



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2011

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Alissa CARZOLI

Le vendredi 24 juin 2011

**ETUDE DE LA CORRELATION ENTRE L'ÉPAISSEUR
DES FIBRES NERVEUSES RETINIENNES ET UNE
ÉCHELLE DE HANDICAP DANS LA SCLEROSE EN
PLAQUES**

Jury :

Mme. ANGIOI Karine	Professeur	Présidente
M. DEBOUVERIE Marc	Professeur	Juge
M. BERROD Jean-Paul	Professeur	Juge
Mme. LATARCHE Clotilde	Docteur	Juge
Mme. CASILLAS-GIL Malicia	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie : Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ

- 1er Cycle : Professeur Bernard FOLIGUET

- « Première année commune aux études de santé (PACES) et
universitarisation études paramédicales » M. Christophe NÉMOS

- 2ème Cycle : Professeur Marc DEBOUVERIE

- 3ème Cycle :

« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »

« DES Spécialité Médecine Générale

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Professeur Francis RAPHAËL

- Filières professionnalisées : M. Walter BLONDEL

- Formation Continue : Professeur Hervé VESPIGNANI

- Commission de Prospective : Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

- Recherche : Professeur Didier MAINARD

- Développement Professionnel Continu : Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre
BEY – Jean BEUREY

Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -
Daniel BURNEL -Claude CHARDOT

Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
- Jean-Pierre DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE
– Gérard FIEVE - Jean FLOQUET

Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie
GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET –
Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel
LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre
MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU –
Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul
SADOUL – Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta
TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
– Michel WEBER
=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE
ET NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard
NAMOUR

2ème sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

3ème sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : (Bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymond SCHWAN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari
CHAOUAT

2ème sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc
MACÉ

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur
Laurent PEYRINBIROULET

2ème sous-section : (Chirurgie digestive)

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal
ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine
générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal
CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis
LEMELLE

3ème sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie
médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine
ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS
HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE
ET

NUTRITION

1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-
ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3ème sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4ème sous-section : (Bio statistiques, informatique médicale et technologies de
communication

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas
GAMBIER

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ;
gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS

Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie

GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain

LARCAN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur

Guy PETIET

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL

Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert
THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A) Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique) Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A) Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A) Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A) Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A) Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A) Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada) Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

A notre Présidente de thèse,

Madame le Professeur Angioi Karine, Professeur d'Ophtalmologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de l'encadrer. Nous vous témoignons toute notre gratitude pour l'enseignement que vous nous prodiguez. Travailler et apprendre à vos côtés sont un honneur et une grande fierté. Vos connaissances sont pour nous un modèle. Nous ne saurons jamais assez vous remercier pour votre aide, votre soutien indéfectible. Nous espérons par ce travail avoir été dignes de votre confiance. Soyez assurée de notre profonde admiration.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE, Professeur de Neurologie

Vous avez accepté avec bienveillance de participer à notre jury. Votre investissement aussi bien médical qu'universitaire est pour nous un exemple. Votre participation à ce travail témoigne de la collaboration entre nos deux services. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Jean-Paul BERROD, Professeur d'Ophtalmologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. A vos côtés, nous apprenons avec humilité et rigueur ce magnifique métier. Nous vous remercions d'avoir partagé vos connaissances médicales et chirurgicales. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect.

A notre Juge,

Madame Clotilde LATARCHE, Docteur en Santé Publique

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous témoignons notre plus profonde reconnaissance. Nous vous remercions d'avoir partagé vos connaissances en statistiques. Soyez assurée de notre sincère gratitude.

A notre Juge,

Madame le Docteur Malicia CASILLAS-GIL, Chef de clinique en Ophtalmologie

Je voudrais te remercier du fond du cœur d'avoir accepté de participer à ce travail. Tu as été d'un incroyable soutien durant l'élaboration de cette thèse. Merci pour tes conseils très avisés. Merci à Charles aussi d'avoir supporté mes visites répétées chez vous. Tu as été pour moi une chef hors du commun. Travailler à tes côtés a été un réel plaisir et une véritable source d'apprentissage. Merci pour ta gentillesse, ta générosité et ton incomparable sens de l'humour! Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

REMERCIEMENTS

Mes premiers mots seront tout d'abord pour mes parents que je remercie pour leur extraordinaire présence tout au long de ma vie et de mon parcours scolaire. Sans eux, rien de tout ça n'aurait été possible. Merci.

A mes sœurs que j'adore : A Juju, merci pour tes encouragements constants, ton soutien indéfectible, ton esprit si vif et brillant, ton humour british. Reviens vite en France ! Tu me manques. A princesse PamPam, ta joie de vivre, nos « virées », nos fous rires (Is It a Ralph?) font partie des plus grands bonheurs de ma vie. Continue à tous nous étonner, à tous nous surprendre régulièrement par ta perspicacité, tes discours enflammés et tes engagements.

A ma mémé Simone, merci d'avoir été toujours là pour moi, de t'être aussi bien occupée de moi toute mon enfance. J'ai adoré venir chez vous les midis manger des « butterflies ».

A ma famille Canadienne. Merci pour votre accueil toujours aussi chaleureux. Mes visites au Canada restent pour moi parmi les meilleurs souvenirs de mon existence. J'espère vous revoir tous bientôt.

A ma famille des Arcs dont j'espère bien profiter maintenant que je suis revenue dans le Sud.

A mes meilleurs copines de lycée : Aurélie, Isabelle, Camille. Je suis si heureuse de vous avoir dans ma vie. Les instants passés auprès de vous sont toujours un énorme plaisir et malgré le temps qui passe nous avons toujours autant de choses à partager. Bravo pour la nouvelle génération : Laura, Jules et les jumeaux à venir !

A Violaine, une amie si drôle, si humble et si généreuse. Je suis si fière de toi!

A mes amis Marseillais : A Antoine, merci d'être toi. Ta gentillesse, ta présence, ton sens de l'humour hors du commun, nos fous rires font de toi une personne exceptionnelle et très chère à mon cœur. A Delphine, merci pour ta gentillesse et ta gaieté sans limite. A Astrid, ma copine d'ophtalmo, ma comparse des DU et de l'EBO (avec Jéjé !), mon binôme de luxe chez Ladudu et Mariage frères (toujours avec Jéjé!) et mon amie pour la vie ! A Marie-Caroline, continue à profiter de la vie comme tu le fais si bien et vive les caniches!

A Ode, merci d'être une amie aussi formidable si généreuse, si attentionnée, si sensible aux autres. A la jolie Angie et au petit Aleksei. A Xavier...

A Raf, Flora, Nico et Céline. Vous êtes de formidables amis pour Olivier. Merci de m'avoir accueillie parmi vous!

A Clément, merci pour ta gentillesse. Je te souhaite une formidable vie à Grenoble.

A mes collègues et amis Nancéens :

A Jérôme, merci pour cet internat passé ensemble. Tu es quelqu'un sur qui j'ai toujours pu compter. J'espère te voir bientôt à Cannes.

A Ghassen, merci pour ton optimisme à toute épreuve, ta gentillesse. Je te souhaite le meilleur ainsi qu'à ta magnifique famille.

A Alexandre et Coline, Olivier et moi sommes ravis de vous avoir rencontrés. Merci à Alex de m'avoir fait partager ses connaissances en ophtalmo, à Coline merci de m'avoir expliqué la strabo ! J'espère vous retrouver bientôt.

A mes cointernes : Andy (merci pour tout, ça a été un réel plaisir de te connaître et merci de m'avoir fait partager ta connaissance des pick-up artiste!), Véronique (merci pour ta gentillesse et ton soutien), à François (merci de ton aide!), Jean-Baptiste, Younes, Ioana, Anthony, Myriam, Marie Leyder, Etienne, Christophe, Yannick, Aurélia.

A Rym (et aussi à Arym qui est un formidable brancardier!). Merci pour ces supers lundi. Merci de m'avoir tout appris. Merci pour ta gentillesse, ta joie de vivre, ton sens du rythme et aussi pour ... ton impatience (qui me fait beaucoup rire) !

A tous les praticiens qui m'ont donné le goût de l'ophtalmologie: Monsieur le Professeur George, Dr. Maalouf, Dr. Lesure, Dr. Bazard, Dr. Hubert.

Aux formidables infirmières de l'Hôpital Central. J'en trouverai plus des comme vous, c'est sûr!!!! Merci beaucoup Francine, Nadine, Cécile, Nicole, Bernadette !

A l'équipe infirmière d'hospitalisation Central. Aux infirmières du bloc Central: merci Steph pour nos franches rigolades, merci Maryse pour ton calme et ta gentillesse, merci Catherine pour ton dynamisme, merci Elisabeth pour ton humour.

A l'équipe infirmière de Brabois qui a rendu très agréable mes débuts en ophtalmo. A l'équipe si sympathique du bloc Brabois: les 2 Régine, Jocelyne, Anne, Marie-Anne, Fabienne...

Aux équipes d'orthoptie de Brabois et Central qui ont été d'une aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

A ma nouvelle équipe Cannoise que je suis ravie d'avoir rejoint.

Et surtout à Olivier!! Merci d'être là depuis le début. Merci pour ton aide, ton soutien, ton amour. Merci de m'avoir rejoint à Nancy malgré l'hostilité climatique. Ta présence a été d'un grand réconfort. Merci de m'avoir suivie à Cannes. J'espère que nous saurons rester toujours aussi heureux ensemble.

A mon p p  Marc,

« C'était comme un dimanche. »

SOMMAIRE

ARTICLE.....	21
ABSTRACT	22
INTRODUCTION	23
METHODS	24
RESULTS.....	26
DISCUSSION	30
CONCLUSION	32
REFERENCES	33
ANNEXE 1.....	36
ANNEXE 2.....	40
ANNEXE 3.....	42

ARTICLE

CORRELATION BETWEEN RETINAL NERVE FIBER LAYER AXONAL LOSS IN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND DISABILITY IN MULTIPLE SCLEROSIS.

Author for correspondence: Alissa CARZOLI; Department of Ophthalmology, 15 avenue des Broussailles-B.P.264-06401 Cannes Cedex.

E-mail: alissacarz@yahoo.fr

Disclosure: MD has done consulting research and/or workshops for Biogen-Idec, Bayer-Schering, Merck-Serono, Sanofi-Aventis and Teva Pharma. The organizations mentioned in this statement did not participate in any aspects of the design, execution, analysis, or write-up of this study.

Keywords: Multiple Sclerosis; Expanded Disability Status Scale; Retinal nerve fiber layer; Optical coherence tomography.

ABSTRACT

Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography correlates with Expanded Disability Status Scale (EDSS) in multiple sclerosis.

Objective: to determine if retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was correlated with Expanded Disability Status Scale (EDSS) score in patients with definite multiple sclerosis (MS)

Methods: 74 consecutive patients (extracted from the prospective Lorraine Multiple Sclerosis Registry) were included. A neurological examination with determination of the EDSS score and an ophthalmological examination with visual acuity, visual field testing, and RNFL measurements with optical coherence tomography (OCT3-Carl Zeiss Meditec, Dublin California USA) were performed.

Results: Mean age was 44,5 years and 66% were women. EDSS average score was 3. Prior optic neuritis was present in 83% OD and 41% OS. EDSS score was negatively correlated with RNFL thickness (-0,28 $p=0.04$ OD and -0.2 $p<0,1$ OS). There were no correlation between RNFL thickness and MS subtype or any of other ophthalmological tests. At the opposite, RNLF thickness was significantly lower among eyes with prior optic neuritis (74 vs 90 OD and 76.8 vs. 90.3 micrometers, $p<0.01$). In addition we did not find any correlation between EDSS and other ophthalmological tests.

Conclusion: Our study demonstrates that RNFL thickness is statistically correlated with EDSS score. RNFL thickness measured by OCT appears to be an interesting structural biomarker to detect global axonal loss in MS patients. Larger studies are warranted to confirm if RNFL thickness could serve as a surrogate of EDSS score.

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a disabling progressive neurological disorder. Axonal loss and neuronal injury are the histological lesions associated with neurological disability^{1, 2}. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) score is regularly used³ to judge clinically MS progression and severity. Nonetheless, there are well-known limitations to this clinical disability scale that lead to focus on complementary paraclinical markers.

The most frequent structural biomarker used to evaluate the progression of disease and axonal damage is the Magnetic Resonance Imaging (MRI). Nonetheless, MRI does not isolate axonal loss from demyelination, thus it represents a limited^{4,5} method. Furthermore MRI is also costly, time consuming and cannot be done routinely. Consequently it appears necessary to focus on other tools to evaluate axonal loss.

An interesting alternative is the Optical Coherence Tomography (OCT), an imaging technique used in ophthalmology to determine the retinal nerve fiber layer (RNFL). The RNFL is an arrangement of - predominantly unmyelinated - axons of retinal ganglion cells existing in the retina which represents the most proximal part of the optic nerve and of central nervous system. Therefore, measurements of RNFL thickness with OCT can be used to determine axonal damage without the variable of tissue loss due to demyelination. OCT is also a non-invasive, easy and highly reproducible method.

Several studies have shown that OCT -measured RNFL values are reduced in MS patients with or without a history of optic neuritis⁶⁻⁸ but fewer have focused on its relationship with disability. The main aim of this study is to identify if EDSS score is correlated with RNFL thickness and to evaluate if RNFL thickness can be helpful in predicting MS progression and severity. Secondly, the purpose of this work is to analyze the correlation between EDSS and visual measurement to define which visual outcome best reflects disability in MS patients.

METHODS

Patients with a diagnosis of multiple sclerosis - according to the Mc Donald criteria - were enrolled from May 2010 to February 2011. Patients with refractive errors superior to 5 spherical diopters and with concomitant ocular or systemic disease that might impair or bias the OCT measures (primary open angle glaucoma, abnormal disc ,opacity of cornea or lens, severe nystagmus) were excluded.

Each patient underwent a neurological and an ophthalmological examination.

Patients were identified through the Lorraine Multiple Sclerosis Register^{9,10}. This register comprises neurologists (office-based and hospital practitioners), MS centers, radiologists, biologists, nurses, physiotherapists, and the MS Association. Together they account for nearly all of the diagnoses of MS in the Lorraine region⁹⁻¹¹. The data were entered in the EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) system¹². Individual case reports include: identification and demographic data, medical history; key episodes in the course of MS (date of disease onset, date of diagnosis, relapses, onset of the progressive course). Individual case reports also include: irreversibility score Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Score (FS) at all neurological exams¹³, times of assignment of the successive scores of irreversible disability, as well as biological, electro physiological, MRI data and treatment. We obtained data from the primary medical files. Data were subsequently collected prospectively after each visit to a neurologist, and the new data were checked by a Clinical Research Assistant and by the neurologists in charge of the study. The data collection was approved by CNIL, the French National Commission in charge of data protection and liberties. Confidentiality and safety of the data were ensured in accordance with their recommendations. The patients gave their informed consent for their data to be store in database and to be used for research purposes.

Definition of diagnostic criteria, neurologic impairment and clinical course of MS were defined as in the usual literature¹⁴⁻¹⁷.

For our study, the following neurological data were noted:

- History of MS: duration of the disease from diagnosis
- Type of MS: primary progressive (PP), secondary progressive (SP), relapsing remitting (RR), CIS (clinical isolated syndrome)
- EDSS score
- Clinical evaluation using Kurtzke functional system scale
- History of optic neuritis (ON). Eyes with ON in the last 3 months were not included. In our study, information concerning past history of optic neuritis and information concerning which eye was affected was not available for all patients.

We conducted an ophthalmological examination in order to eliminate patients who did not correspond to inclusion criteria and to find which ophthalmological exam best correlates with EDSS. That's why, ophthalmological examination included:

- Measurement of best corrected visual acuity analyzed by means of the logarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) score, converted from Snellen visual acuity scale. Counting fingers and hand movements visual acuity were given the values of 0,01 (+2logMAR) and 0,001 (+3logMAR) respectively.

- Measurement of intraocular pressure
- Biomicroscopic examination of anterior segment
- Biomicroscopic fundus examination (FE)
- Goldman Visual Field which was classified as normal or deficient.
- Color Vision using Farnsworth 15 Hue desaturated of Lanthony which was classified as normal or abnormal.
- RNFL Thickness by Stratus OCT Model 3 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) using the fast RNFL acquisition 3.4mm diameters scans .The average (overall) and quadrant (temporal, superior, nasal, inferior) RNFL thickness were obtained in microns. All scans had a signal strength requirement superior to 7.

This examination was performed by well-trained ophthalmologist residents.

Statistical Analysis:

Demographics, neurological and ophthalmologic characteristics were described as mean, standard error, and minimum, maximum for continuous variables as frequencies for categorical variables. The association between visual characteristics and disability were explored using Pearson correlations. Analysis was performed using SAS 9.2 and a p value lower than 0, 05 was considered statistically significant.

RESULTS

1- Demographics and clinical characteristics

The study enrolled 74 patients. The mean age was 44, 5 years old (+/- 12, 6 with a minimum of 19 years old and a maximum of 66 years old). There were 66, 2% of women.

Both eyes of patients were included so we had 74 right eyes and 74 left eyes.

41% of right eyes and 41,5% of left eyes had a history of optic neuritis.

Neurological characteristics are summarized in Table 1.

The mean of EDSS was 3, 83 with a minimum of 0 and a maximum of 7. 55, 4% had an EDSS score inferior to 4.

table 1. Neurological characteristics

	N	%/moy	SD*	médiane	min	max
Age (Years)	74	44,5	12,6	45	19	66
Sex (Women)	49	66,2				
Disease Duration	74	11	8,4	8,7	0	31,8
MSType						
PP	10	13,5				
CIS	3	4,1				
RR	31	41,9				
SP	30	40,5				
EDSS		3,83			0	7
Right Eye with history of optic neuritis	48	41	14,4			
Left Eye with history of optic neuritis	48	41,5	10,7			

* standard-deviation

Data of ophthalmological examination are presented in Table 2. Mean visual acuity was 0,2 logMAR in both eyes. Goldman visual fields found a deficiency in 17,2% of right eyes and in 25,7% of left eyes. Colour vision was altered for 27% of right eyes and for 20,3% of left eyes. The abnormalities of colour vision were poorly systematized. The mean of RNFL thickness measured by OCT is 82,5% for the right eyes and 84,2% for the left eyes.

table 2. Ophthalmological characteristics

		N	%/moy	ET*	médiane	min	max
Visual Acuity Right (logMAR)		74	0,2	0,4	0,1	0	3
Visual Acuity Left (logMAR)		74	0,2	0,4	0,1	0	3
Visual Field Right							
	normal	61	82,4				
Visual Field Left							
	normal	55	74,3				
Colour vision Right							
	normal	54	73				
Colour vision Left							
	normal	59	79,7				
FE Right							
	normal	54	73				
FE Left							
	normal	57	77				
OCT Right Overall		74	82,5	19,9	86,5	35	118
OCT Left Overall		74	84,2	20,4	87	32	154
Temporal Right		74	56	21,2	54,5	12	126
Nasal Right		74	67,6	28,4	63	19	190
Superior Right		74	101,6	24,8	106,5	27	147
Inferior Right		74	104,2	34,3	101,5	6	174
Temporal Left		74	55,6	18	53	25	101
Nasal Left		74	69,2	28,8	67,5	29	178
Superior Left		74	106,7	26,4	109,5	32	170
Inferior Left		74	106,8	30,8	108	11	203

* standard-deviation

2- Relationship between RNFL thickness and disability

EDSS was negatively correlated with OCT RNFL thickness for both eyes. In table 3, we note a negative moderate correlation which is statistically significant between OCT average RNFL thickness and EDSS for both eyes. No difference was found for the temporal quadrant compared to the others.

We did not find any statistically significant correlation between EDSS and any quadrant RNFL thickness.

table 3. Correlation between EDSS and OCT Average

	EDSS	p
OCT average right	-0,28	0,02
OCT temporal right	-0,19	0,1
OCT nasal right	-0,17	0,2
OCT superior right	-0,13	0,3
OCT inferior right	-0,3	0,01
OCT average left	-0,2	0,05
OCT temporal left	-0,17	0,15
OCT nasal left	-0,11	0,35
OCT superior left	-0,22	0,06
OCT inferior left	-0,2	0,1

Moreover, reduction of RNFL correlated well with disease duration. (-0,4 , p=0, 02).

3- Visual Measures and disability

EDSS was very weakly correlated with visual measures as shown in table 4 but it was not statistically significant. No ophthalmological explorations seem to detect optical nerve impairment in MS in our study.

Table 4. Correlation between EDSS and visual measures

	EDSS	p
LogMAR right	0,02	0,08
LogMAR left	-0,03	0,81
Visual field right	0,1	0,38
Visual field left	0,096	0,41
Colour vision right	0,21	0,07
Colour vision left	-0,02	0,86
FE right	0,09	0,4
FE left	0,23	0,05

4- RNFL thickness and different subtypes of MS

We did not observe a statistically significant difference in RNFL thickness between different subtypes of MS.

5- RNFL thickness and optic neuritis

When the history of ON concerned the right eye, the average of RNFL thickness of the right eye was significantly reduced (mean 74, 1 +/- 26, 1 versus 89, 9 +/- 17, 5; $p \leq 0, 01$). It was also statistically significant for nasal quadrant (mean 58,4 +/- 20,3 versus 78,8 +/- 34,5; $p \leq 0,02$) and superior quadrant (mean 91,5 +/- 32,7 versus 108,3 +/- 18,4; $p \leq 0,03$).

When the history of ON concerned the left eye, the average of RNFL thickness of the left eye was significantly reduced (mean 76, 8 +/- 21, 9 versus 90,3 +/- 1; $p < 0,05$).

RNFL thickness is statistically reduced in the eye affected by optic neuritis.

DISCUSSION

The main goal of this study was to determine to what extent EDSS score is correlated with RNFL thickness in assessing RNFL thinning as a measure of axonal loss. We found a moderate negative correlation which is statistically significant between OCT average RNFL thickness and EDSS. However, no statistically significant correlation was established between EDSS and measures of visual function.

In our study, we conducted a prospective analysis with a relatively large cohort of patients. The data of MS patients were all collected in the Lorraine Multiple Sclerosis Register. This element is a main advantage for our work because it indicates that all the data used have been checked and thus are reliable. The mean of EDSS in our population was around 3,83 suggesting a moderate disability in our group of patients. This element is very important in order to compare the population studied with other ones. In the main studies which concern RNFL and EDSS, the disability is moderate.

We found that the EDSS score correlated moderately with RNFL thinning in MS patients. This relation between EDSS score and OCT has been observed in previous studies. Sepulcre et al.¹⁸ was the first to find in 2007 an inverse correlation between RNFL thickness and neurological disability (-0,348). The correlation was also moderated in two previous studies (-0,399 for Toledo et al.¹⁹; -0, 3 for Siepman²⁰). Only, Siger²¹ found a strong correlation (-0, 7) between RNFL thickness and EDSS score. But, his cohort of patients represents a very homogenous relapsing-remitting subpopulation whereas in our study we included an heterogeneous group of patients with CIS, RRMS, PPMS, and SPMS. Furthermore, the mean EDSS in Siger's study was 2,49 which indicates a much lower disability. Moreover, these data are consistent with a previous report by Fisher²² and al. and Grazioli and al.²³ describing a significant reduction of the RNFL with increasing EDSS percentiles.

In our report, we found no interesting correlation between EDSS and temporal RNFL thickness. On the contrary, Sepulcre and al.¹⁸ found that patients with more active disease developed a thinner temporal quadrant RNFL compared with neurologically stable patients. This was also revealed in Toledo's¹⁹ study. Indeed, patients with progression of neurological disability showed a thinner RNFL in the temporal quadrant than patients who were stable. This observation suggests that RNFL thickness and particularly the temporal quadrant may be helpful in predicting with MS progression and severity.

Unlike Siepman and al.²⁰ who found significant correlations between EDSS and visual field we did not establish a strong correlation between EDSS and visual measures. Contrary to our study, Siepman's study showed a high level of disability with a mean EDSS at 6 and he also used a standard automated perimetry.

We did not demonstrate any significant link between RNFL thickness and subtypes of MS. This can most likely be attributed to the lack of statistical power due to the small number of patients under study in MS subgroups.

RNFL thickness measured by OCT appears to be an interesting tool to evaluate axonal loss. Moreover, the technique (OCT) used to access RNFL thickness is a very reliable, easy,

highly reproducible, non invasive method. The OCT allows us to measure a central nervous system structure that consists of axons without myelin. Because there is no myelin in the retina, RNFL measurements are independent of myelin disorders, and may only reflect axonal thinning or loss⁸.

However, the main weakness of our study was related to the patient's history of optic neuritis. The history of optic neuritis was recorded during the ophthalmological examination and confronted to the exhaustive database of the "Lorraine Register of Multiple Sclerosis". Nonetheless, we did not have the information of previous history of optic neuritis for all patients. We had complete information for only 48 patients among 74. Moreover, in our study, we considered both eyes of patients without excluding those who had a past history of optic neuritis. However, several studies have chosen to study the ophthalmological parameters of the previously unaffected eye²⁰. For these authors, this appears the most reliable method, as previous inflammatory attacks may confound the natural cause of neurodegeneration in the eye.

To make RNFL thickness a real biomarker of axonal it would be necessary to conduct further exploration. A more detailed study with a larger population, a controlled-group, focusing on eyes without previous optic neuritis would be necessary. Moreover, at the time of the study we only disposed of a time –domain OCT. It would have been interesting to measure RNFL thickness with the new generation of OCT "spectral domain OCT" to have an increased resolution of retinal layer. Furthermore it would have been useful to have a MRI of each patient so we could compare results of axonal loss with EDSS, RNFL thickness and MRI.

CONCLUSION

In conclusion, our study demonstrates that RNFL thickness is statistically correlated with EDSS score. RNFL thickness measured by OCT in MS patients appears to be an interesting biomarker to detect axonal loss in MS patients. Larger studies are warranted to confirm if RNFL thickness could serve as a surrogate of EDSS score.

REFERENCES

1. De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol* 1995; 38:901-9.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502-17.
3. Kragt JJ, Nielsen IM, van der Linden FA, Uitdehaag BM, Polman CH. How similar are commonly combined criteria for EDSS progression in multiple sclerosis? *Mult Scler* 2006; 12:782-6.
4. De Stefano N, Ianucci G, Sormani MP et al (2002) MR correlates of cerebral atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 249:1072-1077
5. Goodin DS (2006) Magnetic resonance imaging as a surrogate outcome measure of disability in multiple sclerosis: have we been overly harsh in our assesment? *Ann Neurol* 59:597-605
6. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:2520-7.
7. Albrecht P, Frohlich R, Hartung HP, Kieseier BC, Methner A. Optical coherence tomography measures axonal loss in multiple sclerosis independently of optic neuritis. *J Neurol* 2007; 254:1595-6.
8. Lamirel C, Newman NJ, Biousse V. Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*; 166:978-86.
9. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler.* 2007; 13(8):962-7.
10. Debouverie M, Laforest L, Van Ganse E, Guillemin F; for the LORSEP Group. Earlier disability of the patients followed in Multiple Sclerosis centers compared to outpatients. *Mult Scler.* 2009;15(2):251-257
11. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F; LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol.* 2008 ;15 : 916-21.
12. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55:671-676.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-1452.
14. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983;13:227-231.
15. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121-127.
16. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58:840-846.
17. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46(4):907-911
18. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488-94.

- 19 Toledo J, Sepulcre J, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Murie-Fernandez M, Bejarano B, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with physical and cognitive disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:906–12.
- 20 Seipman TAM, Bettink-Remeijer MW, Hintzen RQ. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol* (2010); 257: 1654-1660
- 21 Siger M, Dziegielewska K, Jasek L, Bieniek M, Nicpan A, Nawrocki J, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: thickness of the retinal nerve fiber layer as a potential measure of axonal loss and brain atrophy. *J Neurol* 2008;255:1555–60. Sony P, Sihota R, Tewari HK,
- 22 Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006;113:324–32.
- 23 Grazioli E, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Lincoff N, Baier M, Wong JR, et al. Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;268:12–7.
- 24 Hood DC, Anderson SC, Wall M, Raza AS, Karson RH. A test of a linear model of glaucomatous structure-function loss reveals sources of variability in retinal nerve fiber and visual field measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4254-66
- 25 Frohman EM, Fujimoto JG, Frohman TC, Calabresi PA, Cutter G, Balcer LJ. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:664–75.
- 26 Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*;9:921-32.
- 27 Jeanjean L, Castelnovo G, Carlander B, Villain M, Mura F, Dupeyron G, et al. Retinal atrophy using optical coherence tomography (OCT) in 15 patients with multiple sclerosis and comparison with healthy subjects. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:927–34.
- 28 Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci* 2007;263:3–14.
- 29 Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006;59:963–9.
- 30 Costello F, Hodge W, Pan YI, Eggenberger E, Coupland S, Kardon RH. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008;14:893–905.
- 31 Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by OCT and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci* 2009;282:96–105.

VU

NANCY, le **23 mai 2011**

Le Président de Thèse

Professeur K. ANGIOI

NANCY, le **26 mai 2011**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE / 3645

NANCY, le **6 juin 2011**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

ANNEXE 1: SCLEROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques est une maladie qui touche en France 50000 personnes avec une incidence de 2000 nouveaux cas par an.

Il s'agit d'une maladie qui touche préférentiellement les sujets jeunes (30 ans environ) et de sexe féminin.

Les critères diagnostiques de la sclérose en plaques ont été énoncés dans **la Conférence de Consensus de 2001** ci-jointe :

CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

La SEP est caractérisée par des lésions inflammatoires de la substance blanche (SB) du système nerveux central (SNC), disséminées dans le temps et l'espace. Il n'y a pas de marqueur diagnostique spécifique. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, para cliniques et évolutifs. Il suppose l'absence d'une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

1. Arguments cliniques

Age de début (20 à 40 ans, moyenne 30 ans) et prépondérance féminine (sex-ratio 1,7/1).

1.1. Formes avec poussées les plus fréquentes.

La poussée est définie par l'apparition, la réapparition, ou l'aggravation, en l'absence d'hyperthermie, de symptômes et de signes neurologiques, durant au moins 24 heures, avec régression totale ou partielle.

Pour être distinctes, deux poussées doivent débuter à plus de 30 jours d'intervalle.

30 à 55 % sont d'emblée multifocales (diffusion spatiale).

En cas de début mono focal, les arguments diagnostiques sont :

- antécédents régressifs (diffusion temporelle) ;
- signes cliniques en faveur de lésions multiples (diffusion spatiale) ;
- neuropathie optique rétrobulbaire unilatérale et atteinte médullaire, particulièrement évocatrices.

1.2. Formes progressives

La progression est définie par une aggravation continue sur 6 voire 12 mois.

2. Arguments para cliniques

2.1. IRM

C'est l'examen le plus sensible (> 90 % pour l'IRM cérébrale, toutes formes de SEP confondues), mais il est non spécifique. Il doit être réalisé sur une machine d'au moins 1 Tesla et comporter au minimum les séquences suivantes : T1, FLAIR, T2 double écho, T1 réalisée 5 minutes après injection d'une simple dose de gadolinium. L'IRM médullaire est indiquée en cas de myélopathie. Elle peut également être proposée en l'absence de lésion

l'IRM cérébrale et lorsque les anomalies de la substance blanche peuvent être imputées à l'âge.

Les **critères de Barkhof et al. (1997)** : Au moins 3 des 4 critères sont requis pour retenir le diagnostic de SEP :

- 1 lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions hyper intenses T2 ;
- au moins 1 lésion sous-tentorielle ;
- au moins 1 lésion juxta-corticale ;
- au moins 3 lésions péri ventriculaires.

2.2. L'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR)

Elle n'est plus obligatoire lorsque la dissémination temporelle et spatiale est démontrée.

Elle permet la recherche de trois paramètres :

- bandes oligoclonales d'IgG (le plus important mais aspécifique) ;
- augmentation de l'index d'IgG (rapport des quotients IgG LCR/sérum sur albumine LCR/sérum > 0,7) qui témoigne de la synthèse intrathécale d'IgG ;
- réaction lymphocytaire (comprise entre 5 et 50/mm³).

2.3. L'étude des potentiels évoqués (visuels [PEV], auditifs, somesthésiques, moteurs)

Elle a perdu de son importance depuis les progrès de l'IRM. Elle peut révéler des lésions infra cliniques (diffusion spatiale).

2.4. Autres examens para cliniques

Recherche d'un syndrome inflammatoire (NFS, VS, CRP). Pas d'autres examens biologiques requis.

3. Actualisation des critères diagnostiques

Depuis 1983, un large consensus s'est développé autour des critères de Poser, qui distinguaient 4 formes de SEP définies ou probables. (Tableau 1) ;

Les progrès de l'IRM ont permis leur révision par McDonald et al. (2001) : (Tableau 2).

Catégorie	Nb de poussées	Nombre de lésions différentes sur les données de l'examen neurologique	Nombre de lésions différentes sur les données IRM et/ou Potentiels évoqués	Bandes oligoclonales sur le l'analyse du LCR
Cliniquement définie	2	2	indifférent	indifférent
Cliniquement définie	2	1	Et 1	indifférent
Biologiquement définie	2	1	Ou 1	positif
Biologiquement définie	1	2	indifférent	positif
Biologiquement définie	1	1	Ou 1	positif
Cliniquement probable	2	1	indifférent	indifférent
Cliniquement probable	1	2	indifférent	indifférent
Cliniquement probable	1	1	Et 1	indifférent
Biologiquement probable	2	0	0	positif

Tableau 1 : Critères de **Poser**

Clinique (anamnèse, examen)	Examens complémentaires
au moins 2 poussées et au moins 2 lésions	Indifférent
au moins 2 poussées et 1 lésion (il manque une information clinique de dissémination spatiale)	+ critères de Barkhof de dissémination spatiale démontrés par l'IRM ou au moins 2 lésions IRM + Bandes oligoclonales sur le LCR ou une autre poussée dans un site différent
1 poussée et au moins 2 lésions (il manque une information clinique de dissémination temporelle)	+ Dissémination temporelle démontrée par l'IRM ou une deuxième poussée dans l'évolution
1 poussée et 1 lésion = syndrome cliniquement isolé	+ Dissémination temporelle démontrée par l'IRM + critères de Barkhof de dissémination spatiale démontrés par l'IRM ou au moins 2 lésions IRM + Bandes oligoclonales sur le LCR
Progression insidieuse évocatrice d'une forme progressive de SEP	+ Bandes oligoclonales sur le LCR + Dissémination temporelle prouvée par l'IRM ou une progression clinique attestée pendant le suivi clinique + Dissémination spatiale démontrée par l'IRM +/- les potentiels évoqués visuels

Tableau 2 : Critères de **Mac Donald**

4. Formes de SEP :

- Forme rémittente : la maladie caractérisée par des poussées entrecoupées de rémissions.
- Forme primaire progressive (ou progressive d'emblée) : Cette forme se caractérise par une évolution lente et constante de la maladie, dès le diagnostic.
- Forme secondairement progressive : Après une forme rémittente initiale, la maladie peut s'aggraver de façon continue. Des poussées peuvent survenir, mais elles ne sont pas suivies de rémissions franches et le handicap s'aggrave peu à peu.
- Forme CIS : Syndrome cliniquement isolé

ANNEXE 2: ECHELLE EDSS

- 0.0. Examen neurologique normal (tous scores à 0).
- 1.0. Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions
- 1.5. Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
- 2.0. Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
- 2.5. Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
- 3.0. Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2; les autres à 0 ou 1).
- 3.5. Totalement ambulateur ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
- 4.0. Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction a 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions a des scores inférieurs a 4, mais supérieurs a ceux notes en 3.5. Le patient peut marcher 500m environ sans aide ni repos.
- 4.5. Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : une fonction a 4, les autres a 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions a des scores inférieurs a 4, mais supérieurs a ceux notes en 4.0. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300m environ.
- 5.0. Peut marcher seul 200m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction a 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures a 4.5.
- 5.5. Peut marcher 100m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
- 6.0. Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5. Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20m sans s'arrêter.
- 7.0. Ne peut marcher plus de 5m avec aide ; essentiellement confine au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12h par jour.

- 7.5. Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8.0. Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5. Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9.0. Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
- 9.5. Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
- 10. Décès lié à la SEP.

ANNEXE 3

La sclérose en plaques est une maladie chronique et souvent invalidante. La perte axonale globale semble être responsable du handicap. La rétine apparaît comme une structure très intéressante pour étudier cette perte axonale car elle est constituée essentiellement d'axones et de cellules gliales amyéliniques.

L'OCT ou Optical Coherence Tomography est une technique d'imagerie reposant sur l'interférométrie fréquemment utilisée en ophtalmologie pour mesurer l'épaisseur de la couche nerveuse rétinienne ou RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer). Il s'agit d'une technique non invasive, rapide, et facilement réalisable qui permet de visualiser la couche des fibres nerveuses réiniennes en réalisant quasiment une coupe histologique de la zone étudiée.

La première étude associant OCT et SEP a été réalisée en 1999 par Parisi. Elle retrouvait une diminution de l'épaisseur des fibres nerveuses réiniennes chez les patients porteurs de SEP et ayant présenté un épisode de neuropathie optique. Cependant, cette étude était réalisée avec les toutes premières générations d'OCT. Trip en 2005 fut le premier à retrouver ses résultats avec un OCT Time Domain.

De nombreuses études chez les patients porteurs de SEP ont mis en évidence une réduction des fibres nerveuses réiniennes dans les yeux ayant eu ou non préalablement un antécédent de SEP. L'originalité de notre travail tient à l'étude du handicap par l'échelle EDSS et à la recherche de sa corrélation avec l'épaisseur des fibres nerveuses réiniennes dans le but de faire de l'épaisseur des fibres nerveuses réiniennes un marqueur de la perte axonale et du handicap.

Analyse de l'épaisseur moyenne de la couche CFNR

Protocole de balayage : couche CFNR de 3,4 mm, couche CFNR rapide de 3,4 mm

Destiné à : estimer l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétinienne et à la comparer avec une base de données normales

Données sur le patient

Graphique de l'épaisseur de la couche CFNR

L'épaisseur de la couche CFNR péripapillaire est restituée dans le format TSNIT. Les bandes colorées traduisent l'ampleur des données normales.

Moyennes par secteur

La comparaison avec des données normales réalisée dans chaque secteur est caractérisée dans chaque secteur par un jeu de couleurs semblable à un feu de circulation. Les valeurs sont mentionnées sous une forme numérique.

Moyennes par quadrant

La comparaison avec des données normales réalisée dans chaque quadrant est caractérisée par un jeu de couleurs semblable à un feu de circulation. Les valeurs sont mentionnées sous une forme numérique.

Graphique OD/OG

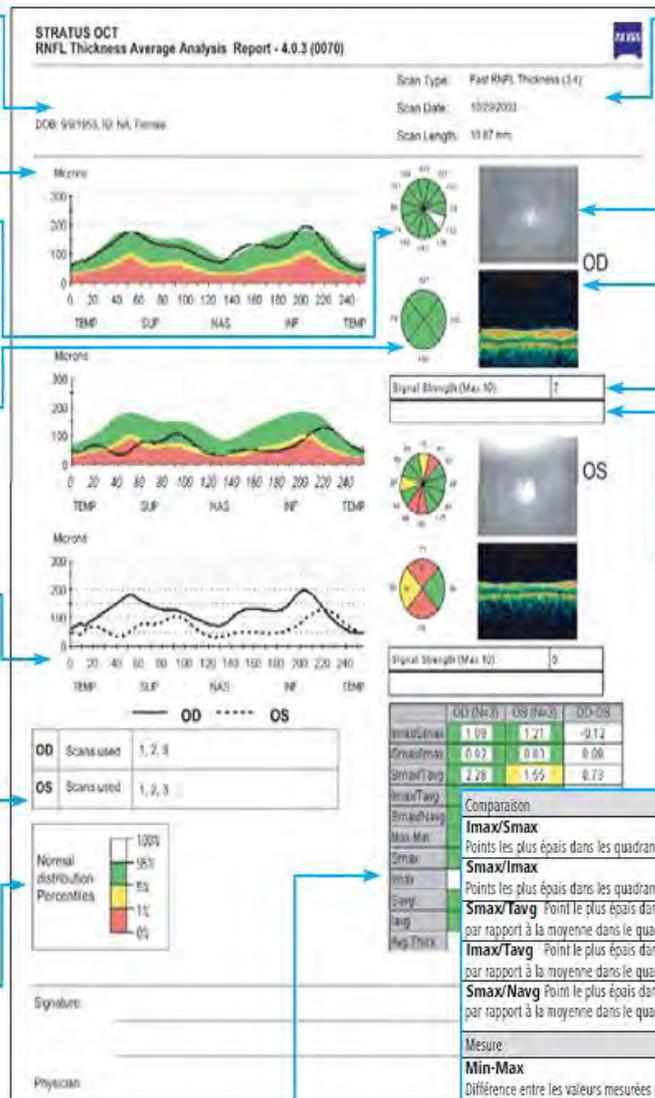
Le graphique des courbes du balayage circulaire TSNIT (temporal, supérieur, nasal, inférieur et temporal) visualise l'épaisseur de la couche CFNR dans les deux yeux. L'asymétrie peut être le symptôme d'un déficit glaucomeux.

Tomographies utilisées

Si l'un des 3 balayages circulaires a été désélectionné, l'analyse pourrait être incomplète et l'affichage des données normales en être entravé pour le balayage rapide de la couche CFNR.

Légende

Les données normales sont représentées par un code à trois couleurs à l'image d'un feu de circulation, décrit plus en détail dans le plat verso.



Informations tomographiques

Image du fond d'œil

Elle est utilisable pour vérifier l'emplacement de la tomographie.

Image tomographique

L'image qui présente l'intensité de signal la plus basse ou un message de données va être diffusée pour faciliter l'examen de l'opérateur.

Intensité du signal

La plage de réglage varie du niveau 0 (faible) au niveau 10 (élevé). L'algorithme d'analyse peut ne pas prendre en compte des tomographies dont le signal possède une basse intensité; c'est pourquoi, les images dont le signal est émis avec une intensité inférieure à 5 ne doivent pas être soumises à l'analyse.

Message de données

Le message « Balayage trop haut », « Balayage trop bas » ou « Données manquantes » est affiché s'il s'applique en l'occurrence à l'emplacement ou à la complétude de la tomographie.

Données tabulaires

Les valeurs recueillies sur chaque œil sont comparées aux données normales et représentées par un code à trois couleurs à l'image d'un feu de circulation, décrit plus en détail dans le plat verso.

Extrait de Brochure Zeiss

Distribution normale fondée sur les données normales de la couche CFNR, Carl Zeiss Meditec

ABSTRACT

Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography correlates with Expanded Disability Status Scale (EDSS) in multiple sclerosis.

Objective: to determine if retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness was correlated with Expanded Disability Status Scale (EDSS) score in patients with definite multiple sclerosis (MS)

Methods: 74 consecutive patients (extracted from the prospective Lorraine Multiple Sclerosis Registry) were included. A neurological examination with determination of the EDSS score and an ophthalmological examination with visual acuity, visual field testing, and RNFL measurements with optical coherence tomography (OCT3-Carl Zeiss Meditec, Dublin California USA) were performed.

Results: Mean age was 44,5 years and 66% were women. EDSS average score was 3. Prior optic neuritis was present in 83% OD and 41% OS. EDSS score was negatively correlated with RNFL thickness (-0,28 $p=0.04$ OD and -0.2 $p<0,1$ OS). There were no correlation between RNFL thickness and MS subtype or any of other ophthalmological tests. At the opposite, RNLF thickness was significantly lower among eyes with prior optic neuritis (74 vs 90 OD and 76.8 vs 90.3 micrometers, $p<0.01$). In addition we did not find any correlation between EDSS and other ophthalmological tests.

Conclusion: Our study demonstrates that RNFL thickness is statistically correlated with EDSS score. RNFL thickness measured by OCT appears to be an interesting structural biomarker to detect global axonal loss in MS patients. Larger studies are warranted to confirm if RNFL thickness could serve as a surrogate of EDSS score.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE ANNEE 2011

KEYWORDS

Multiple Sclerosis; Expanded Disability Status Scale; Retinal nerve fiber layer; Optical coherence tomography
