



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
2018

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Description et impact pronostique de l'atteinte médullaire dans une
cohorte de patients présentant un syndrome cliniquement isolé**

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2018 à 18h
Au Pôle Formation
Julie Boucher

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Patrick Vermersch

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Jean Pierre Pruvo

Madame le Professeur Charlotte Cordonnier

Madame le Professeur Hélène Zéphir

Directeur de Thèse :

Monsieur Docteur Olivier Outteryck

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses. Celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations :	9
Résumé	10
I- Introduction	11
a) Epidémiologie et description clinique	11
b) Physiopathologie.....	14
c) Syndrome Cliniquement Isolé	15
d) Atteinte médullaire	18
e) Objectifs	19
II - Matériels et méthodes	21
a) Population :.....	21
b) Critères d'inclusion.....	21
c) Critères d'exclusion	22
d) IRM cérébrale et médullaire	22
e) Mesure de la trophicité médullaire cervicale : la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area).....	23
f) L'OCT.....	27
g) Evaluation clinique	29
h) Evaluation biologique.....	30
i) Critères de jugement :.....	30
j) Ethique et consentements.....	31
k) Analyses statistiques.....	31
III - Résultats	33
a) Population.....	33
b) Description de l'atteinte clinique et de l'imagerie	33
c) Impact pronostique de l'atteinte médullaire à M3 sur la survenue du handicap	37
d) Impact pronostique de l'atteinte médullaire et des lésions silencieuses M3 sur la survenue d'une nouvelle poussée.....	37
e) Etude des corrélations entre l'atrophie médullaire modélisée par la MUCCA et les évaluations cliniques et OCT	38

IV – Discussion	40
a) Caractéristiques de la population et du CIS	40
b) CIS et diagnostic de SEP	41
c) Risque de survenue d’une nouvelle poussée	42
d) Rôle pronostique de l’atrophie médullaire et mesure de la MUCCA	43
e) Rôle pronostique des lésions médullaires	46
f) L’OCT	47
V – Conclusion et perspectives	48
Bibliographie	50
Annexes	55
- Annexe 1 : Score EDSS	55
- Annexe 2 : Nine Holes Peg Test	57

Liste des abréviations :

BOC : bandes oligoclonales

CIS : syndrome cliniquement isolé

DIS : dissémination spatiale

DIT : dissémination temporelle

GWAS : genome wide association study

HLA : human leukocyte antigen

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCS : liquide cérébro spinal

M3 : mois 3

M24 : mois 24

mGCIPL : Macular ganglion cell and inner plexiform layer

MUCCA : Mean Upper Cervical Cord Area

NORB : névrite optique rétrobulbaire

OCT : tomographie par cohérence optique

PP : primaire progressive

RNFL : retinal nerve fiber layer : couches de fibres nerveuses de la rétine.

RR : récurrente rémittente

SEP : sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

SP : secondairement progressive

Résumé

Objectifs : L'atteinte médullaire est fréquente dans la sclérose en plaques (SEP) et peut toucher jusqu'à 90% des patients. Elle a un impact pronostique important sur le handicap. Cette atteinte peut être évaluée par les lésions inflammatoires visibles sur l'IRM médullaire mais également grâce à la mesure de l'atrophie médullaire. Le syndrome cliniquement isolé (CIS) correspond à la première manifestation clinique de la maladie. Concernant le rôle pronostique de l'atteinte médullaire, les données au stade initial de la SEP sont discordantes. L'objectif est de décrire et d'évaluer l'impact pronostique de l'atteinte médullaire dans une cohorte de patient présentant un CIS.

Méthodes : Les patients présentant un CIS admis dans la clinique de neurologie du CHRU de Lille entre mai 2013 et février 2017 ont été inclus après signature de consentements dans une étude prospective monocentrique de suivi clinique et en imagerie (IRM et OCT). Sur le plan clinique, ont été évalués à 3 mois (M3) et 24 mois (M24) du CIS les scores EDSS (Expanded Disability Status Scale), MFSC (Multiple Sclerosis Functional Composite), et le test de marche des 6 minutes. Sur le plan paraclinique, la présence de lésions médullaires silencieuses, leur nombre et l'atrophie médullaire modélisée par la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area) ont été mesurés.

Résultats : Ont été inclus 73 patients dont une majorité de femme d'un âge médian de 30 ans (23 ; 34). Le CIS était majoritairement monofocal (94,5%) et s'est manifesté par une myélite dans 38,4% des cas. L'EDSS médian à M3 est de 1.0 (0 ; 2.0). La fréquence de l'atteinte médullaire silencieuse dans cette cohorte est estimée à 37% (IC95% 0,26 – 0,45) contre 31,5% (IC95% 0,21 – 0,43) pour les lésions silencieuses des nerfs optiques et 45,2% (IC95% 0,34 – 0,57) pour les lésions silencieuses de fosse postérieure. Une corrélation significative est retrouvée entre la MUCCA mesuré à M3 et le score EDSS à M24 ($p=0,017$). De même, la MUCCA à M24 est corrélée au test de marche des 6 min ($p = 0,0015$). Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre les autres paramètres évaluant l'atteinte médullaire et la survenue du handicap. Il n'est pas mis en évidence d'association entre ces paramètres et la survenue d'une autre poussée clinique à 24 mois.

Conclusion : La MUCCA pourrait avoir un rôle pronostique chez des patients CIS sur la survenue d'un handicap ultérieur. De même, son suivi dans le temps pourrait permettre d'identifier les patients à risque d'aggravation fonctionnelle notamment motrice. Des données à plus long terme sur des effectifs plus importants sont nécessaires.

I-Introduction

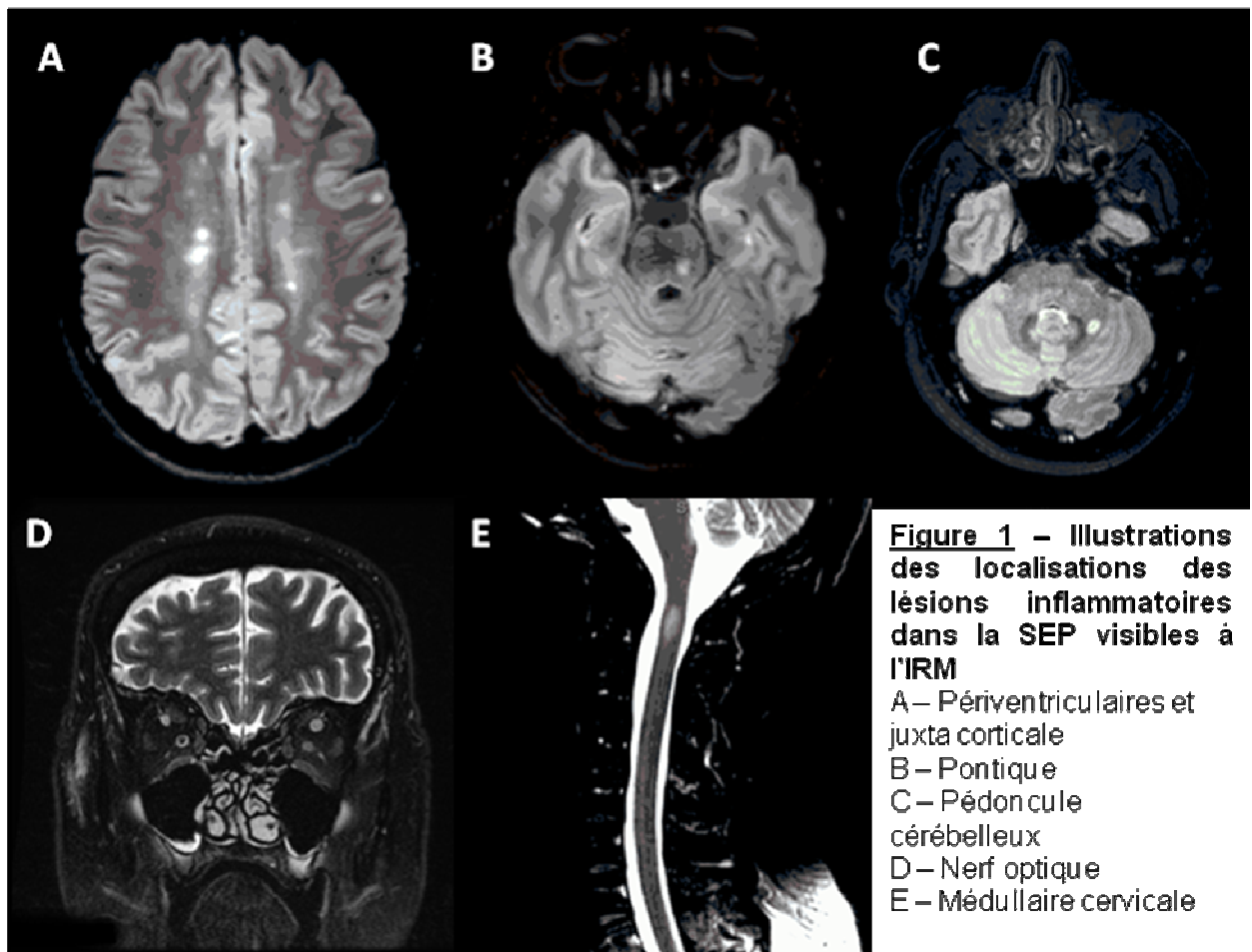
a) Epidémiologie et description clinique

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC). Elle touche 2,5 millions de personnes dans le monde (Browne et *al*, 2013). Il s'agit de la seconde cause de handicap chez les sujets jeunes. La SEP affecte préférentiellement les femmes, avec un sex ratio de 3/1. L'âge moyen de survenue est de 30 ans. Il existe différentes formes cliniques dont la plus fréquente est la forme récurrente rémittente (RR), représentant 85% des sujets. Elle se caractérise par la répétition de poussées cliniques, avec ou sans séquelle, alternant avec des périodes de stabilité clinique. Elle peut être suivie par une forme secondairement progressive (SP) au cours de laquelle le patient présente une dégradation progressive de l'état clinique, avec ou sans poussées surajoutées. Dans 15% des cas, l'évolution est d'emblée progressive : il s'agit de la forme primaire progressive (PP) (Miller et *al*, 2007).

Historiquement, les premières descriptions de SEP pourraient dater du XIIIème et XIVème siècle. Par exemple, Halla la Viking (1293-1323), islandaise, aurait présenté un tableau clinique associant une cécité, dysarthrie et troubles de la marche récupérant en 7 jours (Poser, 1995). Il faudra attendre le XIXème siècle et les travaux de Charcot et Vulpian pour avoir les premières descriptions anatomocliniques.

Les manifestations cliniques de la SEP, motrices, sensitives ou sensorielles sont en lien avec les lésions démyélinisantes du SNC touchant les nerfs optiques, l'encéphale, la fosse postérieure ou la moelle épinière (Figure 1). Le diagnostic de

SEP repose sur la dissémination spatiale des lésions démyélinisantes et sur leur dissémination temporelle (Tableau 1). Les critères diagnostiques ont évolué au cours du temps afin de permettre un diagnostic le plus fiable et le plus précoce possible, et ainsi permettre d'envisager un traitement précoce des patients. En 2017, les critères de McDonald révisés en 2010 ont à nouveau été révisés (Tableau 2).



Présentation clinique (SEP possible)		Données supplémentaires requises pour le diagnostic de SEP
Attaques (Poussées)	Lésions cliniques objectives	
2 ou +	2 ou +	Aucune
2 ou +	1	DIS démontrée par : - ≥ 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 régions typiques de SEP dans le SNC (périventriculaire, juxta corticale, infratentorielle, médullaire) - poussée supplémentaire impliquant un site différent du SNC
1	2 ou +	DIT démontrée par : - présence simultanée de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas - nouvelle lésion T2 et/ou prenant le gadolinium sur une IRM de suivi - nouvelle poussée clinique
1	1 (CIS)	DIS démontrée par : - ≥ 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 régions typiques de SEP dans le SNC (périventriculaire, juxta corticale, infratentorielle, médullaire) - poussée supplémentaire impliquant un site différent du SNC DIT démontrée par : - présence simultanée de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et ne le prenant pas - nouvelle lésion T2 et/ou prenant le gadolinium sur une IRM de suivi - nouvelle poussée clinique
0 Progression neurologique insidieuse évoquant une SEP primaire progressive	0	DIT démontrée par : - une année de progression déterminée prospectivement ou rétrospectivement Et au moins 2 des 3 critères suivants : - DIS cérébrale démontrée par ≥ 1 lésion T2 dans une région typique de SEP (périventriculaire, juxta corticale, infratentorielle) - DIS médullaire démontrée par ≥ 2 lésions T2 médullaires - LCR positif (Bandes oligoclonales et/ou index IgG élevé)

Tableau 1 : Critères diagnostiques de SEP selon Mac Donald 2010 (Polman et al, 2010)

DIS : dissémination spatiale ; DIT dissémination temporelle ; CIS : Syndrome Cliniquement Isolé, SNC : système nerveux central

En bleu : critères de dissémination temporelle

En rouge : critères de dissémination spatiale

- Si CIS typique avec critères de dissémination spatiale, la présence d'au moins 2 bandes oligoclonales permet de poser le diagnostic de SEP cliniquement définie
- Les lésions symptomatiques et asymptomatiques peuvent être prises en compte pour les critères de DIS et DIT
- Les lésions corticales ont la même valeur que les lésions juxta corticales

Tableau 2 : Révision 2017 des critères de Mac Donald (Thompson et al, 2018)

DIS : dissémination spatiale ; DIT dissémination temporelle ; CIS : Syndrome Cliniquement Isolé

b) Physiopathologie

Les lésions au sein du SNC sont caractérisées par une inflammation, une démyélinisation, une gliose et une neurodégénérescence axonale (Frischer et al, 2009). Elles sont liées à une infiltration parenchymateuse périveinulaire de cellules mononucléées à travers la barrière hématoencéphalique, notamment des lymphocytes T. La SEP est considérée comme une maladie auto-immune spécifique d'organe, avec une réponse aberrante de lymphocytes autoréactifs à l'encontre d'autoantigènes du SNC.

L'étiologie de la SEP est inconnue. Multifactorielle, des facteurs génétiques et surtout environnementaux lui sont associés. Les résultats des Genome-Wide Association Study (GWAS) corroborent l'hypothèse que la SEP est primitivement une maladie immunitaire (Sawcer et al, 2011). Le principal gène de susceptibilité est situé sur le locus du complexe majeur d'histocompatibilité : les antigènes des leucocytes humains HLA (Human Leukocyte Antigen). On peut notamment citer l'haplotype DRB1*15:01 de l'HLA de classe 2, retrouvé chez 28 à 33% des patients caucasiens atteints de la SEP contre 9 à 15% des sujets contrôle (OR 3.08). Les autres gènes

impliqués concernent principalement l'immunité cellulaire (Sawcer et al, 2011). Parmi les facteurs environnementaux associés, on peut citer l'infection par l'Epstein-Barr virus (Handel et al, 2010), l'antécédent de mononucléose infectieuse, le tabagisme (Handel et al, 2011), la carence en vitamine D (Munger et al, 2006) et l'obésité (Hedström et al, 2012).

La physiopathologie de la SEP n'est pas complètement résolue. Elle met en jeu des mécanismes multicellulaires complexes évoluant au cours de la maladie (Metz et al, 2014), impliquant à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. Les plaques dans les formes récurrentes rémittentes sont centrées par une veine/veinule et sont le siège d'un infiltrat de lymphocytes principalement T et de macrophages (Lucchinetti et al, 2000). D'autres types cellulaires sont également mis en jeu. Les lymphocytes B sont retrouvés dans le parenchyme cérébral, les méninges et le liquide cérébro spinal (LCS) des patients (Lucchinetti et al, 2000, Magliozzi et al, 2007). Leur implication est soulignée par l'efficacité des anticorps anti CD20 dans la SEP, tels que le Rituximab (Hauser et al, 2008) ou l'Ocrelizumab (Hauser et al, 2015), qui entraînent une déplétion des lymphocytes B. Les cellules dendritiques en tant que cellules présentatrices d'antigènes ou les monocytes et les lymphocytes T CD8+ qui sont retrouvés en nombre important au sein des lésions démyélinisantes sont aussi impliqués (Dendrou et al, 2015).

c) Syndrome Cliniquement Isolé

Le syndrome cliniquement isolé (CIS) désigne le premier évènement clinique dont les caractéristiques sont évocatrices d'une SEP (Miller et al, 2008). C'est le stade clinique le plus précoce de la maladie. Cette phase initiale se manifeste dans 85%

des cas par un CIS (Compston et *al*, 2008). Il s'agit d'un épisode isolé dans le temps, d'apparition aiguë ou subaiguë, touchant un sujet jeune, atteignant son apogée rapidement (jusqu'à 2-3 semaines) et durant au moins 24h, en dehors d'un contexte de fièvre ou d'infection. Le plus souvent monofocal, il correspond à une lésion du nerf optique, du tronc cérébral, du cervelet ou de la moelle épinière. Il peut néanmoins exister des signes évocateurs d'une dissémination spatiale clinique d'emblée. Le CIS est alors qualifié de multifocal.

De nombreux travaux se sont consacrés à l'identification de facteurs prédictifs de conversion du CIS en SEP. Ont été mis en évidence des facteurs cliniques, IRM, LCS, génétiques, environnementaux et immunologiques.

Parmi les critères d'imagerie, la présence de lésions silencieuses au moment du CIS accroît considérablement le risque de conversion, qui est alors de 60 à 80% contre 20% si aucune autre lésion n'est mise en évidence (Miller et *al*, 2012). Le nombre de ces lésions silencieuses et leur localisation (notamment la fosse postérieure et la moelle épinière) influencent également le risque de conversion. Après un CIS visuel (névrite optique rétro bulbaire) le risque de conversion clinique varie de 72% en cas de lésions inflammatoires silencieuses associées à l'IRM contre 25% si l'IRM est normale (Optic Neuritis Study Group, 2008). Grâce à l'identification de ces facteurs, les critères diagnostiques de SEP ont progressivement évolué permettant de poser son diagnostic dès le stade CIS (critères Mac Donald 2010, Tableau 1, Polman et *al*, 2010). L'enjeu est de pouvoir proposer rapidement une prise en charge thérapeutique aux patients. D'autres éléments ne sont pas pris en compte dans ces critères diagnostiques, telle que l'atrophie de la substance grise, associée au risque de développement d'une SEP (Calabrese et *al*, 2011).

L'analyse du LCS avec la présence de bandes oligoclonales (BOC) est également un facteur de risque de conversion clinique. Ce paramètre est intéressant notamment chez les patients ayant peu ou pas de lésions à l'IRM. Tintoré et *al* (2008) mettent en évidence que la présence de BOC est associée à une augmentation du risque de 4% à 23% chez des patients sans lésion à l'IRM et que la présence de BOC est un facteur de risque indépendant de prédiction de survenue de la seconde poussée clinique.

Les critères diagnostiques de SEP révisés en 2017 dans la forme récurrente-rémittente donnent à nouveau un poids important au critère LCS. La présence d'au moins 2 BOC permet de poser le diagnostic en cas de dissémination spatiale isolée (Tableau 2, Thompson et *al*, 2018). La présence de BOC donne ainsi la dissémination temporelle au même titre que la présence simultanée de lésions réhaussées en non réhaussées par le gadolinium.

Certains critères cliniques tels que le sexe féminin (Dobson et *al*, 2011), l'âge jeune, l'origine ethnique (Mowry et *al*, 2009) sont également corrélés au risque de conversion.

Au-delà du risque de conversion, l'identification de facteurs pronostiques de handicap futur lors du CIS est essentielle. Ces facteurs sont cependant moins bien établis. L'atteinte clinique motrice pyramidale et cérébelleuse avec récupération partielle est associée à un moins bon pronostic fonctionnel (Confavreux et *al*, 2003) contrairement à une poussée uniquement sensitive ou une atteinte isolée du nerf optique. Une seconde poussée précoce et un taux de poussée important dans les 2

premières années sont des éléments de moins bon pronostic. Un âge de survenue avancé est également associé à une moins bonne évolution (Scalfari et al, 2014 ; Confavreux et al, 2003)

Sur le plan de l'imagerie, le volume lésionnel à l'IRM dans les 5 premières années de la SEP est associé au handicap à 14 ans (Brex et al, 2002), avec une corrélation qui est cependant modérée. Finisku et al (2008) précise que l'augmentation du volume lésionnel dans les 5 premières années de la maladie est plus important chez les patients développant une forme SP. Cependant, d'autres travaux montrent que la corrélation entre la charge lésionnelle cérébrale et le handicap est faible (Li DK et al, 2006). La présence de lésion du tronc cérébral (Tintoré et al, 2010) et de la moëlle épinière (Swanton et al, 2009) semble être associée à la survenue d'un handicap plus important à 5 ans.

d) Atteinte médullaire

L'atteinte médullaire est fréquente dans la SEP et prédomine au niveau cervical. Les lésions médullaires sont retrouvées chez 86% des patients dans une étude post mortem (Ikuta et al, 1976) et sont détectées en IRM chez 47 à 90% des patients. Elles ne respectent généralement pas les limites substance blanche - substance grise (Gasse et al, 2015) et sont situées le plus souvent dans les cordons dorsaux ou latéraux.

L'atteinte médullaire est une des localisations lésionnelles servant à définir la dissémination spatiale des lésions. La réalisation systématique d'une imagerie médullaire lors d'un CIS est cependant remise en cause par certains travaux qui la recommandent uniquement en cas de symptomatologie évocatrice d'une lésion

médullaire ou lorsque l'IRM cérébrale ne permet pas à elle seule de poser le diagnostic ou lorsque les lésions cérébrales sont peu spécifiques d'une étiologie inflammatoire ou bien lors d'une suspicion d'une forme primaire progressive (Rovira et al, 2015). Cependant, au delà de l'impact diagnostique des lésions médullaires, leur présence pourrait apporter des informations sur le pronostic et sur le risque de handicap. Ainsi, lors d'un CIS visuel (NORB), la présence de lésions médullaires silencieuses semble associée à un handicap plus important (Swanton et al, 2009).

Au delà des lésions médullaires visibles en IRM, d'autres paramètres ont été étudiés et ont montré leur implication dans l'histoire naturelle de la maladie, telle que l'atrophie médullaire. Cette atrophie est plus marquée dans les formes SP et les formes PP (Lukas et al, 2013). Elle serait corrélée au handicap chez des patients présentant une SEP évoluant depuis plusieurs années, de manière indépendante à l'atrophie cérébrale (Daams et al, 2014 ; Bonati et al ,2011). Un des paramètres développés pour appréhender et quantifier l'atrophie médullaire est la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area) (Daams et al, 2014). La MUCCA n'évalue pas l'atrophie de la moelle épinière totale mais se focalise sur la moelle épinière cervicale.

Alors que les études montrent des données assez reproductibles sur l'atrophie dans les formes progressives et sa corrélation au handicap, les données concernant le CIS et les formes précoces sont discordantes. Elle est absente au stade CIS selon certaines études (Rocca et al, 2011). D'autres la retrouvent dans un groupe de CIS à haut risque de conversion (Brex et al, 2001).

e) Objectifs

Afin de pouvoir présager l'évolution clinique à long terme des patients présentant un CIS, il est important d'identifier et d'évaluer les facteurs pronostiques. Ces éléments

pourraient permettre d'organiser le suivi des patients et de choisir le traitement le plus adapté. Les possibilités thérapeutiques sont en effet aujourd'hui plus nombreuses avec des traitements dits de première intention (interféron, acétate de glatiramer, teriflunomide, dimethylfumarate), de seconde intention (fingolimod, ocrelizumab, natalizumab, alemtuzumab, mitoxantrone) voire de troisième intention (autogreffe...). Le risque d'effets indésirables de ces thérapies est également à prendre en compte. Le développement de biomarqueurs précoces prédictifs de handicap dans la SEP pourrait permettre de guider le clinicien dans le choix du traitement. Ainsi, l'amélioration de la stratification du risque à la fois de l'évolution de la maladie et du risque iatrogène est essentielle au stade CIS.

Parmi les facteurs pronostiques potentiels, l'atteinte médullaire est identifiée comme ayant un impact important sur le handicap. Mais les données au stade CIS manquent.

L'objectif de ce travail est donc de mesurer l'impact des lésions médullaires et de l'atrophie médullaire au sein d'une cohorte de patients présentant un syndrome cliniquement isolé pris en charge au CHRU de Lille. Dans un premier temps, nous décrirons l'atteinte clinique et radiologique médullaire observée au sein de notre cohorte. Dans un second temps, nous étudierons l'impact pronostique de cette atteinte : CIS médullaire clinique ou lésions silencieuses, nombre de lésions médullaires identifiées et localisation, et impact de l'atrophie médullaire sur le handicap à 24 mois du CIS et la survenue d'une seconde poussée.

II - Matériels et méthodes

a) Population :

Les patients ayant présenté un CIS admis dans la clinique de Neurologie du CHRU de Lille ont été inclus dans la cohorte CINOCIS. Il s'agit d'une étude monocentrique prospective de suivi clinique et en imagerie (IRM et Tomographie par Cohérence optique (OCT)). A l'inclusion, ces patients avaient présenté un syndrome cliniquement isolé trois ou quatre mois auparavant et avaient au moins deux lésions suggestives sur l'IRM cérébrale initiale ou une lésion médullaire associée à la présence de BOC. Le recrutement de patients est en cours et pour ce travail, seuls les patients inclus de mai 2013 à février 2017 ont été analysés.

Les données sont issues des évaluations à l'inclusion (c'est à dire à environ 3 mois du CIS) et à 24 mois de la survenue du CIS. Lors de ces évaluations, une IRM cérébrale et médullaire était réalisée, associée à une évaluation clinique, OCT et batterie de tests standardisés.

b) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour cette étude étaient :

- Age compris entre 18 ans et 50 ans.
- Syndrome cliniquement isolé de moins de 4 mois.
- 2 lésions inflammatoires ou plus sur l'IRM cérébrale ou IRM cérébrale normale associée à une lésion médullaire suggestive et des BOC.

c) Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients avec :

- un CIS atypique de type myélite extensive ou névrite optique rétrobulbaire bilatérale sévère ;
- un CIS datant de plus de quatre mois ;
- une corticothérapie au cours des quatre dernières semaines.
- une pathologie neurologique interférant avec les données IRM et OCT.
- antécédent de diabète
- contre indications à l'IRM ou à l'injection de produit de contraste.
- femme enceinte ou allaitante

d) IRM cérébrale et médullaire

Les IRM cérébrales et médullaires ont été réalisées lors de l'inclusion à 3-4 mois du CIS puis à 24 mois du CIS. Elles ont toutes été réalisées sur la même machine et selon le même protocole standardisé :

- IRM cérébrale (Philips, 3T, Achieva, Antenne 32 canaux, IRM recherche Salengro) : 3D T1-FFE, 3D FLAIR axial, 3D double inversion récupération (DIR), séquence de transfert de magnétisation (MTR) axial T2*, séquence tenseur de diffusion (DTI), 3DT1 Brainview avec gadolinium
- IRM médullaire totale (Philips, 3T, Achieva, Antenne rachis, IRM recherche Salengro) : coupes sagittales T2 SPAIR, T1 gadolinium.

Sur l'IRM médullaire, le nombre de lésions et leur localisation cervicale, thoracique et lombaire ont été recueillis, ainsi que la présence d'une prise de contraste. Leur caractère symptomatique a été recueilli. En cas de lésions médullaires multiples et

d'une poussée médullaire clinique, toutes les lésions étaient considérées comme symptomatiques.

Sur l'IRM cérébrale, nous avons évalué la présence de lésions silencieuses de fosse postérieure et du nerf optique.

e) Mesure de la trophicité médullaire cervicale : la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area)

La mesure de la trophicité médullaire cervicale est effectuée par une mesure semi automatisée (Lukas et al, Radiology, 2013). A partir de la séquence 3DT1 de l'IRM cérébrale, est sélectionnée la zone d'intérêt qu'est la moelle cervicale. Sur le logiciel *Freeview*, nous avons défini manuellement des ROI (Regions of interest) à savoir un point C2 au bord supérieur de la 2^{ème} vertèbre cervicale et une droite x1x2 qui suit l'orientation de la moelle cervicale. A partir de ces ROI et de manière automatisée, une portion du cube représenté par le 3DT1 est sélectionnée formant un parallélépipède dont la face supérieure est définie par la perpendiculaire à la droite x1x2, passant par le point C2. La hauteur sélectionnée était de 20mm (Figure 2 et 3).

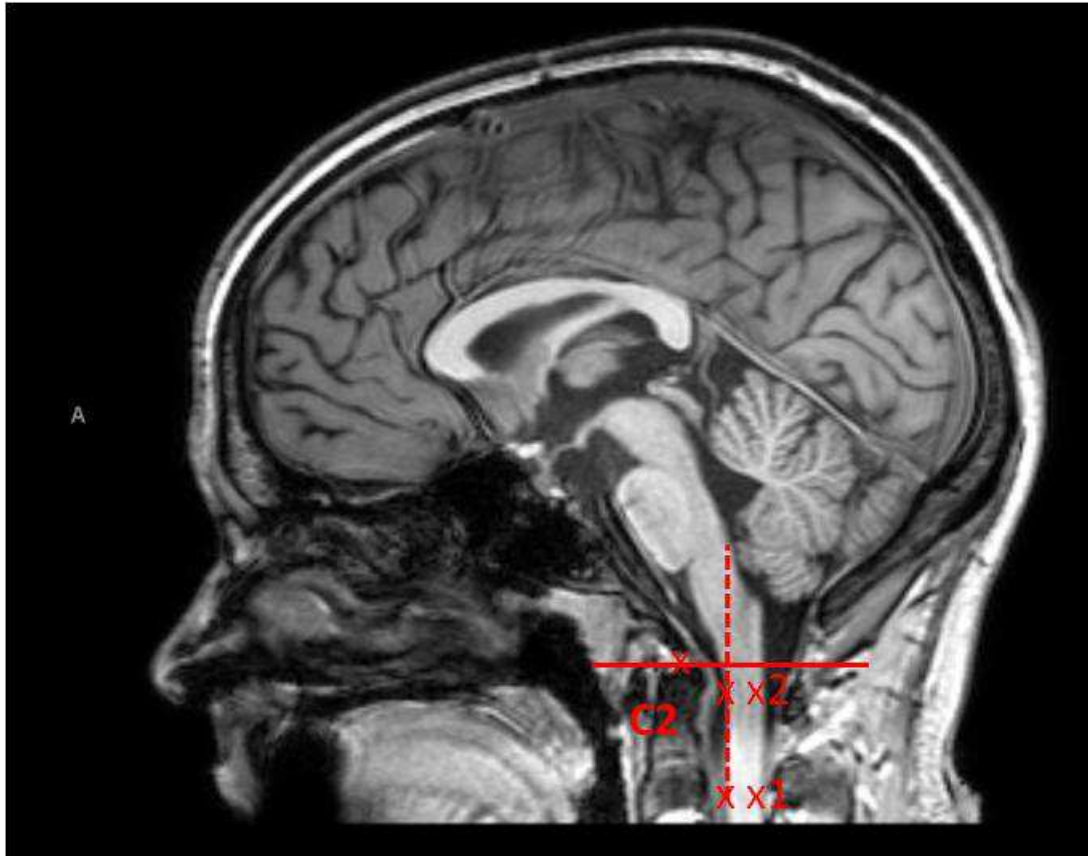


Figure 2 : Représentation de la sélection des régions d'intérêt sur la séquence d'IRM cérébrale 3DT1.

C2 : bord supérieur de la vertèbre cervicale C2

x1x2 : droite parallèle à l'orientation de la moelle cervicale

A partir de ce parallélépipède, la moelle cervicale est segmentée via le logiciel *itksnap*. Pour cela, un intervalle d'intensités de voxel correspondant aux intensités de pixel observées dans la moelle cervicale a été défini (120-350). Sur chaque coupe axiale une « bulle » de sélection est positionnée manuellement au centre de la moelle cervicale. Une fois cette étape terminée, une série d'itérations est lancée. De manière automatique, l'extension de la segmentation s'arrête dès que l'intensité des voxels sort de l'intervalle défini (cf figure 4). La MUCCA est ensuite normalisée sur l'âge, le sexe et la longueur de la moelle épinière totale, mesurée sur la séquence sagittale T2 de l'IRM médullaire.

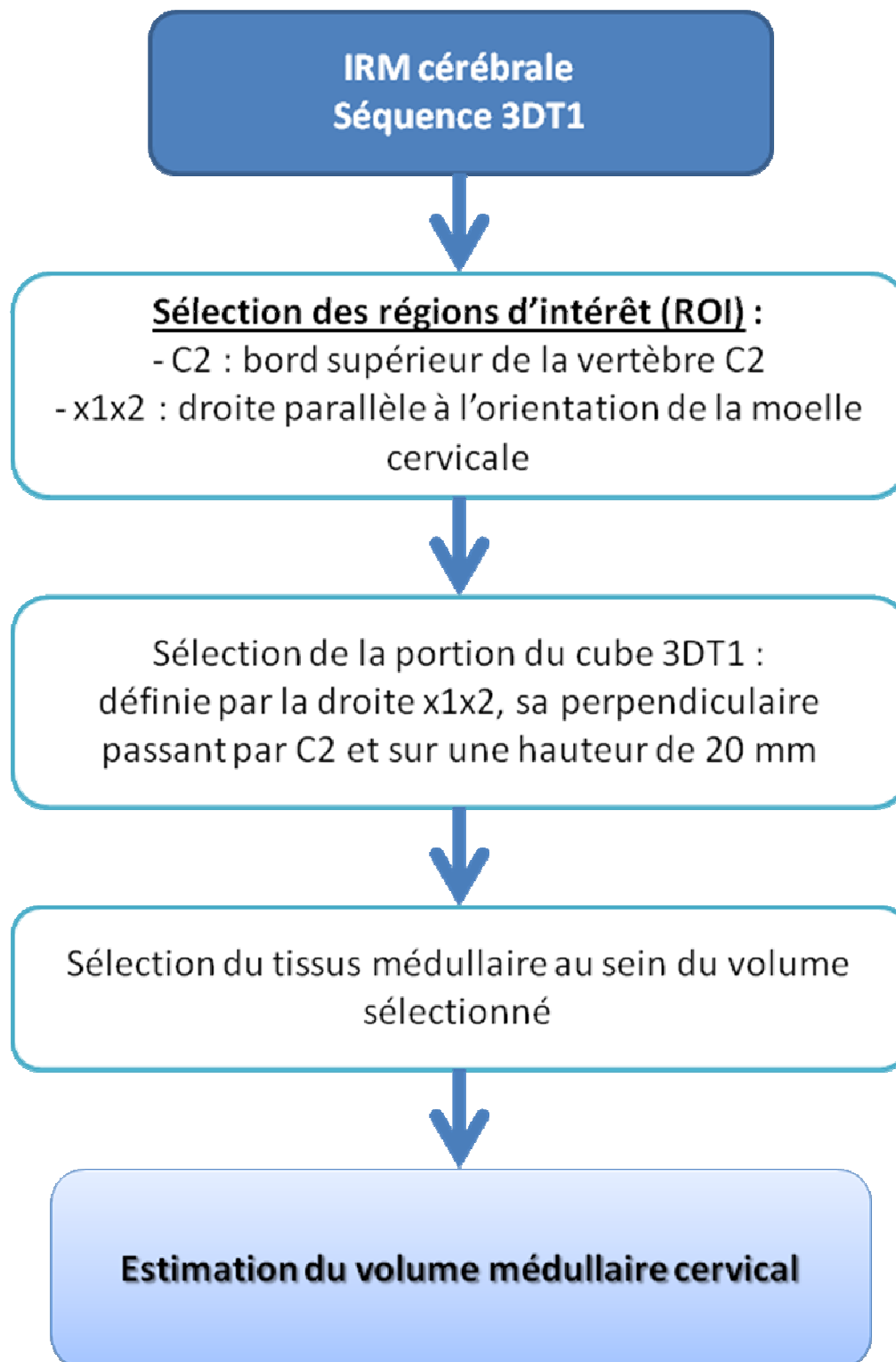
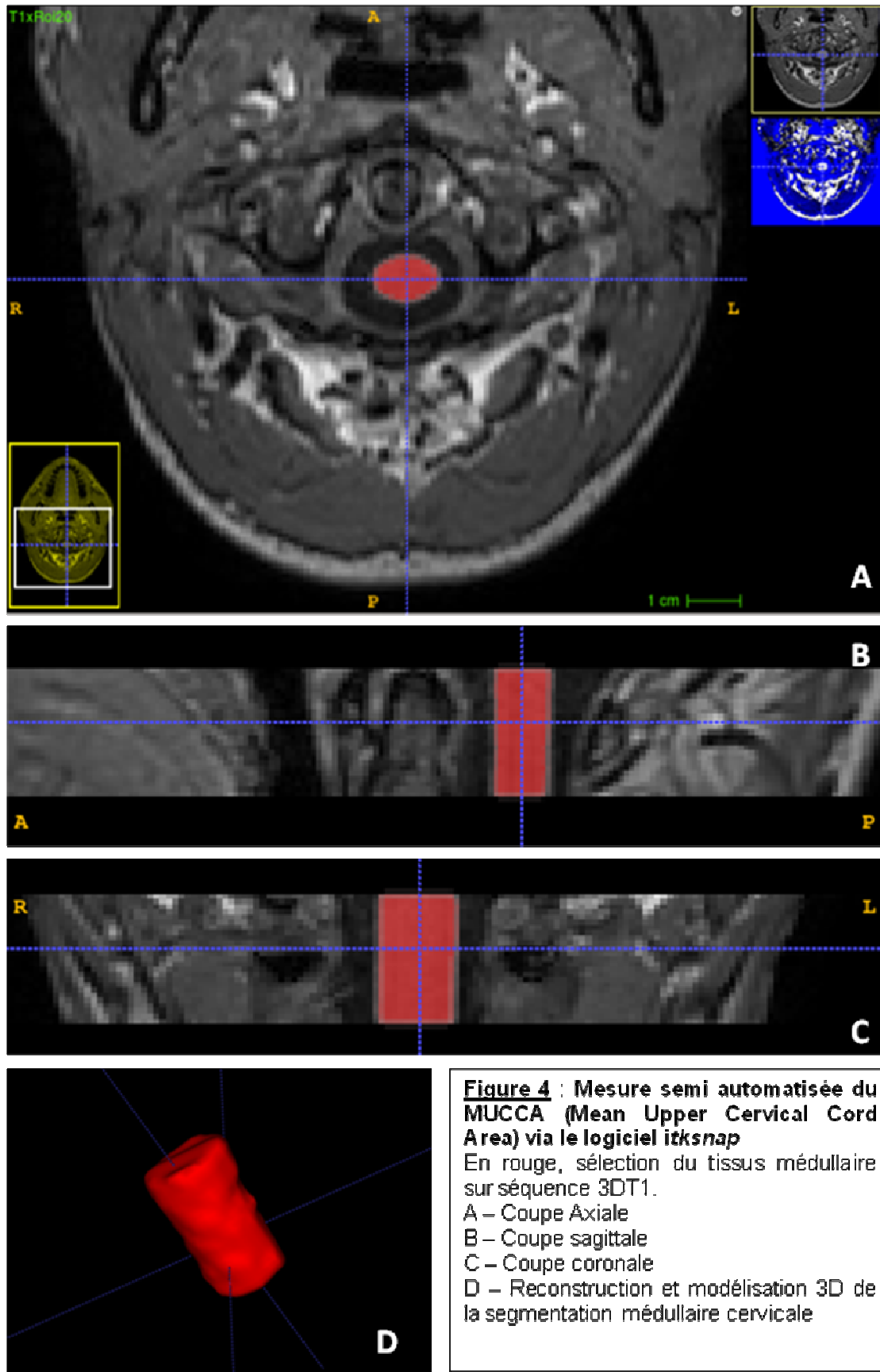


Figure 3 : Flowchart illustrant la méthode de traitement de l'image permettant l'obtention du MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area) à partir de la séquence tridimensionnelle cérébrale 3DT1



f) L'OCT

Chaque patient a bénéficié d'une évaluation OCT à M3 (inclusion CINOCIS) et M24. L'appareil OCT (Spectralis, Heidelberg) est un OCT de 4^{ème} génération équipée de la fonction "eye tracking" permettant de réaliser des scans rétiniens à l'identique lors d'un même OCT (précision de l'OCT) ou lors d'un OCT de suivi (reproductibilité inter et intraobservateur). Nous avons réalisé un OCT péripapillaire et maculaire des 2 yeux (Figure 5). Les critères de qualité OCT (OSCAR-IB) devaient être respectés (Schippling et *al*, 2015). Pour l'analyse OCT de notre travail, nous avons retenu les paramètres OCT les plus pertinents: épaisseur globale de la couche de fibres nerveuses de la rétine (pRNFL globale), épaisseur de la pRNFL dans le quadrant temporal, volume maculaire total, volume du complexe ganglionnaire (GCIPL) maculaire comprenant la couche ganglionnaire (GCL) et la couche plexiforme interne (IPL). Les volumes maculaires étaient mesurés au sein de l'anneau périfovéolaire de 3 mm (Figure 5). Pour chaque patient, nous réalisons la moyenne des valeurs OCT des 2 yeux, qu'ils aient ou non présenté un épisode de NORB.

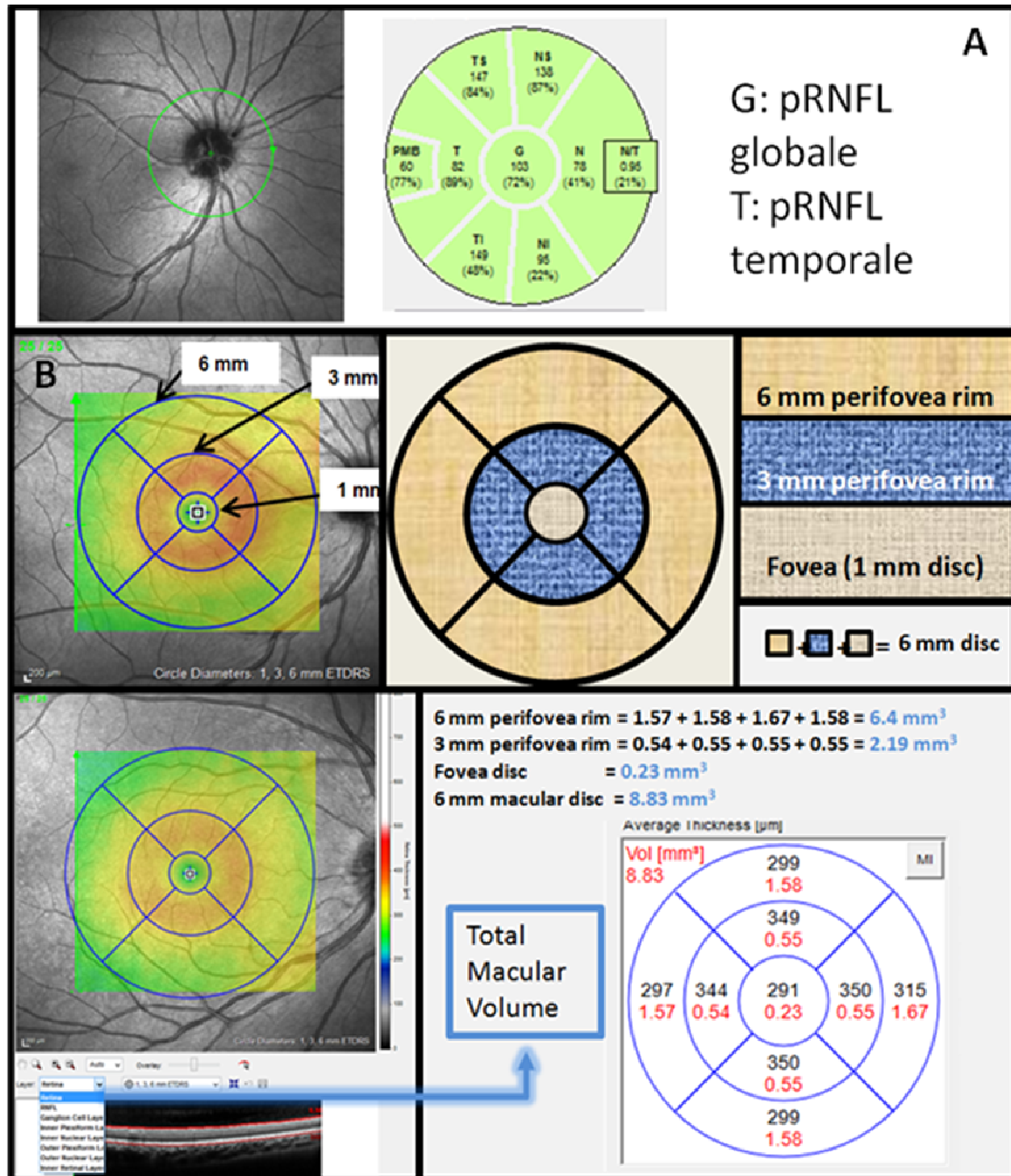


Figure 5 : Description de l'OCT (Tomographie par cohérence optique) péripapillaire et maculaire

A - OCT péripapillaire.

B - description de l'OCT maculaire et de la localisation ETDRS du volume maculaire mesuré.

pRNFL : épaisseur globale de la couche de fibres nerveuses de la rétine

g) Evaluation clinique

Chaque patient a bénéficié d'une évaluation clinique répétée pendant le suivi. Les données à M3 et M24 ont été utilisées. Lors de ces évaluations cliniques, nous mesurons :

- un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke et al, 1983) : échelle de mesure quantitative du handicap, principalement locomoteur, variant de 0 à 10 par demi point à partir de 1.0 (Annexe 1).

- un test de marche : test des 6 min. Le patient parcourt la plus grande distance possible mesurée en mètres sur une durée de 6 min.

- une évaluation multimodale par le score MSFC (Multiple Sclerosis Functional Component) (Fischer et al, 1999,). Recommandé par les groupes d'experts, il permet une évaluation clinique standardisée multidomaine : déambulation, motricité et coordination des membres supérieurs et cognition. Elle est exprimée en Z score à partir de la population de référence, un score négatif indiquant une moins bonne performance que la population de référence. Au contraire, un score positif indique une meilleure performance que la population de référence. Il s'agit d'un score composite regroupant :

- le test des 25 pieds : test de marche chronométrée sur 25 pieds.

- le NHP test (Nine Hole Peg Test) : test pour l'évaluation de la motricité et de la coordination des membres supérieurs. Il s'agit d'une épreuve chronométrée où le patient doit placer 9 chevilles dans 9 trous le plus rapidement possible, de sa main dominante puis non dominante. La normale est de 18 secondes (Annexe 2).

- le test PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) pour l'évaluation cognitive. Il s'agit d'un test d'attention soutenue, à type d'addition successive permettant d'évaluer la mémoire de travail.

Le score de MSFC est obtenu par la formule suivante :

$$\begin{aligned} \text{MSFC score} = & [(\text{moyenne(1/NHP)} - 0,0439) / 0,0101 \\ & + (- (\text{moyenne 25WT} - 9,5353) / 11,4058) \\ & + (\text{PASAT} - 45,0311) / 12,0771] / 3 \end{aligned}$$

h) Evaluation biologique

Lors du bilan diagnostique initial, une ponction lombaire a été effectuée avec réalisation d'une isoélectrofocalisation. Le résultat (pathologique quand ≥ 3) ainsi que le nombre de bandes oligoclonales surnuméraires étaient recueillis.

i) Critères de jugement :

Les critères de jugements regroupent donc des données cliniques, biologiques, radiologiques et OCT.

- Clinique :

- Poussée clinique type myélite
- Récidive de poussée à 24 mois
- Score EDSS (à distance d'une poussée)
- Evaluation de la marche avec le test des 6 minutes
- Score composite MFSC

- Biologique :

- Présence de BOC

- Radiologique :

- Nombre de lésions médullaires
- Présence de lésion médullaire silencieuse
- Présence de lésion de fosse postérieure silencieuse
- Mean Upper Cervical Cord Area (MUCCA)
- Prise de contraste médullaire à l'injection de gadolinium

- OCT

- Atteinte du nerf optique
- RNFL
- Volume maculaire total

j) Ethique et consentements

L'étude CINOCIS a été validée par le CPP de Lille en mai 2013. Les patients ont reçu une information complète orale et écrite sur le déroulement de l'étude. Une lettre d'information de même qu'un exemplaire des consentements signés leur ont été remis.

k) Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les fréquences de l'atteinte infraclinique des nerfs optiques, de la moelle épinière et

de la fosse postérieure à l'inclusion des CIS ont été décrites avec leur intervalle de confiance à 95%.

Les associations avec la survenue d'un handicap à M24, mesuré par le score EDSS, ont été étudiées à l'aide de test U de Mann-Whitney pour les paramètres qualitatifs binaires et à l'aide d'un coefficient de corrélation de Spearman pour les paramètres numériques.

La survenue d'une nouvelle poussée clinique au cours du suivi des patients a été décrite par la courbe de Kaplan-Meier. Les associations avec la survenue d'une nouvelle poussée ont été étudiées à l'aide d'un modèle de Cox ; les hazard-ratio et leur intervalle de confiance ont été calculés comme taille d'effet.

Les corrélations entre la variation du score MUCCA entre M3 (inclusion) et M24 et les variations des paramètres cliniques ont été évaluées à l'aide de coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman selon la normalité des variables. Les corrélations entre la mesure à 2 ans du score MUCCA et les mesures à 2 ans des paramètres cliniques ont été évaluées à l'aide de coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman selon la normalité des variables.

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

III - Résultats

a) Population

Au total, 73 patients ont été inclus. Les données à 24 mois étaient disponibles pour 40 d'entre eux. En majorité des femmes (67,1%), les patients étaient âgés de 30 ans (23 ; 34). Des BOC étaient mise en évidence dans le LCS des patients dans 81,9% des cas (Tableau 3).

Variable	Valeurs (N=73)
Sexe féminin	49 (67,1%)
Age CIS ⁽¹⁾ (en années)	30 [23 ; 34]
CIS monofocal	69 (94,5%)
Type de CIS :	
- Médullaire	28 (38,4%)
- NORB	11 (15,1%)
- Fosse postérieure	27 (37,0%)
- Autre	7 (9,6%)
BOC +	59 (81,9%)
Longueur médullaire ⁽¹⁾ (mm)	408,8 [391,5 ; 422,4]

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques de la population

(1) Médiane [Q1 ; Q3]

CIS = *syndrome cliniquement isolé* ; NORB = *névrite optique rétrobulbaire* ; BOC = *bandes oligoclonales*

b) Description de l'atteinte clinique et de l'imagerie

Le type de CIS était majoritairement médullaire ou de fosse postérieure, dans respectivement 38,4% et 37% des cas. Une minorité de patients a présenté un CIS multifocal (5,5%) (Tableau 3). A trois mois du CIS, les patients ne présentaient pas ou peu de handicap. L'EDSS médian est à 1.0 (0 ; 2.0).

Des lésions médullaires étaient mises en évidence chez 54 patients (74%). La

topographie était majoritairement cervicale, retrouvée chez 45 patients (61,6%). La localisation thoracique concernait 37 patients (46,6%) et la localisation lombaire 7 patients (9,6%).

Concernant la présence de lésions silencieuses, leur fréquence est de 31,5% sur le nerf optique (IC95% 0,21 ; 0,43 ; 3D DIR), de 37% au niveau médullaire (IC95% 0,26 ; 0,49 ; 2D SPAIR) et de 45,2% en fosse postérieure (IC95% 0,34 ; 0,57 ; 3D DIR et FLAIR) (Tableau 4).

Variable	Valeurs (N=73)
Présence de lésions médullaires	54 (74%)
Nombre de lésions médullaires ⁽¹⁾	1 [1 ;4]
Fréquence des lésions médullaires silencieuses ⁽²⁾	37% (0,26 ; 0,49)
Fréquence des lésions silencieuses du nerfs optiques ⁽²⁾	31,5% (0,21 ; 0,43)
Fréquence des lésions silencieuses de fosse postérieure ⁽²⁾	45,2% (0,34 ; 0,57)
MUCCA (mm ²) ⁽¹⁾	82,25 [74,25 ; 89,25]
EDSS ⁽¹⁾	1.0 [0 ; 2.0]
MSFC ⁽¹⁾	0,4 [0,0 ; 0,6]
Test de marche des 6 min ⁽¹⁾	512 [478 ; 550]
pRNFL ⁽¹⁾ (µm)	98,5 [91 ;103,5]
mGCIPL ⁽¹⁾ (mm ³)	0,5 [0,5 ; 0,6]

Tableau 4 : Données IRM, clinique et OCT à M3

(1) Médiane [Q1 ; Q3]

(2) % (Intervalle de confiance 95%)

MUCCA = Mean Upper Cervical Cord Area ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; MFSC = Multiple Sclerosis Functional Composit ; pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer ; mGCIPL = macular ganglion cell-inner plexiform layer.

Au moment de l'inclusion dans l'étude, 59/73 patients présentaient les critères de dissémination spatiale (80,2%) selon Mac Donald 2010 (Polman et al, 2011). La dissémination temporelle n'était cependant retrouvée que chez 36 patients (49,3%).

Le diagnostic de SEP pouvait être posé chez 36/73 patients (49,3%). En utilisant les nouveaux critères diagnostiques de 2017 (Thompson et al, 2018), les critères de dissémination spatiale sont retenus chez 68 patients (93,2%) et les critères de dissémination temporelle chez 65 patients (89%). Le diagnostic de SEP peut être posé chez 89% de nos patients, soit une augmentation de 44,6% du nombre de diagnostic de SEP (Figure 6).

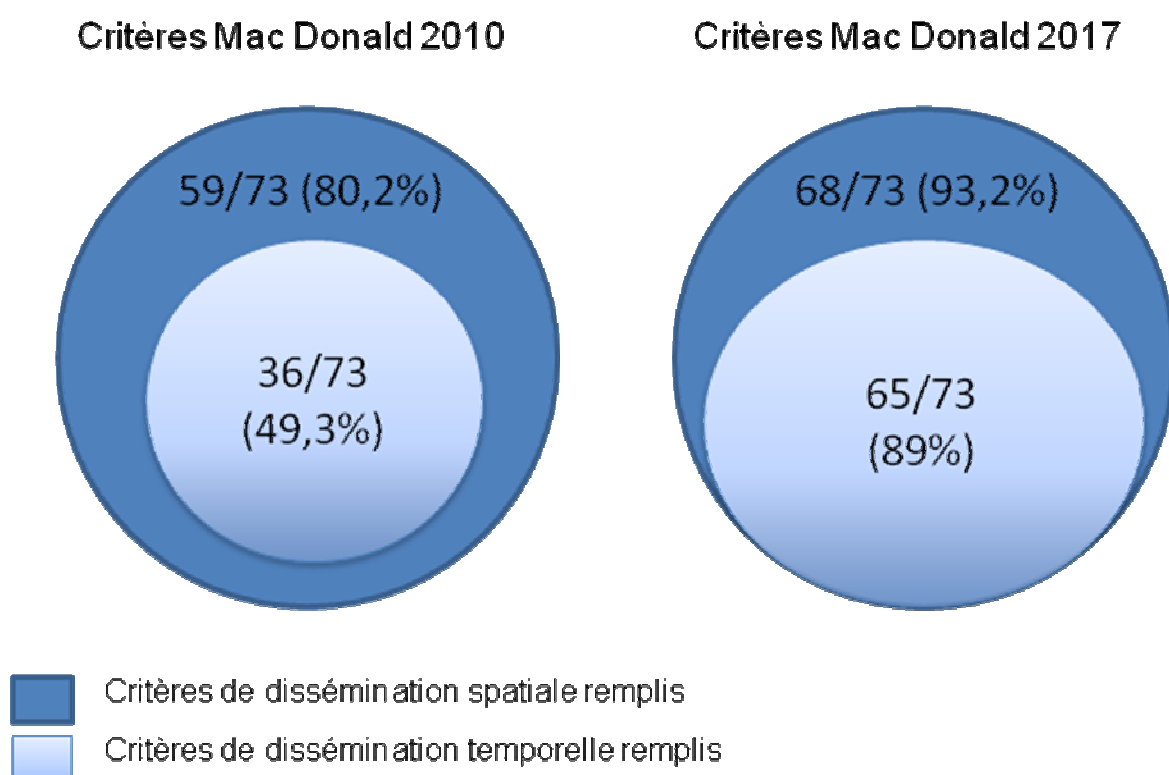


Figure 6 : Nombre de patients remplissant les critères de dissémination spatiale et temporelle selon les critères de Mac Donald 2010 et 2017
36/73 patients (49,3%) présentent les critères diagnostiques de SEP selon les critères de Mac Donald 2010 et 65/73 patients (89%) présentent les critères diagnostiques de SEP selon les critères de Mac Donald 2017.

Les données cliniques et d'imagerie à M24 sont résumées dans le tableau 5. Au cours du suivi M3-M24, seuls 14/40 patients ont présenté une nouvelle poussée. Un

traitement a été débuté chez 76,3% des patients, majoritairement des traitements de première intention (69,8%). L'EDSS médian à M24 était identique à M3: 1.0 (0 ; 2.0).

Variable	Valeurs (N=40)
Nouvelle poussée	14 (33,3%)
Traitement	33 (76,8%)
-Niveau 1 ⁽¹⁾	30 (69,8%)
-Niveau 2 ⁽²⁾	3 (7%)
Délai de la nouvelle poussée (jours) ⁽³⁾	725 [273 ; 795]
Nombre de lésions médullaires ⁽³⁾	2.0 [1,0 ; 5,0]
MUCCA (mm ²) ⁽³⁾	81,3 [75,65
EDSS ⁽³⁾	1.0 [0 ; 2.0]
MSFC ⁽³⁾	0,7 [0,3 ; 0,8]
Test de marche des 6 min ⁽³⁾	521 [483 ; 558]
pRNFL ⁽³⁾ (µm)	95 [87 ; 100]
mGCIPL ⁽³⁾ (mm ³)	0,6 [0,5 ; 0,6]
ΔEDSS ⁽⁴⁾⁽³⁾	0 [-1.0 ; 1.0]
ΔMUCCA ⁽⁴⁾⁽³⁾ (mm ²)	0,26 [-5,95 ; 6,44]
ΔMSFC ⁽⁴⁾⁽³⁾	-0,3 [-0,5 ; -0,1]
ΔTest de marche des 6min ⁽⁴⁾⁽³⁾	-0,7 [-44 ; 16]

Tableau 5 : Données IRM, clinique et OCT à M24

(1) Niveau 1: Diméthyl Fumarate, Teriflunomide, interféron β, Acétate de glatiramer

(2) Niveau 2: Natalizumab, Fingolimod

(3) Médiane [Q1 ; Q3]

(4) Δ = données M3 – M24

MUCCA = Mean Upper Cervical Cord Area ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composit ; pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer ; mGCIPL = macular ganglion cell-inner plexiform layer.

c) Impact pronostique de l'atteinte médullaire à M3 sur la survenue du handicap

La survenue du handicap à 24 mois est évaluée par le score EDSS. Sa corrélation avec les paramètres évaluant l'atteinte médullaire a été étudiée. Le score EDSS à M24 n'est pas corrélé à la survenue d'une myélite initiale ($p = 0,88$), ni à la présence de lésions médullaires silencieuses à M3 ($p = 0,31$), ni au nombre de lésions médullaires individualisées à M3 ($p = 0,12$). Une corrélation négative moyenne entre la MUCCA à M3 et l'EDSS à M24 ($r = - 0,39$, $p = 0,0168$) est mise en évidence. Une MUCCA à M3 plus faible est corrélé à un score EDSS à M24 plus élevé. Un ajustement sur l'âge, le sexe et la longueur médullaire a été effectué.

d) Impact pronostique de l'atteinte médullaire et des lésions silencieuses M3 sur la survenue d'une nouvelle poussée

La corrélation entre les paramètres évaluant l'atteinte médullaire à M3 et la survenue d'une autre poussée clinique a été évaluée. Il n'est pas mis en évidence de lien entre la survenue d'une seconde poussée clinique et une myélite initiale (HR = 1,62 IC95% (0,56 ; 4,7)). De même, la seconde poussée clinique n'est pas corrélée aux nombre de lésions médullaires à M3 (HR = 1,043 IC95% (0,928 ; 1,178)) ni à la présence de lésions médullaires silencieuses à M3 (HR = 0,98 IC95% (0,34 ; 2,830)), ni à la MUCCA à M3 (HR = 1,001 IC95% (0,998 ; 1,004)).

Par ailleurs, la survenue d'une seconde poussée n'apparaît pas corrélée non plus aux autres localisations silencieuses : nerf optique (HR = 0,54 IC95% (0,169 ; 1,729)) et fosse postérieure (HR = 1,043 IC95% (0,360 ; 3,022)) ni à la présence de BOC (HR = 1,365 IC95% (0,305 ; 6,107)). Devant le manque d'effectif, l'ajustement sur le

traitement n'a pas pu être fait.

Neuf patients présentaient à la fois des lésions silencieuses médullaires, du nerf optique et de la fosse postérieure. Aucune association n'a été retrouvée entre cette atteinte silencieuse simultanée avec la survenue de nouvelle poussée au cours du suivi ($p=0.44$).

e) Etude des corrélations entre l'atrophie médullaire modélisée par la MUCCA et les évaluations cliniques et OCT

La variation de la MUCCA entre M3 et M24 (calculée par $MUCCA\ M3 - MUCCA\ M24$) est en moyenne de $0,95\ mm^2$ ($-20,14 ; 22,5$). La corrélation entre la variation de la MUCCA entre M3 et M24 et les paramètres cliniques et OCT et leur variation entre M3 et M24 (EDSS, MFSC, test de marche des 6 min, pRNFL, mGCIPL) a été étudiée. De même, leur corrélation avec la MUCCA M24 ont été calculées (Tableau 6). Il est mis en évidence une corrélation significative positive entre le test de marche des 6 min et la MUCCA M24 (ajustement sur l'âge, le sexe et la longueur médullaire). Cette corrélation était moyenne ($r = 0,52 ; p = 0,015$).

a) Corrélations avec la variation du score MUCCA entre M3 et M24		
Paramètres	r ⁽¹⁾	p
Δ MSFC ⁽²⁾	0,21	0,22
MSFC M24	0,02	0,92
EDSS M24	-0,21	0,22
Δ EDSS ⁽²⁾	-0,07	0,69
Δ pRNFL ⁽²⁾ (μ m)	-0,14	0,44
Δ mGCIPL ⁽²⁾ (mm^3)	0,23	0,18
Δ test de marche des 6min ⁽²⁾ (m)	0,09	0,61
b) Corrélations avec le score MUCCA M24		
Paramètres	r ⁽¹⁾	p
EDSS M24	-0,24	0,14
MSFC M24	0,24	0,17
Test de marche des 6 min M24 (m)	0,52	0,0015
pRNFL M24 (μ m)	-0,09	0,59
mGCIPL M24 (mm^3)	-0,03	0,87

Tableau 6 : Etudes des corrélations avec a) la variation du MUCCA entre M3 et M24 et b) le score MUCCA à M24

(1) r = indice de corrélation

(2) Δ = données M3 – M24

MUCCA = Mean Upper Cervical Cord Area ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composit ; pRNFL = peripapillary retinal nerve fiber layer ; mGCIPL= macular ganglion cell-inner plexiform layer.

IV – Discussion

a) Caractéristiques de la population et du CIS

Notre population est composée de 2/3 de femmes d'un âge médian de 30 ans. Le sex ratio décrit dans le CIS est de 2 à 5 femmes pour 1 homme, âgés de 20 à 40 ans dans 70% des cas, avec une médiane à 30 ans (Compston et al, 2005). Dans les études épidémiologiques récentes, il semble y voir une accentuation du sex-ratio à 3 femmes pour un homme (Koch-Henriksen et al, 2010). Notre cohorte de patients CIS est ainsi semblable à ce qui est décrit dans la littérature même si le sex ratio observé et l'âge au CIS restent dans les valeurs basses.

Les manifestations cliniques étaient dans 38,7% des cas une myélite, dans 37% des cas une atteinte de fosse postérieure et dans 15,1% une NORB, avec un caractère monofocal dans 94,5% des cas. Dans la littérature, sont globalement rapportées une fréquence de 20% de NORB (Balcer, 2008) et de 25% d'atteinte de fosse postérieure (Miller et al, 2008). Le recrutement de notre centre n'est pas principalement ophtalmologique. La totalité des patients admis aux urgences ophtalmologiques pour une baisse d'acuité visuelle qui se révèle être une NORB ne nous est pas adressée au stade du CIS pour le bilan. Une partie de ces patients nous est adressée dans un second temps pour la suite de la prise en charge mais le délai d'inclusion dans l'étude CINOCIS est alors dépassé ou trop court. La majorité des patients inclus dans l'étude ont été admis dans la clinique neurologique via les urgences pour un syndrome médullaire ou une atteinte de fosse postérieure.

b) CIS et diagnostic de SEP

Notre population de patients présente dans sa très grande majorité une dissémination spatiale sur l'IRM M3 du protocole CINOCIS. Ce taux de patients présentant une DIS est très élevé. Cela pourrait être lié à un biais de recrutement hospitalier de patients plus sévères lors du CIS et/ou à la réalisation d'une imagerie 3D (FLAIR, DIR, T1 sans et avec injection de gadolinium) de très haute résolution. L'application dans notre population des nouveaux critères diagnostiques de Mac Donald 2017 (Thompson et *al*, 2017) accroît de 44,6% le diagnostic initial de SEP. Cette augmentation est principalement due à l'augmentation du nombre de patient remplissant les critères de dissémination temporelle qui passe de 49,3% selon les critères de 2010 (Polman et *al*, 2011) à 89%. L'adjonction de la présence d'au moins 2 BOC chez les patients présentant une dissémination spatiale est l'élément déterminant. On constate également une augmentation du nombre de patients remplissant les critères de dissémination spatiale (80,2% selon les critères de 2010 à 93,2% selon ceux de 2017). La possibilité de comptabiliser la lésion symptomatique est cette fois l'élément essentiel de cette augmentation. Par ailleurs, nous mettons en évidence au sein de notre cohorte la fréquence élevée des lésions silencieuses quelle que soit la topographie (nerf optique, moelle, fosse postérieure). L'augmentation du nombre de diagnostic de SEP dès le premier événement inflammatoire ouvre la porte à un traitement plus précoce d'une partie des patients. Néanmoins, la question de savoir si tous ces patients doivent être traités n'est pas résolue.

c) Risque de survenue d'une nouvelle poussée

Dans notre étude, la survenue d'une seconde poussée n'apparaît pas corrélée à la survenue initiale d'une myélite, ni à la présence de lésions médullaires, ni à la MUCCA. De même, la présence de lésions silencieuses qu'elles soient médullaire, du nerf optique ou de fosse postérieure et la présence de BOC n'influencent pas la survenue de la deuxième poussée. Ces résultats apparaissent discordants avec les données de la littérature. En effet, dans des études de suivis à long terme, la présence de lésions silencieuses est associée à un risque de conversion clinique de 65 à 80% contre 8 à 25% en cas d'imagerie normale (Optic Neuritis Study Group, 2008 ; Fisniku et al, 2008 ; Tintoré et al, 2006). La présence de BOC est également un facteur de risque de conversion clinique (Tintoré et al, 2008). Cette discordance peut être expliquée par plusieurs éléments. Tout d'abord, la durée du suivi reste courte. Les études citées précédemment établissaient la fréquence de survenue d'une autre poussée à 7, 15 et 20 ans. Deuxièmement, le nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles à deux ans est limité à 40. Enfin, un traitement a été débuté chez une majorité de ces 40 patients (76,8%), ce qui limite le nombre de nouvelles poussées. Dans notre modèle statistique, il n'a d'ailleurs pas été possible d'ajuster au traitement ni même au type de traitement (première intention ou seconde intention notamment). Les patients ayant eu plusieurs traitements étaient par contre très peu nombreux sur cette période de 24 mois.

d) Rôle pronostique de l'atrophie médullaire et mesure de la MUCCA

Les déterminants pronostiques du CIS sont mal identifiés. Dans notre travail, une corrélation significative est mise en évidence entre le handicap à 24 mois évalué par le score EDSS et le score MUCCA à M3 ($p = 0,0171$). L'EDSS à M24 est plus élevé lorsque que la MUCCA à M3 est faible. Par ailleurs, on met également en évidence une corrélation entre le test de marche des 6 min et la MUCCA à M24 ($p = 0,015$).

La MUCCA est un paramètre défini pour appréhender et quantifier l'atrophie médullaire à partir de l'IRM. Elle est corrélée à l'âge avec un déclin estimé de 2 mm^2 par décade. D'autres éléments démographiques lui sont associés tels que le sexe et la taille. Mais l'influence de ces paramètres sur la MUCCA ne semblent être qu'indirecte via le volume intracrânien (Engl et al, 2013).

Les modalités de sa mesure ont été évaluées. Initialement mesurée sur une séquence 3DT1 de la moelle cervicale, la MUCCA a ensuite été validée via l'imagerie cérébrale (Liu et al, 2016) car le plus souvent les boîtes d'acquisition du 3DT1 comprennent dans leur partie inférieure la partie haute de la moelle épinière cervicale jusque C3 voir le bord supérieur de C4. Cela permet des évaluations rétrospectives sur des IRM où la séquence 3DT1 cervicale n'avait pas été réalisée. Ainsi, la MUCCA dans ce travail a été réalisée sur la séquence cérébrale 3DT1. Classiquement, elle est évaluée par une méthode semi automatisée au niveau de la moelle cervicale, et ce à partir de la partie supérieure de la vertèbre C2, sur une longueur de 30 mm. Nous avons utilisé une méthode similaire. Cependant, il a été décidé de mesurer la MUCCA sur une longueur de 20 mm. En effet, la mesure de la MUCCA n'avait pas

été définie a priori lors de la réalisation des imageries. Certaines séquences 3DT1 cérébrales ne permettaient pas d'obtenir la mesure sur une longueur de 30 mm de moelle cervicale à partir de C2. Par ailleurs, la séquence 3DT1 cérébrale dans notre protocole était réalisée après injection de gadolinium. L'influence de l'injection de produit de contraste sur la mesure de la MUCCA a été précédemment évaluée. Il n'était pas retrouvé de conséquence sur la valeur obtenue (Liu et *al*, 2016).

Ce paramètre nous permet l'étude de l'atrophie médullaire. Elle a essentiellement été étudiée chez des patients avec une SEP RR, SP ou PP. La présence d'une atrophie médullaire est associée et cela de manière au moins aussi importante que l'atrophie cérébrale au handicap chez des patients présentant une SEP RR évoluant depuis au moins 5 ans ou une SEP SP (Lin et *al*, 2003). L'atrophie médullaire dans la SEP concerne l'ensemble des segments cervical, thoracique et lombaire. Elle est estimée à environ 20%. Elle touche la substance blanche et la substance grise de manière homogène, respectivement estimée à 15-21% et 17% (Petrova et *al*, 2017).

En séparant les formes cliniques de SEP, plusieurs études établissent que l'atrophie est plus importante dans les formes SP et PP que dans les formes RR (Rocca et *al*, 2011, *Neurology* ; Lukas, *Radiology*, 2013 ; Lin et *al*, 2003). C'est aussi ce qui est observé dans les études de volumétrie cérébrale. Les formes progressives s'atrophient plus vite que les formes rémittentes car la phase inflammatoire qui parfois augmente artificiellement le volume de substance blanche, est passée et que la phase progressive associée à la perte axonale est en place. Les résultats dans les formes RR et les CIS sont plus discordants. Certaines études ne retrouvent pas d'atrophie médullaire cervicale chez les patients avec une SEP RR et CIS (Rocca et

al, 2011, Neurology). Au contraire, Brex et *al* (JNNP, 2001) retrouvent une atrophie médullaire cervicale plus marquée dans un groupe de patients CIS à haut risque de conversion. Ces patients présentaient des lésions inflammatoires silencieuses à l'IRM cérébrale. Au contraire, Hagström et *al* (2017) retrouvent une atrophie médullaire dès le stade CIS avec ou sans lésions inflammatoires à l'IRM cérébrale en comparaison avec des sujets sains. Une comparaison de la trophicité médullaire des patients de notre cohorte avec des sujets sains n'a pas été faite dans ce travail, mais sera réalisée ultérieurement.

Concernant l'association avec le handicap, nous mettons en évidence une corrélation entre la MUCCA à M3 et le score EDSS à M24. D'autres études suggèrent également l'existence de cette association. La MUCCA semble en effet associée à un score EDSS > 3 (Hagström et *al* 2017) et sa variation dans le temps semble associée au score EDSS, même si l'association reste faible statistiquement (Brownlee et *al*, 2017).

Ainsi, la MUCCA permettrait de dépister les patients les plus à risque de handicap à 2 ans. La corrélation que nous observons à M24 entre la MUCCA et le test de marche des 6 min conforte ces données. Les paramètres fonctionnels évalués dans le score EDSS sont pour moitié liés à l'atteinte de la moelle épinière et à partir du score de 4.0 le score EDSS dépend surtout des capacités de locomotion du patient. Il n'est donc pas surprenant que l'atrophie médullaire soit corrélée au score EDSS ou aux capacités de vitesse de marche.

L'origine de l'atrophie médullaire reste à déterminer. La présence de lésions médullaires ne semble pas jouer un rôle significatif (Evangelou et *al*, 2005) dans sa survenue. La perte axonale est un des éléments explicatifs. Cependant, l'atrophie

mesurée en IRM n'est pas corrélée directement à la perte de densité axonale. Alors que l'atrophie est estimée à 20%, la perte de densité axonale médullaire est estimée à 60% dans une étude neuropathologique (Petrova et al, 2017). Parmi les hypothèses avancées concernant la compensation de la perte axonale, on peut citer la gliose réactionnelle, l'œdème et l'inflammation. Akkad et al (2015) se sont intéressés aux facteurs génétiques pouvant être corrélés à la MUCCA. Ils mettent en évidence chez des patients présentant une SEP RR, PP ou SP, 12 loci qui lui sont associés. La majorité des gènes sont impliqués dans le système immunitaire. Certains loci sont associés à une atrophie cervicale plus marquée (BATF, CYP27B1...) et d'autres l'inverse (CLEC16A...). L'identification de facteurs génétiques corrélés au phénotype clinique de SEP ou imagerie pourraient permettre dans le futur d'identifier des patients à risque de handicap.

e) Rôle pronostique des lésions médullaires

Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de corrélation entre la présence de lésions médullaires silencieuses, le nombre de lésions médullaires ou la présence d'une myélite initiale avec la survenue d'un handicap à M24. Pourtant, la littérature rapporte une association entre les lésions médullaires silencieuses et la survenue du handicap (Brownlee et al, 2017). De même, il est suggéré que les lésions médullaires étaient associées à un risque augmenté d'EDSS > 3 (Arrambide et al, 2017). Nos résultats peuvent d'une part être expliqués par le fait que l'association au handicap était mise en évidence chez des patients suivis à 5 ans du CIS (Brownlee et al, 2017). D'autre part, la valeur pronostique des lésions médullaires étaient prédominantes chez les patients n'ayant pas présenté de symptomatologie

médullaire. Dans notre étude, plus de 38% des patients ont présenté un CIS médullaire.

Dekker et *al* (2017) par ailleurs mettent pas en évidence de corrélation entre les lésions médullaires et la survenue du handicap, ni même avec les tests fonctionnels chez des patients présentant un CIS.

La charge lésionnelle T2 cérébrale est pas ou peu corrélée au score EDSS dans la SEP (Sormani MP et *al*, 2009 ; Li DK et *al*, 2006). Nous montrons au stade du CIS que la charge lésionnelle T2 médullaire elle aussi, évaluée par le nombre de lésions, n'est pas corrélée au handicap. Le suivi de notre cohorte toutefois court (2 ans) notamment pour des sujets au stade clinique le plus précoce de la pathologie.

f) L'OCT

L'OCT est un outil de mesure de la perte axonale rétinienne. L'utilisation de l'OCT est en plein essor dans les maladies neurodégénératives et au premier titre dans la SEP. En effet, l'atteinte inflammatoire des voies antérieures, très fréquente dans la SEP en fait un outil particulièrement intéressant pour la mesure de la perte axonale rétinienne après une névrite optique. Celle-ci est très bien corrélée au handicap visuel (Outteryck et *al*, 2015). Une dégénérescence rétinienne en dehors de tout épisode de NORB est également observée dans la SEP. Cette dégénérescence serait la conséquence de l'atteinte silencieuse des voies visuelles antérieures et rétrochiasmiques (dégénérescence rétrograde transsynaptique ; Petzold et *al*, 2010). L'OCT par la mesure de l'épaisseur de la pRNFL péripapillaire permettrait de prédire un risque de survenue de handicap à 3 ans (Martinez-Lapiscina et *al*, 2016).

Dans notre étude, nous ne mettons en évidence aucune corrélation entre la mesure de MUCCA ou sa variation (M3-M24) et les paramètres mesurés en OCT ou leur variation au cours des premiers mois du suivi. S'il n'y a effectivement aucun corrélat anatomique possible, la mesure de la MUCCA et de l'épaisseur rétinienne en OCT au stade précoce de la SEP ne sont pas suffisamment corrélée au processus de perte axonale diffuse observée dans la SEP pour être eux-mêmes corrélés entre eux. (Oh et al, 2015).

V – Conclusion et perspectives

Le suivi à 2 ans d'une cohorte de patient ayant présenté un CIS retrouve une corrélation entre le degré d'atrophie médullaire évaluée par la MUCCA à M3 et l'EDSS à M24. De même, la MUCCA à M24 est corrélée au test de marche. Ce paramètre pourrait ainsi permettre d'apporter des éléments pronostiques lors de la survenue d'un CIS.

Notre travail n'identifie pas d'autre élément corrélé au handicap ou à la survenue d'une seconde poussée. Ces résultats peuvent être expliqués par la faible durée du suivi, le nombre limité de patients et un nombre important de patients traités précocement. Ce dernier facteur a certainement influencé la survenue d'autres poussées et d'une éventuelle progression du handicap.

La poursuite de cette étude prospective est nécessaire pour obtenir des données à plus long terme, sur un nombre plus conséquent de patients afin de prendre en compte dans les analyses statistiques la variable traitement et le type de traitement administré.

L'identification de facteurs pronostiques dès le stade initial de la maladie apparaît

Julie Boucher

aujourd'hui essentielle afin d'aider à définir les stratégies thérapeutiques. Devant les possibilités de traitements accrues aujourd'hui, il est nécessaire de pouvoir affiner les décisions thérapeutiques en fonction du risque individuel du patient.

Bibliographie

Akkad DA, Bellenberg B, Esser S, Weiler F, Eppelen JT, Gold R, et al. Multiple sclerosis risk loci correlate with cervical cord atrophy and may explain the course of disability. *Neurogenetics*. juill 2015;16(3):161–8.

Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, et al. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *Mult Scler*. Epub ahead of print 1 March 2017. DOI: 1352458517697830.

Balcer LJ. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006;354:1273–80

Biberacher V, Boucard CC, Schmidt P, Engl C, Buck D, Berthele A, et al. Atrophy and structural variability of the upper cervical cord in early multiple sclerosis. *Mult Scler*. juin 2015;21(7):875–84.

Bonati U, Fisniku LK, Altmann DR, Yiannakas MC, Furby J, Thompson AJ, et al. Cervical cord and brain grey matter atrophy independently associate with long-term MS disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2011;82(4):471–2.

Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 17 janv 2002;346(3):158–64.

Brex PA, Leary SM, O’Riordan JI, Miszkief KA, Plant GT, Thompson AJ, et al. Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2001;70(4):544–7.

Browne P, Chandraratna D, Angood C Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014 Sep 9;83(11):1022–4.

Brownlee WJ, Altmann DR, Alves Da Mota P, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2017; 23: 665–674

Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, et al. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 19 juill 2011;77(3):257–63.

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502–17

Compston A, ed. *McAlpine’s Multiple Sclerosis*, 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005.

Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*. avr 2003;126(Pt 4):770–82.

Daams M, Weiler F, Steenwijk MD, Hahn HK, Geurts JJ, Vrenken H, et al. Mean upper cervical cord area (MUCCA) measurement in long-standing multiple sclerosis: relation to brain findings and clinical disability. *Mult Scler*. déc 2014;20(14):1860–5.

Dekker I, Sombekke M, Witte B, et al. Asymptomatic spinal cord lesions do not predict the time to disability in patients with early multiple sclerosis. *Mult Scler*. Epub ahead of print 1 October 2017. DOI: 1352458517736147

Dendrou CA, Fugger L. and Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology Nat Rev Immunol*. 2015 Sep 15;15(9):545-58.

Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. The effect of gender in CIS: a meta-analysis. *Mult Scler J* 2011; published online Oct 12. DOI:10.1177/1352458511426740

Engl C, Schmidt P, Arsic M, Boucard CC, Biberacher V, Röttinger M, et al. Brain size and white matter content of cerebrospinal tracts determine the upper cervical cord area: evidence from structural brain MRI. *Neuroradiology*. 2013;55(8):963-70.

Evangelou N, DeLuca GC, Owens T, Esiri MM. Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of local lesions. *Brain*. Janv 2005;128(Pt 1):29-34.

Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*. 1999;5(4):244-50.

Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808-17.

Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 May;132(5):1175-89.

Gass A, Rocca MA, Agosta F, Ciccarelli O, Chard D, Valsasina P, et al. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. Apr 2015;14(4):443-54.

Hagström IT, Schneider R, Bellenberg B, Salmen A, Weiler F, Köster O, et al. Relevance of early cervical cord volume loss in the disease evolution of clinically isolated syndrome and early multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *J Neurol*. Juill 2017;264(7):1402-12.

Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, . An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PLoS One*. 2010 Sep 15(9).

Handel AE, Williamson AJ, Disanto G . Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated MetaAnalysis. *PLoS One* 2011 Jan 13 6(1).

Hauser SL, Waubant E, Arnold DL B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2008 Feb 14;358(7):676-88.

Hauser SL, G.C. Comi, H.-P. Hartung Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies ECTRIMS Online Library. Oct 9, 2015; 116634

Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler* 2012 18(9):1334-1336

Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology*. juin 1976;26(6 PT 2):26–8.

Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9:520–532. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8.

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444–52.

Li DKB, Held U, Petkau J, Daumer M, Barkhof F, Fazekas F, et al. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology*. 9 mai 2006;66(9):1384–9.

Lin X, Tench CR, Turner B, Blumhardt LD, Constantinescu CS. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2003;74(8):1090–4.

Liu Y, Lukas C, Steenwijk MD, Daams M, Versteeg A, Duan Y, et al. Multicenter Validation of Mean Upper Cervical Cord Area Measurements from Head 3D T1-Weighted MR Imaging in Patients with Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. avr 2016;37(4):749–54.

Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of neurology*. 2000;47(6):707–717.

Lukas C, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, Bendfeldt K, et al. Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology*. nov 2013;269(2):542–52

Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. avr 2007;130(Pt 4):1089–104.

Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preinergerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. mai 2016;15(6):574–84.

Metz I, Weigand SD, Popescu BFG Pathologic Heterogeneity Persists in Early Active Multiple Sclerosis Lesions. *Ann Neurol*. 2014 May;75(5):728–38.

Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. oct 2007;6(10):903–12.

Miller DH, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler*. nov 2008;14(9):1157–74.

Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. févr 2012;11(2):157–69.

Mowry EM, Pesic M, Grimes B, Deen SR, Bacchetti P, Waubant E. Clinical predictors of early second event in patients with clinically isolated syndrome. *J Neurol* 2009; 256: 1061–66

Munger Ki, Levin LI, Hollis BW, Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis JAMA. 2006 Dec 20;296(23):2832-8.

Oh J, Sotirchos ES, Saidha S, Whetstone A, Chen M, Newsome SD, et al. Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis. Neurology. 17 févr 2015;84(7):720-8.

Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch Neurol 2008; 65: 727-32.

Outteryck O, Majed B, Defoort-Dhellemmes S, Vermersch P, Zéphir H. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. Mult Scler. déc 2015;21(14):1781-93

Petrova N, Carassiti D, Altmann DR, Baker D, Schmierer K. Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited. Brain Pathol. 12 avr 2017;

Petzold A, de Boer JF, Schippling S, Vermersch P, Kardon R, Green A, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. sept 2010;9(9):921-32.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. févr 2011;69(2):292-302.

Poser CM Viking voyages: the origin of multiple sclerosis? An essay in medical history. Acta Neurol Scand Suppl. 1995;161:11-22.

Rocca MA, Horsfield MA, Sala S, Copetti M, Valsasina P, Mesaros S, et al. A multicenter assessment of cervical cord atrophy among MS clinical phenotypes. Neurology. 14 juin 2011;76(24):2096-102.

Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. Nat Rev Neurol. 2015;11(8):471-82.

Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 2011 Aug 10;476(7359):214-9.

Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psych 2014;85:67-75.

Schippling S, Balk LJ, Costello F, Albrecht P, Balcer L, Calabresi PA, et al. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria. Mult Scler. févr 2015;21(2):163-70.

Sormani MP, Rovaris M, Comi G, Filippi M. A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS. Neurology. 10 nov 2009;73(19):1538-42.

Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkief KA, Altmann DR, Plant GT, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for disability. Neurology. 10 févr 2009;72(6):542-50.

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 1 févr 2018;17(2):162–73.

Tintore M, Rovira A, Río J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 968–72

Tintore M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 25 mars 2008;70(13 Pt 2):1079–83.

Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 23 nov 2010;75(21):1933–8.

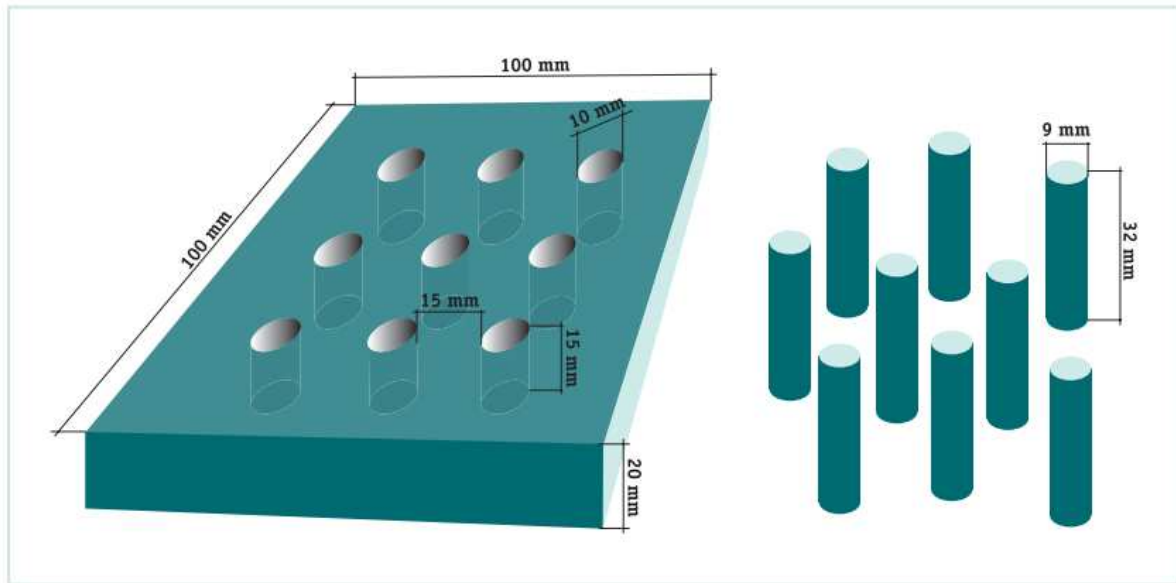
Annexes

- Annexe 1 : Score EDSS

Expanded Disability Status Scale (EDSS)	
Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable)
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental)
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1)
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur
3.5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 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 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m 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 minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).

6.0	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+)
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
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 mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
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. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP

- Annexe 2 : Nine Holes Peg Test



- Matériels :

9 chevilles avec un cadre en bois présentant 9 trous espacés de 15 mm, répartis en 3 rangées.

- Réalisation :

Le patient place les 9 chevilles dans les 9 trous le plus vite possible, de la main dominante et non dominante.

- Interprétation :

La moyenne de réalisation est de 18 sec.

AUTEUR : Nom : Boucher

Prénom : Julie

Date de Soutenance : 17 avril 2018

Titre de la Thèse : Description et impact pronostique de l'atteinte médullaire dans une cohorte de patients présentant un syndrome cliniquement isolé

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Neurologie

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : Sclérose en plaques, syndrome cliniquement isolé, lésions médullaires, atrophie médullaire.

Résumé :

Objectifs : L'atteinte médullaire est fréquente dans la sclérose en plaques (SEP) et peut toucher jusqu'à 90% des patients. Elle a un impact pronostique important sur le handicap. Cette atteinte peut être évaluée par les lésions inflammatoires visibles sur l'IRM médullaire mais également grâce à la mesure de l'atrophie médullaire. Le syndrome cliniquement isolé (CIS) correspond à la première manifestation clinique de la maladie. Les données au stade initial la SEP sont discordantes. L'objectif est de décrire et d'évaluer l'impact pronostique de l'atteinte médullaire dans une cohorte de patient présentant un CIS.

Méthodes : Les patients présentant un CIS admis dans la clinique de neurologie ont été inclus après signature de consentements dans une étude prospective monocentrique de suivi clinique imagerie (IRM et OCT). Sur le plan clinique, ont été évalués à 3 mois (M3) et 24 mois (M24) du CIS les scores EDSS (Expanded Disability Status Scale), MFSC (Multiple Sclerosis Functional Composite), et le test de marche des 6 minutes. Sur le plan paraclinique, la présence de lésions médullaires silencieuses, leur nombre et l'atrophie médullaire modélisée par la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area) ont été mesurés.

Résultats : Ont été inclus 73 patients dont une majorité de femme d'un âge médian de 30 ans (23 ; 34). Le CIS était majoritairement monofocal (94,5%) et s'est manifesté par une myélite dans 38,4% des cas. L'EDSS médian à M3 est de 1.0 (0 ; 2.0). La fréquence de l'atteinte médullaire silencieuse dans cette cohorte est estimée à 37% (IC95% 0,26 – 0,45) contre 31,5% (IC95% 0,21 – 0,43) pour les lésions silencieuses des nerfs optiques et 45,2% (IC95% 0,34 – 0,57) pour les lésions silencieuses de fosse postérieure. Une corrélation significative est retrouvée entre la MUCCA mesuré à M3 et le score EDSS à M24 ($p=0,017$). De même, la MUCCA à M24 est corrélée au test de marche des 6 min ($p = 0,0015$). Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre les autres paramètres évaluant l'atteinte médullaire et la survenue du handicap. Il n'est pas mis en évidence d'association entre ces paramètres et la survenue d'une autre poussée clinique à 24 mois.

Conclusion : La MUCCA pourrait avoir un rôle pronostique chez des patients CIS sur la survenue d'un handicap ultérieur. De même, son suivi dans le temps pourrait permettre d'identifier les patients à risque d'aggravation fonctionnelle notamment motrice. Des données à plus long terme sur des effectifs plus importants sont nécessaires.

Composition du Jury :

Président : Professeur Patrick Vermersch

Assesseurs :

Professeur Jean Pierre Pruvo

Professeur Charlotte Cordonnier

Professeur Hélène Zéphir

Docteur Olivier Outteryck