

2021-2022

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en OPHTALMOLOGIE

Projet CAPISLA: **Etude de la vascularisation capillaire** **rétinienne et papillaire dans la Sclérose** **Latérale Amyotrophique**

VAUTIER Anaïs

Née le 24 /02/1993 à Mont-Saint-Aignan (76)

LEBRETON Anne-Laure

Née le 12/01/1994 à Paris 19^{ème} (75)

Sous la direction du Dr CASSEREAU Julien

Membres du jury

Pr. VERNY Christophe | **Président**

Dr. CASSEREAU Julien | **Directeur**

Dr. CODRON Philippe | Membre

Dr. GOHIER Philippe | Membre

Dr. CAIGNARD Angélique | Membre

Soutenue publiquement le :
27 avril 2022



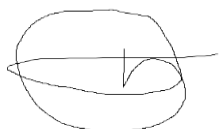
**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée VAUTIER Anaïs
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **14/03/2022**



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée LEBRETON Anne-Laure
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **14/03/2022**



LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas LEROLLE

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Frédéric LAGARCE

Directeur du département de médecine : Pr Cédric ANNWEILER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie

PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
ATER		
Arrivée prévue nov 2021	Immunologie	Pharmacie
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
AHU		
CORVAISIER Mathieu	Pharmacie Clinique	Pharmacie
IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur CASSEREAU,

Nous vous remercions chaleureusement pour votre disponibilité, vos précieux conseils et vos réponses précises ! Nous savions que nous pouvions compter sur vous, et c'était un vrai plaisir que de travailler sous votre supervision.

A Monsieur le Professeur VERNY,

Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez recevoir l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GOHIER,

Pour votre implication dans ce service et pour l'ensemble des internes. C'est un plaisir d'avoir fait nos premiers pas professionnels en ophtalmologie à vos côtés.

A Monsieur le Docteur CODRON,

Merci pour vos remarques toujours pertinentes, et relectures de spécialiste, j'espère que nous aurons de nouveau l'occasion d'avoir des projets en commun.

A Madame le Docteur Angélique Caignard,

Merci d'avoir été présente dans le service depuis le début de notre internat *(et de m'avoir transmis ta passion pour l'Ophtalmologie pédiatrique AL)*

A Jeanne Müller et à l'équipe de Neurologie, sans qui cette étude et ce projet n'auraient pu avoir lieu et qui nous a aidé à avancer dans toutes les parties du projet, c'est un réel plaisir de t'avoir à nos côtés.

Remerciements Anne-Laure**A ma famille,**

Victor, tu poursuis un cursus similaire au mien et j'en suis fière. Et toi Marie, ton parcours et ta détermination m'impressionnent. Les parents, vous nous avez toujours encouragés, soutenus dans nos choix avec force. Vous avez été présents lors des moments de découragement, vous avez partagé nos réussites avec joie. Je vous en remercie sincèrement.

A ma Mamou,

Merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années et pendant mes révisions de P1. Je sais que papou aurait été fier.

A mes amis de l'externat,

A Marie-Julie, Manon et Elise, d'avoir été présentes tout au long de mes études. Je ne compte plus les soirées endiablées au Boléro et à la Chapelle (je ne dévoilerai pas les photos et les vidéos promis). J'ai passé de superbes week-ends et vacances avec vous et j'espère que cela continuera encore longtemps. A David, d'avoir été là depuis la P2. Je suis contente d'avoir pu aller te rendre visite en Martinique et hâte de retrouver en Métropole.

A Émeline, d'avoir été là pendant tout l'externat et plus particulièrement cette année de D4 (soirée dossiers progressifs ;)). Je suis heureuse de partager avec toi ma passion pour la course à pied et les treks. Je suis impatiente de venir te voir à La Réunion.

A Anaïs, on a su se soutenir tout au long de notre externat. Je suis heureuse de partager encore de superbes moments avec toi.

A Mathieu, d'avoir été présent lors de la fin de mon externat. Hâte de venir rencontrer votre petite Éléonore.

A mes amis de l'internat,

Nina, Cécile, Julie, Inès, Caroline, Perrine et Camille, je vous remercie pour tous ces bons moments passés à vos côtés, ces vacances, ces week-ends à découvrir de nouvelles contrées et aux soirées endiablées. Vous êtes parfaites. Hâte de poursuivre nos aventures culturelles en festival de Hardstyle (private joke). Pierre, Antoine, Romain et Youssef, pour ces supers moments passés durant notre internat et qui je l'espère continueront.

REMERCIEMENTS

A mes amis de Château-Gontier,

Antoine, Paul, Pierre, Etienne, François, Camille, Benjamin, Corentin, merci pour ces superbes moments passés en votre compagnie. BADABOUM.

A tous mes co-internes,

Anaïs, j'ai apprécié travailler avec toi sur ce sujet de thèse qui nous tenait à cœur. Ta disponibilité, ta bonne humeur et ton engagement ont facilité l'avancement de ce projet commun. Ce n'est pas terminé. Merci pour ta motivation sans faille !

Marin et Thibault pour les soirées festives et de m'avoir supportée autant de semestres (et je suis désolée mais ce n'est pas terminé...).

Aude, d'avoir été présente depuis le premier semestre et j'espère que cela continuera.

Mathieu, Marine, Ly-Chhun et Clara pour ce superbe semestre au Mans et ce n'est que partie remise à Nantes et à Nice.

Laurie, Mathieu, Tristan, Alix, Momo, Sorayah, Majid, Arthur, Anthony et tous les autres pour cette entraide entre co-internes.

Aux praticiens hospitaliers, chefs de cliniques, assistants et au service d'Ophtalmologie,

Je vous adresse mes remerciements pour votre accueil dans le service, pour votre dévouement auprès des patients et pour votre accompagnement pendant toutes ces années.

REMERCIEMENTS

Remerciements Anaïs

Nous avons abouti ce travail à deux, et je tiens à remercier vivement Anne-Laure, experte en OCT et de tous les aspects ophtalmologiques dans la SLA 😊. Nous avons avancé tranquillement mais quand même efficacement (en tout cas je l'espère), et je suis ravie d'avoir partagé ce projet avec toi !

C'est l'occasion bien évidemment de remercier tout le service d'Ophtalmologie pour ces années passées (et celles à venir !). C'est toujours très agréable d'y venir travailler, grâce à la bienveillance de l'équipe médicale et paramédicale.. et bien sûr grâce aux co-internes. Je crois que je pourrais tous vous remercier individuellement, vous avez tous contribué à rendre chacun des semestres uniques. Depuis Benjamin et Sophie, présents au tout début, à Aude, Momo, Laurie, et toute la team avec qui je partage ce semestre. J'espère tous pouvoir vous remercier en personne autour d'une petite soirée <3. Remerciements particuliers à Adib, binôme de segmentiste antérieur que j'affectionne particulièrement, mais tu es aussi pour moi un modèle de rigueur, de patience et de dévouement pour tes patients. Je remercie tous les praticiens avec qui j'ai pu travailler au cours de ces années.

Merci à tous les passionnés de CrossFit avec qui je m'entraîne, et je dois beaucoup à celui qui a le courage de me suivre depuis le début dans cette discipline 😊

Je tiens à remercier du fond du cœur ma famille, surtout ma mère, ma sœur et mon père, pour leur soutien, leur écoute et leurs encouragements durant ce cursus si particulier. Merci merci, votre soutien inconditionnel a été un facteur motivant pour ces années parfois difficiles.

Je termine par remercier mon conjoint, présent depuis la PACES, merci de veiller sur moi, cette thèse est l'aboutissement d'un chemin parcouru ensemble 😊.

Liste des abréviations

ACE : angiotensin-converting enzyme
ALS : amyotrophic lateral sclerosis
ALSFRS : ALS functional rating scale
ALSFRS-R : ALS functional rating scale revisited
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANG : angiogenin
AOI : appel d'offre interne
BBB : blood-brain barrier
BSCB : blood-spinal cord barrier
CHU : centre hospitalier universitaire
CNS : central nervous system
CPP : comité de protection des personnes
CRC : centre de recherche clinique
CRF : case report form
CSF : cerebrospinal fluid
CTnT : cardiac troponin T
CV : capacité vitale
DEP : débit expiratoire de pointe
DFT : démence fronto-temporale
DNA : deoxyribonucleic acid
DRCI : direction de la recherche clinique et de l'innovation
EDTRS : early treatment diabetic retinopathy study
EOM : extraocular muscles
EP : épithélium pigmentaire
EPO : erythropoietin
ER : endoplasmic reticulum
FLk-1 : fetal liver kinase-1
Flt-1 : FMS-like receptor tyrosine kinase 1
GCC : ganglion cell complex
IRM : imagerie par résonance magnétique
IMC : indice de masse corporelle
L-BMAA : beta-N-methylamino-L-alanine
MNc : neurones moteurs centraux
MNp : neurones moteurs périphériques
MRC : medical research council
MyHCI : myosin heavy chain slow-twitch
MYHCsto : myosin heavy chain slow tonic
NBD : nerve branch density
NFD : nerve fiber density
NFL : nerve fiber length
NFT : nerve fiber tortuosity NMJ : neuromuscular junctions
NTF : neurotrophic factors
OCT : optical coherence tomography
OCT-A : optical coherence tomography angiography
OMS : organisation mondiale de la santé

OPTN : optineurin
PACAP : pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
PDGF : platelet-derived growth factor
PI : pression inspiratoire
PRISMA : preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
Ranbp2 : ran2 binding protein
RGCs : retinal ganglion cells
RIPH : recherche impliquant la personne humaine
RNFL : retinal nerve fiber layer
SIGREC : système d'information et de gestion de la recherche et des essais cliniques
SOD : superoxide dismutase 1
SLA : sclérose latérale amyotrophique
SLAf : sclérose latérale amyotrophique familiale
SLAs : sclérose latérale amyotrophique sporadique
SNIP : pression sniff nasale
TARDBP : TAR-DNA binding protein (gène)
TDP-43 : TAR DNA binding-43
VA : visual acuity
VEGF : vascular endothelial growth factor
VEGFR2 : vascular endothelial growth factor receptor 2
VEP : visual evoked potentials
VF : visual field
VNI : ventilation non invasive

Table des matières

I- PRESENTATION DE LA SLA	3
1. Epidémiologie	3
2. Diagnostic.....	4
3. Evolution	7
4. Outils de suivi de l'évolution de la SLA	8
5. Physiopathologie	11
6. Thérapies.....	13
7. Enjeux et problématiques de la thèse.....	15
II- REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE	16
HOW THE RETINAL VESSELS COULD BE CONSIDERED AS A WINDOW ON AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATHOPHYSIOLOGY? A SYSTEMATIC REVIEW.	16
1. Abstract.....	16
2. Introduction	18
3. Material and methods	20
4. Neuro-cardiovascular impairment in ALS pathophysiology	21
5. Ocular Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis	33
6. Conclusion	44
III- PRESENTATION DE L'OCT ET DE L'OCT-A.....	46
1. Tomographie en cohérence optique.....	46
2. Déroutement des examens pour l'étude CAPISLA	50
IV- DEMARCHES ADMINISTRATIVES PREALABLES AU PROJET CAPISLA.....	61
1. Comité de Protection des Personnes (CPP)	61
2. Dossier de CPP de CAPISLA	62
3. Appel d'Offre Interne (AOI).....	71
4. Déclaration sur ClinicalTrials	71
5. Construction du Case Report Form (CRF)	72
6. Gestion des données.....	72
V - RESULTATS INTERMEDIAIRES	73
1. Caractéristiques de la population lors de l'analyse intermédiaire	73
2. Résultats intermédiaires.....	74
VI- DISCUSSION	77
1. Discussion de la revue systématique de la littérature.....	77
2. Discussion du protocole CAPISLA	78
3. Discussion des résultats intermédiaires	79
VII- CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE	82

How the retinal vessels could be considered as a window on amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology? A systematic review.

A.VAUTIER*¹, AL. LEBRETON*¹, P. CODRON^{2,3,4}, Z. AWADA⁵, P.GOHIER¹, J.CASSEREAU^{2,4}

¹Department of Ophthalmology, University Hospital, Angers, France;

²Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Center, Department of Neurology, University Hospital, Angers, France;

³Department of Neurobiology and Neuropathology, University Hospital, Angers, France;

⁴University of Angers, Inserm, CNRS, MITOVASC, SFR ICAT, Angers, France;

⁵ Department of neuroscience, LHH-SIUH, New York, USA

Répartition du travail pour la rédaction de l'article et de la thèse

Anaïs VAUTIER :

Partie I : Présentation de la SLA

Revue systématique de la littérature : introduction, matériel et méthodes, partie A : Neuro-cardiovascular impairment in ALS pathophysiology, figures 1 et 2

Partie IV : Démarches administratives préalables au lancement du projet CAPISLA

Discussion

Abstracts

Anne-Laure LEBRETON :

Revue systématique de la littérature : partie B : Ocular Manifestations in ALS, tableaux 1 et 2 en annexe, conclusion

Partie III : Présentation de l'OCT et de l'OCT-A

Partie V : Résultats intermédiaires

Discussion et conclusion

I- PRESENTATION DE LA SLA

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), aussi appelée maladie de Charcot (ou de Lou Gehrig en Amérique du Nord), est une pathologie neurodégénérative liée à une atteinte des neurones moteurs centraux (NMc) au niveau du cortex cérébral, et des neurones moteurs périphériques (NMP) au niveau de la corne antérieure de la moelle et du bulbe rachidien. Les patients atteints de cette maladie présentent un déficit moteur diffus d'aggravation progressive, associé à des troubles de la phonation et de la déglutition.

1. Epidémiologie

La SLA se développe en général en moyenne vers l'âge de 60 ans mais il existe des formes précoces et des formes plus tardives. Elle touche en France 5 000 à 7 000 personnes et 150 000 personnes dans le monde, avec une incidence annuelle de 2.7 pour 100 000 habitants¹. Les hommes sont 1.5 fois plus touchés que les femmes, mais ce ratio tend à diminuer ces dernières années².

1.1. Génétique

Dans près de 90% des cas, la SLA apparaît de façon sporadique (SLAs) et les causes en sont multifactorielles. Dans 10 % des cas la maladie est d'origine génétique (SLAf) et transmise principalement de façon autosomique dominante. Actuellement, on recense plus de 30 gènes pathogènes (*Annexe 1*) parmi lesquels quatre sont responsables de plus de 60% des formes familiales. Le gène de la superoxyde dismutase 1 (SOD1) a été le 1^{er} identifié en 1993. Plus de 150 mutations de ce gène ont été décrites

depuis. D'autres gènes mutés impliqués dans la SLA ont été mis en évidence, notamment TARDBP, FUS et C9orf72³. Ce dernier est le principal gène impliqué dans les formes génétiques. SOD1 est le second en fréquence avec 15% de mutations dans SLAf ; TARDBP et FUS représentent environ 5% chacun des SLAf. Les mutations des autres gènes sont retrouvées dans moins de 1% des formes familiales.

1.2. Formes cliniques

On décrit classiquement deux formes de la maladie : la forme spinale et la forme bulbaire.

1.2.1. Forme spinale

Les formes spinales représentent 2/3 des SLA et débutent par une atteinte d'un membre, principalement en distalité.

1.2.2. Forme bulbaire

La présentation bulbaire représente 1/3 des cas de SLA et débute par une atteinte dans les territoires d'innervation bulbaire (avec une atteinte de la déglutition, de la phonation et de la motricité de la langue). Cette forme progresse en général plus rapidement.

Cependant, l'évolution de ces deux formes tend vers une généralisation de l'atteinte motoneuronale, rendant parfois difficile la distinction entre ces deux types.

2. Diagnostic

Le diagnostic de la SLA est avant tout clinique et électrophysiologique, reposant sur l'existence d'une atteinte motoneuronale dans différents territoires spinaux, bulbaires et corticaux. Il peut être difficile, notamment dans les stades précoces de la

maladie, où les symptômes peuvent être peu bruyants et peu spécifiques. Le délai moyen entre le début des troubles et le diagnostic est de 12 à 18 mois.

2.1. Symptômes

Les patients peuvent rapporter les symptômes suivants : une faiblesse musculaire, des secousses musculaires involontaires, des crampes dans les formes spinales et une difficulté à avaler ou à articuler dans les formes bulbaires ou bien une dyspnée en cas d'atteinte diaphragmatique.

2.2. Examen clinique

Les cliniciens manquent de biomarqueurs pour poser le diagnostic de SLA. Celui-ci repose donc sur un faisceau de signes cliniques et électrophysiologiques, dont aucun n'est pathognomonique. Il est possible de s'aider des critères d'El Escorial, établis par la Fédération mondiale de neurologie (*Figure 1*) qui permettent d'établir un diagnostic probabiliste de SLA en forme certaine, probable, possible ou suspectée. Ils sont fondés sur l'association de signes d'atteinte clinique ou électrique du motoneurone périphérique et du premier motoneurone dans plusieurs régions anatomiques.

Les principaux signes cliniques à rechercher en faveur d'une atteinte des premiers motoneurons sont : une spasticité, un signe de Babinski, un signe de Hoffmann, des réflexes ostéo-tendineux vifs ou conservés dans des territoires amyotrophiés, des signes pseudo-bulbaires avec rire et pleurer spasmodiques. Le réflexe palmo-mentonnier est très souvent présent et exagéré.

Les signes cliniques évocateurs d'une atteinte des seconds motoneurons sont : un déficit moteur, une amyotrophie, des fasciculations, une abolition de certains réflexes, une amyotrophie linguale avec fasciculations, un voile du palais flasque et aréactif. L'atteinte étant au niveau des motoneurons, aucune atteinte sensitive n'est retrouvée. Les signes négatifs sont une aide importante au diagnostic : absence de troubles sensitifs, de paralysies oculo-motrices ou de troubles sphinctériens.

Critères d'Airlie House (ou critères d'El Escorial révisés) (1998) www.wfnals.org	Définition clinique
SLA cliniquement définie	NMC* + NMP** dans 3 régions spinales ou 2 régions spinale et bulbaire
SLA cliniquement probable	NMC + NMP dans 2 régions au moins avec NMC rostral/NMP
SLA cliniquement probable étayée par des examens paracliniques	NMC + NMP dans 1 région ou NMC dans 1 région et NMP par ENMG dans au moins 2 membres
SLA cliniquement possible	NMC + NMP dans 1 région ou NMC dans 2 régions ou NMP rostral/NMC
SLA suspectée	exclue

* NMC : atteinte du neurone moteur central ; ** NMP : atteinte du neurone moteur périphérique

Figure 1 : Critères d'Airlie House (ou d'El Escorial) permettant d'établir un diagnostic probabiliste de la SLA

2.3. Examens complémentaires

L'électroneuromyogramme est à envisager devant tout suspicion de SLA et aura pour objectif de confirmer l'atteinte du motoneurone périphérique, de mettre en évidence l'extension à des zones cliniquement préservées et d'écarter certains diagnostics différentiels par l'absence d'atteinte démyélinisante ou d'atteinte des potentiels sensitifs.

L'examen de détection à l'aiguille au repos recherchera des signes de dénervation active (fibrillation et ondes lentes positives) associés à des fasciculations. Lors de la contraction volontaire, il objectivera la diminution du nombre de potentiels d'unités motrices recrutées traduisant la perte motoneuronale, ainsi qu'une augmentation de leur amplitude liée à un phénomène de dénervation-réinnervation.

Un test de stimulation répétitive est utile au diagnostic différentiel avec la myasthénie dans les formes bulbaires notamment.

Une imagerie cérébrale et/ou de la moelle épinière est souvent réalisée (principalement par une Imagerie par Résonance Magnétique). L'IRM n'est pas indispensable au diagnostic positif de SLA mais elle permet d'en éliminer certains diagnostics différentiels (myélopathie cervicale, ischémie médullaire, syringomyélie...). Aucun signe radiologique n'est spécifique de la SLA, mais quelques anomalies sont parfois retrouvées comme un hypersignal le long du faisceau pyramidal, un hyposignal linéaire du cortex précentral ou une atrophie corticale fronto-temporale.

La ponction lombaire n'est pas systématique mais pourra se discuter au cas par cas à la recherche d'un diagnostic différentiel. Dans la SLA elle sera normale, bien qu'une discrète hyperprotéinorachie ne soit pas rare, et toute anomalie devra faire rechercher une autre pathologie.

3. Evolution

Il s'agit d'une pathologie au pronostic sombre, avec une médiane de survie de 3 à 5 ans après le diagnostic, mais il existe une importante hétérogénéité d'évolution chez les patients avec des formes d'aggravation très rapides en moins de 6 mois et des formes lentes évoluant depuis plus de 15 ans. L'amyotrophie progressive entraîne la perte d'autonomie des patients associée à une altération de l'état général. Les troubles de déglutition favorisent une dénutrition. L'atteinte des muscles respiratoires reste l'atteinte grevant le pronostic vital des patients, et peut nécessiter la mise en place d'une ventilation mécanique.

4. Outils de suivi de l'évolution de la SLA

Le suivi de l'évolution de la maladie est important pour adapter la prise en charge des patients, mais est aussi indispensable lors d'essais cliniques. L'échelle fonctionnelle utilisée est le score ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale Revisited – *Figure 2*). Ce score mesure 12 aspects des fonctions physiques de la vie quotidienne et les capacités respiratoires. Ce test est un questionnaire rapide qui est rempli selon les réponses du patient ou de son entourage. Chaque fonction est notée entre 4 (normale) et 0 (nulle) avec un score qui varie donc de 48 à 0.

1 Parole	4 – normale 3 – perturbations détectables 2 – intelligible avec répétition 1 – utilise occasionnellement une communication non verbale 0 – perte de la parole
2 Salivation	4 – normale 3 – hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2 – hypersialorrhée modérée mais permanente 1 – hypersialorrhée gênante 0 – bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir
3 Déglutition	4 – alimentation normale 3 – quelques fausses routes 2 – consistance des aliments modifiée 1 – suppléments alimentaires 0 – alimentation parentérale exclusive
4 Écriture	4 – normale 3 – lente et imprécise mais compréhensible 2 – tous les mots ne sont pas compréhensibles 1 – tient un stylo mais incapable d'écrire 0 – incapable de tenir un stylo
5 Hygiène	4 – normale 3 – autonome mais avec efficacité diminuée 2 – assistance occasionnelle ou substitution 1 – assistance d'une tierce personne requise 0 – assistance permanente totale
6a Préparation des aliments	4 – normale 3 – lente et maladroit mais seul 2 – aide occasionnelle pour couper les aliments 1 – les aliments sont préparés mais mange seul 0 – doit être nourri
6b En cas de gastrostomie	4 – utilisation normalement autonome 3 – maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul 2 – aide nécessaire pour la mise en place 1 – fourni une aide minime aux soignants 0 – doit être nourri
7 Mobilisation au lit	4 – normale 3 – lenteur et maladresse mais autonome 2 – ajuste les draps avec difficulté 1 – peut bouger mais pas se retourner dans le lit 0 – dépendant
8 Marche	4 – normale 3 – difficultés de déambulation 2 – marche avec assistance 1 – mouvements sans déambulation 0 – pas de mouvement des jambes
9 Montée d'escaliers	4 – normale 3 – lente 2 – fatigue 1 – aide nécessaire 0 – impossible
10 Dyspnée	4 – absente 3 – à la marche 2 – dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage 1 – au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée 0 – difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique
11 Orthopnée	4 – absente 3 – quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un souffle court, n'utilise habituellement pas plus de 2 oreillers 2 – besoin de plus de 2 oreillers pour dormir 1 – ne peut dormir qu'assis 0 – ne peut pas dormir
12 Insuffisance respiratoire	4 – absente 3 – utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire 2 – utilisation continue d'une VNI la nuit 1 – utilisation continue d'une VNI jour et nuit 0 – ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie

Figure 2: Echelle ALSFRS-R⁴ qui permet de suivre l'évolution des fonctions physiques et des capacités respiratoires.

4.1. Suivi de la fonction musculo-squelettique

Cette fonction est facilement évaluée par un testing manuel musculaire selon le score MRC (Medical Research Council, *Annexe 2*). Chaque contraction est cotée de 5 (force normale) à 0 (absence de contraction musculaire).

4.2. Suivi de la symptomatologie bulbaire

Un suivi orthophoniste est fréquemment associé à la prise en charge, permettant un bilan de la parole, des praxies bucco-faciales et de la déglutition. L'analyse de la déglutition est primordiale afin d'anticiper les complications respiratoires dues aux fausses routes.

4.3. Suivi de l'état nutritionnel

Certains patients présentent un hypercatabolisme qui n'est pas compensé par la prise alimentaire. Celle-ci étant par ailleurs perturbée par d'éventuels troubles de la déglutition. L'apparition d'une dénutrition est un facteur de mauvais pronostic. Cet état nutritionnel est suivi par une enquête alimentaire et le suivi de l'IMC (indice de masse corporelle).

4.4. Suivi de la fonction respiratoire

La SLA se complique, dans la grande majorité des cas, d'une insuffisance respiratoire par dysfonction diaphragmatique et constitue la principale cause de décès chez ces patients. Elle s'évalue cliniquement par le suivi de la dyspnée et de l'orthopnée. Ce bilan est complété par une spirométrie qui mesure la capacité vitale (CV). Une CV inférieure à 50% doit faire considérer la mise en place d'une ventilation non-invasive. La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) est utile pour évaluer la capacité du

patient à expectorer, et permet de juger si des manœuvres de désencombrement sont utiles. La force des muscles inspiratoires est évaluée par une mesure de la pression inspiratoire maximale (PI maximale) et la mesure de pression sniff nasale (SNIP). Une gazométrie est associée à cette évaluation à la recherche d'une hypercapnie.

4.5. Suivi des fonctions cognitives

Des altérations des fonctions cognitives ont été décrites dans la littérature, avec notamment des atteintes des fonctions exécutives associées à une composante comportementale. Une démence fronto-temporale (DFT) est parfois rencontrée chez les patients atteints de SLA. En effet, ces deux pathologies partageraient des mécanismes physiopathologiques similaires. Un dépistage de ces troubles est donc recommandé chez les patients atteints de SLA.

5. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la neurodégénérescence neuronale observée dans la SLA restent encore incertains malgré les avancées considérables opérées dans le champ de la recherche en neurosciences ces vingt dernières années.

Parmi les hypothèses actuelles figurent des anomalies de la maintenance protéique et la constitution d'agrégats toxiques intracellulaires, des anomalies du cytosquelette, la dérégulation du métabolisme énergétique. Sont aussi évoquées des hypothèses sur l'augmentation du stress oxydant, des mécanismes de neuroinflammation et d'excito-toxicité, et enfin la présence au sein du système nerveux central d'atteintes microvasculaires⁵.

Parmi les hypothèses physiopathologiques de la SLA, l'excito-toxicité est l'une des plus fréquemment citées. Il s'agit d'une hyperactivation du glutamate, qui est le principal neurotransmetteur exciteur. Cette hyperactivation glutaminergique est responsable d'une entrée massive d'ions calcium dans la cellule neuronale, puis de sa mort cellulaire⁶. Un des arguments principaux de cette hypothèse est que le seul médicament (riluzole) ayant à ce jour montré une efficacité dans la SLA agit par régulation de cette hyperactivation glutaminergique.

L'activation de la microglie traduit la neuro-inflammation qui est fréquemment présente dans la SLA⁷. Cette activation conduit à la libération de facteurs neurotrophiques et radicaux libres. La neuro-inflammation apparaît alors comme un phénomène à double tranchant, d'un côté protégeant contre la neuro-dégénération mais aussi en y participant par certains de ces aspects. Le stress oxydatif provoque des lésions au niveau des protéines, lipides et ADN, qui participent à la physiopathologie de la SLA⁸. Cependant, il est encore impossible d'affirmer que la neuro-inflammation ou le stress oxydatif sont les causes primaires ou des conséquences secondaires de la maladie.

Des anomalies de la protéine TAR DNA Binding Protein-43 (TDP-43) sont retrouvées dans les formes familiales avec mutation du gène TARDP mais aussi dans les autres formes familiales et sporadiques⁹. Des dépôts d'une forme hyperphosphorylée, ubiquitinée et clivée de TDP-43 sont présents dans le système nerveux central (cortex frontal et temporal, amygdale...) des patients atteints de SLA.

De nombreux éléments de la littérature font un lien entre des anomalies vasculaires et le développement de la SLA. Cette partie sera discutée dans la revue systématique de la littérature proposée (Chapitre 2).

Ces différentes hypothèses physiopathologiques montrent l'absence de compréhension des mécanismes exacts de cette maladie. Il existe aussi probablement une hétérogénéité étiopathogénique et physiopathologique entre les différents patients. Ceci explique en partie la situation d'échec de thérapie curative que nous connaissons de nos jours.

6. Thérapies

6.1. Médicamenteuses

Aucun traitement ne permet à ce jour de guérir de la SLA. Les traitements disponibles permettent de ralentir la progression de la maladie de quelques mois. Le riluzole est la seule molécule disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France dans la SLA. Le riluzole agit sur la diminution des phénomènes excitotoxiques¹⁰. L'alphatocophérol est la 2e molécule ayant montré un ralentissement de la progression de la maladie¹¹ lors d'un essai clinique mais elle ne possède pas l'AMM dans la SLA.

6.2. Non médicamenteuses

Du fait de l'absence de thérapeutique médicamenteuse efficace, toute mesure non médicamenteuse complémentaire qui pourrait aider le patient est à prendre en considération. Cela concerne principalement le traitement de la douleur liée aux crampes, à la spasticité, aux rétractions tendineuses ou aux points d'appui. Des traitements symptomatiques peuvent également être prescrits pour les troubles salivaires et principalement l'hypersalivation.

La kinésithérapie dans la SLA est indispensable et a comme objectifs principaux de soulager les douleurs de type articulaire et musculaire et d'entretenir la souplesse des articulations en évitant l'enraidissement et les rétractions tendineuses. Une kinésithérapie respiratoire peut également être parfois nécessaire.

L'ergothérapeute a un rôle clé dans la prise en charge du patient afin de lui proposer des solutions techniques ou humaines, permettant de pallier les difficultés rencontrées grâce à des adaptations, des compensations pour toutes les situations du quotidien, voire des préconisations d'appareillage, d'équipements ou d'aménagements du domicile.

La prise en charge orthophonique dans le cadre de la SLA est spécifique à la parole, la déglutition et la coordination pneumo-phonique.

Il est important qu'une prise en charge psychologique soit proposée au patient et à son entourage, en particulier après l'annonce du diagnostic et durant les périodes plus difficiles de sa maladie.

Un suivi diététique est également proposé afin de maintenir le meilleur état nutritionnel du patient en lui conservant des apports protéinoénergétiques tout au long de l'évolution de sa maladie. Une nutrition entérale par gastrostomie est souvent nécessaire dans le cours évolutif de la maladie. Le diététicien peut également être un correspondant des prestataires de nutrition artificielle à domicile.

L'assistance respiratoire par VNI sera proposée en cas d'insuffisance respiratoire restrictive. La ventilation invasive par trachéotomie ne peut s'envisager qu'après une information détaillée donnée au patient et à son entourage quant au geste et aux conséquences, et doit tenir compte des directives anticipées du patient.

7. Enjeux et problématiques de la thèse

La SLA est une pathologie avec un pronostic sévère, d'évolution rapide, pour laquelle les cliniciens manquent de biomarqueurs pertinents dans l'établissement du diagnostic et dans le suivi de l'évolution de la maladie. La physiopathologie de la SLA comporte encore de nombreuses inconnues qui viennent renforcer les difficultés des cliniciens.

Nous souhaitons, à travers ce projet et ce travail de thèse, expliquer en quoi l'analyse des capillaires rétiens et papillaires peut participer à la compréhension de l'atteinte microvasculaire dans la SLA, et éventuellement devenir un biomarqueur de la maladie.

Dans cet objectif, nous avons dans un premier temps effectué une revue systématique de la littérature, puis mis en place une étude prospective cas-témoins permettant une analyse des vaisseaux rétiens et papillaires par tomographie en cohérence optique (OCT).

II- REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

HOW THE RETINAL VESSELS COULD BE CONSIDERED AS A WINDOW ON AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS PATHOPHYSIOLOGY? A SYSTEMATIC REVIEW.

A.VAUTIER*¹, AL.LEBRETON*¹, P. CODRON^{2,3,4}, Z. AWADA⁵, P.GOHIER¹, J.CASSEREAU^{2,4}

¹Department of Ophthalmology, University Hospital, Angers, France;

²Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Center, Department of Neurology, University Hospital, Angers, France;

³Department of Neurobiology and Neuropathology, University Hospital, Angers, France;

⁴University of Angers, Inserm, CNRS, MITOVASC, SFR ICAT, Angers, France;

⁵ Department of neuroscience, LHH-SIUH, New York, USA

1. Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare fatal motor neuron disease. Although many potential mechanisms have been proposed, no clear etiology of ALS has yet been proven. Currently available treatments can only delay the progression of the disease and prolong life expectancy by a few months. There is still no definitive cure for ALS, and the development of new treatments is limited by a lack of understanding of the underlying biological processes that trigger and promote neurodegeneration. Several scientific results suggest that there is evidence of neurovascular impairment in the pathophysiology of ALS providing perspectives for the development of new biomarkers of this disease.

We performed a systematic literature review using PRISMA guidelines including PubMed, EmBase, GoogleScholar, and Web of Science Core Collection to analyze the scientific literature published between 2000 and 2021 discussing the neuro-cardiovascular involvement and ophthalmologic abnormalities in ALS in order to highlight the significance of retinal microvasculature as a possible tool for better understanding ALS pathophysiology. In total, 146 articles were included to establish this systematic review.

Although there is strong evidence of an association between cardiovascular comorbidities and ALS, microvascular pathology seems to be mainly involved in the disease affecting all the neurovascular unit components. In the second part of this review, we highlight the most recent findings on retinal changes without a significant alteration of visual pathway.

Despite the peripheral location of the retina, it is considered as an extension of the central nervous system as it displays similarities to the brain, the inner blood–retinal barrier, and blood–brain barrier. This suggests that the eye could be considered as a 'window' into the brain in many CNS disorders. Thus, studying ocular manifestations of brain pathologies seems very promising in understanding neuro-degenerative disorders, mainly ALS. OCT-A could therefore be a powerful approach for exploration of retinal microvascularization allowing to obtain new diagnostic and prognostic biomarkers of the ALS disease.

2. Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare motor neuron disease with an incidence that varies from 0.6 to 3.8 cases per 100 000 persons annually¹². The average age of onset of ALS is 58-60 years¹³. The progressive degenerative process affects both upper and lower motor neurons leading to progressive paralysis. Death occurs within 3 to 5 years of diagnosis, often due to respiratory failure. While approximately 90% of cases are considered "sporadic", 10% of cases are familial, mostly with an autosomal dominant transmission. The most common genes affected are SOD1, C9orf72, FUS and TARDBP. ALS has two typical clinical presentations at disease onset: a "spinal" form, characterized by muscle weakness and atrophy in the limbs and trunk affecting two thirds of patients, and a "bulbar" form, starting in the bulbar innervation territories, affecting speech and swallowing musculature. The only treatments currently available only delay the progression of the disease by a few months¹⁴.

The development of new treatments is limited by a lack of understanding of the biological processes that trigger ALS and promote the neurodegeneration. The abnormal aggregation of TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) in affected neurons and glial cells^{15,16} is the most characteristic neuropathological feature of ALS. However, the pathophysiological mechanisms leading to the neurodegeneration observed in this disease are still unclear despite the considerable advances in neuroscience research over the last twenty years. Current hypotheses include cytoskeletal abnormalities¹⁷, energy metabolism impairment¹⁸, increased oxidative stress¹⁹, mechanisms of neuroinflammation and glutamate-induced excitotoxicity⁶, and microvascular damage in the central nervous system. This last hypothesis is supported by several elements such as the existence of mutations in the promoter of the VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gene, mutations in angiogenin, or the existence of similar neuronal intracytoplasmic inclusions of TDP43 in several models of hypoperfusion and focal

cerebral ischemia²⁰, which may be one of the explanations of the link between vascular pathologies and ALS. Diagnosis and classification of patients for prognosis are difficult due to the high phenotypic variability of ALS. Clinicians and researchers definitely need to have access to biomarkers of this disease for early detection of ALS but also for monitoring disease progression in future clinical trials²¹.

Among the organs that can be easily analysed is the eye. It provides quick access to multiple useful data in many diseases. The study of the eye allows, for example, to analyse the microvascular damage in diabetic patients, or help in the staging of intracranial hypertension with optic nerve analysis. More specifically, the eye is considered as a "window" into the central nervous system (CNS), and the analysis of the retina and the optic nerve can reflect neurological damage^{22,23}. Indeed, various eye-specific pathologies share characteristics of other CNS pathologies, and ocular symptoms can precede conventional diagnosis in some CNS disorders. Thus, eye analysis and especially retinal and papillary vasculatures investigation could be of great interest in ALS.

The first part of this review aims at discussing the recent literature concerning the involvement of vasculature modification in the physiopathology of ALS. The second part of this review focuses on the description of the abnormalities of the ophthalmologic examinations in ALS and their mechanisms. This will demonstrate how the exploration of retinal microvascularization could provide additional information on the pathophysiological mechanisms of ALS, which has already been done in other neurodegenerative disorders²⁴.

3. Material and methods

Literature review and article selection were led in accordance with the PRISMA guidelines²⁵. Four electronic databases were consulted (Embase, MEDLINE, Web of Science Core Collection and Google Scholar)²⁶. The equation used was : (amyotrophic lateral sclerosis[MeSH Terms]) AND ((eye [MeSH Terms] OR retina [MeSH Terms] OR oculomotor muscles[MeSH Terms] OR visual acuity [MeSH Terms] OR visual field [MeSH Terms] OR evoked visual potential [MeSH Terms] OR optic nerve [MeSH Terms] OR retinal vasculature [MeSH Terms] OR cardiovascular diseases [MeSH Terms] OR vessels [MeSH Terms] OR contrast sensitivity [MeSH Terms] OR optical coherence tomography [MeSH Terms] OR angiography [MeSH Terms] OR retinopathy [MeSH Terms] OR vascular remodeling [MeSH Terms] OR vascular endothelial growth factor [MeSH Terms])). Only articles published between the 1st of January 2000 and 15th of September 2021 were reviewed. All the articles were screened by their title and abstract. Duplicate and irrelevant articles were excluded. Some reports (n=12) were not retrieved. Then, 181 articles were entirely read, and another 35 were excluded, mainly because they were about other neurodegenerative disorders and not specific to ALS. Finally, 146 articles were used for this review. *Figure 1* summarizes the literature review and studies inclusion according to PRISMA guidelines.

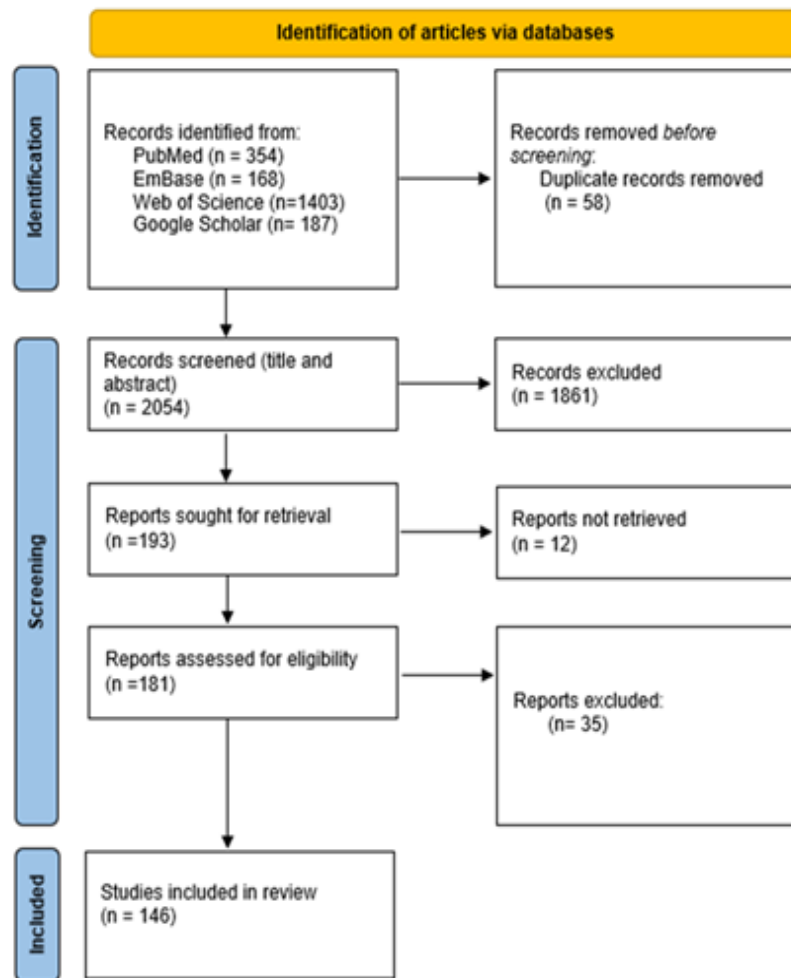


Figure 1: PRISMA flow chart summarising the stages of research and selection of articles for this review

4. Neuro-cardiovascular impairment in ALS pathophysiology

4.1. A controversial relationship between cardiovascular disease and ALS

Due to unclear pathophysiological mechanisms in ALS, researchers have sought to identify common factors that could influence ALS onset and progression. Many studies have shown that cardiovascular comorbidities could be associated to ALS with controversial results.

4.1.1. Increased cardiac troponin T in ALS patients

The first data suggesting the involvement of cardiovascular pathologies in ALS was the increase of cardiac troponin T (cTnT), a sensitive biomarker of myocardial injury, in ALS patients versus controls, after exclusion of patients with other causes of cTnT increase^{27,28}. Although these results could indicate global cardiac suffering in ALS patients, with induced cardiovascular changes, the exact mechanism of cardiac troponin T elevation in ALS must be further investigated. Evoked mechanisms could be cardiac suffering secondary to hypoxia due to respiratory failure, or autonomic innervation impairment. Furthermore, levosimendan, an inodilator acting with cardiac troponin C and promotes myocyte contractility, was evaluated on ALS course. Authors showed that it could slow the decline in respiratory function in ALS patients²⁹. It has been shown to act on diaphragm muscle fiber, thus showing potential benefit in improving respiratory function in ALS patients.

4.1.2. Autonomic nervous system dysfunction

Autonomic nervous system dysfunction seems to be involved in the course of the disease. In a transgenic SOD1^{G93A} ALS mice model, a significantly elevated blood pressure was observed compared to wild-type littermates³⁰, due to an autonomic impairment. Autonomic cardiac control is also impaired in ALS patients, with parasympathetic dysfunction and sympathetic predominance^{31,32}. Moreover, the autonomic response seems to have an impact on ALS course. Indeed, higher vascular sympathetic drive and depressed vagal cardiac regulation are correlated with a faster ALS progression³³. In the same approach, a study found that lower cardiac autonomous system activity was correlated with longer disease duration and less severe clinical impairment³². Another suspicious association is the higher prevalence of Takotsubo syndrome in ALS patients³⁴ compared to controls and other neurodegenerative disorders including Parkinson disease and dementia with Lewy bodies³⁵. This could be explained by the cardiac sympathetic hyperactivity and sympathovagal imbalance in ALS.

Despite all above mentioned findings, the exact nature of the relationship between ALS and cardiovascular diseases remains to be clarified.

4.1.3. Cardiovascular risk factors

Although the role of cardiovascular risk factors in ALS remains controversial, there are evidence suggesting that some risk factors, potentially associated with mechanisms involved in ischemic heart disease and atherosclerosis, could be involved in ALS progression.

In Danish registries, increased rates of cardiovascular diseases prior to ALS diagnosis were noted³⁶. On further investigations, it was only shown to involve ischemic heart disease and atherosclerosis, with no increased rate of hypertensive or cerebrovascular disease³⁷. Those observations are not consensual on the involvement of cardiovascular diseases in ALS as other studies have shown lower frequencies of hypertension, arrhythmia and coronary heart diseases³⁸ in ALS patients. However, some cardiovascular events such as hypertension or other heart diseases (atrial fibrillation and heart failure) have been independently associated with a shorter survival of ALS patients³⁹. By sorting ALS patients based on different phenotypes, a study in 500 consecutively assessed adult ALS patients revealed that men with spinal onset disease have more fitness habits and lower frequency of hypertension⁴⁰.

Although a study in an Italian cohort of 650 ALS patients showed that neither arterial hypertension, nor type 2 diabetes, or other cardiovascular risk factors influence ALS phenotype and prognosis⁴¹, some recent studies showed that a previous history of cardiovascular diseases could actually accelerate ALS progression^{42,43}. On the other hand, it was noted that population with a higher level of cardiovascular fitness have a higher risk of ALS^{42, 44,45}. In an Australian cohort of 58 ALS patients, all cardiometabolic factors were analysed, and only the prevalence of smoking and dyslipidaemia was lower compared to the general population⁴⁶, suggesting a rather good cardiometabolic health in ALS patients.

Regarding cardiovascular risk factors, dyslipidemia and diabetes have been studied in ALS patient. Hypercholesterolemia has a significant lower incidence in ALS patients than in general population in a German cohort³⁸. This finding is consistent with the fact that ALS patients tend to have a healthy and fit profile. In fact, measuring and calculating lipids components has shown that a higher apoB/apoA-I ratio was associated with an increased ALS risk⁴⁷. This profile is considered as a cardiovascular risk factor, because apoB is highly atherogenic. So, this abnormal lipid alteration in ALS patients could lead to vessels changes secondary to arteriosclerosis.

A potential association with diabetes and ALS has also been studied⁴⁸. However, results of cohort's analyses and pathophysiology remain unclear and debated³⁸. Diabetes tends to be associated with an increased risk of developing ALS in young patients (below 50 years), but protects against ALS development in older patients⁴⁹. Nevertheless, this observation in a Swedish population was not detected in other populations. An interesting point is the link between TAR DNA-binding Protein-43 (TDP-43) dysfunction (which is frequently observed in ALS cases) and impaired insulin secretion⁵⁰. Indeed, TDP-43 cytoplasmic inclusions that are found in ALS patients, are known to influence insulin sensitivity. Further studies should help to understand the causative link between diabetes and ALS.

So, dyslipidaemia and diabetes in ALS patients could lead to vessels alterations due to arteriosclerosis and be responsible for neuronal injury induced by cerebral ischemia.

4.1.4. Cerebral ischemia

Cerebrovascular events including history of arteriovenous malformation, strokes, and transient ischemic attack seem to be significantly associated with a higher incidence of ALS⁵¹. To date, the exact pathophysiology of this association is not yet clarified. Some studies reported a higher prevalence of stroke in ALS patients than in controls⁴²,

suggesting that strokes could be a possible trigger of the pathogenetic pathway of ALS. Moreover, aggregates of TDP-43, which are major contribute in ALS pathophysiology, are found in human and animals brains after chronic cerebral ischemia^{20,52,53}. This observation could explain the link between cerebrovascular disorders and ALS. Several associations have been established between ALS and vascular pathologies. For most of them, the onset of cardiovascular disorders precedes the onset of ALS, making a causal relationship a possibility.

In conclusion, there is strong evidence for an association between cardiovascular comorbidities and ALS. This could be related to ischemic phenomena. However, a potential role of oxidative stress has been suggested in some studies⁵⁴. Based on experimental and clinical ALS studies, microvascular pathology seems to be mainly involved in the disease affecting all the neurovascular unit components.

4.2. Involvement of microvascular damages in ALS pathogenesis

4.2.1. Brain- and spinal cord-blood barriers

The blood-brain barrier (BBB) and blood-spinal cord barrier (BSCB) are anatomical structures that control the entry of plasma components and erythrocytes into the central nervous system (CNS) by restricting free access of hazardous blood solutes into the tissues, and thus keeping homeostasis in the central nervous system. It is composed mainly of endothelial cells, their tight junctions, and pericytes. Impairment of any barrier component may affect BBB/BSCB integrity and permeability which could be a potential pathogenic factor in ALS.

Neuroinflammation has been established as an important aspect in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with presence of lymphocytes and

proinflammatory environment around the nerves. Disruption of BBB or BSCB could largely participate to this neuronal inflammation⁵⁵. Clusters of mast cells were observed in spinal cords of ALS murine models and patients. This suggests a pathogenic mechanism triggered by mast cells in the ALS motor neurovascular area likely related to increased BSCB permeability⁵⁶.

ALS-causing SOD1 mutants were reported to stimulate vascular changes prior to motor neuron degeneration. In SOD1 mice model, a disruption of the BSCB was observed by reducing the level of the tight junction proteins ZO-1, occludin, and claudin-5 between endothelial cells⁵⁷. This resulted in hypoperfusion, microhemorrhages, and led to an increase of the release of neurotoxic hemoglobin-derived products. Current results have showed that damage to neurovascular unit and especially perivascular components seem to occur prior to the motor neuron degeneration in patients and animal model of ALS^{58,59,60}. X-ray phase contrast tomography was used by Begani-Provinciali et al. for the investigation of amyotrophic lateral sclerosis and showed that the vascular network is significantly reduced in both the ventral and dorsal horns of the SOD1^{G93A} spinal cord mice⁶¹. This demonstrates the ability to detect neuron alterations even in a pre-symptomatic state.

Endothelial cells are part of those neurovascular barriers, and impairment of the BSCB in ALS can be related to endothelial cell alterations. The transplantation of human bone marrow endothelial progenitor cell into symptomatic ALS mice has enabled to delay disease progression and increase motor neuron survival by repairing blood-spinal cord barrier⁶².

Platelet-derived growth factor (PDGF) is one of the pathways involved in BBB and BSCB dysfunction, and it is activated even before the onset of ALS symptoms⁶³. Similarly, decrease of PDGF expression has shown to restore vascular barrier properties, reduce motor neuron loss, and delay symptom onset in a mouse SOD1^{G93A} model⁶³. Some vasoactive neuropeptides including pituitary adenylate cyclase-activating

neuropeptide and vasoactive intestinal peptide play a central role in maintaining BBB and BSCB. An autoimmune reaction against those neuropeptides is thought to be responsible to BBB and BSCB alteration and contributing in the pathophysiology of ALS^{64,65}.

In most cases of sporadic ALS, loss of nuclear TAR DNA binding protein of 43 (TDP-43) is noted, leading to the formation of pathological aggregates of phosphorylated TDP-43 in the cytoplasm of neurons and glial cells. It has been proven that those abnormalities were also found not only in capillaries but also involving arterioles and venules of the grey matter, white matter, and meninges⁶⁶. This could be partly responsible for altered blood-brain or spinal-cord barriers. The loss of TDP-43 in zebrafish model with a double knock-out of *TARDBP* resulted in muscle degeneration similar to ALS, vascular dysfunction with reduced blood circulation, and reduce motor neuron axon outgrowth⁶⁷.

BSCB breakdown has been shown to result in secondary neurodegenerative changes and contributes to early motor-neuron degeneration⁶⁸. This BSCB disruption may also be due to vascular and pericytes abnormalities^{69,70}. Thus, restoring BSCB integrity during an early disease phase delays the disease process⁵⁸. This seems to be a promising perspective in the treatment of ALS.

4.2.2. Perivascular fibroblasts

Pericytes are essential in regulating diverse microvascular functions, by maintaining the integrity of the blood-brain barrier and blood-spinal cord barrier. Loss or dysfunction of these capillary cells is thought to have a role in the development of many neurological disorders including stroke, Alzheimer's disease, and ALS^{71,72}. Alteration of perivascular fibroblast activity can precede ALS disease onset. This was shown in a study that investigated the activity of gene expression in presymptomatic SOD1^{G93A} and TARDBP^{Q331K/Q331K} mice. In the SOD1^{G93A} model, the activation of vascular

cells including pericytes, smooth muscle, and endothelial specific genes largely occurred before the microglial response⁷³. In TARDBP^{Q331K/Q331K} mice, an increase of perivascular fibroblast-specific genes was also noted, and it preceded microglial activity⁶³. In ALS patients' cohort from Netherlands and Germany, higher expression of protein specific of perivascular fibroblasts was correlated with a shorter survival⁶³. However, this was not observed in smaller cohorts from Belgium and Sweden in the same study.

BSCB disruption with erythrocyte extravasation and pericyte reductions is present in ALS⁶⁵. A quantitative analysis revealed a 3.1-fold increase in extravascular erythrocyte-derived hemoglobin deposits in anterior horn, reflecting a capillary leakage⁶⁵. In the same ALS population, a 19% reduction of pericyte coverage of cervical anterior horn was shown compared to controls⁶⁵. In another study evaluating the microvascular organisation in ventral and dorsal horns of ALS patients⁷⁴, an increase of microvascular density in ALS patients was observed when compared to control, and was higher with the use artificial respiratory support. This increase of vascular density was correlated with a decrease of pericyte coverage⁷⁴, likely related to a compensatory mechanism. In a FUS mice model, a capillary vascular regression was noted even before the onset of ALS⁶⁰, which is rather in favour of a causal relationship. In confocal images of skin biopsies, it has been shown that the vascular bed in ALS patients was significantly lower in term of density compared to controls⁷⁵, suggesting peripheral vascular changes.

This shows the importance of endothelial, mural, and fibroblast cells, in addition to the interplay between neuronal and vascular systems in the pathogenesis of ALS⁵⁹. In SOD1 mice, it was shown that weekly intraperitoneal injection of pericytes could extend significantly male mice survival compared to mesenchymal stem cells injection⁷⁶. Some authors showed that prevention of blood-brain barrier loss of function through either promoting interactions between pericytes and endothelial cells (via PDGF pathway), or by increasing TGF β signalling, increases pericytes number. To date, those

strategies have been evaluated with encouraging results in status epilepticus and Parkinson's disease but not yet in ALS⁷².

All those studies enlighten the implication of BBB and BSCB and their components in ALS development and progression^{77,78}. Further studies should be carried out to confirm and help understanding the link between ALS and perivascular fibroblasts. However, above results point out the role of pericytes in the pathophysiology of ALS and provide a new theoretical foundation in understanding ALS etiology.

4.3. Angiogenesis in ALS

4.3.1. Vascular Endothelial Growth Factor

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an angiogenic factor for endothelial cells. Its expression is induced by hypoxia and hyperglycemia⁷⁹. There is abundant evidence that VEGF has neurotrophic and neuroprotective effects on neuronal and glial cells^{80,81,82} and recent investigation has revealed a role for reduced VEGF expression in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Moreover, VEGF has an intrinsic neuroproliferative effect on neurons, astrocytes and Schwann cells. It stimulates the proliferation and survival of neuronal stem cells after cerebral ischemia^{83,84}. The effects of VEGF on the degeneration of axotomized retinal ganglion cells (RGCs) was studied by Kilic et al. and demonstrated that human VEGF protects axotomized retinal ganglion cells by activating ERK-1/2 and PI3K/Akt pathways⁸⁵. Another study in a rat model of axotomized motoneurons, showed that VEGF administration prevents the downregulation of Choline Acetyltransferase, thus maintaining adequate neuromuscular neurotransmission and thereby preventing neurodegeneration⁸⁶. Therefore, VEGF may play a protective role against neuron degeneration and imposes possible therapeutical potential in motoneuronal diseases.

Furthermore, the role of VEGF in ALS has been studied in animal models. The deletion of the hypoxia-response in the VEGF promotor reduced VEGF expression in the spinal cord and caused adult-onset progressive motor neuron degeneration resembling ALS. This finding was observed in transgenic mice harboring a deletion of the hypoxia-inducible factor binding site of the VEGF promotor (VEGF^{d/d} mice)⁸⁷. In another study, hypoxic induction of vascular endothelial growth factor was selectively altered in mice carrying the mutant SOD1 gene⁸⁸. This impaired induction of VEGF was observed at the presymptomatic phase of ALS in transgenic mice⁷⁸.

VEGF is reported to play a neuroprotective role through VEGF receptors including Fetal Liver kinase-1 (Flk-1) and FMS-Like Receptor Tyrosine Kinase 1 (Flt-1). VEGF-B is a homolog of the angiogenic factor VEGF with minimal angiogenic activity. It has a neuroprotective effect and was shown to protect cultured motor neurons *in vitro*⁸⁹. Those effects were dependent on the tyrosine kinase activities of its receptor, Flt1, in motor neurons. Intrathecal infusion of Flk-1 antisense oligodeoxynucleotide in the lumbar area of rat spinal cords, suppressed almost completely Flk-1 expression resulting in approximately 50% loss of motor neurons⁹⁰. Moreover, motoneurons innervating extraocular muscles present a higher amount of VEGF and its receptor Flk-1. This explains the fact that oculomotor system shows lesser vulnerability to neurodegeneration as seen in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)⁸¹. These data suggest that VEGF plays a role in motor neurons protection, especially in the setting of hypoxia.

Post-mortem anterior horn cells in ALS patients presented a lower expression of VEGF and VEGFR2 compared with controls⁹¹. In patients with ALS, lower levels of VEGF in cerebral spinal fluid were found during the early phase of the disease compared to CSF of controls or patients with others neurological diseases⁹². It was also reported significantly lower VEGF levels in CSF of hypoxemic ALS patients compared to normoxemic ALS patients^{93,94}. Furthermore, a recent Indian study showed significantly reduced expression of angiogenic biomarkers including VEGF in ALS patients in

comparison to controls⁹⁵. However, the CSF VEGF levels were markedly increased in patients with limb-onset compared to patients with bulbar-onset of ALS, and in patients with long duration of ALS compared to patients with its short duration⁹⁴. Some abnormalities in VEGF expression in ALS patients were also noticed in skin biopsies with an increased expression of VEGF compared to control subjects⁹⁶. Skin of ALS patients also presented an increased VEGF immunoreactivity which was even more significant in ALS patients with a longer disease duration⁹⁷.

Insights on the importance of reduced VEGF in the pathogenesis of ALS also raised the question whether VEGF could have therapeutic effects in neural diseases⁸⁰ and especially in ALS⁷⁷. An intracerebroventricular delivery of recombinant VEGF in a SOD^{G93A} rat model significantly delayed onset of paralysis, improved motor performance, and prolonged survival⁹⁸. The VEGF-B isoform also prolonged the survival of mutants SOD1 rats⁸⁹ and is considered safer than VEGF due to its minimal angiogenic activity. In a study where SOD1^{G93A} mice received intraperitoneal injections of VEGF or normal saline, a significant delay in disease progression was seen in mice treated with a high dose (1µg/kg) of VEGF⁹⁹. An ongoing phase 1 study of intracerebroventricular delivery of VEGF with a programmable pump was recently led. This technique showed to be practical, well tolerated in most patients, and resulted in an increase of VEGF levels of CSF¹⁰⁰. Further analysis of the efficacy of this treatment must be evaluated through phase 2 study.

4.3.2. Angiogenin

Angiogenin is a single-chain protein composed of 123 amino-acids which main activity is to stimulate angiogenesis. Nevertheless, angiogenin is increasingly suspected to have a role in ALS course¹⁰¹. Actually, it may exert neuroprotective effect on motoneurons, by increasing their perfusion as an angiogenic factor and through its intrinsic neurotrophic effect.

DNA analysis in an Irish ALS population identified a new mutated region on chromosome 14q11.2 for angiogenin (*ANG*) gene with a single nucleotide polymorphism that potentially inhibits angiogenin function¹⁰². Another finding by Greenway et al. provides further evidence that variations in hypoxia-inducible genes have an important role in motor neuron degeneration. Seven missense mutations were identified in 15 individuals, of whom four had familial ALS and 11 had apparently 'sporadic' ALS. *ANG* mutations were more frequent in Irish/Scottish population. Those mutations have an autosomal dominant inheritance, with low penetrance¹⁰³. Moreover, a cohort of 298 American ALS patients was screened in another study, and four mutations in *ANG* gene were identified¹⁰⁴. On the other hand, no association between *ANG* variants and ALS was found in an Italian cohort of ALS patients versus controls¹⁰⁵. The loss of *ANG* gene seems to be associated with earlier ALS onset and a paradoxical increase in ALS duration¹⁰⁶.

Mutations in *ANG* gene have been linked with familial as well as sporadic forms of ALS. It was shown that the ribonucleolytic activity in *ANG*-ALS implicated variants is significantly reduced⁹⁷. These effects could have an impact on neuron activity and survival¹⁰⁷. Also, study of the mANG-1 expression during the development of the mouse nervous system showed that high levels of *ANG* are present in early stages of neuronal differentiation, localized in growth cones, and play a critical role in neurite pathfinding¹⁰⁸. Otherwise, serum angiogenin levels appeared increased in a cohort of ALS patients at diagnosis compared to controls in a multivariate modeling¹⁰⁹. All above findings suggest that angiogenin, like VEGF, has a functional role in the nervous system. Further investigations must be done to confirm and understand the involvement of angiogenin in ALS.

Angioneurins are molecules affecting both neural and vascular cell processes. Those molecules have been studied in ALS as well¹¹⁰. Erythropoietin (EPO) is a cytokine mainly induced in hypoxia conditions. It has been shown to be one of the promising angioneurins which has been studied in neurodegenerative diseases and ALS¹¹¹.

Similarly, angiotensin converting enzyme showed promising role in neurological disorders beyond the cardiovascular aspect. In cerebral spinal fluid of ALS patients, angiotensin levels were lower than in controls and ACE inhibitors have been documented to have protective role in neurodegenerative disorder¹¹².

The neurovascular system is a complex anatomic-functional unit, and alterations of the vascular component have recently emerged as a common distinct feature in the pathogenesis of several neurodegenerative diseases, including amyotrophic lateral sclerosis. Further studies should be done to better characterize the neurovascular involvement in ALS pathophysiology. The exploration of retinal microvasculature could provide additional information on the pathophysiological mechanisms of ALS.

5. Ocular Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Ophthalmological manifestations of various neurodegenerative conditions could have great importance in detecting disease and providing perceptions into disease pathogenesis. In patients with ALS, visual dysfunction and retinal vascular abnormalities can possibly establish a role for eye examination and ocular imaging methods in assessing disease severity and progression. Retinal and optic nerve structural defects have been demonstrated in a wide variety of neurodegenerative diseases.

5.1. Extraocular muscle (EOMs) and oculomotor motor neurons sparing in ALS

ALS is a disease that can affect the cranial nerves. Oculomotor disturbances are not typical features of the disease. However, there are reports of ALS patients which display ocular motility dysfunction. Several studies analyzed the alteration of extraocular muscles and limb muscles in ALS donors and transgenic mice to understand the relative preservation of these muscles.

EOMs are not completely spared in terminal-phase ALS patients. However, when compared to the limb muscles, the EOMs were remarkably well preserved. Major pathologic muscle findings include altered fiber type composition, contractile protein content, and cellular architecture with presence of atrophic and hypertrophic fibers¹¹³. A study analyzed muscle fibers of limb muscles (soleus and gastrocnemius) and EOMs muscles in control mice and SOD1 transgenic mice at early disease onset (50 days) compared to late stage of the disease (150 days). Authors showed that EOMs in mice control had same characteristics of transgenic mice in both early and late stages of the disease. In contrast, limb muscles of late-stage transgenic mice had some alterations with atrophied and hypertrophied fibers¹¹⁴.

Myosin is a protein that plays a fundamental role in the mechanisms of muscle contraction. A study analyzed the proportion of myofibers containing myosin heavy chain slow-twitch (MyHCI) and myosin heavy chain slow tonic (MyHCsto) in extraocular muscles of autopsied ALS patients with either spinal or bulbar disease onset. It concludes that ALS involves a loss of myofibers containing MyHCI+sto, regardless of site of onset. However, only in bulbar-onset cases did aging seem to play a role in the pathophysiological processes underlying the loss of MyHCI+sto fibers¹¹⁵.

Neuromuscular junctions (NMJs) were significantly denervated in limb muscles at an advanced stage of the disease, whereas denervated neuromuscular junctions were

rarely present in EOMs of either transgenic SOD1 mice or control¹¹⁶. The laminin alpha-4-chain, an important component of the basement membrane of NMJs, was fairly preserved in EOMs contrary to limb muscles¹¹⁷. Neurotrophic factors (NTF) are essential for the growth and survival of developing neurons. The expression of NTFs and their receptors on neuromuscular junctions was significantly reduced in limb muscles of SOD1^{G93A} transgenic mice compared to control mice at early and terminal stages of the disease. This was not the case in EOMs¹¹⁸. All those findings suggest that NTF may be involved in the pathogenesis of ALS and contribute to the resistance of EOMs to the disease.

The study of synaptic protein composition at NMJ between EOM and limb muscles from ALS donors and controls showed that neurofilament light subunit and synaptophysin were decreased significantly at NMJs and in nerve fibers of limb muscles with ALS, whereas they were maintained in ALS EOMs. Overall, muscles and NJMs were more affected in limb muscles than in EOMs in end-stage ALS donors¹¹⁹. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) has been shown to play a protective role in various neurodegenerative diseases. PACAP is upregulated in the oculomotor nucleus compared to hypoglossal nucleus¹²⁰. The neuroprotective actions of PACAP suggest that receptors for these peptides may be therapeutic targets for neurodegenerative diseases such as ALS.

Despite the involvement of almost all voluntary muscles in ALS, it has long been noted that eye motility usually remains preserved throughout the course of the disease. This is due to different genomic and protein pattern involved in these muscles. However, understanding the basis for the relative sparing of the EOMs could provide clues for future strategies aiming toward slowing down the progression of ALS in other parts of the motor system.

5.2. Saccades abnormalities in ALS

Although oculomotor function is relatively preserved in ALS patients, several studies showed abnormal eye movements in ALS patients with saccade being mainly affected¹²¹. Thus, providing insights into the pattern and pathogenesis of the disease process. Saccades are quick, simultaneous movement of both eyes between two or more phases of fixation that bring the image of an object of interest onto the fovea. There are different types of saccades. Reflexive saccades are triggered by the appearance of a sudden target. Voluntary saccades are triggered towards a chosen target. Anti-saccades are saccades directed away from the stimulus. Several eye-tracking studies have been done to characterize the natural history of saccadic functions in ALS patients.

It is likely that a range of abnormal eye movement exists in neurodegenerative diseases, varying from normal saccade speed to the presence of a gaze palsy. Reflexive saccades were noted to be slower in ALS patients with bulbar-onset compared to spinal-onset patients and controls¹²². Parameters corresponding to executive eye movement control were severely altered in patients with ALS compared to controls with reported decrease of saccades accuracy and pursuit accuracy¹²³. Several studies demonstrated an increase of delayed saccade error rate, an increase of intrusion rate, and an increase of visually guided reactive saccades in ALS patients¹²⁴ as well as in ALS gene carriers¹²⁵.

Comparison of clinical neuro-ophthalmic abnormalities in ALS patients and a control population showed findings of decreased visual acuity, gaze impersistence, voluntary upgaze restriction, eyelid opening apraxia, and saccadic horizontal smooth pursuits to be more frequent in patients with ALS¹²⁶. Although ocular motor movements are known to be preserved in ALS, the presence of motor neuron disease with eye movement disorders should not exclude ALS. Once case report showed that eye movement disorders were an early sign associated with a bulbar-onset ALS¹²⁷.

Anti-saccade performance was previously shown to be particularly impaired in ALS patients. Some authors found an increase of their latency^{112,128} and their error rate^{112, 114, 115, 128}. ALS patients were significantly impaired in anti-saccade performance demonstrating both increased error rate and increased latency. ALS patients with bulbar onset were both slower to initiate anti-saccades and made more anti-saccade errors compared to those with limb onset¹¹⁸.

The median blink rate represents the blink rate over a given period. It may be affected by many factors, including corneal sensitivity disorders, and other neurological pathologies. Byrne et al found a significantly lower blink rate in familial ALS compared to sporadic ALS patients and controls, however no correlation was noted between duration of disease and blink rate¹²⁹.

A range of oculomotor dysfunction has been recognized in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. At relatively early disease stage those patients can express ocular flutter¹³⁰, square-wave jerks, head shaking and positional nystagmus of central origin, saccadic dysmetria, and abnormal smooth pursuit. The latter two anomalies were increased in bulbar-onset disease compared to the spinal-onset¹³¹.

All these findings indicate that EOMS are relatively preserved in ALS, but there is evidence that the systems controlling saccadic eye movements are impaired mainly due to central damage. These oculomotor abnormalities may be used as marker of neurodegeneration beyond motor neurons in ALS.

5.3. No significant alterations of visual pathway in ALS

Although some authors showed that visual pathways could be affected in ALS, patients rarely present with visual complaints. Multiple subjective and objective tests can potentially help detect visual pathway damage including visual acuity, visual field, color vision, contrast sensitivity, and visual evoked potentials (VEP).

There are limited studies assessing the anterior eye segment involvement in ALS patients. A study of a group of sporadic ALS patients using corneal confocal microscopy, an imaging technique allowing in vivo observation of corneal small sensory fibers, reveals trigeminal small sensory fiber neuropathy in ALS population¹³². This confirms previous study findings of significant decrease in the density of epidermal nerve fibers in ALS patients¹³³. Another study evaluating the corneal nerves and retina involvement in ALS demonstrated a significant decrease in nerve fiber length (NFL), nerve fiber density (NFD), nerve branch density (NBD), and a significant increase in nerve fiber tortuosity (NFT) in ALS. However, those findings had no statistical correlations with ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) or disease duration in ALS group¹³⁴.

Some observations of visual function impairment and retinal changes have suggested that afferent visual system may be affected in ALS. Two studies showed lower binocular visual acuity (VA) in high and low contrast ¹¹⁶, and lower monocular and binocular VA in low contrast¹³⁵ in ALS group. Nevertheless, other studies showed no associations between binocular or monocular high contrast visual acuity or low contrast visual acuity and amyotrophic lateral sclerosis diagnosis¹³⁶. There was also no significant difference in visual acuity (VA) between healthy and ALS patients at baseline and over 6-month follow-up period¹³⁷, and no difference in monocular VA as well¹³⁸. No correlation between ALSFRS-R score and VA was demonstrated ^{128 139}

There are limited data about visual field involvement in ALS patients as well. Retinal nerve fiber layer (RNFL) defect and corresponding visual field (VF) impairment were analyzed showing no significant difference in mean defect in the ALS group compared to the control group¹⁴⁰. A follow-up study showed no major difference in visual field parameters between healthy and ALS patient. However, there was a significant difference in the percentage of fixation loss between ALS patients at baseline and at 6-month follow-up ¹²⁶.

The pathophysiological basis for reported visual deficits in ALS has not been clarified. There have been limited reports of structural abnormalities of the retina or anterior visual pathway in association with ALS. Only one study reports an impaired contrast sensitivity with disease-specific pathologic inclusions in the anterior visual pathway of a patient with a *C9orf72* mutation¹⁴¹. Histopathologic analysis and OCT measurements of ALS eyes and retinas of ALS/dementia transgenic mice support involvement of the anterior visual pathway, with no significant difference in contrast sensitivity¹⁴². The analysis of two patients with *C9orf72* mutation showed no difference in color discrimination in one patient, but a borderline normal change at the Lanthony Desaturated 15 color vision test in the other patient¹³¹. A cross sectional study found an alteration of color discrimination in ALS group and demonstrated that diffuse color discrimination deficits are detected in ALS patients at younger ages than in control group¹²⁷.

Studies that analyzed visual evoked potentials (VEP) impairment in ALS patients are contradictory. A Spanish study demonstrated that VEP were within normal limits in five out of six patients, with only one showing prolonged absolute latency of P100¹⁴³. It has been postulated that the neurotoxin beta-N-methylamino-L-alanine (L-BMAA) might trigger ALS. An interventional study injected saline and L-BMAA solution into mice eyes, and electroretinography recordings showed selectively reduced b-wave amplitude, without affecting neither the a-wave amplitude nor the a- and b-latencies¹⁴⁴.

Optineurin is a ubiquitously expressed protein involved in many cellular processes. Mutations of this protein are associated with primary open angle glaucoma and ALS. ALS-mutations are deletions, nonsense, or missense mutations. ALS-associated mutations aren't associated with glaucoma in most cases except with mutation involving 2-bp insertion in *OPTN*¹⁴⁵ which leads to mutant protein with C-terminal aberrant sequence. This induces neuronal cell death (dependent on Tbk1 activity), autophagy and endoplasmic reticulum (ER) stress¹⁴⁶.

Although studies are contradictory concerning visual pathways impairment in ALS, patients tend to have a relatively preserved of visual acuity, visual field, color vision, and contrast sensitivity until an advanced stage of the disease.

5.4. Evidence of retinal alterations in ALS patients

5.4.1. Anatomopathology

Amyotrophic lateral sclerosis can affect the spinal cord, brain stem, and cerebral cortex. Both neurons and glial cells are involved. Microglial cells are inhabitant macrophages of the central nervous system. The analysis of retinal microglia in ALS model of SOD1^{G93A} transgenic mouse with advanced stage of the disease showed significant increase in the surface area occupied by each microglial cell in the whole retina, without a significant increase in their number. These cells were found to have a significant increase in the harbor area in the outer plexiform layer inferior sector, retracted processes, and areas of cellular clustering in some sectors (inferior, nasal, and temporal)¹⁴⁷.

One study utilized immunohistochemistry showed that two ALS donors with *C9orf72* mutation had abundant P62-positive and pTDP43-negative intracytoplasmic perinuclear inclusions localized to the inner nuclear layer in the retina¹⁴⁸. This was also noted to be abundant in the hippocampus and neocortex in *C9orf72* mutation carriers¹⁴⁹.

In SOD1^{G93A} transgenic mice, neuronal vacuolization has been shown in the olfactory bulb and retina. Neuronal vacuolization was in the dendrites of excitatory retinal neurons mainly in the inner plexiform layer of the retina, but there was no evidence for activation of astrocytes and microglia. This has identified a presence of sensory neuron dendropathy restricted to olfactory bulb cells and retinal ganglionic cells in ALS models¹⁴⁹. Correspondingly, Ranbp2 is a protein implicated in nucleocytoplasmic transport that is altered in ALS. This protein is highly expressed in retinal ganglion

neurons and motor neurons. Microglia activation was reported in an ALS mouse model lacking the ran2 binding protein (Ranbp2)¹⁵⁰.

In a study that compared the retina of mutant UBQLN2 transgenic mice and control mice, authors found ubiquilin-2 aggregates particularly in the inner plexiform layer of 1¹⁴². Mutations in the *UBQLN2* gene have been identified in inherited forms of ALS resulting in ubiquilin-2 aggregates in the spinal cord of ALS patients.

Although few studies analyzed histological damage to the retina in ALS patients or transgenic mice, data that have been found were consistent with studies done on the brain and showed specific ALS lesions.

5.4.2. Optical coherence tomography (OCT)

A direct assessment of brain small vessel in vivo remains currently not feasible. However, retinal vessels are considered a reflection of brain vasculature. Recently, the study of the retina has evolved considerably with the development of optical coherence tomography (OCT) which provides high-resolution slices of the optic nerve and macula. Studies regarding OCT findings in ALS patients are numerous but showing contradictory results.

While most studies showed a significant decrease of peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL)^{151, 152, 153, 154, 155, 156, 157} in ALS patients, some showed no difference when compared to control^{158, 159, 160}. Only one study found a significant decrease of ganglion cell complex (GCC)¹⁵⁵ in ALS patients, whereas most studies did not find any significant difference^{140, 151, 153, 154, 158, 159, 160, 161}. In a study observing changes in retinal OCT in early ALS Patients, OCT analysis showed retinal thickness changes in ALS patients. The follow-up OCT study showed a significant decrease of the pRNFL (superior and inferior quadrants and in sectors H3, H5, H6, and H12) after the six months of the study¹⁶⁰. Only one study showed a significant increase of the pRNFL in the nasal

quadrant but without showing any significant difference between the pRNFL mean and GCC between the 2 groups¹⁴⁰.

In most studies, RNFL thickness in ALS patients is reduced when compared to healthy controls. ALS can also have asymmetric manifestation. This was shown in one study with RNFL thickness varying between right and left eyes of ALS patients^{157, 160}. This points to the fact that there is asymmetric CNS involvement in ALS which is not confined to the motor system.

Studies that analyzed macular thickness in ALS patients have revealed discordant results as well. Those results vary based on whether total macular thickness or different segmentations of the retinal layers were analyzed. Studies assessing total macular thickness had contradictory results. Some found no revelatory difference in macular thickness in ALS^{130, 153, 159, 161}. Others found a decrease^{151, 152, 155}, and on the contrary some showed an increase in macular thickness over superior, inferior and nasal quadrant¹⁵⁴. Regarding outer nuclear layer, only one study found a significant decrease in thickness¹⁵⁹ and others studies did not find any difference^{151, 153, 158, 161}. For inner nuclear layer, three studies found a significant decrease in thickness^{151, 153, 155}, and three studies did not find any difference^{158, 149, 161}. The only follow-up OCT study showed an increase in inferior and temporal quadrant of the inner macular ring initially between ALS and control groups but found a decrease in inferior inner macular ring and outer macular ring during follow-up in the ALS group. This increase may be explained by a process of protein aggregation and/or neuroinflammation (microglial activation)¹⁶⁰. There exists an inverse correlation between disease duration and pRNFL and total macular thickness¹⁵², and some studies proved a link between OCT impairment and ALSFR-S score^{140, 157, 159, 160}.

The link between ALS and retinal damage remains controversial given conflicting study results with OCT findings. However, it is worth mentioning that this could be related to multiple factors, including study designs, limit

ed number of patients included, and difference in disease stage in multiple studies.

Ultimately, OCT probably could serve as a marker of neurodegeneration and progression of the disease in ALS patients. The use of OCT-A in routine ophthalmology practice allows clinician to analyze and study retinal microvasculature finding in ALS patients. This can help identify retinal changes in patients with motoneuron disease and could serve as a complementary tool for studying ALS.

5.5. Retinal vessels analysis by OCT-A as a potential tool in ALS patients

In literature, few studies have analyzed blood vessel changes in the skin and muscles of ALS patients. However, only one study examined the retinal vessels by performing OCT in ALS patients and controls with measurement of the vessel's diameters. The outer wall thickness of the retinal vessels was significantly greater in ALS patients while there was no significant difference in the inner wall thickness and lumen diameter. Authors found no significant difference in vessel diameter between the two forms of ALS¹⁵⁹. Despite the paucity of studies, there appears to be an involvement of retinal blood vessels in ALS.

OCT-A is a non-invasive examination that analyze the retinal and optic nerve microcirculation. Several studies analyzed OCT-A in neurodegenerative diseases, but none has investigated the retinal vessels in OCT-A ALS patients. In Alzheimer's disease,

authors found a reduced perfusion density of capillaries of the superficial capillary plexus and deep capillary plexus using OCT-A. Moreover, AD patients had a larger foveal avascular zone in comparison to controls. In Parkinson's disease, authors found a reduced perfusion density of the superficial capillary plexus in all the quadrants evaluated individually and in the total annular zone¹⁶². In multiple sclerosis, authors found a significant decrease in blood flow to the parafoveal region and optic nerve head¹⁶³.

ALS has been identified as a disease with pure motor disorders, but now various studies showed that it may involve non-motor systems such as the visual system. Various studies reported damage of the pRNFL and macular thickness in ALS Patients. One study reported retinal blood vessel damage in this patient population. To date, no study has evaluated OCT-A in ALS. Retinal microcirculation has similar characteristics with cerebral blood vessels, and that's why OCT-A, a non-invasive examination, can be very promising to detect microvascular damage occurring in ALS disease.

6. Conclusion

Despite the scientific advances in the last two decades, the pathophysiology of ALS remains poorly understood. However, there is strong evidence of a vascular impairment in most neurovascular components, mainly including the BBB/BSCB and the pericytes. Analysis of microvasculature could therefore be relevant to obtain a better insight in the ALS pathophysiology, and to monitor its evolution (*Figure 2*).

As an extension of the CNS, the retina displays similarities to the brain and the inner blood-retinal barrier and blood-brain barrier suggesting that the eye could be considered as a 'window' into the brain in many neurodegenerative disorders. Although the visual pathways may be moderately affected in ALS without functional impairment, this review highlights that the retina is the main ocular structure damaged. Recent

advancements in the development of non-invasive techniques for analyzing the eye now allow to study the ocular structures in a precise way, including the retinal vessels. OCT-A can be a powerful approach to explore retinal microvascularization allowing to obtain new diagnostic and prognostic biomarkers in ALS disease.

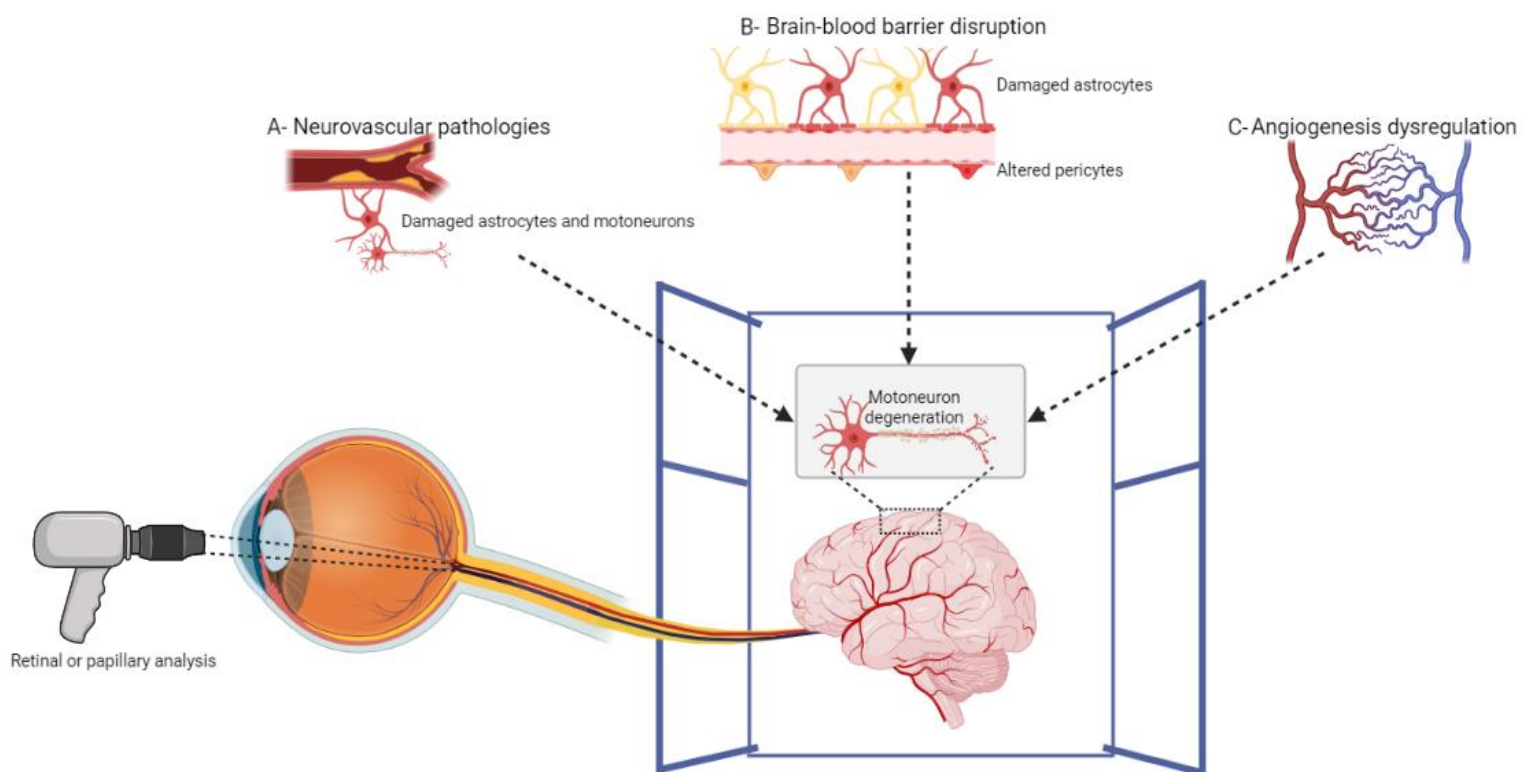


Figure 2: Analysis of retinal and papillary vasculature could be a powerful approach for better understanding microvascular pathology in ALS.

- A-** *There is strong evidence for an association between cardiovascular comorbidities and ALS involving ischemic phenomena*
 - B-** *- BBB and BSCB disruption and pericytes dysfunction are involved in ALS development and progression*
 - C-** *Some angiogenic factors are strongly impaired in ALS such as VEGF and angiogenin.*
- Cells coloured in red are those that are damaged in the disease.*

III- PRESENTATION DE L'OCT ET DE L'OCT-A

1. Tomographie en cohérence optique

1.1. Histoire

En 1991, Huang et al publient les premières images OCT de la rétine *in vitro*¹⁶⁴. En 1993, ils publient les premières images OCT de la rétine *in vivo*¹⁶⁵. En 1996, le premier appareil OCT est commercialisé par Humphrey Instruments. Depuis ces années, les appareils OCT sont en perpétuelle évolutions avec de meilleures résolutions et de plus en plus de fonctionnalités.

1.2. Principe

L'OCT est un système d'imagerie non invasif et sans contact permettant d'obtenir une vue en coupe de la rétine *in vivo* avec une résolution quasiment histologique. Elle repose sur un concept connu sous le nom d'interférométrie à faible cohérence. C'est le même principe que l'échographie B mais qui utilise une interférométrie lumineuse proche de l'infrarouge et non des ondes sonores.

Une onde électromagnétique d'une longueur d'onde située dans le proche infrarouge est envoyée dans le tissu à explorer (dans notre étude sur la macula et le nerf optique), et la réflexion du faisceau par les différentes interfaces optiques est analysée de façon à réaliser une image en coupe du tissu étudié. Les propriétés de réflexion et d'absorption de la lumière par les tissus de l'œil sont la source de contraste des images d'OCT.

Pour la rétine, il permet d'obtenir une carte en coupe transversale des différentes couches rétinienne avec une résolution de l'ordre du micromètre (5 à 10 μm).

Le principe de l'OCT-A repose sur la comparaison de coupes B-scans répétées de la même structure permettant de mettre en évidence des variations de signal qui reflètent le mouvement des globules rouges dans les tissus analysés. C'est une technique d'imagerie fondée sur une acquisition de différentes coupes par OCT qui est elle-même répétée plusieurs fois permettant de mettre en évidence les pixels mobiles et immobiles. Il permet une analyse microvasculaire de la rétine et de la choroïde. C'est un examen non invasif car cette technique ne nécessite pas d'injection de produit de contraste contrairement à l'angiographie.

1.3. Appareil Topcon DRI OCT Triton

Nous avons réalisé les OCT et OCT-A dans le service d'Ophtalmologie du CHU d'Angers avec l'appareil de modèle Topcon DRI OCT Triton (Japon).

Cet appareil possède une vitesse d'acquisition de 100.000 scans / seconde. Le pic de longueur d'onde de la source lumineuse est de 1050 nm. La longueur de coupe avec cet appareil varie de 3 à 12 mm. Il permet d'obtenir des coupes centrées sur la macula et sur le nerf optique. L'examen de la rétine extra-maculaire est possible grâce au déplacement du point de fixation à l'aide des flèches de l'appareil. Cette fonction nous a permis d'obtenir les coupes OCT-A centrées sur le nerf optique pour notre étude.



Figure 3 : Vue antérieure et postérieure de l'appareil

1.4. Réalisation

Le patient doit être coopérant et capable de rester immobile quelques secondes. Il est installé avec le menton posé sur la mentonnière et le front appuyé sur la barre frontale. L'examen peut se faire avec dilatation ou sans dilatation.

1.5. Interprétation

Pour interpréter correctement une coupe OCT, il faut avoir une bonne qualité d'image (indiquée sur le rapport) et connaître l'anatomie de la rétine.

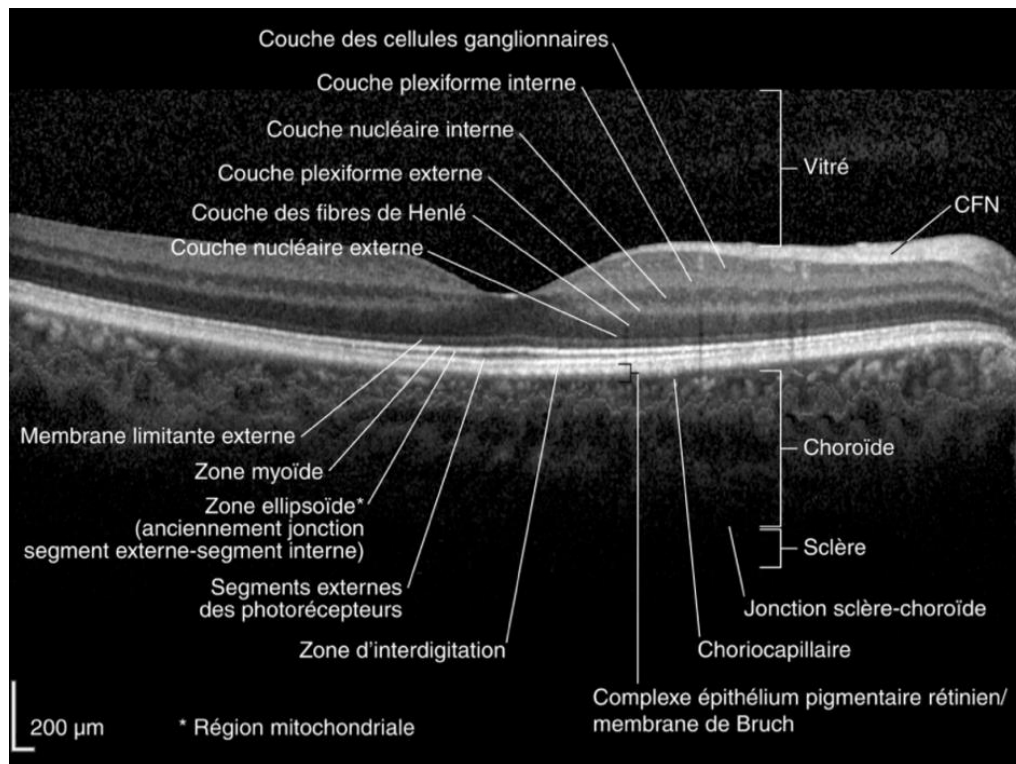


Figure 4 : Coupes des régions anatomiques de la macula

1.6. Avantages et limites

Tableau I

	OCT	OCT-A
Avantages	Non invasif	
	Rapide	
Limites	Fiable	
	Reproductible	
		Pas d'injection de produit de contraste
Limites	Coopération et immobilité du patient	
	Clignements palpébraux	
	Taille de la pupille	
	Amétropie forte	

	Nécessite des milieux clairs	
	Bases de données normatives (sujets caucasiens de 20 à 70 ans)	
	Effet masque et effet fenêtre	
		Champ d'action plus étroit que l'angiographie Effet de « fringe washout » Effet miroir Effet d'ombrage

Effet fenêtre = transmission augmentée de la lumière au travers d'une partie de la rétine accentuant la visibilité du tissu qui est situé juste en dessous

Effet masque = transmission diminuée voire stoppée de la lumière au travers d'une partie de la rétine diminuant ou empêchant la visibilité du tissu qui est situé juste en dessous

Effet de « fringe washout » = flux trop rapide ou au contraire trop lent pourra ne pas être détecté par l'appareil

Effet miroir = réflexion sur l'épithélium pigmentaire (EP) du signal du flux sanguin rétinien

Effet d'ombrage = atténuation du signal dans diverses situations (trouble des milieux)

2. Déroulement des examens pour l'étude CAPISLA

2.1. Tomographie en cohérence optique (OCT)

2.1.1. Maculaire

L'épaisseur rétinienne correspond à l'épaisseur entre la limite antérieure de la rétine (premier pic de réflectivité après l'hyporéflectivité vitréenne) et la limite postérieure de la rétine (complexe épithélium pigmentaire / choriocapillaire). Cette épaisseur s'exprime en micromètre.

Les clichés maculaires mesuraient 7 x 7 mm et étaient centrés sur la fovéa. Le logiciel de cartographie permet d'obtenir la grille maculaire EDTRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) qui est constituée de 3 cercles concentriques de 1mm (cercle central), 3mm (cercle interne) et 6mm (cercle externe) de diamètre. Les cercles interne et externe sont eux-mêmes divisés en 4 quadrants (inférieur, supérieur, nasal et temporal). Dans notre étude, nous avons extrait uniquement les données du cercle central et du cercle interne. Les données du cercle externe ont été exclues car trop à distance de la macula.

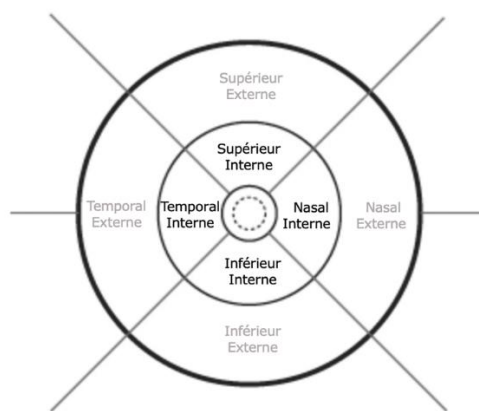


Figure 5 : Schéma d'un œil droit : cercle central / cercle interne divisé en 4 quadrants / cercle externe divisé en 4 quadrants

Le logiciel de cartographie calcule automatiquement l'épaisseur moyenne centrale et les épaisseurs moyennes des différents quadrants.

Nous avons rapporté la qualité de l'image indiquée dans le carré noir en haut à gauche sur le rapport OCT maculaire et nous avons pu extraire les différentes données pour notre étude :

- Épaisseur centrale
- Épaisseur supérieure interne
- Épaisseur inférieure interne
- Épaisseur temporale interne
- Épaisseur nasale interne

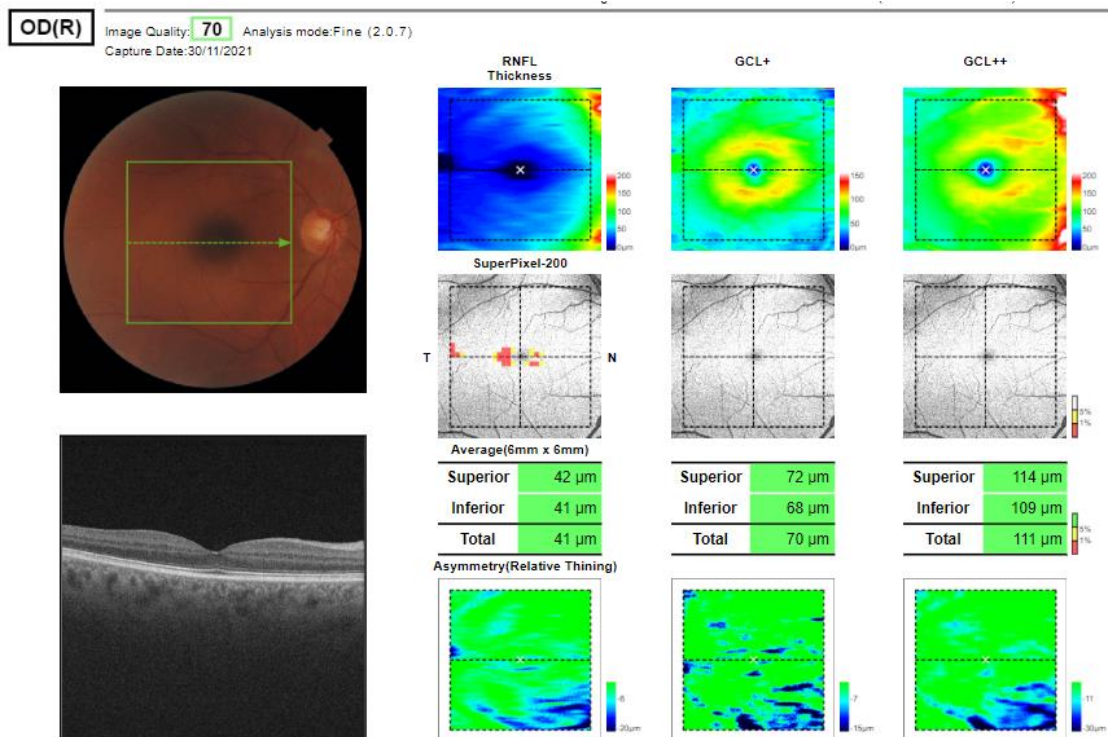


Figure 7 : Rapport OCT ganglionnaire d'un œil droit chez un patient sain : en haut à gauche la qualité de l'image et au centre les différentes épaisseurs (GCL +)

2.1.3. Papillaire

L'OCT des fibres rétinienne péri-papillaires mesure l'épaisseur de couche des fibres nerveuses autour de la papille correspondant aux axones des cellules ganglionnaires rétinienne. Cette épaisseur s'exprime en micromètre.

Les clichés papillaires ou RNFL (retinal nerve fiber layer) mesuraient 4,5mm x 4,5 mm centrés sur le nerf optique. Le cercle péripapillaire correspond à l'étalement du scan OCT à un diamètre de 3,4 mm autour du centre du nerf optique.

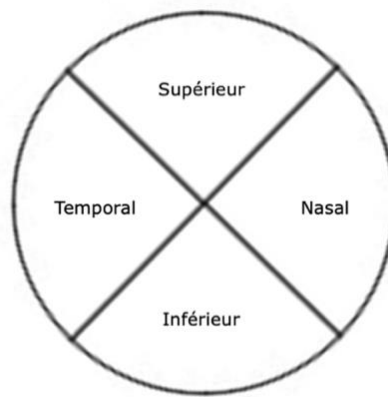


Figure 8 : Schéma d'un œil droit séparé en 4 quadrants

Le logiciel de cartographie calcule automatiquement l'épaisseur moyenne totale et des 4 quadrants du RNFL. Les valeurs du patient sont comparées à une base de données comprenant plusieurs centaines de patients sains et ajustée sur l'ethnie (caucasien), l'âge et la réfraction (emmétrope). Le code couleur est le suivant :

- Vert : 95% de probabilité que la valeur soit normale
- Jaune : probabilité de normalité < 5 %
- Rouge : probabilité de normalité < 1%

Nous avons pu extraire pour notre étude l'épaisseur moyenne ainsi que des 4 quadrants (inférieur, supérieur, nasal et temporal).

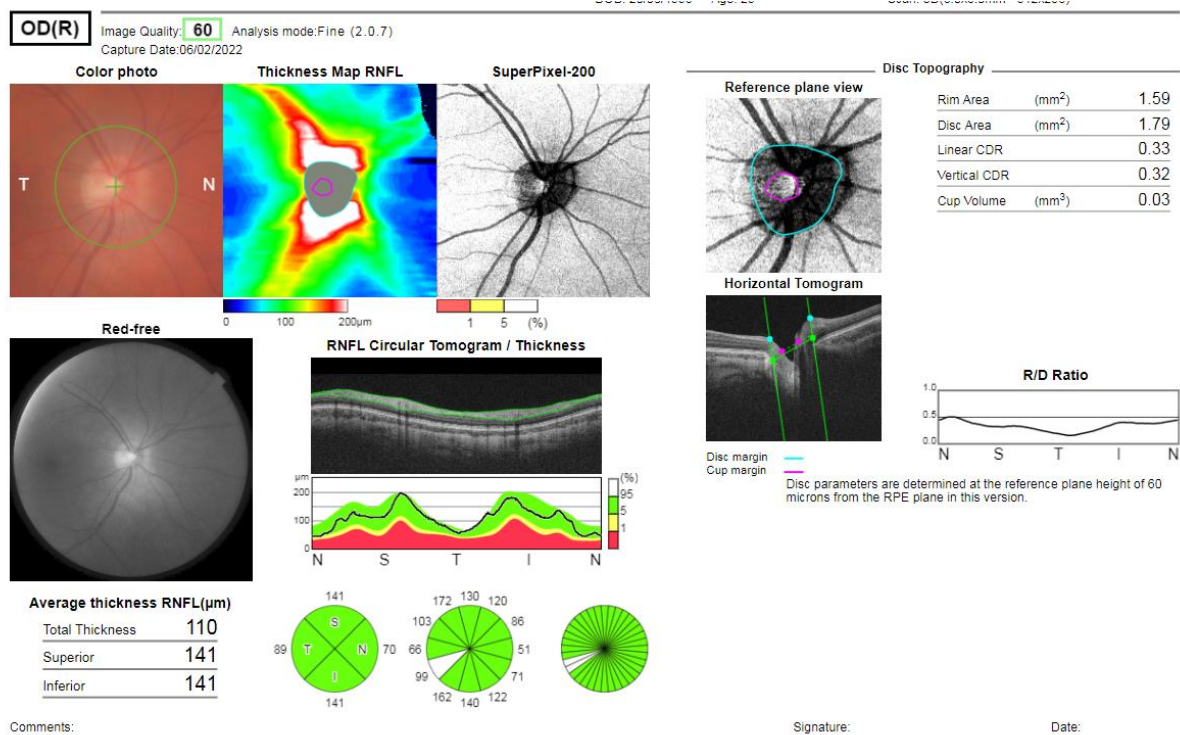


Figure 9 : Rapport OCT papillaire d'un œil droit chez un patient sain : en haut à gauche la qualité de l'image et en bas l'épaisseur moyenne du RNFL et des 4 quadrants

2.2. Tomographie à cohérence optique angiographie (OCT-A)

2.2.1. Maculaire

L'OCT-A maculaire permet une étude de la vascularisation rétinienne et choroïdienne. L'image est formée par un signal de flux.

Nous avons réalisé des clichés d'OCT-A cubiques centrés sur la macula de 4,5 x 4,5 mm. En OCT-A, sur notre appareil, 4 acquisitions identiques (même localisation) sont comparées dans le temps pour analyser le flux. La segmentation est semi-automatisée sur l'appareil. Le logiciel permet de fournir une cartographie et des données de densité des différentes couches. La densité est définie par le pourcentage de surface occupée par des capillaires. Elle s'exprime donc en pourcentage (de pixels représentant le signal de flux / surface totale de l'image).

Les différents plans d'analyse sont :

- Superficial = plexus vasculaire superficiel (carré orange)
- Deep = plexus vasculaire profond (carré vert)
- Outer retina = rétine externe (carré bleu clair)
- Choriocapillaris = choriocapillaire (carré bleu foncé)

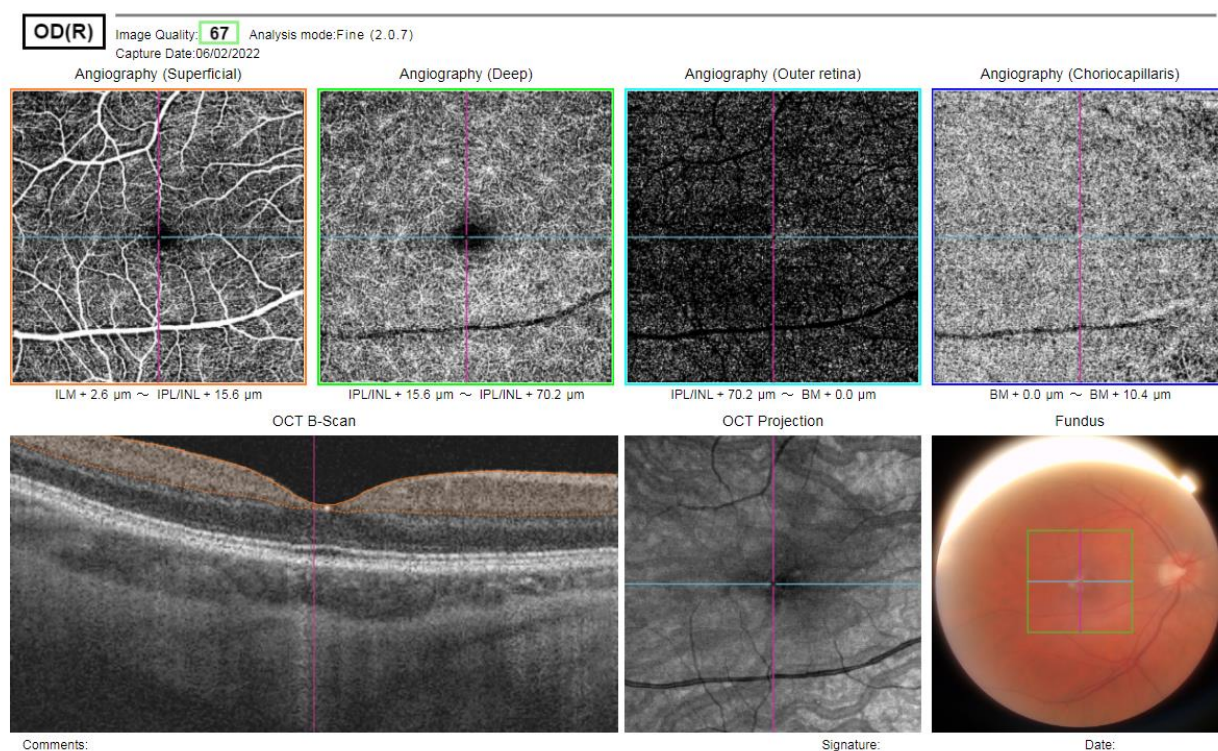


Figure 10 : Rapport OCT-A maculaire d'un œil droit chez un patient sain : en haut à gauche la qualité de l'image et les 4 carrés regroupant les différents plans analysés

a) Densité des capillaires du complexe superficiel

Le réseau capillaire superficiel est situé dans la couche des cellules ganglionnaires. Il provient de l'artère centrale de la rétine et est composé d'artérioles et de veinules reliées entre eux par des capillaires.

La limite supérieure correspond au plan situé $2,6\mu\text{m}$ sous la limitante interne (ILM + $2,6\mu\text{m}$) et la limite profonde au plan situé $15,6\mu\text{m}$ sous la jonction entre la plexiforme interne et la nucléaire interne (IPL/INL + $15,6\mu\text{m}$).

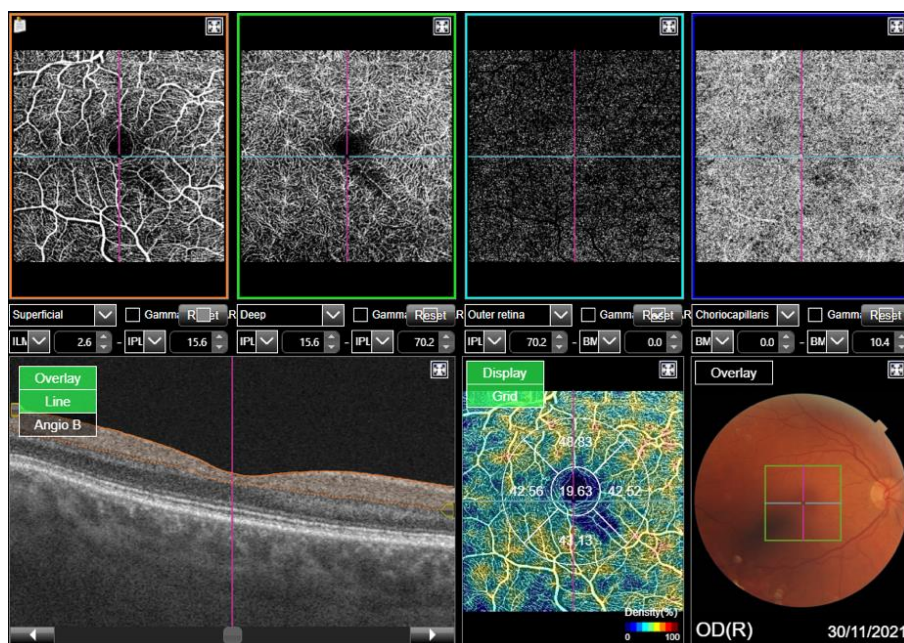


Figure 11 : OCT-A d'un œil droit chez un patient sain : densité du complexe superficiel

b) Densité des capillaires du complexe profond

Le réseau capillaire profond est situé autour de la couche nucléaire interne. Il est composé de 2 couches de capillaires organisés en vortex et drainés dans les veines du plexus capillaire superficiel.

La limite supérieure correspond au plan situé 15,6 μ m sous la jonction entre la couche plexiforme interne et nucléaire interne (IPL/INL +15,6 μ m) et 70,2 μ m sous la jonction entre la couche plexiforme interne et nucléaire interne (IPL/INL +70,2 μ m).

Le slab du plexus capillaire rétinien profond (carré vert) n'était pas prédéfini sur notre appareil. Nous avons dû modifier les valeurs sur le slab du plexus capillaire rétinien superficiel (carré orange) afin d'avoir accès aux données.

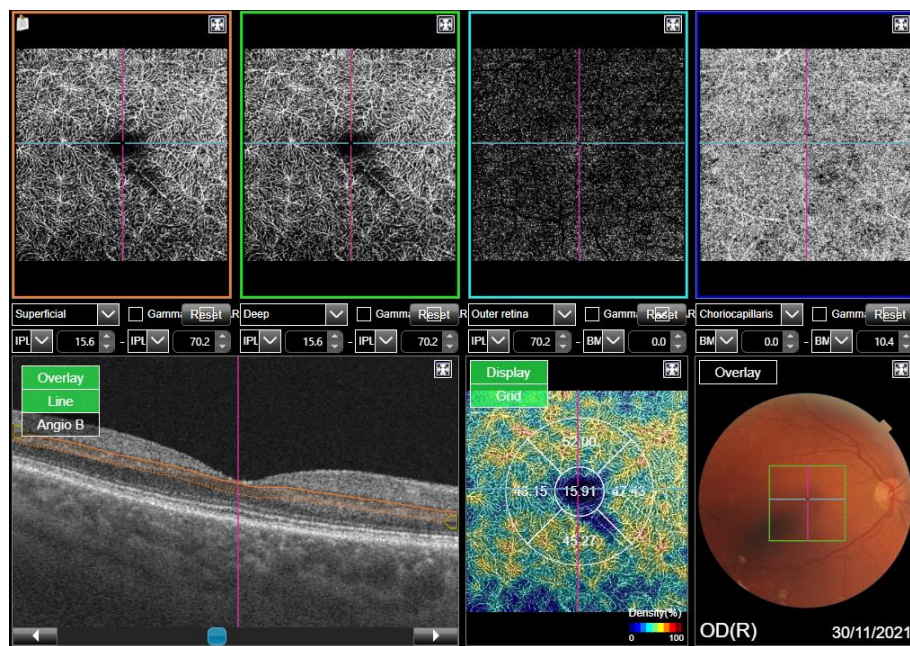


Figure 12 : OCT-A d'un œil droit chez un patient sain : densité du complexe profond

c) Zone avasculaire centrale

La zone avasculaire centrale est la zone centrale de la macula qui est dépourvue de capillaires rétiens. Nous avons mesuré la surface de la zone avasculaire centrale manuellement en utilisant la fonction « area » du logiciel. Elle a été mesurée sur l'image du plexus capillaire superficiel (1er slab).

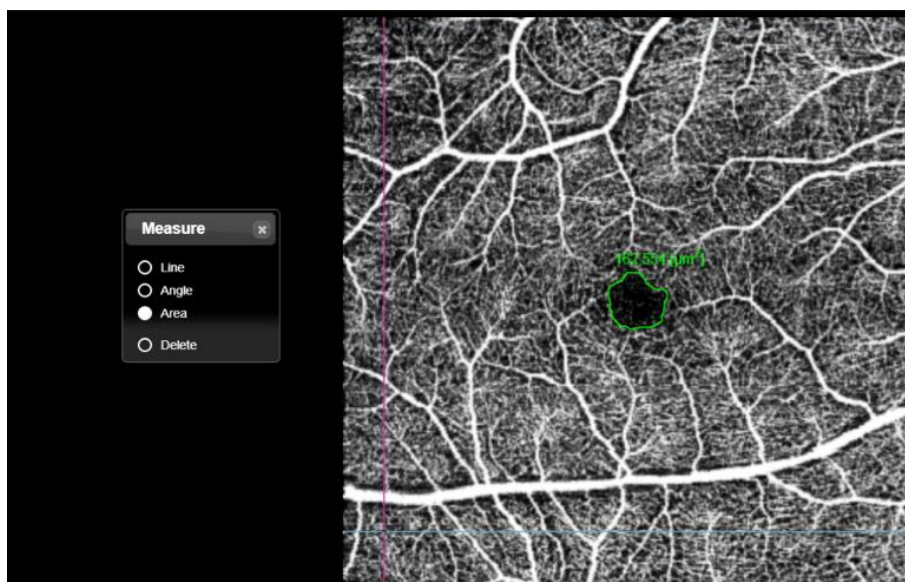


Figure 13 : Surface de la zone avasculaire centrale chez un patient sain avec la fonction Area du logiciel

2.2.2. Papillaire

L'OCT-A papillaire permet d'acquérir des images du réseau vasculaire péripapillaire.

Nous avons réalisé des clichés d'OCT-A cubiques centrés sur le nerf optique de 4,5 x 4,5 mm. Notre appareil OCT est réglé pour faire des coupes d'OCT-A sur la macula. Nous avons dû déplacer manuellement la zone à étudier pour pouvoir obtenir des coupes centrées sur le nerf optique.

Le logiciel permet de fournir une cartographie et une analyse sectorielle de la densité des vaisseaux péripapillaires. La densité est définie par le pourcentage de surface occupée par des capillaires. Elle s'exprime donc en pourcentage (de pixels représentant le signal de flux / surface totale de l'image).

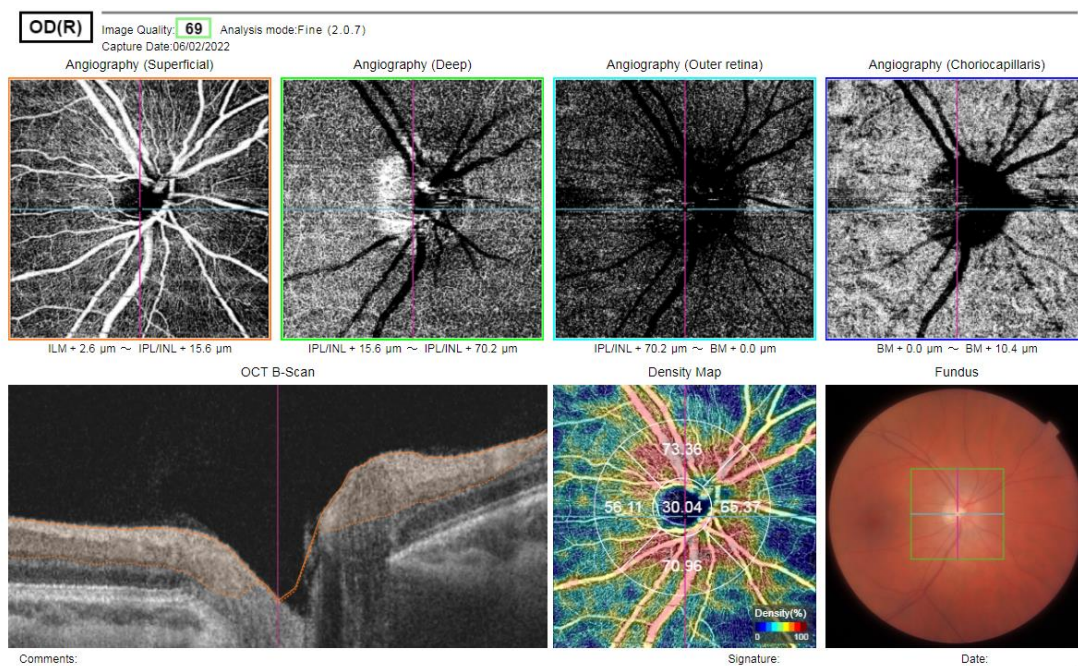


Figure 14 : OCT-A papillaire d'un œil droit chez un patient sain : en haut à gauche la qualité de l'image et les différentes densités sur la cartographie

IV- DEMARCHES ADMINISTRATIVES PREALABLES AU PROJET

CAPISLA

1. Comité de Protection des Personnes (CPP)

Les CPP ont pour mission de donner un avis sur les projets de recherche impliquant la personne humaine (RIPH), au regard des critères définis par l'article L1123-7 du Code de Santé Publique. L'avis de ces CPP vaut autorisation, c'est-à-dire que la recherche ne peut pas débiter sans avis ou en cas d'avis défavorable d'un CPP. Cette instance s'assure que la protection des participants à la recherche soit assurée (information préalable, recueil du consentement...), que la recherche soit pertinente et que le rapport bénéfice/risque soit satisfaisant.

Les membres des CPP exercent leurs fonctions bénévolement. Un CPP est composé de 28 membres (14 membres titulaires et 14 suppléants) de disciplines différentes. Deux collèges constituent le comité : le premier est formé de professionnels de santé (médecins, pharmaciens et infirmiers notamment), le second est composé de membres issus du monde civil composé de juristes, d'experts en éthique, de psychologues et d'associations agréées d'usagers du système de santé. Trente-neuf CPP sont agréés en France par le Ministre chargé de la Santé et répartis en 7 inter-régions de Recherche Clinique.

Il existe 3 catégories de recherche impliquant la personne humaine : les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (RIPH1), les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales (RIPH2) et enfin les recherches non interventionnelles qui ne comportent aucun risque ni contrainte dans lesquelles tous les actes sont pratiqués de manière habituelle (RIPH3).

L'étude CAPISLA est considérée comme RIPH2, avec des contraintes minimales compte tenu de la nécessité d'une dilatation pupillaire chez les personnes participant au protocole. Cela implique bien sûr l'autorisation du CPP, mais aussi la souscription d'une assurance vigilance-soin spécifique (2020-A03395-34, SHAM). Le protocole doit aussi être enregistré dans le Système d'Information et de Gestion de la Recherche et des Essais Cliniques (SIGREC) avant toute inclusion.

2. Dossier de CPP de CAPISLA

L'investigatrice coordinatrice du projet CAPISLA est le Dr Angélique CAIGNARD (PH – Service d'Ophtalmologie – CHU Angers). Le Dr Julien CASSEREAU (MCU-PH – Service de Neurologie – CHU d'Angers) est l'investigateur associé.

2.1. Objectif principal

L'objectif principal est de comparer par OCT-A la densité du réseau vasculaire capillaire au niveau papillaire ainsi qu'au niveau maculaire chez des patients atteints de SLA par rapport à des témoins sains.

Les plexus capillaires profonds et superficiels sont étudiés au niveau maculaire. L'analyse sera effectuée en considérant l'œil présentant le moins d'anomalie chez les patients et chez les témoins sains.

2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires qui seront analysés sont les suivants :

→ Comparer les valeurs de l'OCT des patients atteints de SLA, comprenant l'épaisseur maculaire moyenne, l'épaisseur fovéolaire, l'épaisseur maculaire par quadrant (supérieur, inférieur, nasal et temporal), ou par secteur (interne, externe), l'épaisseur moyenne de la couche de fibres nerveuses (appelée RNFL), l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses par quadrant ; tout cela en comparaison aux valeurs des témoins sains.

→ Comparer la surface de la zone avasculaire centrale fovéolaire à partir des images d'OCT-A des patients atteints de SLA par rapport aux témoins sains.

→ Analyser l'association entre la densité vasculaire maculaire ou papillaire et l'atteinte clinique chez les patients atteints de SLA (selon le score ALSFRS-R et le score King's clinical staging – *Annexe 3*).

→ Analyser l'association entre la densité vasculaire maculaire ou papillaire et la forme spinale ou bulbaire de la SLA.

→ Analyser l'association entre la densité vasculaire maculaire ou papillaire et la fonction respiratoire des patients atteints de SLA.

→ Analyser l'association entre la densité vasculaire maculaire ou papillaire et l'état nutritionnel des patients atteints de SLA (qui sera défini par des critères anthropométriques).

→ Analyser l'association entre la densité vasculaire maculaire ou papillaire et le caractère central ou périphérique de l'atteinte liée à la SLA et la durée d'évolution de la maladie, ainsi que la forme d'évolution (rapide ou lente).

2.3. Schéma de la recherche

Il s'agit d'une étude prospective transversale monocentrique descriptive et comparative de type cas-témoins.

2.4. Justification du nombre de personnes à inclure dans le projet

Il est prévu d'inclure dans cette étude 47 patients atteints de SLA et 47 témoins sains appariés.

Compte tenu de l'âge moyen de la population étudiée, nous considérons que nous dépisterons une pathologie ophtalmologique asymptomatique (maculopathie, rétinopathie, neuropathie optique) dans environ 15% des cas. Chez les patients et les témoins concernés, les données ne pourront être incluses dans notre analyse, c'est pourquoi les personnes chez qui une pathologie ophtalmologique ou neurologique asymptomatique est diagnostiquée au cours de la consultation seront exclues de l'étude. Ainsi, en incluant 47 personnes par groupe, nous aurons au minimum 40 patients et 40 témoins présentant un critère de jugement principal analysable. En l'absence de données de la littérature concernant l'OCT-A et la SLA, nous estimons qu'un tel échantillon est suffisant pour répondre à notre objectif principal.

2.5. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

Pour les patients :

- Patient pour lequel est diagnostiquée une SLA de forme bulbaire ou spinale définie selon les critères El Escorial (probable ou certaine)
- Hospitalisé en hôpital de jour au CHU d'Angers dans le cadre de son suivi habituel

Pour les témoins sains :

- Personne non concernée par la maladie étudiée et sans antécédent de maladie neurologique
- Personne appariée en âge et sexe à un patient atteint de SLA inclus

L'appariement en âge se fait selon les tranches d'âge suivantes : 20-29ans / 30-39ans / 40-49ans / 50-59ans / 60-69ans / 70-79ans.

Tous les participants doivent être majeurs lors de l'inclusion et avoir signé le consentement éclairé pour participer au protocole.

2.6. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

Pour tous les participants :

- Participation simultanée à un autre protocole interventionnel avec un traitement expérimental
- Personne hors d'état d'exprimer son consentement

- Pathologie ophtalmologique connue (maculopathie, glaucome, neuropathie optique, rétinopathie quelle qu'en soit l'étiologie)
- Sujet diabétique
- Antécédents cardiovasculaires d'origine athéromateuse connue
- Hypertension artérielle non stabilisée
- Incapacité à réaliser les examens ophtalmologiques de l'étude
- Femme enceinte, allaitante ou parturiente
- Personne faisant l'objet de soins psychiatriques sous la contrainte
- Personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale
- Personne non affiliée ou non bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

2.7. Critères d'exclusion des personnes qui se prêtent à la recherche

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Présence d'une pathologie ophtalmologique diagnostiquée au cours de la consultation ophtalmologique (maculopathie, glaucome, neuropathie optique, rétinopathie quelle qu'en soit l'étiologie)
- Sujet pour lequel tous les examens à l'OCT et à l'OCT-A sont inexploitable (examens artéfactés et/ou qualité de l'image inférieur à 50/100)
- Présence d'une anomalie à l'examen neurologique standard

2.8. Déroulement de la recherche

2.8.1. Pré-sélection / Recrutement

L'étude est proposée aux patients atteints de SLA venus pour une Hospitalisation de Jour dans le cadre du suivi habituel de leur pathologie au sein du Centre SLA du CHU d'Angers. Ainsi, il s'agit de compléter le bilan par un examen ophtalmologique comprenant une OCT et une OCT-A. La pré-sélection des patients peut être réalisée par l'investigateur à partir de leur dossier médical, selon les différents critères de sélection évaluables à cette date, et sans en avertir le patient.

Les sujets sains sont recrutés à partir de la base de volontaires sains disponible au Centre de Recherche Clinique (CRC) du CHU d'Angers répondant aux critères d'éligibilité ainsi qu'aux critères d'appariement des patients atteints de SLA déjà inclus dans l'étude. De plus, cette étude peut également être proposée aux personnes éligibles accompagnants des patients atteints de SLA pris en charge au sein du Centre SLA du CHU d'Angers. Les inclusions du groupe de sujets sains sont effectuées de façon à recruter des témoins appariés aux patients de SLA déjà inclus.

2.8.2. Procédure d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, si le sujet remplit les critères de sélection de l'étude, l'investigateur lui délivre l'information orale et écrite (lettre d'information écrite dans un langage compréhensible par le sujet – *Annexe 4*) et répond à ses éventuelles questions. Si le sujet accepte de participer, le formulaire de consentement éclairé est signé en 2 exemplaires par les différentes parties (*Annexe 5*). La date de l'information, le délai de réflexion et la date de signature du consentement par les 2 parties seront stipulés dans le dossier source du participant.

2.8.3. Suivi des personnes se prêtant à la recherche

Suite à l'inclusion, les caractéristiques des participants sont recueillies (âge, sexe, poids et taille, traitements en cours) et tous les participants réalisent un examen neurologique standard d'une durée d'environ 15 minutes comprenant une évaluation des fonctions cognitives, des nerfs crâniens, du tonus et de la force musculaire, des réflexes, de la coordination motrice et de la sensibilité ; ceci afin d'éliminer toute pathologie neurologique. Le bilan ophtalmologique d'environ 1 heure est programmé le même jour.

Le bilan ophtalmologique comporte tout d'abord un examen ophtalmologique réalisé au cours d'une consultation programmée au sein du Service d'Ophtalmologie du CHU d'Angers par un médecin ophtalmologiste formé à ces différents tests. L'examen ophtalmologique comprend une mesure de la meilleure acuité visuelle corrigée, un examen à la lampe à fente, une mesure du tonus oculaire, un fond d'œil. Ces éléments permettent d'éliminer une pathologie ophtalmologique (maculopathie, rétinopathie, neuropathie optique). Lors de cette consultation, l'ophtalmologiste s'assure de l'absence de contre-indication à la dilatation pupillaire (notamment en éliminant le risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle).

Pour les participants qui ne présentent pas de contre-indication à la dilatation, une dilatation pupillaire est réalisée afin d'assurer une qualité d'acquisition optimale sur l'appareil OCT. La dilatation est faite par instillation de tropicamide dans les deux yeux. Les participants sont ensuite accompagnés par l'ophtalmologiste pour la réalisation de l'OCT et de l'OCT-A, procédure durant dix minutes. Si la dilatation n'est pas réalisable, les participants se voient proposer tout de même les examens., sachant que ces images risquent par la suite d'être exclues de l'analyse si le signal de qualité de l'examen n'est pas satisfaisant (les résultats de l'OCT-A seront exclus si l'examen est trop artefacté et/ou si le signal de qualité de l'image est inférieur à 50/100).

Pour les patients SLA, les données d'intérêt complémentaires (décrites ci-dessous) sont recueillies dans le dossier médical des patients.

Les antécédents du patient comme les caractéristiques de sa pathologie sont recueillis; notamment la forme spinale ou bulbaire, le caractère central ou périphérique, la durée d'évolution de la maladie ainsi que la forme d'évolution (rapide ou lente).

Dans le cadre du suivi habituel des patients atteints de SLA, le neurologue utilise différentes échelles cliniques afin d'évaluer la progression de la maladie :

- ALSFRS-R (« ALS functional rating scale ») : Cette échelle validée vise à évaluer la progression de l'indépendance des patients liée à la progression de la maladie.
- « King's ALS Clinical Staging system » : Cette échelle permet de définir le stade de la maladie en fonction des différentes atteintes (*Annexe 3*).
- Le testing musculaire : Ce test permet d'évaluer la force musculaire exprimée en fonction d'une échelle graduée de 0 à 5. Cette échelle initialement développée par le Medical Research Council (MRC) of the United Kingdom, est à présent universellement utilisée.

Les données cliniques suivantes sont également recueillies afin d'évaluer l'atteinte des muscles respiratoires (résultats du dernier examen clinique en neurologie) :

- Capacité Vitale Lente (Litre) : Volume gazeux mobilisé entre les positions d'inspiration complète et d'expiration complète exprimé en litre.
- Pression Inspiratoire max (cm H₂O) : Mesure de la pression à la bouche lors de manœuvres statiques. Cette mesure donne une idée de l'action synergique de différents groupes musculaires inspiratoires.

- SNIP (cm H₂O) : Test dynamique qui consiste à effectuer à partir de la capacité résiduelle fonctionnelle un effort de reniflement maximal, aussi intense et rapide que possible.

2.8.4. Arrêt de participation d'une personne à la recherche

Les personnes participant à la recherche peuvent demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'une personne pour toute raison qui sert au mieux les intérêts de cette personne en particulier en cas d'effet indésirable grave ou de fait nouveau vis-à-vis de la recherche.

Compte tenu du caractère transversal de l'étude, il n'est pas prévu d'avoir de patients perdus de vue ni de sortie prématurée d'étude. Cependant, le cas échéant, les données recueillies pour les personnes sorties prématurément de l'étude sont exploitées au moment des analyses y compris en cas de retrait du consentement (sauf demande d'exercice du droit d'effacement des données personnelles par la personne).

2.8.5. Durée de la recherche

Afin de pouvoir inclure 47 patients et compte tenu du caractère rare de la maladie, nous prévoyons une période d'inclusion de 2 ans. Pour chaque personne participant à l'étude, la durée du protocole est de 1 heure 30, incluant l'examen neurologique et ophtalmologique.

2.9. Acceptation du dossier

Le dossier de la demande d'avis auprès du CPP du projet CAPISLA a été tiré au sort pour être étudié par le CPP Ile-de-France IV. Le CPP a remis un avis favorable le 17 décembre 2020 sans remarques. Cette autorisation a permis de lancer l'inclusion des premiers patients début 2021.

3. Appel d'Offre Interne (AOI)

La Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU d'Angers met à disposition des porteurs de projet la possibilité de répondre à un Appel d'Offre Interne (AOI), lancé tous les ans depuis 2008. Les dossiers sont analysés par deux experts extérieurs au CHU, qui attribuent une notation du projet sur les points suivants : pertinence du sujet de l'étude, originalité du projet, méthodologie de l'étude, faisabilité, budget, considérations éthiques et rédaction du projet. Les experts remettent ensuite un avis général sur le projet.

Nous avons soumis un dossier à la DRCI, et le projet CAPISLA a reçu un avis favorable des deux experts le 14 octobre 2020. Cet avis favorable a permis le financement de ce projet à hauteur de 14 533€. Ce financement permet de couvrir les frais de temps médical dédié à ce projet (en neurologie et en ophtalmologie), l'indemnisation des témoins et la couverture des frais de publication.

4. Déclaration sur ClinicalTrials

ClinicalTrials est un registre en ligne public, qui constitue une banque de données des essais cliniques conduits partout dans le monde (plus de 330 000 études menées dans 209 pays répertoriées). Ce registre a été créé en 1997 à la demande de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cet outil permet de standardiser les informations que les auteurs rendent publiques, afin d'assurer une transparence sur les études menées. La base de données ainsi constituée est en libre consultation et donne la possibilité de contacter l'investigateur coordonnateur. L'enregistrement d'un protocole de recherche sur ClinicalTrials est obligatoire pour toutes les études interventionnelles. Certaines revues exigent ce mode d'enregistrement pour tout type

d'étude avant la publication. C'est pour cette raison que le protocole a donc été déclaré sur ClinicalTrials.gov le 28 décembre 2020 (Identifiant NCT04686110).

5. Construction du Case Report Form (CRF)

Le CRF est le document sur lequel sont recueillies toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche. Ce cahier d'observation doit remplir quelques exigences : il doit être fidèle au protocole, les critères d'inclusion et de non-inclusion doivent y figurer, il doit enfin contenir en fin de visite une attestation à signer par l'investigateur pour valider les données recueillies. Chaque CRF rempli reste ensuite anonyme et identifié par un code. Le CRF fait partie du dossier de soumission à la Commission d'Éthique.

6. Gestion des données

Après avoir été consignées dans le CRF, les données sont entrées dans un logiciel (EpiData software). Ces données sont confiées à la DRCI et leurs agents de Data Management. L'extraction des données concernant le critère de jugement principal, c'est-à-dire les données sur les résultats d'OCT-A, ne peuvent être extraites qu'à la fin de l'étude. Nous avons néanmoins pu extraire les données concernant les caractéristiques des personnes ayant participé au protocole entre le début de l'inclusion et jusqu'au 2 février 2022, ainsi que leurs données d'OCT maculaire et papillaire. Cette première extraction nous permet une analyse intermédiaire des caractéristiques de la population et des résultats des OCT.

V – RESULTATS INTERMEDIAIRES

1. Caractéristiques de la population lors de l'analyse intermédiaire

Tableau II : Caractéristiques de la population lors de l'analyse intermédiaire

		Patients N = 19	Témoins N = 14
Sexe	<i>Femmes</i>	3 (15,8%)	2 (14,3%)
	<i>Hommes</i>	16 (84,2%)	12 (85,7%)
Age moyen (ans)		63,21 [44-85]	63 [53-74]
Évolution (mois)		28,47 [8-132]	
Forme évolutive	<i>Lente</i>	4 (21,1%)	
	<i>Moyenne</i>	12 (63,2%)	
	<i>Rapide</i>	3 (15,8%)	
Forme phénotypique	<i>Forme bulbaire</i>	2 (10,5%)	
	<i>Forme spinale</i>	17 (89,5%)	
Score El Escorial	<i>SLA probable</i>	9 (47,4%)	
	<i>SLA certaine</i>	10 (52,6%)	
Score ALSFRS-R		35,58 (26-44)	
Score King's clinical Staging	<i>1</i>	3 (15,8%)	
	<i>2a</i>	2 (10,5%)	
	<i>2b</i>	6 (31,6%)	
	<i>3</i>	3 (15,8%)	
	<i>4a</i>	0	
	<i>4b</i>	5 (26,3%)	

Toutes les caractéristiques démographiques et cliniques des participants en phase intermédiaire sont détaillées dans la *figure 17*. Dix-neuf patients atteints de SLA et quatorze témoins ont été inclus entre février 2021 et janvier 2022 au CHU d'Angers. Ils ont tous bénéficié d'un examen neurologique ainsi que d'un examen ophtalmologique

de base et les examens complémentaires comme prévu dans le protocole. La répartition entre les 2 sexes est équilibrée entre les 2 groupes. L'âge moyen des patients et des témoins est similaire. Deux patients présentent une maladie à début bulbaire alors que dix-sept patients présentent une maladie à début spinal. L'évolution de la maladie dans le groupe patient est de 28,5 mois. Plus de la moitié des patients présente une forme d'évolution moyenne. Le score ALSFRS-R moyen est de 35,58. Un quart des patients présente un- score King's clinucal staging évalué 4b (support ventilatoire). Quinze patients sont traités par Riluzole.

2. Résultats intermédiaires

Soixante-cinq yeux ont été analysés. Un œil a été exclu car le signal était médiocre du fait d'une cataracte dense. Trois OCT CGL patient, un OCT RNFL patient et un OCT RNFL témoin n'ont pas pu être inclus à cause d'une mauvaise segmentation ou d'une erreur d'examen.

2.1. OCT papillaire

L'épaisseur moyenne du RNFL des patients était de 107,22 μm alors qu'elle était de 103,59 μm chez les témoins sans différence significative. La seule différence significative mise en évidence lors de la comparaison de tous les yeux entre les 2 groupes concerne l'épaisseur du RNFL dans son quadrant supérieur avec une augmentation significative dans le groupe patient ($p=0,027$) (*Figure 19*). En revanche, nous n'avons pas, avec les résultats intermédiaires actuels, trouvé de différence significative concernant l'épaisseur totale du RNFL et des 4 quadrants en comparant les yeux droits et les yeux gauches séparément entre les 2 groupes.

2.2. OCT des cellules ganglionnaires

Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans l'épaisseur des cellules ganglionnaires supérieure, inférieure et totale en comparant tous les yeux des patients et des témoins et en comparant les yeux droits et les yeux gauches séparément entre les 2 groupes.

2.3. OCT maculaire

Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans l'épaisseur maculaire centrale et des 4 quadrants en comparant tous les yeux des patients et des témoins et en comparant les yeux droits et les yeux gauches séparément entre les 2 groupes.

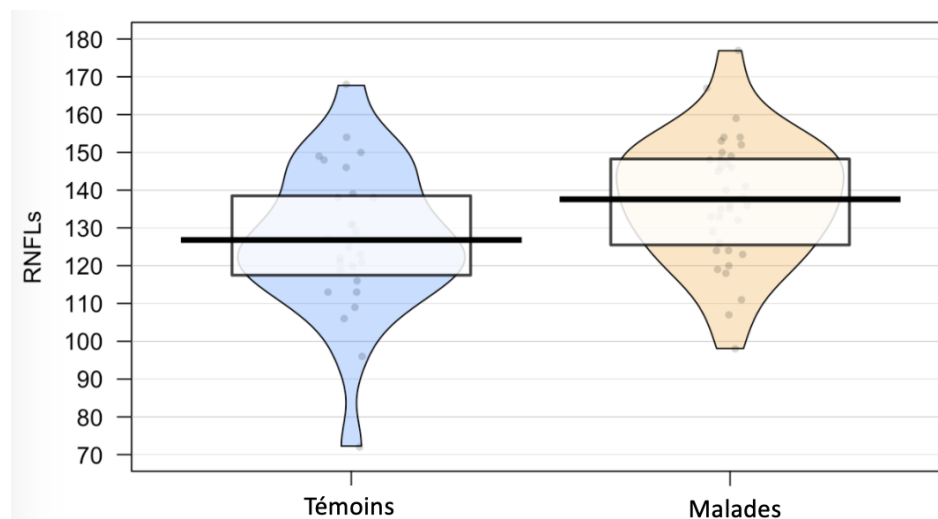


Figure 17 : Épaisseur moyenne du quadrant supérieur du RNFL entre les témoins et les malades

Tableau III : Résultats intermédiaires entre tous les yeux des 2 groupes

	Patients N=19 (moyenne en μm)	Témoins N=14 (moyenne en μm)	<i>P</i> value
ECm	248,68	254,32	0,253
EMs	307,19	312,82	0,18
EMi	307,30	308,64	0,746
EMn	309,11	312,29	0,419
EMt	297,32	299,86	0,533
RNFLm	107,22	103,59	0,198
RNFLs	137,58	126,81	0,027
RNFLi	135,31	132,70	0,517
RNFLn	83,83	79,00	0,191
RNFLt	72,31	75,52	0,177
CGLt	63,71	64,07	0,746
CGLs	64,00	64,79	0,508
CGLi	63,59	63,07	0,651

ECm = épaisseur centrale maculaire / EMs = épaisseur maculaire supérieure / EMi = épaisseur maculaire inférieure / EMn = épaisseur maculaire nasale / EMt = épaisseur maculaire temporale / RNFLm = épaisseur RNFL moyen / RNFLs = épaisseur RNFL supérieur / RNFLi = épaisseur RNFL inférieur / RNFLn = épaisseur RNFL nasal / RNFLt = épaisseur RNFL temporal / CGLt = épaisseur des cellules ganglionnaires totales / CGLs = épaisseur des cellules ganglionnaires supérieures / CGLi = épaisseur des cellules ganglionnaires inférieures

VI- DISCUSSION

1. Discussion de la revue systématique de la littérature

Ce travail de revue systématique de la littérature répond à un réel besoin d'une meilleure compréhension de la physiopathologie de la SLA. Cette revue a été établie selon une méthodologie prédéfinie, selon des recommandations internationales (PRISMA), permettant de s'assurer de la meilleure exhaustivité possible pour discuter les données de la littérature.

Les pistes physiopathologiques sont nombreuses, et probablement que le développement de cette maladie est multifactoriel. Néanmoins, la littérature scientifique est fournie et dans l'ensemble consensuelle quant à l'implication de pathologies des vaisseaux dans le déclenchement et la progression de la SLA. Cependant, nous avons choisi de ne retenir que les articles publiés après 2000, période durant laquelle la littérature sur l'étude microvasculaire dans la SLA a été particulièrement développée. Certains points, notamment l'exact lien entre les antécédents cardio-neurovasculaire dans la SLA reste à préciser.

Dans la 2e partie de la revue, nous avons cherché à comprendre quels troubles ophtalmologiques sont retrouvés dans la SLA. Les voies visuelles sont globalement préservées, mais des atteintes infracliniques au niveau maculaire et papillaire ont été retrouvées dans les analyses par OCT. Toutefois, ces atteintes sont discordantes dans la littérature analysée (*Annexe 6*), montrant la nécessité de prendre ces résultats avec précaution, et surtout la nécessité d'autres études dans ce domaine. Une étude spécifique des vaisseaux rétinien et papillaires par OCT-A paraît donc tout à fait justifiée et nécessaire suite à ce travail de revue systématique de la littérature.

2. Discussion du protocole CAPISLA

Pour répondre à cette problématique, nous avons lancé une étude cas/témoins permettant de comparer les résultats d'OCT-A papillaires et maculaires chez des patients atteints de SLA à ceux réalisés chez des témoins exempts de pathologie neurologique. Nous avons ajouté à l'étude par OCT-A, une analyse des OCT maculaire, papillaire et des cellules ganglionnaires selon la même comparaison cas/témoins, pour apporter des éléments à la littérature discordante à ce sujet.

Ce protocole a passé toutes les étapes administratives (CPP, AOI...) assez rapidement, ayant permis de lancer les inclusions en février 2021.

Nous n'avons pas pu procéder à un calcul d'effectif du fait du manque de données sur l'OCT-A chez les patients atteints de SLA. Nous avons toutefois estimé à 40 le nombre de données nécessaires, ce qui représentera une des plus grandes cohortes d'analyse par OCT dans la SLA dans la littérature actuelle. Nous avons décidé d'inclure 47 patients et 47 témoins, afin d'avoir au final 40 données évaluables si on estime à 15% les exclusions secondaires par découverte fortuite d'une pathologie ophtalmologique (neuropathie optique ou rétinopathie), ou par examen de mauvaise qualité. Particulièrement chez les patients atteints d'une SLA avancée, lors de la réalisation des acquisitions OCT (au nombre de 4 par œil) nécessaires au protocole, nous avons remarqué parfois une dégradation du signal OCT lors des dernières acquisitions, du fait de difficultés d'installation et de fixation principalement. Nous commençons les acquisitions par l'OCT-A qui est notre critère de jugement principal afin de s'assurer de la meilleure qualité d'examen possible. Les acquisitions de trop mauvaise qualité sont secondairement exclues avant analyse statistique. Nous n'avons pas pu inclure les patients à des stades terminaux de la maladie devant l'impossibilité

à les installer devant l'appareil, ce qui constituera un biais de sélection à discuter lors de l'analyse finale.

Nous avons prévu initialement une période d'inclusion de deux ans. Lors de l'analyse intermédiaire (un an après le début des inclusions), nous avons inclus 19 patients et 14 témoins, soit 40% de l'effectif total en patients et 30% de l'effectif total en témoins. Nous demanderons probablement un amendement au CPP fin 2022 pour obtenir une période supplémentaire d'inclusion afin d'arriver à notre effectif total prévu avant l'analyse finale.

3. Discussion des résultats intermédiaires

Nous présentons dans cette thèse l'analyse des résultats intermédiaires que nous avons pu extraire en cours d'étude. C'est une étude clinique prospective donc nous n'avons pas accès aux données répondant à l'objectif principal afin de ne pas créer de biais. Cette analyse intermédiaire nous permet d'avoir une première approche sur les patients inclus et les premiers résultats d'OCT dans notre étude pour ajuster le recrutement ensuite si besoin.

Ces résultats permettent de constater que le sexe et l'âge des patients est assez similaire entre les 2 groupes. La durée d'évolution moyenne de la maladie est de 28 mois et demi ce qui correspond aux données de la littérature. Environ 90% des patients inclus présentent une forme à début spinale. Ce chiffre est plus important que les données de la littérature sur la SLA mais qui peut être expliqué par la faible proportion de patients actuellement inclus. Nous devons être vigilants dans les inclusions à venir à inclure suffisamment de patients avec une forme bulbaire.

Les résultats intermédiaires ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative dans l'épaisseur totale du RNFL, des CGL et de la macula entre les 2 groupes. La seule différence significative mise en évidence concerne le RNFL dans son quadrant nasal. Il est difficile à l'heure actuelle de dire s'il s'agit d'une réelle différence significative ou s'il s'agit d'un biais lié au faible nombre de patients inclus. En effet, un témoin a une altération de l'OCT RNFL et des CGL de façon asymétrique et peut potentiellement sous-estimer la moyenne du groupe témoin.

Les résultats finaux nous permettront d'avoir un plus grand effectif et d'effectuer des analyses en sous-groupe notamment en comparant les formes bulbaires et spinales, selon la forme évolutive ou encore les formes avec et sans atteinte respiratoire. Les résultats intermédiaires ne permettent pas à ce jour d'avoir accès à ces données par manque d'effectif ainsi que par manque des données du critère de jugement principal.

VII- CONCLUSION

La SLA est une pathologie neurodégénérative liée à une atteinte des neurones moteurs centraux et périphériques. C'est une pathologie complexe car, à l'heure actuelle, la physiopathologie n'est pas totalement élucidée et il n'existe pas de biomarqueurs fiables permettant de poser un diagnostic à un stade précoce quand tous les critères cliniques ne sont pas réunis. De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre des anomalies vasculaires et le développement de la SLA. Diverses atteintes oculaires peuvent être rencontrées dans cette pathologie notamment des atteintes histopathologiques, des atteintes de la fonction visuelle ou encore du nerf optique et de la rétine. La microvascularisation rétinienne représente la partie la plus accessible du système nerveux central mais aucune étude à l'heure actuelle n'a étudié la technique de l'OCT-A dans cette maladie neurodégénérative.

L'OCT-A est une technique d'imagerie non invasive permettant une évaluation de la microvascularisation de la rétine. De nombreuses études ont déjà mis en évidence des altérations de la microvascularisation rétinienne dans des pathologies neurodégénératives oculaires comme le glaucome ou du système nerveux central comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. La technique d'OCT-angiographie est malheureusement peu utilisée car il existe encore un manque de standardisation dans l'expression des mesures de densités capillaires. Des études complémentaires sont nécessaires pour essayer de mettre en évidence une relation entre ces pathologies neurodégénératives et ces atteintes microvasculaires rétiniennes. Elle pourrait à l'avenir être une aide pour dépister ou surveiller une maladie neurodégénérative comme la SLA.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118–130.
2. Sclérose latérale amyotrophique. *Haute Autorité de Santé*. .
3. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol*. 2011;7(11):603–615.
4. Masson E. Texte des experts - Échelles fonctionnelles et évaluation des fonctions motrices dans la Sclérose Latérale Amyotrophique. *EM-Consulte*. .
5. van den Bos MAJ, Geevasinga N, Higashihara M, Menon P, Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2818.
6. Bogaert E, d'Ydewalle C, Van Den Bosch L. Amyotrophic lateral sclerosis and excitotoxicity: from pathological mechanism to therapeutic target. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010;9(3):297–304.
7. McGeer PL, McGeer EG. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2002;26(4):459–470.
8. Cunha-Oliveira T, Montezinho L, Mendes C, et al. Oxidative Stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiology and Opportunities for Pharmacological Intervention. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:5021694.
9. Scotter EL, Chen H-J, Shaw CE. TDP-43 Proteinopathy and ALS: Insights into Disease Mechanisms and Therapeutic Targets. *Neurotherapeutics*. 2015;12(2):352–363.
10. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, Group the AS. A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199403033300901>. 2010;
11. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001;2(1):9–18.
12. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32(5):771–776.
13. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118–130.
14. Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev*. 2019;39(2):733–748.
15. Prasad A, Bharathi V, Sivalingam V, Girdhar A, Patel BK. Molecular Mechanisms of TDP-43 Misfolding and Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front. Mol. Neurosci*. 2019;12:25.
16. Jo M, Lee S, Jeon Y-M, et al. The role of TDP-43 propagation in neurodegenerative diseases: integrating insights from clinical and experimental studies. *Exp Mol Med*. 2020;52(10):1652–1662.
17. Julien JP, Beaulieu JM. Cytoskeletal abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: beneficial or detrimental effects? *J Neurol Sci*. 2000;180(1–2):7–14.
18. Dupuis L, Pradat P-F, Ludolph AC, Loeffler J-P. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2011;10(1):75–82.
19. Bozzo F, Mirra A, Carri MT. Oxidative stress and mitochondrial damage in the pathogenesis of ALS: New perspectives. *Neurosci Lett*. 2017;636:3–8.
20. Thammisetty SS, Pedragosa J, Weng YC, et al. Age-related deregulation of TDP-43 after stroke enhances NF-κB-mediated inflammation and neuronal damage. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):312.
21. Cheah BCC, Vucic S, Kiernan MC. Potential utility of biomarkers in the diagnosis and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Investigation*. 2012;2(1):107–117.
22. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J. Anat*. 2005;206(4):319–348.

23. Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(2):233–237.
24. Pellegrini M, Vagge A, Ferro Desideri L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Disorders. *JCM*. 2020;9(6):1706.
25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;n71.
26. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev*. 2017;6(1):245.
27. Mach L, Konecny T, Helanova K, et al. Elevation of cardiac troponin T in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Belg*. 2016;116(4):557–564.
28. Von Lueder TG, Melsom MN, Atar D, Agewall S. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a novel rare cause of elevated plasma troponin T levels. *Clin Lab*. 2011;57(7–8):615–618.
29. Al-Chalabi A, Heunks LMA, Papp Z, Pollesello P. Potential of the Cardiovascular Drug Levosimendan in the Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Overview of a Working Hypothesis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2019;74(5):389–399.
30. Kandinov B, Drory VE, Tordjman K, Korczyn AD. Blood pressure measurements in a transgenic SOD1-G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler*. 2012;13(6):509–513.
31. Pavlovic S, Stevic Z, Milovanovic B, et al. Impairment of cardiac autonomic control in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler*. 2010;11(3):272–276.
32. Dalla Vecchia L, De Maria B, Marinou K, et al. Cardiovascular neural regulation is impaired in amyotrophic lateral sclerosis patients. A study by spectral and complexity analysis of cardiovascular oscillations. *Physiol Meas*. 2015;36(4):659–670.
33. De Maria B, Bari V, Marchi A, et al. Cardiovascular Control Indexes in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients and their Relation with Clinical Markers. *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (embc)*. 2015;2055–2058.
34. Izumi Y, Miyashiro A, Nodera H, et al. Takotsubo syndrome complicated with amyotrophic lateral sclerosis (P4.056). *Neurology*. 2017;88(16 Supplement):
35. Izumi Y, Miyamoto R, Fujita K, et al. Distinct Incidence of Takotsubo Syndrome Between Amyotrophic Lateral Sclerosis and Synucleinopathies: A Cohort Study. *Front. Neurol*. 2018;0:
36. Trabjerg BB, Garton FC, van Rheenen W, et al. ALS in Danish Registries: Heritability and links to psychiatric and cardiovascular disorders. *Neurol.-Genet*. 2020;6(2):e398.
37. Kioumourtoglou M-A, Seals RM, Gredal O, et al. Cardiovascular disease and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotroph. Lateral Scher. Frontotemp. Degenerat*. 2016;17(7–8):548–554.
38. Körner S, Kollwe K, Ilsemann J, et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2013;20(4):647–654.
39. Mandrioli J, Ferri L, Fasano A, et al. Cardiovascular diseases may play a negative role in the prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol*. 2018;25(6):861–868.
40. Pereira M, Gromicho M, Henriques A, et al. Cardiovascular comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2021;421:117292.
41. Moglia C, Calvo A, Canosa A, et al. Influence of arterial hypertension, type 2 diabetes and cardiovascular risk factors on ALS outcome: a population-based study. *Amyotroph. Lateral Scher. Frontotemp. Degenerat*. 2017;18(7–8):590–597.
42. Diekmann K, Kuzma-Kozakiewicz M, Piotrkiewicz M, et al. Impact of comorbidities and co-medication on disease onset and progression in a large German ALS patient group. *J Neurol*. 2020;267(7):2130–2141.
43. Garton FC, Trabjerg BB, Wray NR, Agerbo E. Cardiovascular disease, psychiatric diagnosis and sex differences in the multistep hypothesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):421–429.
44. Turner MR, Wotton C, Talbot K, Goldacre MJ. Cardiovascular fitness as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: indirect evidence from record linkage study: Table 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(4):395–398.

45. Sutedja NA, van der Schouw YT, Fischer K, et al. Beneficial vascular risk profile is associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011;82(6):638–642.
46. Timmins HC, Saw W, Cheah BC, et al. Cardiometabolic Health and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Muscle Nerve*. 2017;56(4):721–725.
47. Mariosa D, Hammar N, Malmström H, et al. Blood biomarkers of carbohydrate, lipid, and apolipoprotein metabolisms and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A more than 20-year follow-up of the Swedish AMORIS cohort: Blood Biomarkers of Energy Metabolism and ALS Risk. *Ann Neurol*. 2017;81(5):718–728.
48. Vasta R, D'Ovidio F, Logroscino G, Chio A. The links between diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol. Sci.* 2021;42(4):1377–1387.
49. Mariosa D, Kamel F, Bellocchio R, Ye W, Fang F. Association between diabetes and amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *Eur J Neurol*. 2015;22(11):1436–1442.
50. Araki K, Araki A, Honda D, et al. TDP-43 regulates early-phase insulin secretion via CaV1.2-mediated exocytosis in islets. *Journal of Clinical Investigation*. 2019;129(9):3578–3593.
51. Turner MR, Goldacre R, Talbot K, Goldacre MJ. Cerebrovascular injury as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016;87(3):244–246.
52. Shindo A, Yata K, Sasaki R, Tomimoto H. Chronic cerebral ischemia induces redistribution and abnormal phosphorylation of transactivation-responsive DNA-binding protein-43 in mice. *Brain Research*. 2013;1533:131–140.
53. Umahara T, Uchihara T, Hirao K, Shimizu S, Hanyu H. Phosphorylated TDP-43 localizes to chronic cerebral infarctions in human brains. *Histol Histopathol*. 2020;35(9):1023–1028.
54. Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, Mecocci P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *Journal of Chromatography B*. 2005;827(1):65–75.
55. Evans MC, Couch Y, Sibson N, Turner MR. Inflammation and neurovascular changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2013;53:34–41.
56. Kovacs M, Alamón C, Maciel C, et al. The pathogenic role of c-Kit+ mast cells in the spinal motor neuron-vascular niche in ALS. *acta neuropathol commun*. 2021;9(1):136.
57. Zhong Z, Deane R, Ali Z, et al. ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration. *Nat. Neurosci*. 2008;11(4):420–422.
58. Miyazaki K, Ohta Y, Nagai M, et al. Disruption of neurovascular unit prior to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurosci. Res*. 2011;89(5):718–728.
59. Sorrentino S, Polini A, Arima V, et al. Neurovascular signals in amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion in Biotechnology*. 2022;74:75–83.
60. Crivello M, Hogg MC, Jirström E, et al. Vascular regression precedes motor neuron loss in the FUS (1-359) ALS mouse model. *Dis Model Mech*. 2019;12(8):.
61. Begani Provinciali G, Pieroni N, Bukreeva I, et al. X-ray phase contrast tomography for the investigation of amyotrophic lateral sclerosis. *J Synchrotron Rad*. 2020;27(4):1042–1048.
62. Garbuzova-Davis S, Kurien C, Haller E, et al. Human Bone Marrow Endothelial Progenitor Cell Transplantation into Symptomatic ALS Mice Delays Disease Progression and Increases Motor Neuron Survival by Repairing Blood-Spinal Cord Barrier. *Sci Rep*. 2019;9(1):5280.
63. Lewandowski SA, Nilsson I, Fredriksson L, et al. Presymptomatic activation of the PDGF-CC pathway accelerates onset of ALS neurodegeneration. *Acta Neuropathol*. 2016;131(3):453–464.
64. Staines DR, Brenu EW, Marshall-Gradisnik S. Postulated vasoactive neuropeptide immunopathology affecting the blood-brain/blood-spinal barrier in certain neuropsychiatric fatigue-related conditions: A role for phosphodiesterase inhibitors in treatment? *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2009;5:81–89.
65. Winkler EA, Sengillo JD, Sullivan JS, et al. Blood–spinal cord barrier breakdown and pericyte reductions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2013;125(1):111–120.
66. Ferrer I, Andres-Benito P, Carmona M, Assialoui A, Povedano M. TDP-43 Vasculopathy in the Spinal Cord in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis (sALS) and Frontal Cortex in sALS/FTLD-TDP. *J. Neuropathol. Exp. Neurol*. 2021;80(3):229–239.
67. Schmid B, Hruscha A, Höggl S, et al. Loss of ALS-associated TDP-43 in zebrafish causes muscle degeneration, vascular dysfunction, and reduced motor neuron axon outgrowth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013;110(13):4986–4991.

68. Winkler EA, Sengillo JD, Sagare AP, et al. Blood-spinal cord barrier disruption contributes to early motor-neuron degeneration in ALS-model mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014;111(11):E1035-1042.
69. Garbuzova-Davis S, Rodrigues MCO, Hernandez-Ontiveros DG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a neurovascular disease. *Brain Res.* 2011;1398:113-125.
70. Kolinko Y, Krakorova K, Cendelin J, Tonar Z, Kralickova M. Microcirculation of the brain: morphological assessment in degenerative diseases and restoration processes. *Rev. Neurosci.* 2015;26(1):75-93.
71. Coatti GC, Cavaçana N, Zatz M. The Role of Pericytes in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1147:137-146.
72. Cheng J, Korte N, Nortley R, et al. Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders. *Acta Neuropathol.* 2018;136(4):507-523.
73. Manberg A, Skene N, Sanders F, et al. Altered perivascular fibroblast activity precedes ALS disease onset. *Nat. Med.* 2021;27(4):.
74. Yamadera M, Fujimura H, Inoue K, et al. Microvascular disturbance with decreased pericyte coverage is prominent in the ventral horn of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration.* 2015;16(5-6):393-401.
75. Nolano M, Provitera V, Manganelli F, et al. Non-motor involvement in amyotrophic lateral sclerosis: new insight from nerve and vessel analysis in skin biopsy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2017;43(2):119-132.
76. Coatti GC, Frangini M, Valadares MC, et al. Pericytes Extend Survival of ALS SOD1 Mice and Induce the Expression of Antioxidant Enzymes in the Murine Model and in iPSCs Derived Neuronal Cells from an ALS Patient. *Stem Cell Rev and Rep.* 2017;13(5):686-698.
77. Storkebaum E, Quaegebeur A, Vikkula M, Carmeliet P. Cerebrovascular disorders: molecular insights and therapeutic opportunities. *Nat. Neurosci.* 2011;14(11):1390-1397.
78. Erdener ŞE, Dalkara T. Small Vessels Are a Big Problem in Neurodegeneration and Neuroprotection. *Frontiers in Neurology.* 2019;10:889.
79. Kim B-S, Chen J, Weinstein T, Noiri E, Goligorsky MS. VEGF Expression in Hypoxia and Hyperglycemia: Reciprocal Effect on Branching Angiogenesis in Epithelial-Endothelial Co-Cultures. *JASN.* 2002;13(8):2027-2036.
80. Zachary I. Neuroprotective role of vascular endothelial growth factor: Signalling mechanisms, biological function, and therapeutic potential. *Neurosignals.* 2005;14(5):207-221.
81. Brockington A, Lewis C, Wharton S, Shaw PJ. Vascular endothelial growth factor and the nervous system. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2004;30(5):427-446.
82. De Almodovar CR, Lambrechts D, Mazzone M, Carmeliet P. Role and Therapeutic Potential of VEGF in the Nervous System. *Physiol. Rev.* 2009;89(2):607-648.
83. Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection. *Bioessays.* 2004;26(9):943-954.
84. Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF at the neurovascular interface: Therapeutic implications for motor neuron disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2006;1762(11-12):1109-1121.
85. Kilic U, Kilic E, Jarve A, et al. Human vascular endothelial growth factor protects axotomized retinal ganglion cells in vivo by activating ERK-1/2 and Akt pathways. *J. Neurosci.* 2006;26(48):12439-12446.
86. Acosta L, Morcuende S, Silva-Hucha S, Pastor AM, de la Cruz RR. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Prevents the Downregulation of the Cholinergic Phenotype in Axotomized Motoneurons of the Adult Rat. *Front. Molec. Neurosci.* 2018;11:241.
87. Oosthuyse B, Moons L, Storkebaum E, et al. Deletion of the hypoxia-response element in the vascular endothelial growth factor promoter causes motor neuron degeneration. *Nat Genet.* 2001;28(2):131-138.
88. Murakami T, Ilieva H, Shiote M, et al. Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor is selectively impaired in mice carrying the mutant SOD1 gene. *Brain Research.* 2003;989(2):231-237.

89. Poesen K, Lambrechts D, Van Damme P, et al. Novel Role for Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor-1 and Its Ligand VEGF-B in Motor Neuron Degeneration. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(42):10451–10459.
90. Shiote M, Nagano I, Ilieva H, et al. Reduction of a vascular endothelial growth factor receptor, fetal liver kinase-1, by antisense oligonucleotides induces motor neuron death in rat spinal cord exposed to hypoxia. *Neuroscience*. 2005;132(1):175–182.
91. Silva-Hucha S, Carrero-Rojas G, de Sevilla MEF, et al. Sources and lesion-induced changes of VEGF expression in brainstem motoneurons. *Brain Struct. Funct.* 2020;225(3):1033–1053.
92. Brockington A, Wharton SB, Fernando M, et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in the Central Nervous System in Amyotrophic Lateral Sclerosis: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 2006;65(1):26–36.
93. Devos D, Moreau C, Lassalle P, et al. Low levels of the vascular endothelial growth factor in CSF from early ALS patients. *Neurology*. 2004;62(11):2127–2129.
94. Iłżecka J. Cerebrospinal fluid vascular endothelial growth factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2004;106(4):289–293.
95. Just N, Moreau C, Lassalle P, et al. High erythropoietin and low vascular endothelial growth factor levels in cerebrospinal fluid from hypoxemic ALS patients suggest an abnormal response to hypoxia. *Neuromuscular Disorders*. 2007;17(2):169–173.
96. Modgil S, Khosla R, Tiwari A, Sharma K, Anand A. Association of Plasma Biomarkers for Angiogenesis and Proteinopathy in Indian Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *J Neurosci Rural Pract.* 2020;11(04):573–580.
97. Suzuki M, Watanabe T, Mikami H, et al. Immunohistochemical studies of vascular endothelial growth factor in skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2009;285(1–2):125–129.
98. Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M, et al. Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci.* 2005;8(1):85–92.
99. Zheng C, Nennesmo I, Fadeel B, Henter J-I. Vascular endothelial growth factor prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS. *Ann Neurol.* 2004;56(4):564–567.
100. Van Damme P, Tilkin P, Mercer KJ, et al. Intracerebroventricular delivery of vascular endothelial growth factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis, a phase I study. *Brain Communications*. 2020;2(2):fcaa160.
101. Gao X, Xu Z. Mechanisms of action of angiogenin. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2008;40(7):619–624.
102. Greenway MJ, Alexander MD, Ennis S, et al. A novel candidate region for ALS on chromosome 14q11.2. *Neurology*. 2004;63(10):1936–1938.
103. Greenway MJ, Andersen PM, Russ C, et al. ANG mutations segregate with familial and “sporadic” amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.* 2006;38(4):411–413.
104. Wu D, Yu W, Kishikawa H, et al. Angiogenin loss-of-function mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;62(6):609–617.
105. Corrado L, Battistini S, Penco S, et al. Variations in the coding and regulatory sequences of the angiogenin (ANG) gene are not associated to ALS (amyotrophic lateral sclerosis) in the Italian population. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;258(1–2):123–127.
106. Aluri KC, Salisbury JP, Prehn JHM, Agar JN. Loss of angiogenin function is related to earlier ALS onset and a paradoxical increase in ALS duration. *Sci Rep.* 2020;10(1):3715.
107. Crabtree B, Thiagarajan N, Prior SH, et al. Characterization of Human Angiogenin Variants Implicated in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biochemistry*. 2007;46(42):11810–11818.
108. Subramanian V, Feng Y. A new role for angiogenin in neurite growth and pathfinding: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(12):1445–1453.
109. Cronin S, Greenway MJ, Ennis S, et al. Elevated serum angiogenin levels in ALS. *Neurology*. 2006;67(10):1833–1836.
110. Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P. Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008;9(3):169–181.

111. Rey F, Balsari A, Giallongo T, et al. Erythropoietin as a Neuroprotective Molecule: An Overview of Its Therapeutic Potential in Neurodegenerative Diseases. *ASN Neuro*. 2019;11:175909141987142.
112. Kaur P, Muthuraman A, Kaur M. The Implications of Angiotensin-Converting Enzymes and Their Modulators in Neurodegenerative Disorders: Current and Future Perspectives. *ACS Chem. Neurosci*. 2015;6(4):508–521.
113. Ahmadi M, Liu J-X, Brannstrom T, et al. Human Extraocular Muscles in ALS. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010;51(7):3494–3501.
114. Harandi VM, Lindquist S, Kolan SS, Brännström T, Liu J-X. Analysis of neurotrophic factors in limb and extraocular muscles of mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(10):e109833.
115. Tjust AE, Danielsson A, Andersen PM, Brännström T, Pedrosa Domellöf F. Impact of Amyotrophic Lateral Sclerosis on Slow Tonic Myofiber Composition in Human Extraocular Muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(9):3708–3715.
116. Tjust AE, Brannstrom T, Pedrosa Domellof F. Unaffected motor endplate occupancy in eye muscles of ALS G93A mouse model. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2012;4:1547–1555.
117. Liu J-X, Brännström T, Andersen PM, Pedrosa-Domellöf F. Different impact of ALS on laminin isoforms in human extraocular muscles versus limb muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4842–4852.
118. Harandi VM, Gaied ARN, Brännström T, Pedrosa Domellöf F, Liu J-X. Unchanged Neurotrophic Factors and Their Receptors Correlate With Sparing in Extraocular Muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(15):6831–6842.
119. Liu J-X, Brännström T, Andersen PM, Pedrosa-Domellöf F. Distinct changes in synaptic protein composition at neuromuscular junctions of extraocular muscles versus limb muscles of ALS donors. *PLoS One*. 2013;8(2):e57473.
120. Waschek J. VIP and PACAP: neuropeptide modulators of CNS inflammation, injury, and repair. *Br J Pharmacol*. 2013;169(3):512–523.
121. Donaghy C, Thurtell MJ, Pioro EP, Gibson JM, Leigh RJ. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis and its mimics: a review with illustrative cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2011;82(1):110–116.
122. Donaghy C, Pinnock R, Abrahams S, et al. Slow saccades in bulbar-onset motor neurone disease. *J. Neurol*. 2010;257(7):1134–1140.
123. Cozza F, Lizio A, Greco LC, et al. Ocular Involvement Occurs Frequently at All Stages of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Preliminary Experience in a Large Italian Cohort. *J Clin Neurol*. 2021;17(1):96–105.
124. Gorges M, Müller H-P, Lulé D, et al. Eye Movement Deficits Are Consistent with a Staging Model of pTDP-43 Pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142546.
125. Behler A, Knehr A, Finsel J, et al. Eye movement alterations in presymptomatic C9orf72 expansion gene carriers. *J. Neurol*. 2021;268(9):3390–3399.
126. Moss HE, McCluskey L, Elman L, et al. Cross-sectional evaluation of clinical neuro-ophthalmic abnormalities in an amyotrophic lateral sclerosis population. *J. Neurol. Sci*. 2012;314(1–2):97–101.
127. Beaufils E, Corcia P, de Toffol B, Praline J. Occurrence of eye movement disorders in motor neuron disease. *Amyotroph. Lateral. Scler*. 2012;13(1):84–86.
128. Proudfoot M, Menke RAL, Sharma R, et al. Eye-tracking in amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal study of saccadic and cognitive tasks. *Amyotroph. Lateral Scher. Frontotemp. Degenerat*. 2016;17(1–2):101–111.
129. Byrne S, Pradhan F, Dhubhghaill SN, et al. Blink rate in ALS. *Amyotroph. Lateral Scher. Frontotemp. Degenerat*. 2013;14(4):291–293.
130. Balaratnam MS, Leschziner GD, Seemungal BM, Bronstein AM, Guilloff RJ. Amyotrophic lateral sclerosis and ocular flutter. *Amyotroph. Lateral. Scler*. 2010;11(3):331–334.
131. Kang B-H, Kim J-I, Lim Y-M, Kim K-K. Abnormal Oculomotor Functions in Amyotrophic Lateral & Sclerosis. *J. Clin. Neurol*. 2018;14(4):464–471.

132. Ferrari G, Grisan E, Scarpa F, et al. Corneal confocal microscopy reveals trigeminal small sensory fiber neuropathy in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:278.
133. Weis J, Katona I, Müller-Newen G, et al. Small-fiber neuropathy in patients with ALS. *Neurology.* 2011;76(23):2024–2029.
134. Liu Z, Zhang P, Guo K, Wang W. Corneal nerves and retina involvements in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2017;58(8):1283.
135. Moss H, Mohan G, Jiang QL, Rowin J. Cross Sectional Survey of Visual Acuity and Self-Reported Visual Function in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology.* 2012;78:.
136. Moss HE, Samelson M, Mohan G, Jiang QL. High and Low Contrast Visual Acuity Are Not Affected in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168714.
137. Rojas P, de Hoz R, Ramírez AI, et al. Changes in Retinal OCT and Their Correlations with Neurological Disability in Early ALS Patients, a Follow-Up Study. *Brain Sciences.* 2019;9(12):337.
138. Boven L, Jiang QL, Moss HE. Diffuse Colour Discrimination as Marker of Afferent Visual System Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuro-Ophthalmology.* 2017;41(6):310–314.
139. Mukherjee N, McBurney-Lin S, Kuo A, Bedlack R, Tseng H. Retinal thinning in amyotrophic lateral sclerosis patients without ophthalmic disease. *PLOS ONE.* 2017;12(9):e0185242.
140. Liu Z, Wang H, Fan D, Wang W. Comparison of optical coherence tomography findings and visual field changes in patients with primary open-angle glaucoma and amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2018;48:233–237.
141. Fawzi AA, Simonett JM, Purta P, et al. Clinicopathologic report of ocular involvement in ALS patients with C9orf72 mutation. *Amyotroph. Lateral Scher. Frontotemp. Degenerat.* 2014;15(7–8):569–580.
142. Volpe NJ, Simonett J, Fawzi AA, Siddique T. Ophthalmic Manifestations of Amyotrophic Lateral Sclerosis (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2015;113:T12.
143. Potenciales evocados multimodales en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.
144. Santucci S, Zürger N, Chabry J. β -N-methylamino-L-alanine induced in vivo retinal cell death. *Journal of Neurochemistry.* 2009;109(3):819–825.
145. Swarup G, Sayyad Z. Altered Functions and Interactions of Glaucoma-Associated Mutants of Optineurin. *Front. Immunol.* 2018;9:1287.
146. Medchalmi S, Tare P, Sayyad Z, Swarup G. A glaucoma- and ALS-associated mutant of OPTN induces neuronal cell death dependent on Tbk1 activity, autophagy and ER stress. *FEBS J.* 2021;288(15):4576–4595.
147. Rojas P, Ramírez AI, Cadena M, et al. Retinal Ganglion Cell Loss and Microglial Activation in a SOD1G93A Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1663.
148. Al-Sarraj S, King A, Troakes C, et al. p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of C9orf72-linked FTLN and MND/ALS. *Acta Neuropathol.* 2011;122(6):691–702.
149. Ringer C, Weihe E, Schütz B. SOD1G93A Mutant Mice Develop a Neuroinflammation-Independent Dendropathy in Excitatory Neuronal Subsets of the Olfactory Bulb and Retina. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2017;76(9):769–778.
150. Cho K, Yoon D, Yu M, Peachey NS, Ferreira PA. Microglial activation in an amyotrophic lateral sclerosis-like model caused by Ranbp2 loss and nucleocytoplasmic transport impairment in retinal ganglion neurons. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019;76(17):3407–3432.
151. Ringelstein M, Albrecht P, Südmeyer M, et al. Subtle retinal pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(4):290–297.
152. Volpe NJ, Simonett J, Fawzi AA, Siddique T. Ophthalmic Manifestations of Amyotrophic Lateral Sclerosis (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2015;113:T12.
153. Hübers A, Müller HP, Dreyhaupt J, et al. Retinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with optical coherence tomography and diffusion tensor imaging. *J Neural Transm (Vienna).* 2016;123(3):281–287.
154. Rojas Lozano P, Salobar-Garcia E, Salazar J, et al. Optical coherence tomography in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Ophthalmologica.* 2016;94:.

155. Rosen D, Boeke A, Bernard J. Retinal Degeneration Detectable by Optical Coherence Tomography as a Potential Biomarker for Amyotrophic Lateral Sclerosis (P5.043). *Neurology*. 2016;86(16 Supplement):
156. Mukherjee N, McBurney-Lin S, Kuo A, Bedlack R, Tseng H. Retinal thinning in amyotrophic lateral sclerosis patients without ophthalmic disease. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185242.
157. Rohani M, Meysamie A, Zamani B, Sowlat MM, Akhoundi FH. Reduced retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in ALS patients: a window to disease progression. *J Neurol*. 2018;265(7):1557–1562.
158. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, et al. Optical coherence tomography does not support optic nerve involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2013;20(8):1170–1176.
159. Abdelhak A, Hübers A, Böhm K, et al. In vivo assessment of retinal vessel pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2018;265(4):949–953.
160. Rojas P, de Hoz R, Ramírez AI, et al. Changes in Retinal OCT and Their Correlations with Neurological Disability in Early ALS Patients, a Follow-Up Study. *Brain Sci*. 2019;9(12):E337.
161. Simonett JM, Huang R, Siddique N, et al. Macular sub-layer thinning and association with pulmonary function tests in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sci Rep*. 2016;6:29187.
162. Pellegrini M, Vagge A, Ferro Desideri LF, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Disorders. *J Clin Med*. 2020;9(6):E1706.
163. Tsokolas G, Tsaousis KT, Diakonis VF, Matsou A, Tyradellis S. Optical Coherence Tomography Angiography in Neurodegenerative Diseases: A Review. *Eye Brain*. 2020;12:73–87.
164. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–1181.
165. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993;18(21):1864–1866.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Critères d'Airlie House	6
Figure 2 : Echelle ALSFRS-R	9
Figure 1a : PRISMA flow chart.....	21
Figure 2a : Analysis of retinal and papillary vasculature could be a powerful approach for better understanding microvascular pathology in ALS.....	45
Figure 3 : Vue antérieure et postérieure de l'appareil.....	48
Figure 4 : Coupes des régions anatomiques de la macula	49
Figure 5 : Schéma d'un œil droit	51
Figure 6 : Rapport OCT maculaire d'un œil droit chez un patient sain	52
Figure 7 : Rapport OCT ganglionnaire d'un œil droit chez un patient sain	53
Figure 8 : Schéma d'un œil droit séparé en 4 quadrants.....	54
Figure 9 : Rapport OCT papillaire d'un œil droit chez un patient sain	55
Figure 10 : Rapport OCT-A maculaire d'un œil droit chez un patient sain	56
Figure 11 : OCT-A d'un œil droit chez un patient sain : densité du complexe superficiel	57
Figure 12 : OCT-A d'un œil droit chez un patient sain : densité du complexe profond.....	58
Figure 13 : Surface de la zone avasculaire centrale chez un patient sain avec la fonction Area	59
Figure 14 : OCT-A papillaire d'un œil droit chez un patient sain	60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I..... 49

Tableau II 73

Tableau III 76

Table des annexes

Annexe 1 : Liste des gènes décrits dans la SLA	II
Annexe 2: Score MRC (Medical Research Council) pour le testing musculaire	III
Annexe 3 : Score de King's clinical staging	III
Annexe 4: Feuille d'information patient	IV
Annexe 5 : Feuille de consentement du patient	IX
Annexe 6 : Tableau récapitulatif des résultats OCT dans la littérature	XI
Annexe 7 : Tableau récapitulatif des anomalies des mouvements oculaires	XII

ANNEXES

Annexe 1 : Liste des gènes décrits dans la SLA

SLAF	ABREV.	GENE	LOCUS	TRANSMISSION
ALS1	SOD1	SUPEROXIDE DISMUTASE 1	21Q22.1	AD, AR
ALS2	ALS2	ALSIN	2Q33	AR
ALS3			18Q21	AD
ALS4	SETX	SENATAXINE	9Q34	AD
ALS5	SPG11	SPATACSIN	15Q15-21.1	AR
ALS6	FUS/TLS	FUSION, DERIVED FROM 12 TO 16 TRANSLOCATION, MALIGNANT LIPOSARCOMA	16Q12	AD, AR
ALS7			20P13	AD
ALS8	VAPB	VESICLE-ASSOCIATED MEMBRANE PROTEIN B	20Q13.33	AD
ALS9	ANG	ANGIOGENIN	14Q11	AD
ALS10	TARDBP	TAR DNA-BINDING PROTEIN 43	1P36.22	AD
ALS11	FIG4	FIG4PHOSPHOINOSITIDE 5-PHOSPHATASE	6Q21	AD
ALS12	OPTN	OPTINEURIN	10P15	AD, AR
ALS13	ATXN2	ATAXIN-2	12Q24	AD
ALS14	VCP	VALOSIN-CONTAINING PROTEIN	9P13	AD
ALS15	UBQLN2	UBIQUILIN 2	XP11	LIE A L'X
ALS16	SIGMAR1	SIGMA-1 RECEPTOR	9P13.3	AR
ALS17	CHMP2B	CHARGED MULTIVESICULAR BODY PROTEIN 2B	3P11	AD
ALS18	PFN1	PROFILIN 1	17P13	AD
ALS19	ERBB4	CHORION PROTEIN GENE ERB.4	2Q34	AD
ALS20	HNRNPA1	HETEROGENEOUS NUCLEAR RIBONUCLEOPROTEIN A1	12Q13	AD
ALS21	MATR3	MATRIN 3	5Q31	AD
ALS22	TUBA4A	TUBULIN ALPHA-4A	2Q35	AD
ALS	DAO	D-AMINO ACID OXIDASE	12Q24	AD
ALS	GLE1	GLE1, RNA EXPORT MEDIATOR	9Q34	AR
ALS	SS18L1	SYNOVIAL SARCOMA TRANSLOCATION GENE ON CHROMOSOME 18-LIKE 1	20Q13	
ALS	CCNF	CYCLIN F	16P13.3	
ALS	NEK1	NIMA RELATED KINASE 1	4Q33	AD
FTD-ALS1	C9ORF72	CHROMOSOME 9 OPEN READING FRAME 72	9P21	AD
FTD-ALS2	CHCHD10	COILED-COIL-HELIX-COILED-COIL-HELIX DOMAIN-CONTAINING PROTEIN 10	22Q11	AD
FTD-ALS3	SQSMT1	SEQUESTOSOME 1	5Q35.3	AD
FTD-ALS4	TBK1	TANK-BINDING KINASE 1	12Q14.2	AD

Annexe 2: Score MRC (Medical Research Council) pour le testing musculaire

0	Aucune contraction
1	Contraction musculaire palpable mais aucun mouvement constaté
2	Contraction musculaire possible sans effet de la pesanteur (sur un plan horizontal)
3	Mouvement possible dans toute son amplitude contre pesanteur
4	Mouvement possible dans toute son amplitude contre pesanteur, avec résistance partielle
5	Mouvement possible dans toute son amplitude contre pesanteur, avec résistance normale

Annexe 3 : Score de King's clinical staging

0	Pré-symptomatique
1	Atteinte d'une région clinique
2a	Diagnostic
2b	Atteinte de 2 régions cliniques
3	Atteinte de 3 régions cliniques
4a	Besoin d'un support nutritionnel
4b	Besoin d'un support respiratoire
5	Décès

Annexe 4: Feuille d'information patient

LETTRE D'INFORMATION POUR LE PARTICIPANT PATIENT

Analyse de la vascularisation capillaire rétinienne et papillaire chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique
CAPISLA

Promoteur

CHU d'Angers
4, rue Larrey
49933 Angers cedex 9

Investigateur coordonnateur

Nom : Dr. CAIGNARD Angélique
Service : Ophtalmologie
Téléphone : 02.41.35.42.59
Fax : 02.41.35.54.81

Investigateur Associé

Nom : Dr. CASSEREAU Julien
Service : Neurologie
Téléphone : 02.41.35.79.33
Fax : 02.41.35.62.64

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche appelée CAPISLA. Le CHU d'Angers est le promoteur de cette recherche, il en est responsable, en assure l'organisation et la gestion des données.

Avant de décider de participer à cette recherche, il est important pour vous d'en comprendre l'objectif ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire attentivement les informations suivantes. Si certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin. Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider de votre participation à la recherche.

Si vous acceptez de participer, nous vous demanderons de signer un formulaire de consentement.

1. OBJECTIF DE LA RECHERCHE

Nous vous proposons de participer à cette étude dont l'objectif est d'évaluer la densité du réseau vasculaire de la rétine par un examen ophtalmologique, l'angioOCT, chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) en comparaison à des témoins.

La SLA est une maladie neurodégénérative, entraînant une dégénérescence progressive des neurones moteurs. Ainsi, elle provoque une paralysie progressive de l'ensemble des muscles. Aujourd'hui, nous savons que l'atteinte motrice n'est pas le seul symptôme chez les patients ayant une SLA. Récemment, il a été mis en évidence des atteintes ophtalmologiques, notamment au niveau de la rétine, chez les patients atteints de SLA. Dans cette étude, nous souhaitons rechercher si ces atteintes rétinienne seraient dûes à une modification des vaisseaux de la rétine.

L'angiographie par tomographie par cohérence optique (appelée angioOCT) est une nouvelle technique d'imagerie utilisée en ophtalmologie. Elle permet de visualiser, sans injection de produit de contraste et donc de façon non invasive, la vascularisation de la rétine.

Cet examen est particulièrement intéressant chez les patients atteints de SLA puisqu'il permet de compléter les données existantes sur les éventuelles anomalies ophtalmologiques. En effet, à ce jour, aucune analyse des vaisseaux rétinien n'a été faite depuis des images d'angioOCT dans le cadre de la SLA.

Ainsi, à travers cette étude, nous pourrions constater s'il existe une atteinte vasculaire de la rétine dans la SLA, ce qui pourrait permettre de renforcer la recherche de thérapeutiques agissant sur le versant vasculaire.

Si cette atteinte vasculaire est confirmée et éventuellement corrélée aux stades de progression de la SLA, l'angioOCT pourra être envisagée comme un examen de routine dans la démarche diagnostique et de suivi de la maladie.

Il est prévu d'inclure quarante-sept patients atteints de SLA et quarante-sept témoins (comparables en âge et en sexe) dans ce protocole.

Cette étude est réalisée sous la supervision du Docteur Angélique CAIGNARD, Ophtalmologue dans le Département d'Ophtalmologie du CHU d'Angers, et du Docteur Julien CASSEREAU, Neurologue dans le Département de Neurologie du CHU d'Angers,

2. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Si vous répondez aux critères de sélection de l'étude et que vous acceptez d'y participer, nous réaliserons pour les besoins de l'étude des examens ophtalmologiques qui seront programmés le jour de votre hospitalisation de jour prévue dans le cadre de votre suivi habituel. Ces examens, d'une durée d'environ 1h00, consisteront en une consultation ophtalmologique, un examen à l'OCT et un examen à l'angioOCT.

La consultation ophtalmologique comprend une mesure de l'acuité visuelle, une mesure de la pression intraoculaire, un examen à la lampe à fente et un fond d'œil. Les éléments recueillis permettront d'éliminer une pathologie ophtalmologique qui ne vous permettrait pas de poursuivre votre participation dans cette étude.

Si vous ne présentez pas de contre-indication, une dilatation pupillaire est réalisée afin d'assurer une qualité d'acquisition optimale sur l'appareil OCT et angioOCT. La dilatation se fait par instillation de gouttes, Tropicamide, dans les deux yeux.

Si vous présentez une contre-indication à la dilatation pupillaire, nous vous proposerons les examens, cependant si la qualité d'acquisition n'est pas optimale, vos examens ne seront pas intégrés à l'analyse finale.

La réalisation de l'OCT et de l'angioOCT dure dix minutes environ.

Lors de la période au cours de laquelle vous participerez à cette recherche, il vous est interdit de participer, de manière concomitante à une autre recherche interventionnelle.

3. ALTERNATIVES AUX PRODUITS ETUDIES OU A LA RECHERCHE PROPOSEE

Votre participation à cette recherche ne modifiera pas la prise en charge qui vous sera proposée dans le cadre de votre pathologie.

4. RISQUES POTENTIELS DE LA RECHERCHE

Votre participation à cette étude ne présente pas de risque spécifique ni de contrainte significative. En effet, les examens réalisés avec l'OCT et l'angioOCT sont non invasifs et la dilatation pupillaire n'est proposée qu'aux participants ne présentant pas de contre-indication.

La dilatation des pupilles peut entraîner une photophobie modérée (gêne à la lumière) et rendre votre vision floue, en particulier de près, durant environ 4 heures après la dilatation pupillaire avec un retour à la normale ensuite. Il est déconseillé de conduire un véhicule pendant toute la durée des troubles visuels.

5. BENEFICES POTENTIELS DE LA RECHERCHE

Les examens ophtalmologiques réalisés vous permettront de bénéficier d'un dépistage ophtalmologique. Si des troubles significatifs sont dépistés, une prise en charge adaptée vous sera proposée.

Le principal bénéfice collectif attendu est l'amélioration des connaissances de l'évolution de la SLA sur le plan vasculaire qui pourrait et ainsi encourager les recherches vers de potentielles thérapies agissant sur le versant vasculaire.

6. PARTICIPATION VOLONTAIRE

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire.

Vous êtes libre de refuser d'y participer ainsi que de mettre un terme à votre participation à n'importe quel moment, sans devoir vous justifier et sans que cela n'entraîne de conséquences pour vous. Dans ce cas, vous devez informer le médecin de l'étude de votre décision.

Durant la recherche, le médecin de l'étude vous avertira, de toute information pouvant influencer sur votre volonté de continuer à participer à la recherche.

Les Autorités de Santé, le médecin de l'étude ou le promoteur peuvent décider de mettre un terme à votre participation à la recherche à n'importe quel moment sans votre consentement préalable. Si cela devait se produire, vous en seriez averti(e) et les raisons vous seraient expliquées.

7. OBTENTION D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

Un médecin de l'étude pourra répondre à vos questions concernant cette recherche et votre prise en charge médicale.

A l'issue de la recherche, vous pouvez demander à être informé(e) des résultats globaux de la recherche par un médecin de l'étude.

8. CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES MEDICALES

Pour analyser les résultats de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre.

Ce traitement est réalisé dans le cadre des missions d'intérêt public confiées au CHU d'Angers. Il est conforme au règlement européen sur la protection des données personnelles (UE 2016/679 du 27 avril 2016) et à la Loi Informatique et Libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée).

Les personnes qui auront accès à vos données pour cette recherche sont l'équipe soignante impliquée dans la recherche, les techniciens d'étude clinique (TEC) en charge de la collecte des données sous la responsabilité de l'investigateur du centre et les attachés de recherche clinique (ARC) mandatés par le CHU d'Angers pour s'assurer de la qualité des données de l'étude. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Les données recueillies seront transmises au CHU d'Angers et aux personnes ou sociétés agissant pour son compte. L'investigateur s'engage à ne jamais divulguer votre nom et à coder vos données avant de les transmettre au gestionnaire de la base de données. Vos données seront associées à un code composé du numéro de centre et d'un numéro de rang. Les initiales de vos nom et prénom ainsi que le mois et l'année de votre naissance seront également recueillis.

Les données codées de l'étude pourront également être transmises aux autorités de santé françaises.

Vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition, de rectification, d'effacement et de limitation du traitement de vos données. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la législation en vigueur pour ce type d'étude, vos données codées seront conservées pendant une durée de 25 ans après la fin de l'étude (c'est-à-dire à compter de la fin de la participation du dernier participant). Passé ce délai, vous ne pourrez plus exercer vos droits sur les données traitées.

Si vous retirez votre consentement au cours de la recherche, les données déjà recueillies seront traitées sauf opposition de votre part. Cependant ce droit ne pourra pas s'exercer si l'effacement de vos données devait rendre impossible ou compromettre l'analyse des données de l'étude.

En l'absence d'opposition de votre part, des travaux de recherche dans la même thématique pourront être conduits à partir des données collectées pour cette étude. Les données qui seront utilisées sont des données codées ne permettant pas de vous identifier. Si nécessaire, ces données seront transférées à d'autres équipes du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés nationaux ou internationaux. Le CHU d'Angers transmettra ces données dans des conditions conformes aux exigences du règlement européen et s'assurera que les pays destinataires offrent un niveau de protection des données jugé adéquat par la Communauté Européenne.

Les données seront anonymisées par le gestionnaire de la base de données de la façon suivante avant toute transmission à un tiers :

- retrait du code participant,
- le mois et l'année de naissance seront remplacés par l'âge,
- les initiales seront supprimées.

Le traitement des données de cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le CHU d'Angers, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Si vous avez des questions, remarques ou réclamations à formuler concernant la gestion de vos données personnelles, merci de prendre contact avec le médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude ou avec l'investigateur principal du centre. Si vous avez des questions sur la protection des données dans le cadre de l'étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers (par mail : dpo@chu-angers.fr ou par courrier : Mr le Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers 4, rue Larrey 49933 ANGERS Cedex 9).

La Commission Nationale Informatique et Libertés (<https://www.cnil.fr>, adresse : 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07) est l'autorité française habilitée à recevoir toute réclamation officielle concernant le traitement de vos données.

9. PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche est menée conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 ainsi qu'aux textes réglementaires relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.

La participation à cette recherche nécessite que vous soyez affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

10. ASSURANCE

Le Promoteur a souscrit auprès de la SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles, 18 rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08) une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin ou collaborateur impliqué dans la réalisation de l'étude pour toute la durée de l'étude (contrat d'assurance SHAM: numéro 147412). Il assurera également

l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

11. AVIS FAVORABLE du Comité de Protection des Personnes (CPP)

Le Comité de Protection des Personnes CPP Ile-de-France IV a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 17/12/2020.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, merci de compléter et de signer le formulaire de recueil de consentement en deux exemplaires. Vous conserverez cette lettre d'information et un exemplaire du formulaire de consentement.

Annexe 5 : Feuille de consentement du patient

Analyse de la vascularisation capillaire rétinienne et papillaire chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique
CAPISLA

A remplir par l'équipe investigatrice

Promoteur

CHU d'Angers
4, rue Larrey
49933 Angers cedex 9

Investigateur coordonnateur

Nom : Dr. CAIGNARD Angélique
Service : Ophtalmologie
Téléphone : 02.41.35.42.59
Fax : 02.41.35.54.80

***N° du participant :** |__|__| - |P| **Initiales du participant :** |__|__|

NOM Prénom

**Ce numéro sera inscrit au moins sur l'exemplaire investigateur*

Participant

Nom:.....

Prénom:.....

Date de naissance : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Pr/Dr [Nom, Prénom], m'a proposé de participer à la recherche CAPISLA.

J'ai lu et compris la lettre d'information dont j'ai reçu un exemplaire. J'ai compris les informations écrites et orales qui m'ont été communiquées. Le médecin a répondu à mes questions concernant la recherche. J'ai bien noté que je pourrai poser des questions ou demander des informations complémentaires au médecin qui m'a présenté la recherche.

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette recherche. Je suis conscient(e) que ma participation est entièrement libre et volontaire. J'ai compris que les frais spécifiques à l'étude ne seront pas à ma charge.

Je peux à tout moment décider de quitter la recherche sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences pour moi.

J'ai compris que les données traitées à l'occasion de la recherche seront gérées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe du médecin de l'étude, à l'équipe mandatée par le promoteur ou par les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé de mes données à caractère personnel dans les conditions prévues par le Règlement Général de Protection des Données et par la loi Informatique et liberté. J'ai été informé(e) de mon droit d'accès, de rectification et d'effacement de mes données par simple demande auprès du médecin de l'étude.

J'accepte le traitement informatisé de mes données codées pour d'autres travaux de recherche ultérieurs pouvant être conduits par les chercheurs du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés, du territoire national ou international. J'ai été informé(e) de mon droit d'opposition à ce traitement de données à tout moment.

Je certifie être affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

J'accepte librement et volontairement de participer à l'étude "CAPISLA", dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

J'ai été informé(e) que, conformément à la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine, le CPP Ile-de-France IV a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 17/12/2020.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Investigateur (A remplir <u>par l'investigateur lui-même</u>)		Participant (A remplir <u>par le participant lui-même</u>)	
Nom, prénom		Nom, prénom	
Date		Date	
Signature		Signature	

M/Mme (Nom/Prénom) n'étant pas en état d'écrire du fait de sa pathologie, je confirme en tant que tierce personne désignée, que le participant a attentivement lu le document d'information et le présent formulaire de consentement et donne son accord oral de participation à l'étude.

NOM- Prénom de la personne signataire pour le participant :

Annexe 6 : Tableau récapitulatif des résultats OCT dans la littérature

	Type of study	Number ALS/Control	ALSFRS-R score	OCT					Correlation	
				pRNFL	GCC	TM	ONL	INL	Duration of illness	ALSFRS score
Roth et al, 2013	Cross-sectional	76/54	34±7	No	No	X	No	No	X	No
Ringelstein et al, 2014	Cross-sectional	24/24	X	↓	No	↓	No	↓	No	X
Volpe et al, 2015	Cross-sectional	16/15	X	↓	X	↓	X	X	Inverse correlation with pRNFL and TM	X
Hübers et al, 2016	Cross-sectional	71/20	40	↓ spinal	No	No	No	↓ spinal	No	No
Rojas et al, 2016	Cross-sectional	9/11	X	↓ nasal	No	↑ superior, nasal, inferior	X	X	X	X
Simonett et al, 2017	Cross-sectional	21/21	28.1 ± 12.5	X	No	No	No	No	No	No
Mukherjee et al, 2017	Cross-sectional	21/database	30	↓	X	X	X	X	X	No
Abdelhak et al, 2018	Cross-sectional	68/40	X	No	No	No	↓	No	No	Inverse correlation with Retinal thickness
Liu et al, 2018	Cross-sectional	51/126	39.58 ± 10.41	↑ nasal	No	No	X	X	pRNFL temporal quadrant and GCC	GCC and TM
Rohani et al, 2018	Cross-sectional	20/25	33,1	↓	X	X	X	X	No	Inverse correlation with pRNFL
Rojas et al, 2019	Prospective	38/20	Baseline 29.50 ± 14.89	No	No	↑ IMR inferior and temporal	X	X	X	X
			Follow-up 35.6 ± 14.08	↓ inferior, superior and H3, H5, H6, H12 ↑ H8	No	↓IMR inferior and OMR inferior	X	X	X	Inverse correlation with pRNFL in inferior and H5, H6, H8

Annexe 7 : Tableau récapitulatif des anomalies des mouvements oculaires dans la littérature

Study	Type	ALS / control	Alterations in ocular movements in ALS
Donaghy and al, 2010	Cross-sectional	44 patients 30 spinal onset 14 bulbar onset 45 controls	Reflexive saccades slower in bulbar-onset compared to spinal-onset patients and controls ↑ Antisaccade latency and antisaccade type 1 errors ↓ Proportion of time spent in smooth pursuit and smooth pursuit velocity gain
Moss and al, 2012	Cross-sectional	63/37	Gaze impersistence Moderate or severe restricted voluntary upgaze Moderate or severe eyelid opening apraxia Saccadic horizontal pursuits
Byrne and al, 2012	Cross-sectional ?	42 sporadic patients 11 patients with a family history of ALS 42 controls	<u>Median blink rate</u> No difference between controls and sporadic cases No difference between bulbar onset and spinal onset No difference between the median blink rate of cognitively normal and cognitively abnormal patients with ALS Difference between controls and familial cases Diffrence between sporadic ALS cases and familial ALS cases No correlation between duration of disease and blink rate
Gorges and al, 2015	Cross-sectional	68 patients 31 controls 50 spinal onset 18 bulbar onset	↑ Anti-saccades error rate ↑ Delayed saccades error rate ↑ Intrusion rate ↑ Visually guided reactive saccades (horizontal and vertical) ↓ Number of voluntary gaze shifts
Proudfoot and al, 2016	Cross-sectional / Longitudinal	61 patients 39 controls	Normal basic saccadic function ↑ Error rate and latency of anti-saccade performance ↓ Executive and visual search tasks
Kang and al, 2018	Retrospective / observational	32 patients 22 spinal onset 10 bulbar onset	Square-wave jerks Saccadic dysmetria Abnormal cogwheeling smooth pursuit Head shaking and positional nystagmus of central origin
Behler and al, 2021	Cross-sectional	48 carriers of ALS genes 54 controls	↑ Anti-saccades error rate ↑ Delayed saccades error rate ↑ Intrusion rate ↑ Visually guided reactive saccades (up)
Cozza and al, 2021	Retrospective	200 patients	↓ Saccades accuracy (46%) ↓ Pursuit accuracy (61%)

Projet CAPISLA : Etude de la vascularisation capillaire rétinienne et papillaire dans la Sclérose Latérale Amyotrophique

ABSTRACT

Introduction: La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie dégénérative au pronostic sombre, dont la physiopathologie reste en partie non élucidée.

Matériel et Méthodes: Nous avons dans un premier temps réalisé une revue systématique de la littérature pour mettre en avant les liens entre les atteintes microvasculaires et la SLA, puis nous avons cherché à décrire de façon exhaustive les atteintes ophtalmologiques retrouvées dans la SLA. Ces éléments nous ont permis de construire une étude monocentrique, prospective cas-témoins, permettant l'analyse des vaisseaux rétiens et papillaires en utilisant une technologie de tomographie par cohérence optique (OCT-A). Lors de cette étude nommée CAPISLA, 47 patients et 47 témoins seront inclus.

Résultats: De nombreuses atteintes microvasculaires sont décrites dans la SLA, incluant des anomalies notamment des barrières hémato-encéphaliques et hémato-médullaires. Des perturbations dans l'expression de facteurs angiogéniques ont aussi été rapportés. Les voies visuelles ne sont que modérément affectées dans la SLA, souvent sans retentissement fonctionnel. Plusieurs études avancent que la rétine est fréquemment altérée dans la SLA.

Les résultats sur le critère de jugement principal d'analyse en OCT-A n'étant pas encore disponibles, nous ne présentons que des résultats intermédiaires permettant de décrire notre population en cours d'inclusion. La seule différence significative sur cet échantillon ne concerne que l'épaisseur des fibres papillaires, qui sont augmentées sur le quadrant supérieur chez les patients ($p=0.027$).

Conclusion: L'analyse des vaisseaux rétiens et papillaires par OCT-A permettra de mieux comprendre l'atteinte microvasculaire et les atteintes rétiennes dans la SLA. Elle pourrait également devenir un outil dans le dépistage, la surveillance ou la stadification des patients atteints de SLA.

Mots-clés : sclérose latérale amyotrophique, physiopathologie, vaisseaux, facteurs angiogéniques, TDP-43, œil, rétine, oculomotricité, tomographie en cohérence optique

CAPISLA study: Analysis of retinal and papillary vascularization in amyotrophic lateral sclerosis

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease with a poor prognosis whose pathophysiology remains partly unsolved.

Material and Methods: We first performed a systematic review of the literature to highlight the possible links between microvascular damage and ALS, and then we aimed at describing exhaustively the ophthalmological damages found in ALS.

These elements enabled us to build a prospective case-control study, allowing the analysis of retinal and papillary vessels using optical coherence tomography (OCT-A) technology. In this study called CAPISLA, 47 patients and 47 controls will be included.

Results: Numerous microvascular impairments are described in ALS, including abnormalities of the blood-brain-spinal barrier. Disturbances in the expression of angiogenic factors have also been reported. The visual pathways are only moderately affected in ALS, often without functional impact. Several studies suggest that the retina is frequently altered in ALS.

As the results on the primary endpoint of the OCT-A analysis are not yet available, we present only intermediate results to describe our population being included. The only significant difference concerns the thickness of the papillary fibers, which is increased in the upper quadrant in patients ($p=0.027$).

Conclusion: Analysis of retinal and papillary vessels with OCT-A will provide a better understanding of microvascular and retinal damage in ALS. It could also become a tool in the screening, monitoring, or staging of ALS patients.

Keywords : amyotrophic lateral sclerosis, physiopathology, vessels, angiogenic factors, TDP-43, eye, retina, oculomotricity, optical coherence tomography

