI-VFQ 25 et 10-Item Supp) pour respectivement deux et trois patients. L'échelle 10-Item Supp, spécialement construite pour la sclérose en plaques, permet de cibler sur les troubles oculomoteurs peu pris en compte dans l'échelle NEI-VFQ 25 (Ma, et al., 2002), ce qui en fait une échelle plus adaptée dans cette étude. Nos résultats montrent donc une diminution du handicap après le traitement par stimulation optocinétique chez certains patients. Deux patients avaient, en effet, rapporté que leurs capacités visuelles s'étaient améliorées.

Ces résultats démontrent, d'une part, qu'il est possible d'induire une adaptation se caractérisant par une augmentation du seuil de détection du mouvement. Cette adaptation permettrait ainsi de réduire la perception du glissement rétinien et donc l'oscillopsie.

3. Quels mécanismes d'adaptation ?

Un des mécanismes d'adaptation à l'oscillopsie pourrait être le mécanisme de compensation permettant d'annuler la perception de mouvement lors d'un glissement rétinien associé à un mouvement oculaire physiologique. La théorie la plus courante suppose que cette compensation est rendue possible par comparaison centrale des signaux rétinien et de signaux extra-rétiniens témoignant du mouvement oculaire. Le signal extra-rétinien peut correspondre à la copie efférente de la commande oculomotrice ou d'un retour proprioceptif des muscles extra-oculaires. Ainsi, lors d'un mouvement physiologique comme une poursuite lente, si le signal de glissement rétinien est égal au signal extra-rétinien, le système visuel central procède à une annulation de la perception visuelle du glissement rétinien. Dans le cas d'un mouvement oculaire anormal comme le nystagmus, le système nerveux pourrait utiliser, au moins partiellement, un signal extra-rétinien de mouvement oculaire pour atténuer l'oscillopsie (en augmentant le seuil de détection du mouvement). Cependant, la présence ou non d'une copie efférente de commande oculomotrice dans le cadre d'un nystagmus pathologique n'est pas démontrée. En effet, un nystagmus pathologique n'étant pas initié sur commande volontaire ou automatique (il résulte de lésions de structures sous corticales assurant la stabilité oculaire, comme par exemple l'intégrateur neuronal, pour le nystagmus pendulaire) laisse supposer qu'il n'y a pas de copie efférente de la commande oculomotrice. L'intervention d'un signal extra-rétinien d'origine proprioceptif périphérique est également possible dans le cadre d'un nystagmus, et pourrait contribuer à l'adaptation par un mécanisme de compensation. D'ailleurs, l'observation d'une oscillopsie n'apparaissant que lors de l'asservissement de la stimulation visuelle à la position oculaire, chez des patients présentant un nystagmus congénital sans oscillopsie spontanée, suggère l'intervention d'un signal extra-rétinien couplé au glissement rétinien. Dans une condition écologique, le glissement rétinien associé au mouvement oculaire est supprimé par mécanisme de compensation. Par contre, dans une condition asservie, l'absence de glissement rétinien couplée au mouvement oculaire persistant est perçue comme un déplacement de l'environnement et donc une oscillopsie (Abadi, et al., 1999). On n'explique cependant pas la préservation de l'acuité visuelle pendant les phases les plus rapides du nystagmus congénital (Goldstein, et al., 1992). Cette hypothèse n'est pas non plus conciliable avec d'autres études démontrant une élévation du seuil de détection du mouvement indépendamment d'un mouvement oculaire (Shallo-Hoffmann & Bronstein, 2003).

Une autre hypothèse pourrait être que le glissement rétinien chronique et répété subi par ces patients induise une forme d'habituation se traduisant par une atténuation des réponses corticales perceptives au glissement rétinien. Dans ce cas, il ne s'agirait pas d'une adaptation sensori-motrice (comme dans l'hypothèse précédente) mais d'une adaptation strictement sensorielle. Cette hypothèse d'une adaptation sensorielle est concordante avec les résultats d'une étude d'IRM fonctionnelle chez des patients présentant un déficit vestibulaire unilatéral (Deutschländer et al., 2008). Dans cette étude, les patients montrent une diminution d'activation des aires visuelles et oculomotrices corticales (et notamment MT-MST) en comparaison à un groupe contrôle, lors d'une stimulation optocinétique. Ces résultats peuvent être interprétés comme une preuve indirecte de mécanismes d'adaptation à l'oscillopsie développés progressivement par les patients. Nous pouvons établir un parallèle entre l'augmentation du seuil de détection du mouvement observé chez nos patients et l'atténuation des réponses corticales au glissement rétinien (stimulation optocinétique) observée dans cette précédente étude. Cette atténuation ressemble aux phénomènes d'habituation tels que démontrés lors de la stimulation sensorielle prolongée et répétée (Purves & Coquery, 2005). La démonstration du siège et des mécanismes sous jacents à cette adaptation reste à établir.

Ainsi, le système visuel montre des capacités plastiques permettant l'adaptation au glissement rétinien par augmentation du seuil de détection du mouvement (ou glissement rétinien) en vue de diminuer, voire d'annuler complètement (nystagmus congénitaux) l'effet de l'instabilité visuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- Abadi, R. V., Whittle, J. P., & Worfolk, R. (1999). Oscillopsia and tolerance to retinal image movement in congenital nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(2), 339-345.
- Acheson, J. F., Cassidy, L., Grunfeld, E. A., Shallo-Hoffman, J. A., & Bronstein, A. M. (2001). Elevated visual motion detection thresholds in adults with acquired ophthalmoplegia. *Br J Ophthalmol*, 85(12), 1447-1449.
- Adams, D. K., Sutherland, J. M., & Fletcher, W. B. (1950). Early clinical manifestations of disseminated sclerosis. *Br Med J*, 2(4676), 431-436.
- Allison, R. S. (1931). Disseminated sclerosis in North Wales: an inquiry into its incidence, frequency, distribution and other aetiological factors. *Brain*, 53(4), 391-430.
- Allman, J. M., & Kaas, J. H. (1974). A crescent-shaped cortical visual area surrounding the middle temporal area (MT) in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Brain Res*, 81(2), 199-213.
- Amarenco G., B. B., Lagauchea D., Lapeyrea E. and Sheikh Ismael S. (2000). Construction et validation des échelles de qualité de vie. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 43, 6.
- Andersen, R. A., Snyder, L. H., Bradley, D. C., & Xing, J. (1997). Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci*, 20, 303-330.
- Aschoff, J. C., Conrad, B., & Kornhuber, H. H. (1974). Acquired pendular nystagmus with oscillopsia in multiple sclerosis: a sign of cerebellar nuclei disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37(5), 570-577.
- Ashworth, B. (1987). Chronic demyelinating optic neuritis: A reappraisal. *Neuro-Ophthalmology*, 7(2), 75-79.
- Averbuch-Heller, L., Tusa, R. J., Fuhry, L., Rottach, K. G., Ganser, G. L., Heide, W., et al. (1997). A double-blind controlled study of gabapentin and baclofen as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 41(6), 818-825.
- Averbuch-Heller, L., Zivotofsky, A. Z., Das, V. E., DiScenna, A. O., & Leigh, R. J. (1995). Investigations of the pathogenesis of acquired pendular nystagmus. *Brain*, 118 (Pt 2), 369-378.
- Averbuch-Heller, L., Zivotofsky, A. Z., Remler, B. F., Das, V. E., Dell'Osso, L. F., & Leigh, R. J. (1995). Convergent-divergent pendular nystagmus: possible role of the vergence system. *Neurology*, 45(3 Pt 1), 509-515.
- Balcer, L. J., Baier, M. L., Kunkle, A. M., Rudick, R. A., Weinstock-Guttman, B., Simonian, N., et al. (2000). Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: results from the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (VFQ-25). *Mult Scler*, 6(6), 382-385.
- Bandini, F., Castello, E., Mazzella, L., Mancardi, G. L., & Solaro, C. (2001). Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71(1), 107-110.
- Barnes, D., & McDonald, W. I. (1992). The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(10), 863-868.
- Barton, J. J., & Cox, T. A. (1993). Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: clinical observations and the role of optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56(3), 262-267.
- Barton, J. J., Cox, T. A., & Digre, K. B. (1999). Acquired convergence-evoked pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol*, 19(1), 34-38.

- Beck, A. D., Newman, N. J., Grossniklaus, H. E., Galetta, S. L., & Kramer, T. R. (1994). Optic nerve enlargement and chronic visual loss. *Surv Ophthalmol*, 38(6), 555-566.
- Beck, R. W., Gal, R. L., Bhatti, M. T., Brodsky, M. C., Buckley, E. G., Chrousos, G. A., et al. (2004). Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol*, 137(1), 77-83.
- Bedell, H. E., & Currie, D. C. (1993). Extraretinal signals for congenital nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34(7), 2325-2332.
- Blazeby, J. M., Alderson, D., Winstone, K., Steyn, R., Hammerlid, E., Arraras, J., et al. (1996). Development of an EORTC questionnaire module to be used in quality of life assessment for patients with oesophageal cancer. The EORTC Quality of Life Study Group. *Eur J Cancer*, 32A(11), 1912-1917.
- Bolanos, I., Lozano, D., & Cantu, C. (2004). Internuclear ophthalmoplegia: causes and long-term follow-up in 65 patients. *Acta Neurol Scand*, 110(3), 161-165.
- Bolger, C., Bojanic, S., Sheahan, N. F., Coakley, D., & Malone, J. F. (1999). Dominant frequency content of ocular microtremor from normal subjects. *Vision Res*, 39(11), 1911-1915.
- Bridgeman, B., & Palca, J. (1980). The role of microsaccades in high acuity observational tasks. *Vision Res*, 20(9), 813-817.
- Brodsky, M. C., Donahue, S. P., Vaphiades, M., & Brandt, T. (2006). Skew deviation revisited. *Surv Ophthalmol*, 51(2), 105-128.
- Burkholder, B. M., Osborne, B., Loguidice, M. J., Bisker, E., Frohman, T. C., Conger, A., et al. (2009). Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 66(11), 1366-1372.
- Castaigne, P., Chain, F., Pierrot-Deseilligny, C., & Larmande, P. (1979). [Monocular circumduction nystagmus (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)*, 135(1), 51-57.
- Chen, L., & Gordon, L. K. (2005). Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*, 16(5), 315-320.
- Chokroverty, S., & Barron, K. D. (1969). Palatal myoclonus and rhythmic ocular movements: a polygraphic study. *Neurology*, 19(10), 975-982.
- Christoff, A., & Guyton, D., L. (2006). The Lancaster Red-Green Test. *American Orthoptic Journal*, 56(1), 157-165.
- Clavelou, P., Auclair, C., Taithe, F., & Gerbaud, L. (2009a). [Quality of life in multiple sclerosis: theoretical and practical aspects]. *Rev Neurol (Paris)*, 165 Spec No 2, F115-124.
- Clavelou, P., Auclair, C., Taithe, F., & Gerbaud, L. (2009b). [Quality of life in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*, 165 Suppl 4, S123-128.
- Cole, S. R., Beck, R. W., Moke, P. S., Gal, R. L., & Long, D. T. (2000). The National Eye Institute Visual Function Questionnaire: experience of the ONTT. Optic Neuritis Treatment Trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(5), 1017-1021.
- Compston, A., & Coles, A. (2002). Multiple sclerosis. *Lancet*, 359(9313), 1221-1231.
- Compston, D. A., Kellar Wood, H., Robertson, N., Sawcer, S., & Wood, N. W. (1995). Genes and susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 161, 43-51.
- Confavreux, C. (1994). Establishment and use of multiple sclerosis registers--EDMUS. *Ann Neurol*, 36 Suppl, S136-139.
- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2006). Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg*, 108(3), 327-332.
- Confavreux, C., & Vukusic, S. (2008). The clinical epidemiology of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*, 18(4), 589-622, ix-x.
- Confavreux, C., Vukusic, S., & Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, 126(Pt 4), 770-782.

- Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343(20), 1430-1438.
- Cornsweet, T. N. (1962). The staircase-method in psychophysics. *Am J Psychol*, 75, 485-491.
- Cusick, M., SanGiovanni, J. P., Chew, E. Y., Csaky, K. G., Hall-Shimel, K., Reed, G. F., et al. (2005). Central visual function and the NEI-VFQ-25 near and distance activities subscale scores in people with type 1 and 2 diabetes. *Am J Ophthalmol*, 139(6), 1042-1050.
- Das, V. E., Oruganti, P., Kramer, P. D., & Leigh, R. J. (2000). Experimental tests of a neural-network model for ocular oscillations caused by disease of central myelin. *Exp Brain Res*, 133(2), 189-197.
- Dell'Osso, L., Averbuch-Heller, L., & Leigh, R. J. (1997). Oscillopsia suppression and foveation period variation in congenital, latent and acquired nystagmus. *neuroophthalmology*, 18, 163-183.
- Dell'Osso, L. F., van der Steen, J., Steinman, R. M., & Collewijn, H. (1992). Foveation dynamics in congenital nystagmus. II: Smooth pursuit. *Doc Ophthalmol*, 79(1), 25-49.
- Dereux, M. J. (1938). Myoclonies vélo-pharyngo-laryngées et oculaire chez un malade atteint de sclérose en plaques. *Rev Neurol*, 69(1), 135-138.
- Deuschl, G., Toro, C., & Hallett, M. (1994). Symptomatic and essential palatal tremor. 2. Differences of palatal movements. *Mov Disord*, 9(6), 676-678.
- Deuschl, G., Toro, C., Valls-Sole, J., Zeffiro, T., Zee, D. S., & Hallett, M. (1994). Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. *Brain*, 117 (Pt 4), 775-788.
- Deutschländer, A., Hüfner, K., Kalla, R., Stephan, T., Dera, T., Glasauer, S., et al. (2008). Unilateral vestibular failure suppresses cortical visual motion processing. *Brain*, 131(Pt 4), 1025-1034.
- Dick, M., Ullman, S., & Sagi, D. (1987). Parallel and serial processes in motion detection. *Science*, 237(4813), 400-402.
- Dieterich, M., Grunbauer, W. M., & Brandt, T. (1998). Direction-specific impairment of motion perception and spatial orientation in downbeat and upbeat nystagmus in humans. *Neurosci Lett*, 245(1), 29-32.
- Downey, D. L., Stahl, J. S., Bhidayasiri, R., Derwenskus, J., Adams, N. L., Ruff, R. L., et al. (2002). Saccadic and vestibular abnormalities in multiple sclerosis: sensitive clinical signs of brainstem and cerebellar involvement. *Ann N Y Acad Sci*, 956, 438-440.
- Dubner, R., & Zeki, S. M. (1971). Response properties and receptive fields of cells in an anatomically defined region of the superior temporal sulcus in the monkey. *Brain Res*, 35(2), 528-532.
- Dyment, D. A., Ebers, G. C., & Sadovnick, A. D. (2004). Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 3(2), 104-110.
- Elian, M., Nightingale, S., & Dean, G. (1990). Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53(10), 906-911.
- Euler, T., Detwiler, P. B., & Denk, W. (2002). Directionally selective calcium signals in dendrites of starburst amacrine cells. *Nature*, 418(6900), 845-852.
- Evangelou, N., Konz, D., Esiri, M. M., Smith, S., Palace, J., & Matthews, P. M. (2001). Size-selective neuronal changes in the anterior optic pathways suggest a differential susceptibility to injury in multiple sclerosis. *Brain*, 124(Pt 9), 1813-1820.
- Falissard, B. (2008). *Mesurer la subjectivité en santé: perspective méthodologique et statistique*: Masson.

- Feinsod, M., & Hoyt, W. F. (1975). Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis. How early VER components reflect axon loss and conduction defects in optic pathways. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 38(11), 1109-1114.
- Fender, P., Paita, M., Ganay, D., & Benech, J. M. (1997). [Prevalence of thirty long term disorders for French health insurance members in 1994]. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 45(6), 454-464.
- Ferguson, B., Matyszak, M. K., Esiri, M. M., & Perry, V. H. (1997). Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain*, 120 (Pt 3), 393-399.
- Fisher, J. B., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Galetta, S. L., Volpe, N. J., Nano-Schiavi, M. L., et al. (2006). Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*, 113(2), 324-332.
- Fisk, J. D., Pontefract, A., Ritvo, P. G., Archibald, C. J., & Murray, T. J. (1994). The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*, 21(1), 9-14.
- Fleishman, J. A., Beck, R. W., Linares, O. A., & Klein, J. W. (1987). Deficits in visual function after resolution of optic neuritis. *Ophthalmology*, 94(8), 1029-1035.
- Fleming, J. O., & Cook, T. D. (2006). Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. *Neurology*, 67(11), 2085-2086.
- Frisen, L., & Hoyt, W. F. (1974). Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints. *Arch Ophthalmol*, 92(2), 91-97.
- Frohman, E., Costello, F., Zivadinov, R., Stuve, O., Conger, A., Winslow, H., et al. (2006). Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 5(10), 853-863.
- Frohman, E. M., Frohman, T. C., O'Suilleabhain, P., Zhang, H., Hawker, K., Racke, M. K., et al. (2002). Quantitative oculographic characterisation of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis: the versional dysconjugacy index Z score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(1), 51-55.
- Frohman, E. M., Frohman, T. C., Zee, D. S., McColl, R., & Galetta, S. (2005). The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 4(2), 111-121.
- Frohman, T. C., Frohman, E. M., O'Suilleabhain, P., Salter, A., Dewey, R. B., Jr., Hogan, N., et al. (2003). Accuracy of clinical detection of INO in MS: corroboration with quantitative infrared oculography. *Neurology*, 61(6), 848-850.
- Fromont, A., Binquet, C., Clerc, L., & Moreau, T. (2009). [Epidemiology of multiple sclerosis: The special situation in France]. *Rev Neurol (Paris)*, 165(8-9), 671-675.
- Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E. A., Fournel, I., Bellisario, A., Adnet, J., et al. (2010). Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*, 133(Pt 7), 1889-1899.
- Geesaman, B. J., & Andersen, R. A. (1996). The analysis of complex motion patterns by form/cue invariant MSTd neurons. *J Neurosci*, 16(15), 4716-4732.
- Gerbaud, L., Deffond, D., Mulliez, A., Benausse, F., Vernay, D., & Clavelou, P. (2006). [Cognitive impairment and quality of life in multiple sclerosis patients]. *Rev Neurol (Paris)*, 162(10), 970-979.
- Giovannoni, G., & Ebers, G. (2007). Multiple sclerosis: the environment and causation. *Curr Opin Neurol*, 20(3), 261-268.
- Goldstein, H. P., Gottlob, I., & Fendick, M. G. (1992). Visual remapping in infantile nystagmus. *Vision Res*, 32(6), 1115-1124.
- Goodkin, D. E., Cookfair, D., Wende, K., Bourdette, D., Pullicino, P., Scherokman, B., et al. (1992). Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*, 42(4), 859-863.
- Gregory, S. G., Schmidt, S., Seth, P., Oksenberg, J. R., Hart, J., Prokop, A., et al. (2007). Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet*, 39(9), 1083-1091.

- Gresty, M. A., Ell, J. J., & Findley, L. J. (1982). Acquired pendular nystagmus: its characteristics, localising value and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45(5), 431-439.
- Grunfeld, E. A., Morland, A. B., Bronstein, A. M., & Gresty, M. A. (2000). Adaptation to oscillopsia: a psychophysical and questionnaire investigation. *Brain*, 123 (Pt 2), 277-290.
- Guilford, J. P., & Dingman, H. F. (1954). A validation study of ratio-judgment methods. *Am J Psychol*, 67(3), 395-410.
- Guillain, G., & Mollaret, P. (1931 -a). Deux cas de myoclonies synchrones et rythmées vélo-pharyngo-oculo-diaphragmatiques. Le problème anatomique et physio-pathologique de ce syndrome. . *Rev Neurol* 2(5), 545-566.
- Guillain, G., & Mollaret, P. (1931 -b). Deux cas de myoclonies synchrones et rythmées vélo-pharyngo-oculo-diaphragmatiques. Le problème anatomique et physio-pathologique de ce syndrome. . *Rev Neurol*, 2(5), 545-566.
- Haarmeier, T., Thier, P., Repnow, M., & Petersen, D. (1997). False perception of motion in a patient who cannot compensate for eye movements. *Nature*, 389(6653), 849-852.
- Haccoun, R. R. (1987). Une nouvelle technique de vérification de l'équivalence de mesures Psychologiques traduites. *Revue québécoise de psychologie*, 8(3), 30-39.
- Hafler, D. A., Compston, A., Sawcer, S., Lander, E. S., Daly, M. J., De Jager, P. L., et al. (2007). Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*, 357(9), 851-862.
- Hammond, S. R., English, D. R., & McLeod, J. G. (2000). The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain*, 123 (Pt 5), 968-974.
- Heide, W., Fahle, M., Koenig, E., Dichgans, J., & Schroth, G. (1990). Impairment of vertical motion detection and downgaze palsy due to rostral midbrain infarction. *J Neurol*, 237(7), 432-440.
- Hillert, J., Kall, T., Vrethem, M., Fredrikson, S., Ohlson, M., & Olerup, O. (1994). The HLA-Dw2 haplotype segregates closely with multiple sclerosis in multiplex families. *J Neuroimmunol*, 50(1), 95-100.
- Holladay, J. T. (1997). Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg*, 13(4), 388-391.
- Hong, S., Leigh, R. J., Zee, D. S., & Optican, L. M. (2008). Inferior olive hypertrophy and cerebellar learning are both needed to explain ocular oscillations in oculopalatal tremor. *Prog Brain Res*, 171, 219-226.
- Isaksson, A. K., Ahlstrom, G., & Gunnarsson, L. G. (2005). Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(1), 64-69.
- Jacobson, G., P., Newman, C., W., & Kartush, J., M. . (October 1997a). Handbook of Balance Function Testing (pp. 106): Singular Pub Group.
- Jacquin-Courtois, S., & Rode, G. (2008). [Clinical and functional evaluation of a person with a motor, cognitive or sensory handicap]. *Rev Prat*, 58(6), 659-671; quiz 686.
- Jozefowicz-Korczynska, M., Lukomski, M., & Pajor, A. (2008). Identification of internuclear ophthalmoplegia signs in multiple sclerosis patients. Saccade test analysis. *J Neurol*, 255(7), 1006-1011.
- Kahana, E., Leibowitz, U., Fishback, N., & Alter, M. (1973). Slowly progressive and acute visual impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 23(7), 729-733.
- Katz, B. (1995). The dyschromatopsia of optic neuritis: a descriptive analysis of data from the optic neuritis treatment trial. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 93, 685-708.
- Kaur, P., & Bennett, J. L. (2007). Optic neuritis and the neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*, 79, 633-663.

- Keltner, J. L., Johnson, C. A., Spurr, J. O., & Beck, R. W. (1994). Visual field profile of optic neuritis. One-year follow-up in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, 112(7), 946-953.
- Kim, J. S., Moon, S. Y., Choi, K. D., Kim, J. H., & Sharpe, J. A. (2007). Patterns of ocular oscillation in oculopalatal tremor: imaging correlations. *Neurology*, 68(14), 1128-1135.
- Kornek, B., & Lassmann, H. (2003). Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull*, 61(3), 321-326.
- Krebs, M. E., Puech, P., & Lemoine, J. (1932). Un cas de myoclonies oculo-vélo-palato-laryngées. *Rev Neurol*, 5, 955-963.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452.
- Kurtzke, J. F. (1993). Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev*, 6(4), 382-427.
- Kurtzke, J. F., Hyllested, K., Heltberg, A., & Olsen, A. (1993). Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 5. The occurrence of the fourth epidemic as validation of transmission. *Acta Neurol Scand*, 88(3), 161-173.
- Larmande, P., Cassarini, J. F., & Maillot, F. (1995). [Monocular circumduction nystagmus. Are the central oculomotor pathways partly monocular?]. *Rev Neurol (Paris)*, 151(5), 338-340.
- Leibowitz, H. (1955). Effect of reference lines on the discrimination of movement. *J Opt Soc Am*, 45(10), 829-830.
- Leibowitz, U., & Alter, M. (1968). Optic nerve involvement and diplopia as initial manifestations of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 44(1), 70-80.
- Leigh, R. J. (1992). Clinical features and pathogenesis of acquired forms of nystagmus. *Baillieres Clin Neurol*, 1(2), 393-416.
- Leigh, R. J., Das, V. E., & Seidman, S. H. (2002a). A neurobiological approach to acquired nystagmus. *Ann NY Acad Sci*, 956, 380-390.
- Leigh, R. J., Dell'Osso, L. F., Yaniglos, S. S., & Thurston, S. E. (1988). Oscillopsia, retinal image stabilization and congenital nystagmus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29(2), 279-282.
- Leigh, R. J., & Zee, D. S. (2006). *The neurology of eye movements* (4th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Levin, L. I., Munger, K. L., Rubertone, M. V., Peck, C. A., Lennette, E. T., Spiegelman, D., et al. (2003). Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA*, 289(12), 1533-1536.
- Lhermitte, F., Alperovitch, A., & Lyon-Caen, O. (1988). [Preliminary note concerning a survey on multiple sclerosis through French television (FR3)]. *Rev Neurol (Paris)*, 144(2), 135-136.
- Li, H., & Zhang, X. (2010). Oral cladribine and fingolimod for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 362(18), 1738-1739; author reply 1739-1740.
- Lopez, L. I., Bronstein, A. M., Gresty, M. A., Du Boulay, E. P., & Rudge, P. (1996). Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. *Brain*, 119 (Pt 2), 465-472.
- Lopez, L. I., Gresty, M. A., Bronstein, A. M., du Boulay, E. P., & Rudge, P. (1995a). Acquired pendular nystagmus: oculomotor and MRI findings. *Acta Otolaryngol Suppl*, 520 Pt 2, 285-287.
- Lublin, F. D., & Reingold, S. C. (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4), 907-911.

- Ma, S. L., Shea, J. A., Galetta, S. L., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Maguire, M. G., et al. (2002). Self-reported visual dysfunction in multiple sclerosis: new data from the VFQ-25 and development of an MS-specific vision questionnaire. *Am J Ophthalmol*, 133(5), 686-692.
- Mangione, C. M., Berry, S., Spritzer, K., Janz, N. K., Klein, R., Owsley, C., et al. (1998). Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol*, 116(2), 227-233.
- Mangione, C. M., Lee, P. P., Gutierrez, P. R., Spritzer, K., Berry, S., & Hays, R. D. (2001). Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*, 119(7), 1050-1058.
- Mangione, C. M., Lee, P. P., Pitts, J., Gutierrez, P., Berry, S., & Hays, R. D. (1998). Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). NEI-VFQ Field Test Investigators. *Arch Ophthalmol*, 116(11), 1496-1504.
- Manor, Y., Rinzel, J., Segev, I., & Yarom, Y. (1997). Low-amplitude oscillations in the inferior olive: a model based on electrical coupling of neurons with heterogeneous channel densities. *J Neurophysiol*, 77(5), 2736-2752.
- Marrie, R. A. (2004). Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*, 3(12), 709-718.
- Mastaglia, F. L., Black, J. L., & Collins, D. W. (1979). Quantitative studies of saccadic and pursuit eye movements in multiple sclerosis. *Brain*, 102(4), 817-834.
- Maunsell, J. H., & Van Essen, D. C. (1983). Functional properties of neurons in middle temporal visual area of the macaque monkey. I. Selectivity for stimulus direction, speed, and orientation. *J Neurophysiol*, 49(5), 1127-1147.
- McAlpine, D. (1955). The clinician and the problem of multiple sclerosis. *Lancet*, 268(6873), 1033-1038.
- McAlpine, D., & Compston, A. (2005). *McAlpine's multiple sclerosis*: Churchill Livingstone/Elsevier.
- McDonald, W. I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H. P., Lublin, F. D., et al. (2001). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50(1), 121-127.
- Meienberg, O., Muri, R., & Rabineau, P. A. (1986). Clinical and oculographic examinations of saccadic eye movements in the diagnosis of multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 43(5), 438-443.
- Mikami, A., Newsome, W. T., & Wurtz, R. H. (1986a). Motion selectivity in macaque visual cortex. I. Mechanisms of direction and speed selectivity in extrastriate area MT. *J Neurophysiol*, 55(6), 1308-1327.
- Miller, N. R., Walsh, F. B., & Hoyt, W. F. (2005). *Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology*: Lippincott Williams & Wilkins.
- Miskala, P. H., Hawkins, B. S., Mangione, C. M., Bass, E. B., Bressler, N. M., Dong, L. M., et al. (2003). Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to changes in visual acuity: findings in patients with subfoveal choroidal neovascularization--SST Report No. 1. *Arch Ophthalmol*, 121(4), 531-539.
- Modrego, P. J., & Pina, M. A. (2003). Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci*, 216(1), 89-93.
- Morland, A. B., Bronstein, A. M., Ruddock, K. H., & Wooding, D. S. (1998). Oscillopsia: visual function during motion in the absence of vestibulo-ocular reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(6), 828-835.

- Morrissey, S. P., Borruat, F. X., Miller, D. H., Moseley, I. F., Sweeney, M. G., Govan, G. G., et al. (1995). Bilateral simultaneous optic neuropathy in adults: clinical, imaging, serological, and genetic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 58(1), 70-74.
- Movshon, J. A., & Newsome, W. T. (1996). Visual response properties of striate cortical neurons projecting to area MT in macaque monkeys. *J Neurosci*, 16(23), 7733-7741.
- Mowry, E. M., Loguidice, M. J., Daniels, A. B., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Galetta, S. L., et al. (2009). Vision related quality of life in multiple sclerosis: correlation with new measures of low and high contrast letter acuity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80(7), 767-772.
- Muri, R. M., & Meienberg, O. (1985). The clinical spectrum of internuclear ophthalmoplegia in multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 42(9), 851-855.
- Nakada, T., & Kwee, I. L. (1986). Oculopalatal myoclonus. *Brain*, 109 (Pt 3), 431-441.
- Nashold, B. S., Slaughter, D. G., & Gills, J. P. (1969). Ocular reactions in man from deep cerebellar stimulation and lesions. *Arch Ophthalmol*, 81(4), 538-543.
- Neugebauer, A., Fricke, J., Kirsch, A., & Russmann, W. (2001). Modified transposition procedure of the vertical recti in sixth nerve palsy. *Am J Ophthalmol*, 131(3), 359-363.
- Niestroy, A., Rucker, J. C., & Leigh, R. J. (2007). Neuro-ophthalmologic aspects of multiple sclerosis: Using eye movements as a clinical and experimental tool. *Clin Ophthalmol*, 1(3), 267-272.
- Noble, J., Forooghian, F., Sproule, M., Westall, C., & O'Connor, P. (2006). Utility of the National Eye Institute VFQ-25 questionnaire in a heterogeneous group of multiple sclerosis patients. *Am J Ophthalmol*, 142(3), 464-468.
- Nordmann, J. P., Saraux, H., & Rouillet, E. (1987). Contrast sensitivity in multiple sclerosis. A study in 35 patients with and without optic neuritis. *Ophthalmologica*, 195(4), 199-204.
- Nordmann, J. P., Viala, M., Sullivan, K., Arnould, B., & Berdeaux, G. (2004). Psychometric Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire - 25 (NEI VFQ-25) French version: in a population of patients treated for ocular hypertension and glaucoma. *Pharmacoeconomics*, 22(3), 197-206.
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 343(13), 938-952.
- Olerup, O., & Hillert, J. (1991). HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens*, 38(1), 1-15.
- ONTT. (2008). Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*, 115(6), 1079-1082 e1075.
- Optican, L. M., Zee, D. S., & Chu, F. C. (1985). Adaptive response to ocular muscle weakness in human pursuit and saccadic eye movements. *J Neurophysiol*, 54(1), 110-122.
- Ormerod, I. E., & McDonald, W. I. (1984). Multiple sclerosis presenting with progressive visual failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47(9), 943-946.
- Orton, S. M., Herrera, B. M., Yee, I. M., Valdar, W., Ramagopalan, S. V., Sadovnick, A. D., et al. (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*, 5(11), 932-936.
- Owen, C. G., Rudnicka, A. R., Smeeth, L., Evans, J. R., Wormald, R. P., & Fletcher, A. E. (2006). Is the NEI-VFQ-25 a useful tool in identifying visual impairment in an elderly population? *BMC Ophthalmol*, 6, 24.
- Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2010). Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*, 133(Pt 7), 1869-1888.
- Pierrot-Deseilligny, C., & Tilikete, C. (2008). New insights into the upward vestibulo-oculomotor pathways in the human brainstem. *Prog Brain Res*, 171, 509-518.

- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., et al. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 58(6), 840-846.
- Poser, C. M., & Brinar, V. V. (2004). The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*, 106(3), 159-171.
- Poser, S., Stickel, B., Krtisch, U., Burckhardt, D., & Nordman, B. (1989). Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology*, 8(4), 207-213.
- Purves, D., & Coquery, J. M. (2005). *Neurosciences*: De Boeck.
- Ranalli, P. J., & Sharpe, J. A. (1988). Vertical vestibulo-ocular reflex, smooth pursuit and eye-head tracking dysfunction in internuclear ophthalmoplegia. *Brain*, 111 (Pt 6), 1299-1317.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Raphael, B. A., Galetta, K. M., Jacobs, D. A., Markowitz, C. E., Liu, G. T., Nano-Schiavi, M. L., et al. (2006). Validation and test characteristics of a 10-item neuro-ophthalmic supplement to the NEI-VFQ-25. *Am J Ophthalmol*, 142(6), 1026-1035.
- Read, S. J., Harrison, J. D., & Pender, M. P. (1996). Progressive visual loss: an unusual presentation of multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*, 3(3), 264-267.
- Reich, D. S., Smith, S. A., Gordon-Lipkin, E. M., Ozturk, A., Caffo, B. S., Balcer, L. J., et al. (2009). Damage to the optic radiation in multiple sclerosis is associated with retinal injury and visual disability. *Arch Neurol*, 66(8), 998-1006.
- Reipert, B. (2004). Multiple sclerosis: a short review of the disease and its differences between men and women. *The Journal of Men's Health & Gender*, 1(4), 334-340.
- Reulen, J. P., Sanders, E. A., & Hogenhuis, L. A. (1983). Eye movement disorders in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain*, 106 (Pt 1), 121-140.
- Reuter, F., Audoin, B., Rico, A., Malikova, I., Ranjeva, J. P., & Pelletier, J. (2009). [Cognitive impairment]. *Rev Neurol (Paris)*, 165 Suppl 4, S113-122.
- Revol, A., Vighetto, A., Confavreux, C., Trillet, M., & Aimard, G. (1990). [Oculo-palatal myoclonus and multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*, 146(8-9), 518-521.
- Rodman, H. R., Gross, C. G., & Albright, T. D. (1989). Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque. I. Effects of striate cortex removal. *J Neurosci*, 9(6), 2033-2050.
- Rondot, P., & Ben Hamida, M. (1968). [Myoclonus of the velum and skeletal myoclonus. Clinical and anatomical study]. *Rev Neurol (Paris)*, 119(1), 59-83.
- Rucker, J. C. (2008). An update on acquired nystagmus. *Semin Ophthalmol*, 23(2), 91-97.
- Safran, A. (2004). *Neuro-ophtalmologie*: Masson.
- Shaikh, A. G., Hong, S., Liao, K., Tian, J., Solomon, D., Zee, D. S., et al. (2010). Oculopalatal tremor explained by a model of inferior olivary hypertrophy and cerebellar plasticity. *Brain*, 133(Pt 3), 923-940.
- Shallo-Hoffmann, J., Acheson, J., Bentley, C., & Bronstein, A. M. (2006). The influence of adaptation on visual motion detection in chronic sixth nerve palsy after treatment with botulinum toxin. *Strabismus*, 14(3), 129-135.
- Shallo-Hoffmann, J., & Bronstein, A. M. (2003). Visual motion detection in patients with absent vestibular function. *Vision Res*, 43(14), 1589-1594.
- Shallo-Hoffmann, J., Wolsley, C. J., Acheson, J. F., & Bronstein, A. M. (1998). Reduced duration of a visual motion aftereffect in congenital nystagmus. *Doc Ophthalmol*, 95(3-4), 301-314.
- Shams, P. N., & Plant, G. T. (2009). Optic neuritis: a review. *Int MS J*, 16(3), 82-89.

- Shery, T., Proudlock, F. A., Sarvananthan, N., McLean, R. J., & Gottlob, I. (2006). The effects of gabapentin and memantine in acquired and congenital nystagmus: a retrospective study. *Br J Ophthalmol*, 90(7), 839-843.
- Silva, L. S., Ferraz Oliveira, L. N., Lopes Ferreira, P., & Moniz Pereira, L. (2005). Low vision quality of life assessment: Psychometric validation of Portuguese version of NEI-VFQ 25. [doi: DOI: 10.1016/j.ics.2005.04.021]. *International Congress Series*, 1282, 729-731.
- Sorensen, T. L., Frederiksen, J. L., Bronnum-Hansen, H., & Petersen, H. C. (1999). Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology*, 53(3), 473-478.
- Spaeth, G., Walt, J., & Keener, J. (2006). Evaluation of quality of life for patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 141(1 Suppl), S3-14.
- Stangel, M. (2004). Remyelinating and neuroprotective treatments in multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 13(4), 331-347.
- Starck, M., Albrecht, H., Pollmann, W., Dieterich, M., & Straube, A. (2010). Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. *J Neurol*, 257(3), 322-327.
- Starck, M., Albrecht, H., Pollmann, W., Straube, A., & Dieterich, M. (1997). Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. *J Neurol*, 244(1), 9-16.
- Steinberg, E. P., Tielsch, J. M., Schein, O. D., Javitt, J. C., Sharkey, P., Cassard, S. D., et al. (1994). The VF-14. An index of functional impairment in patients with cataract. *Arch Ophthalmol*, 112(5), 630-638.
- Straube, A. (2007). Therapeutic considerations for eye movement disorders In K. Publishers (Ed.), *Neuro-ophthalmology: neuronal control of eye movements*
- Developments in ophthalmology: Vol. 40*. Kager, Basel.
- Straube, A., Leigh, R. J., Bronstein, A., Heide, W., Riordan-Eva, P., Tijssen, C. C., et al. (2004). EFNS task force--therapy of nystagmus and oscillopsia. *Eur J Neurol*, 11(2), 83-89.
- Strubel, D., Eber, A. M., Monjour, A., Rohmer, F., & Collard, M. (1980). [Circumduction nystagmus. 4 cases (author's transl)]. *Rev Otoneuroophthalmol*, 52(5), 433-438.
- Submacular Surgery Trials Research Group. (2007). Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST Report Number 19. *Ophthalmic Epidemiol*, 14(4), 205-215.
- Talks, S. J., & Elston, J. S. (1997). Oculopalatal myoclonus: eye movement studies, MRI findings and the difficulty of treatment. *Eye (Lond)*, 11 (Pt 1), 19-24.
- Taylor, W. R., & Vaney, D. I. (2003). New directions in retinal research. *Trends Neurosci*, 26(7), 379-385.
- Thacker, E. L., Mirzaei, F., & Ascherio, A. (2006). Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol*, 59(3), 499-503.
- Thier, P., Haarmeier, T., Chakraborty, S., Lindner, A., & Tikhonov, A. (2001). Cortical substrates of perceptual stability during eye movements. *Neuroimage*, 14(1 Pt 2), S33-39.
- Thurtell, M. J., Joshi, A. C., Leone, A. C., Tomsak, R. L., Kosmorsky, G. S., Stahl, J. S., et al. (2010). Crossover trial of gabapentin and memantine as treatment for acquired nystagmus. *Ann Neurol*, 67(5), 676-680.
- Tilikete, C., Hannoun, S., Nighoghossian, N., & Sappey-Marini, D. (2008). Oculopalatal tremor and severe late-onset cerebellar ataxia. *Neurology*, 71(4), 301.
- Tilikete, C., & Pélisson, D. (2008). Ocular motor syndromes of the brainstem and cerebellum. *Current Opinion in Neurology*, 21(1), 22-28 10.1097/WCO.1090b1013e3282f4097d.

- Tilikete, C., & Vighetto, A. (2011). Oscillopsia: causes and management. *Curr Opin Neurol*, 24(1), 38-43.
- Trapp, B. D., Peterson, J., Ransohoff, R. M., Rudick, R., Mork, S., & Bo, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 338(5), 278-285.
- Trip, S. A., Schlottmann, P. G., Jones, S. J., Li, W. Y., Garway-Heath, D. F., Thompson, A. J., et al. (2006). Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage*, 31(1), 286-293.
- Ventre, J., Vighetto, A., Bailly, G., & Prablanc, C. (1991). Saccade metrics in multiple sclerosis: versional velocity disconjugacy as the best clue? *J Neurol Sci*, 102(2), 144-149.
- Vernay, D., Gerbaud, L., Biolay, S., Coste, J., Debourse, J., Aufauvre, D., et al. (2000). [Quality of life and multiple sclerosis: validation of the french version of the self-questionnaire (SEP-59)]. *Rev Neurol (Paris)*, 156(3), 247-263.
- Vingrys, A. J., & King-Smith, P. E. (1988). A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29(1), 50-63.
- Vukusic, S., & Confavreux, C. (2003). Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 206(2), 135-137.
- Vukusic, S., Van Bockstael, V., Gosselin, S., & Confavreux, C. (2007). Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(7), 707-709.
- Ware, J. E., Jr. (1978). Effects of acquiescent response set on patient satisfaction ratings. *Med Care*, 16(4), 327-336.
- Warner, J., & Lessell, S. (1994). Neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Clin Neurosci*, 2(3-4), 180-188.
- Weinshenker, B. G., Bass, B., Rice, G. P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., et al. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*, 112 (Pt 6), 1419-1428.
- Wikstrom, J., Poser, S., & Ritter, G. (1980). Optic neuritis as an initial symptom in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 61(3), 178-185.
- Wist, E. R., Brandt, T., & Krafczyk, S. (1983). Oscillopsia and retinal slip. Evidence supporting a clinical test. *Brain*, 106 (Pt 1), 153-168.
- Wu, G. F., Schwartz, E. D., Lei, T., Souza, A., Mishra, S., Jacobs, D. A., et al. (2007). Relation of vision to global and regional brain MRI in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(23), 2128-2135.
- Yagura, H., Miyai, I., Hatakenaka, M., & Yanagihara, T. (2007). Inferior olivary hypertrophy is associated with a lower functional state after pontine hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 24(4), 369-374.
- Yeo, T. W., De Jager, P. L., Gregory, S. G., Barcellos, L. F., Walton, A., Goris, A., et al. (2007). A second major histocompatibility complex susceptibility locus for multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 61(3), 228-236.
- Yokota, T., & Tsukagoshi, H. (1991). Olivary hypertrophy precedes the appearance of palatal myoclonus. *J Neurol*, 238(7), 408.
- Zhou, W., & King, W. M. (1998). Premotor commands encode monocular eye movements. *Nature*, 393(6686), 692-695.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Critères diagnostiques révisés de la sclérose en plaques selon McDonald.....	27
Tableau 2 : Etiologies du nystagmus pendulaire.	53
Tableau 3 : Critères d'inclusion et de non inclusion à l'étude portant sur les troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques.	86
Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population SEP étudiée.	99
Tableau 5 : Caractéristiques des saccades à 30° et 15°.	102
Tableau 6 : Amplitude et vitesse moyenne du nystagmus pendulaire dans trois directions..	103
Tableau 7 : Scores aux échelles de qualité de vie spécifiques à la vision du groupe GVC. ..	106
Tableau 8 : Scores aux échelles de qualité de vie spécifiques à la vision du groupe avec troubles oculomoteurs.	106
Tableau 9 : Critères d'inclusion des patients pour l'étude oscillopsie : adaptation perceptive	135
Tableau 10 : Critères de non inclusion des patients pour l'étude oscillopsie : adaptation perceptive	136
Tableau 11 : Critères d'inclusion et de non inclusion des sujets contrôles pour l'étude oscillopsie : adaptation perceptive	136
Tableau 12 : Caractéristiques cliniques des sujets de l'étude oscillopsie : adaptation perceptive.	144
Tableau 13 : Caractéristiques du nystagmus pendulaire décrit par les patients.	145
Tableau 14 : Effet du traitement par stimulation optocinétique sur le seuil global de détection au mouvement pour l'ensemble des patients et pour chaque sujet	150
Tableau 15 : Effet du traitement par stimulation optocinétique sur les scores aux échelles de cotation du handicap.	151

Liste des figures :

Figure 1 : Cartes des départements français de forte et faible incidence et prévalence.....	17
Figure 2 : Schéma récapitulatif de l'évolution des différentes formes de SEP.	23
Figure 3: Sites des lésions du SNC dans la sclérose en plaques.....	25
Figure 4 : Vue du tronc cérébral dorsal expliquant les voies oculomotrices impliquées dans l'ophtalmoplégie internucléaire.	35
Figure 5 : Schéma des différentes formes de nystagmus dans la sclérose en plaques.	37
Figure 6 : Les différents types de mouvements oculaires anormaux par intrusions saccadiques.	39
Figure 7 : Schéma représentant les voies du réflexe vestibulo-oculaire vertical, impliqué dans la survenue d'une skew déviation.....	40
Figure 8 : Classifications du handicap selon l'OMS (CIH-1 et CIH-2).....	43
Figure 9 : Schéma d'une coupe du tronc cérébral.	55
Figure 10 : Schéma représentant le réseau neuronal de l'intégrateur oculomoteur	57
Figure 11 : Schéma représentant les mécanismes du nystagmus pendulaire selon	57
Figure 12 : Schéma du triangle de Guillain-Mollaret.....	60
Figure 13 : Hypersignal visible en IRM T2 de l'olive inférieure.	61
Figure 14 : Représentation schématique du triangle de Guillain-Mollaret.	62
Figure 15 : Représentation schématique des mécanismes physiologiques du triangle de Guillain-Mollaret.	63
Figure 16 : Illusion de mouvement de rotation et d'ondulation à partir d'images statiques...	66
Figure 17 : Répartition des cônes et bâtonnets au sein de la rétine.....	67
Figure 18 : Coupe schématique d'une rétine humaine.....	67
Figure 19 : Activité des champs récepteurs centre ON.....	68
Figure 20 : Architecture neuronale de la sélectivité de direction.	68
Figure 21 : Voies visuelles de la rétine aux aires corticales.....	69
Figure 22 : Schéma de l'expérience de Hubel et Wiesel chez le chat ayant permis de mettre en évidence la spécificité spatiale des cellules de l'aire VI.	71
Figure 23 : Champs récepteurs des cellules simples de VI.....	71
Figure 24 : Voies visuelles entre le CGL et le cortex visuel primaire.....	72
Figure 25 : Schéma représentant les signaux rétiniens et extra-rétiniens.....	76
Figure 26 : Gêne visuelle chronique exprimée au sein d'une cohorte de 304 patients sclérose en plaques.....	97
Figure 27 : Pourcentage de patients exprimant un symptôme visuel chronique.....	97

Figure 28 : Moyenne pour l'ensemble du groupe testé du seuil de sensibilité au contraste (en dB) pour les différentes fréquences spatiales.	101
Figure 29 : Design expérimental mesurant le seuil minimal de perception du mouvement par stimulus de premier ordre.	138
Figure 30 : Schéma du dispositif de stimulation optocinétique.	141
Figure 31 : Comparaison des seuils de perception entre le groupe contrôle et le groupe patient dans la condition écologique.	146
Figure 32 : Seuil (global et vers la droite) du groupe contrôle en condition écologique et des patients dans la condition asservissement.	147
Figure 33: Seuil (global, vers le haut et la droite) des patients en fonction des conditions de présentation du stimulus.	148
Figure 34 : Effet du traitement sur le seuil global de détection au mouvement pour l'ensemble des patients.	149
Figure 35 : Corrélation entre l'effet du traitement sur le seuil de perception du mouvement et sur le score NEI-VFQ 25 pour les conditions asservissement et écologique.	152
Figure 36 : Corrélation entre l'effet du traitement sur le seuil de perception du mouvement et sur le score 10-Item Supp pour les conditions asservissement et écologique.	153

NOMENCLATURE

AV : Acuité Visuelle

CGL : Corps Genouillés Latéraux

CIDHI Ou **CIH-1** : Classification Internationale Des Déficiences, Incapacités Et Handicaps

CR Champ Recepteur

DSS : Disability Status Scale

EBV : Virus Epstein-Barr

EDMUS : European Database for Multiple Sclerosis

FLM : Faisceau Longitudinal Médian

FRPP : Formation Réticulée Pontine Paramédiane

FSS : Kurtzke Functional System Score

HLA : Human Leukocyte Antigen

IFO : Index de Fixation Oculaire

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite

MSQLI: Multiple Sclerosis Quality Of Life Inventory

MST: Medial Superior Temporal

MT: Middle Temporal Area

NEI-VFQ 25 : National Eye Institute Visual Functional Questionnaire 25

NO : Névrite Optique

OCT : Tomographie en Cohérence Optique

OIN : Ophtalmoplégie Internucléaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONTT : Optic Neuritis Treatment Trial

QDV : Qualité De Vie

QOLS : Quality Of Life Scale

Riflm : noyau Rostral Interstitiel du Faisceau Longitudinal Médian

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer

RVO : Réflexe Vetibulo-Oculaire

SEP- PP : Sclérose En Plaques à forme Primairement Progressive

SEP : Sclérose En Plaques

SEP-RR : Sclérose En Plaques à forme Recurrente Rémittente

SEP-SP : Sclérose En Plaques à forme Secondairement Progressive

SNC : Système Nerveux Central

TOP : Tremblement Oculopalatin

ANNEXE

Annexe 1

Annexe 1.1

Tableau récapitulatif du CIH-2

Annexe 2

Annexe 2.1

QUESTIONNAIRE DE DETECTION DES TROUBLES VISUELS DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

Date : _____
Nom : _____
Prénom : _____
Date de naissance : _____

Entourez la réponse choisie :

Avec vos lunettes de correction (ou sans si vous n'en portez pas):

Avez-vous des troubles de la vue ?.....	OUI	NON
Voyez-vous flou ?.....	OUI	NON
Voyez-vous double ?.....	OUI	NON
Voyez-vous les images bouger ?.....	OUI	NON
Ressentez-vous une fatigue visuelle ?.....	OUI	NON

Si vous présentez des troubles visuels (une réponse positive au moins), acceptez-vous d'être contacté pour participer à une étude de recherche dont l'objectif est de connaître la cause de votre gêne visuelle. Pour cela un examen neuro-ophtalmologique approfondi durant environ ½ journée est nécessaire.

OUI NON

Si oui :

- 1) remettre la note d'information au patient.
 - 2) Prendre les coordonnées téléphoniques du patient : _____.
- Dire au patient qu'il sera contacté directement par le service de neuro-ophtalmologie.

Annexe 2.2

Test de Lancaster : permet de déterminer l'origine d'une paralysie oculomotrice ou d'un manque de coordination de leurs mouvements. Le sujet est placé à un mètre d'un écran mural quadrillé, le menton reposant sur une mentonnière. Il porte des lunettes dont le verre droit est rouge et le verre gauche, vert. L'examineur prend une torche dispensant une ligne lumineuse rouge et donne une torche dispensant une lumière verte au patient. Il projette alors le faisceau lumineux rouge dans différentes positions sur les lignes de l'écran quadrillé. À l'aide de sa torche, le patient doit superposer son rayon lumineux vert au trait de lumière

rouge projeté. L'examen est répété en inversant les torches. Un schéma des positions pointées par le sujet est alors élaboré permettant de déterminer les troubles oculomoteurs.

Examen au synoptophore : permet de mesurer la fusion oculaire. Le synoptophore est un appareil permettant de présenter à chaque œil une image différente grâce à deux bras montés sur une base et munis de miroirs et de lentilles. L'angle des deux bras est réglable, ce qui permet de faire varier la convergence ou la divergence des images.

Annexe 2.3

Technique de calcul « cap-by-cap » pour l'épreuve de sensibilité à la couleur.

“In usual practice, the FM-100 is scored on a cap-by-cap basis. If the caps are arranged perfectly, the numbers are consecutive (i.e., 1, 2, 3...). The error score for each cap is most often calculated as the sum of the differences between the number of that cap and the numbers of the two immediately adjacent caps. Thus, a score of two is assigned for a cap in correct sequence. The error score for each cap, or partial error score, is that score minus two. The partial error score of a cap arranged in perfect order is zero. A large partial error score indicates that the cap has been placed far from its appropriate position (i.e., it is very different in hue from the caps between which it has been placed). The partial error score for each cap is then plotted on a polar diagram of cap number, a circular graph serving as the test's scoring sheet. The derived radial diagram may suggest whether there is an axis of confusion around which most of the errors of the arrangement have grouped or is simply a general lack of discrimination in all colors. The FM-100 is interpreted on the basis of the total error score, the degree to which errors are distributed along a particular axis on the score sheet, and the orientation of the axis, if present. The total error score for the test is the sum of all partial error scores. Higher total error scores indicate poorer hue discrimination. Thus, the total error score indicates the severity of the color defect” (Katz, 1995).

Annexe 2.4

Z score VDI formule :

“The Z scores for individual multiple sclerosis patients with INO were determined for velocity and acceleration by subtracting the mean values of the VDI derived from the normal control subjects from the VDI values derived from each INO patient, and then dividing by the SD for the normal control (NC) mean for VDI. Velocity and acceleration were assessed separately:

$$Z\text{ INO} = [\text{VDI INO} - \text{mean (VDI NC)}] / [\text{SD(VDI NC)}] \text{''(E. M. Frohman, et al., 2002)}$$

Annexe 2.5 : Caractéristiques des patients se plaignant de troubles visuels chroniques sans manifestations neuro-ophtalmologique diagnostiquées.⁵

	P005	P010	P015	P028	P037	P065
Age	53	28	37	54	43	27
Genre	F	F	F	H	F	F
Durée Evolution SEP	22	10	11	27	16	11
Forme SEP	RR	RR	RR	RR	RR	RR
Nb Poussées M	17	1	6	9	1	11
Nb Poussées Neuro-opht	5	20	1	2	4	0
1ière Poussée Neuro-opht	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
Poussées Neuro-opht	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
1ière Poussée NevO	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON
Nb Poussées NevO	5	1	1	1	4	0
1ière Poussée Oc	NON	NON	NON	NON	NON	NON
Nb Poussées Oc	0	19	0	1	0	0
DSS	4	6	4	3	2	2
Traitement de fond	OUI	OUI	OUI	NON	NON	OUI
Mattis	137	140	120	122	135	143
NEI25 : Santé Générale	50	25	75	25	50	50
NEI25 : Vision Générale	80	60	100	40	60	80
NEI25 : Douleur Oculaire	62,5	25	87,5	100	62,5	87,5
NEI25 : Vision de près	66,66	91,66	100	41,66	75	100
NEI25 : Vision de loin	83,333	66,66	83,33	66,66	75	100
NEI25 : Vision des couleurs	100	100	100	100	100	100
NEI25 : Vision périphérique	100	100	100	100	75	100
NEI25 : Vie sociale	87,5	100	100	100	100	100
NEI25 : Santé Mentale	68,75	50	50	43,75	68,75	93,75
NEI25 : Difficulté Conduite	50	-	-	87,5	-	87,5
NEI25 : Limitations des activités	50	50	50	75	50	100
NEI25 : Dépendance	100	100	83,33	100	75	100
Score NEIVFQ25	77,15	74,33	85,41	77,68	74,12	95,34
10 Sup : Fatigue	25	25	75	100	50	75
10 Sup : Lumière	50	100	100	25	75	100
10 Sup : Voiture	0	-	-	100	-	100
10 Sup : Ordinateur	50	75	-	-	75	100
10 Sup : Différence entre yeux	25	0	100	50	25	100
10 Sup : Apparence de l'œil	25	50	100	100	75	100
10 Sup : Flou	50	50	50	0	50	50
10 Sup : Focaliser	100	25	50	100	50	100
10 Sup : Diplopie	100	25	100	100	100	100
10 Sup : Ptosis	100	50	50	100	50	100
Score 10 Sup	52,5	44,44	78,13	75	61,11	92,5
NEIVFQ25 +10 Sup	64,83	59,39	81,77	76,34	67,62	93,92

⁵ SEP : Sclérose en Plaques, M : Motrice, Neuro-opht: Neuro-Ophtalmologique, NevO : Névrite Optique, Oc : Oculomotrice, NEI25 : Questionnaire NEI-VFQ 25, 10 Sup : Questionnaire 10 items supplémentaires, Q1 : Questionnaire de détection des troubles visuels chroniques dans la sclérose en plaques. Le patient P028 présentait un trouble de la réfraction non corrigé, pouvant expliquer la plainte visuelle se traduisant pas un flou visuel.

Port Lunettes	NON	OUI	NON	NON	OUI	OUI
Q1 : Troubles de la vue	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI
Q1 : Flou	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI
Q1 : Double	NON	OUI	OUI	NON	NON	OUI
Q1 : Oscillopsie	NON	OUI	OUI	NON	NON	NON
Q1 : Fatigue	NON	OUI	OUI	NON	OUI	NON

Annexe 2.6

<u>Annexe 2.6</u> : Caractéristiques des patients ayant un score Mattis < 122	
	Population ayant un score Mattis < 122
Age (ans (ET))	49 (12,5)
Sexe ratio (H:F)	6:8
Durée d'évolution de la maladie (ans (ET))	14 (7)
DSS (médiane)	6,25
DSS ≥ 4	92,8%
SEP-RR	21,5%
SEP-PP	50%
SEP-SP	28,5%
Poussées neuro-ophtalmologiques	64,2%
Signe inaugural neuro-ophtalmologique	35,7%

Annexe 2.7

<u>Annexe 2.7</u> : Manifestations neuro-ophtalmologiques des patients inclus dans le protocole « oscillopsie : adaptation perceptive »					
	Neuropathie optique	OIN	Nystagmus pendulaire	Nystagmus des regards excentrés	Hypermétrie saccadique
P1	Bilatérale	Bilatérale	Oui	Non	Oui
P2	Bilatérale	Gauche	Oui	Oui	Oui
P3	Non	Bilatérale	Oui	Oui	Non
P4	Non	Bilatérale	Oui	Non	Non
P5	Bilatérale	Bilatérale	Oui	Oui	Non