



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
2018

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Mesure du volume médullaire cervical au sein d'une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques rémittente et de ses liens avec le handicap clinique et la perte neuronale.**

Présentée et soutenue publiquement le 1 octobre 2018 à 16h  
au Pôle Formation  
**Par Marc-Aurèle Rusu**

---

## **JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre Pruvo**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Xavier Leclerc**

**Monsieur le Professeur Philippe Puech**

**Monsieur le Docteur Gregory Kuchinski**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Olivier Outteryck**

# **Avertissement**

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

**Liste des abréviations :**

AV : Acuité Visuelle

CIS : Clinically Isolated Syndrom (Syndrome clinique isolé)

DIR : Double Inversion Récupération

EDSS : Expanded Disability Status Scale

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive

MC : Moelle Cervicale

ME : Moelle Épineière

mGCIPL : macular Ganglion Cell and Inner Plexiform Layer

MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite

MUCCA : Mean Upper Cervical Cord Area

NORB : Névrite Optique Rétro-Bulbaire

RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer (couches de fibres nerveuses de la rétine)

RR : Rémittente-Récurrente

SB : Substance Blanche

SEP : Sclérose En Plaques

SG : Substance Grise

SNC : Système Nerveux Central

SP : Secondairement Progressive

PP : Primitivement Progressive

## Table des matières

Résumé :	3
I – Introduction	4
1) Généralités sur la SEP	4
2) L'évaluation du handicap dans la SEP	8
3) Physiopathologie	10
4) SEP et IRM	10
5) Techniques de mesure de l'atrophie et de la charge lésionnelle médullaire	13
6) SEP et OCT	16
7) Justification de notre étude	19
8) Objectifs	20
II – Matériels et Méthodes	21
1) Population	21
2) Critères d'inclusion	21
3) Critères d'exclusion	22
4) Paramètres cliniques	23
5) Neuroimagerie	23
6) Mesure de la trophicité de la moelle épinière cervicale : la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area)	23
7) Vérification de la concordance inter et intra-observateur sur la mesure de la MUCCA	28
8) Vérification de la concordance inter et intra-observateur de la détection des lésions demyélinisantes cervicales hautes - Évaluation de la fréquence des lésions cervicales hautes en 3D-DIR/3D-FLAIR	28
9) Données oculaires : OCT, recherche et mesure d'une lésion du nerf optique, AV et vision des contrastes	31
10) La volumétrie cérébrale	34
11) Analyses statistiques	35
12) Éthique et consentements	37
III – Résultats	38
1) Population	38
2) Concordance inter- et intra-observateur sur la MUCCA	40
3) Concordance inter- et intra-observateur sur le nombre de lésion médullaire	40
4) Corrélacion entre la MUCCA et le score EDSS ; et les différents sous-scores de l'EDSS	41
5) Corrélacion entre la MUCCA et le nombre de lésions cervicales	41
6) Corrélacion entre la MUCCA et l'OCT (pRNFL_global, mGCIPL)	42
7) Corrélacion entre la MUCCA et les paramètres de volumétrie cérébrale (VolCortex, Vol2Thalamus, BrainSegNotVent, T2Load)	43
IV – Discussion	45
V – Conclusion	49
Bibliographie :	50
Annexes	56
Annexe 1 : Critères de McDonald révisés en 2017	56
Annexe 2 : Score EDSS	57

## **Résumé :**

### **Objectifs :**

L'analyse de la moelle cervicale (MC) pourrait être un ajout important à l'évaluation du pronostic de la sclérose en plaques (SEP). L'atrophie et le nombre de lésions inflammatoires de la MC haute est quantifiable sur l'IRM cérébrale. Le but de l'étude est de développer une technique de mesure du volume de la MC : la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area), d'évaluer sa reproductibilité et sa corrélation au handicap clinique mesuré par le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) dans une large cohorte de patients atteints d'une SEP rémittente récurrente (RR), et d'analyser ses liens avec les différents sous-scores EDSS, le nombre de lésions cervicales, l'épaisseur rétinienne et la volumétrie cérébrale.

### **Matériel et méthodes :**

Nous avons inclus des patients atteints d'une SEP RR sous natalizumab, après recueil de leurs consentements, de novembre 2016 à avril 2018, dans notre étude prospective monocentrique (CHRU Lille). Ils ont bénéficié : d'une évaluation clinique avec mesure de l'EDSS ; d'une IRM cérébrale (3T) où nous avons mesuré la MUCCA, le nombre de lésions cervicales avec la lecture combinée des séquences 3D-DIR et 3D-FLAIR, et différents paramètres de volumétrie cérébrale (charge lésionnelle T2, volume du cortex, volume des thalami, volume cérébral global) ; et d'un OCT avec mesure de l'épaisseur rétinienne.

### **Résultats :**

98 patients ont été inclus. Notre technique de segmentation semi-automatisée du volume de la MC est reproductible, avec une excellente concordance inter- et intra-observateur (Kappa à 0,94 et 0,96). La concordance du nombre de lésions cervicales est également excellente, en inter- et intra-observateur (Kappa à 0,92 et 0,96). La MUCCA est corrélée de façon significative à l'EDSS ( $p = 0,0027$  ;  $r = -0,31$ ), aux sous-scores vésico-sphinctérien ( $p = 0,03$ ) et cérébelleux ( $p = 0,0017$ ), à l'épaisseur rétinienne (pRNFL) ( $p = 0,0028$ ) et aux paramètres de volumétrie cérébrale reflétant la perte neuronale : volume cérébral total ( $p = 0,0002$ ), volume des thalami ( $p = 0,0043$ ), volume du cortex ( $p = 0,0340$ ). Aucun lien n'a été établi entre la MUCCA et les paramètres reflétant l'inflammation : nombre de lésion cervicale et volume de la charge lésionnelle cérébrale T2.

### **Conclusion :**

La MUCCA, l'épaisseur rétinienne et les paramètres de volumétrie cérébrale semblent être des biomarqueurs pertinents pour appréhender le processus de neurodégénérescence globale de la SEP, à l'origine du handicap clinique. Nous soulevons aussi l'intérêt de l'utilisation du 3D-DIR dans l'aide à la détection des lésions de la MC.

## I – Introduction

### 1) Généralités sur la SEP

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) affectant préférentiellement l'adulte jeune, avec une nette prédominance féminine (3 femmes pour 1 homme). Son incidence est en augmentation, avec une estimation de 2,3 millions de personnes atteintes dans le monde en 2013, ce qui en fait la deuxième cause de handicap chez l'adulte jeune (P. Browne et al., Neurology 2014). Il existe trois formes cliniques : la forme rémittente-récurrente (RR), la plus fréquente (85 % des cas), qui évolue par poussées suivies de rémissions avec ou sans séquelles ; la forme secondairement progressive (SP) représentant, dans l'évolution naturelle de la maladie, 50-60% des patients atteints de SEP RR qui après 10 à 15 ans d'évolution vont voir leur handicap augmenter de façon progressive et continue ; la forme primaire progressive (15 % des cas), où la progression du handicap est d'emblée continue, sans poussée (A. Compston et al. The Lancet, 2008).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), a une place fondamentale dans le diagnostic, la décision d'une prise en charge thérapeutique et la surveillance des patients.

Le diagnostic repose sur les critères de SEP selon McDonald, révisés en 2017 (Annexe 1) qui définissent ce qui est nécessaire à la démonstration de la dissémination spatiale et temporelle des lésions démyélinisantes. La dissémination spatiale peut être définie cliniquement (deux anomalies de l'examen clinique qu'on ne peut rattacher à une seule lésion) ou par la lecture des IRM cérébrale et médullaire (présence de lésions démyélinisantes dans deux topographies sur quatre ; Figure 1) ; la dissémination temporelle

Marc-Aurèle Rusu

peut elle-aussi être définie cliniquement (deux poussées distinctes) et par l'analyse des IRM (coexistence de plaques anciennes et récentes actives [Figure 2]) et/ou du liquide cérébro-spinal.

(A. J. Thompson et al. The Lancet 2018).

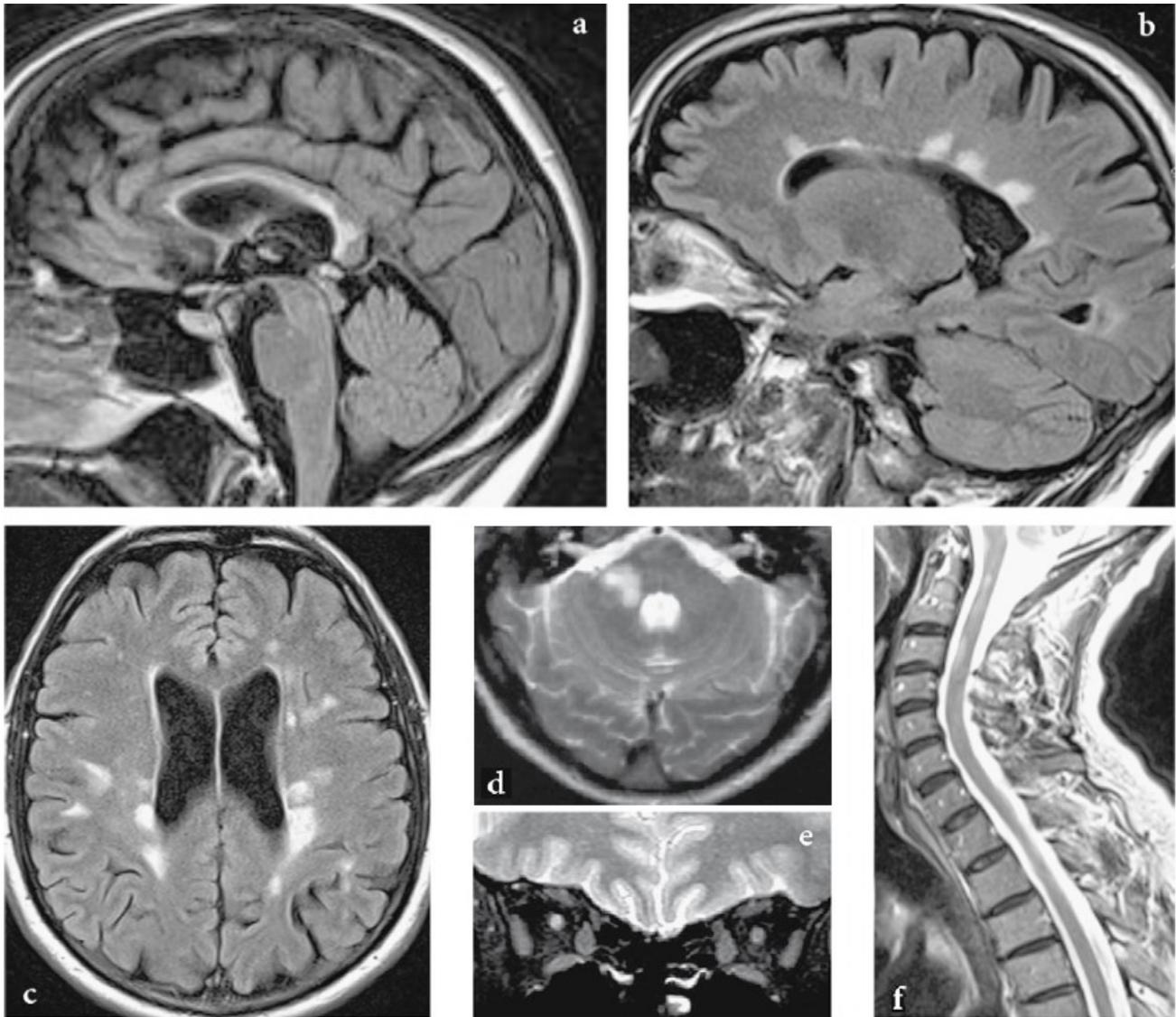


Figure 1 – IRM cérébrale et médullaire illustrant des lésions inflammatoires de SEP, dans les différentes topographies typiques (a, b et c : péri-ventriculaire ; c : juxta-corticale ; infra-tentorielle ; e : nerf optique droit ; f : médullaire) – Dans les critères de McDonald 2017, les quatre topographies suggestives de SEP sont : corticale/juxta corticale, périventriculaire, fosse postérieure, médullaire. Le nerf optique n'est à ce jour pas inclus dans les topographies évocatrices.

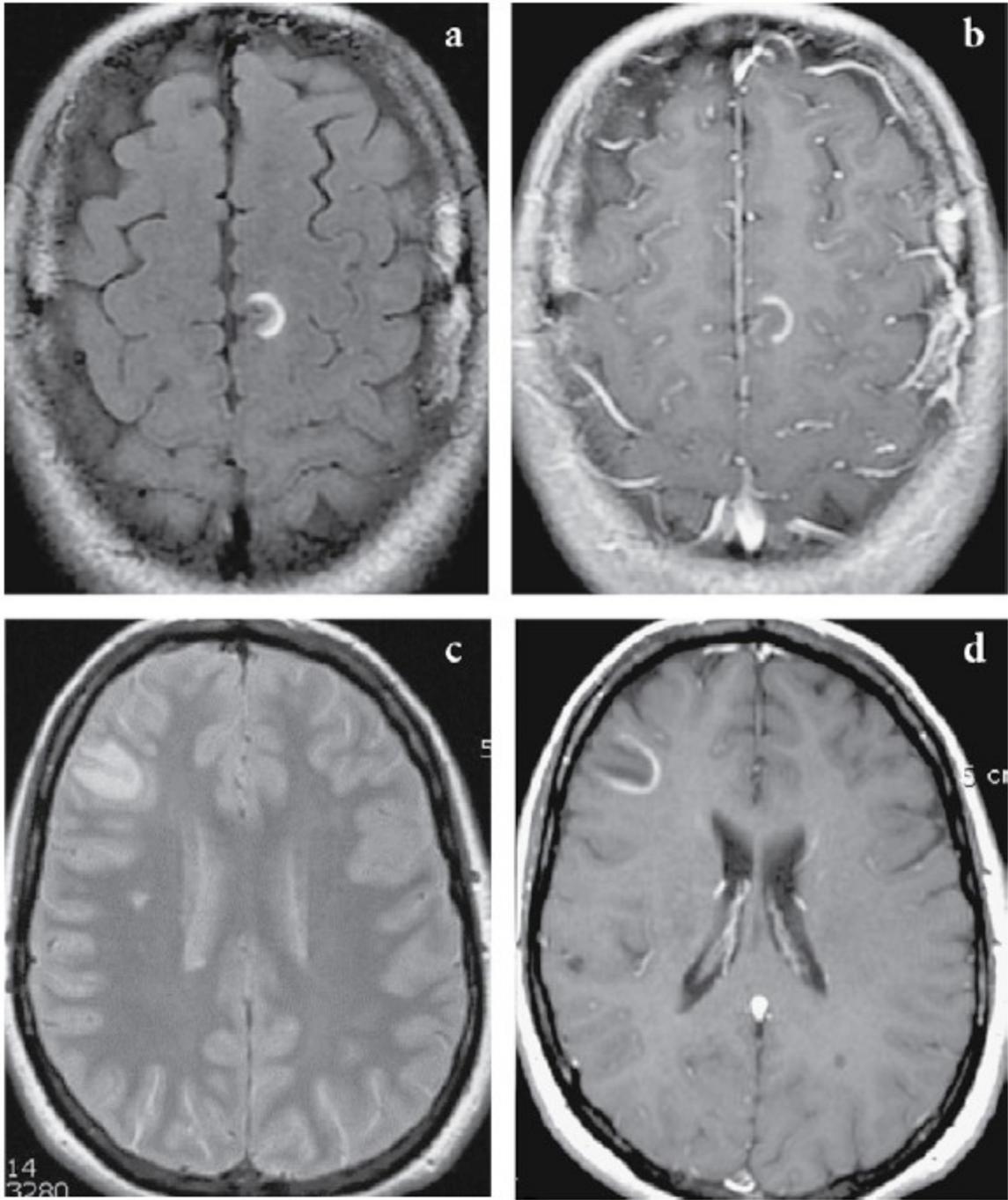


Figure 2 – IRM cérébrale illustrant des lésions actives récentes de SEP (Juxta-corticale frontale gauche, en hypersignal FLAIR (a), présentant une prise de contraste incomplète « coup d'ongle » sur le T1 après injection de Gadolinium (b) ; Juxta-corticale frontale droite en hypersignal T2 (c), se rehaussant sur le T1 après injection (d))

*Marc-Aurèle Rusu*

Dans cette pathologie, la nécessité d'un diagnostic précoce s'impose afin de réduire précocement la fréquence des poussées, limiter l'accumulation de lésions inflammatoires silencieuses et diminuer le plus possible le risque de progression du handicap.

Au cours des deux dernières décennies, un certain nombre de thérapeutiques ont été testées et validées dans la SEP-RR. Plus récemment, un traitement a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la SEP-PP. Toutes ces thérapeutiques ont en commun d'agir directement ou indirectement sur le système immunitaire.

Il existe deux grandes catégories que sont les immunomodulateurs (interféron, acétate de glatiramère, diméthylfumarate...) utilisés en général en 1ère intention, et les immunosuppresseurs (mitoxantrone, natalizumab, fingolimod...) utilisés en général en seconde intention, en cas de formes sévères actives de la maladie ou d'échec d'un traitement de première ligne (Straus Farber R. et al., Annu Rev Med, 2016).

L'IRM a une place de plus en plus importante, dans le choix de la thérapeutique (sévérité des lésions), et l'évaluation de l'efficacité du traitement : Scores de Rio et Rio modifié (Rio J. et al., MSJ 2009 ; Sormani MP. Et al, MSJ 2013), et la surveillance de survenue d'éventuel effet secondaire, comme la Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) sous natalizumab.

Le natalizumab a été le premier anticorps monoclonal approuvé dans la SEP RR. Il est aujourd'hui largement utilisé en raison : de son efficacité en monothérapie, il réduit la progression du handicap de 42 à 54 %, le risque de poussée annuelle de 68 % et entraîne une réduction de 83 % de l'apparition de nouvelles lésions T2 ou de la majoration en taille de lésions pré-existantes sur les 2 premières années de traitement (Polman Ch., et al. N Engl J Med 2006) ; et de la possibilité d'identifier dorénavant les patients à haut, faible et très faible risque de LEMP.

*Marc-Aurèle Rusu*

Le natalizumab est en effet associé à un risque de réactivation du virus JC à l'origine de la LEMP. Cette infection cérébrale opportuniste est d'évolution létale dans 20% des cas ou source de handicap séquellaire dans deux tiers des cas. Son incidence chez les patient traités par natalizumab est d'environ 3/1000 (Vargas DL. et al., J Investig Med 2017). Chez les patients séronégatifs pour le virus JC ou séropositifs à index faible, sans utilisation de traitement immunosuppresseur préalable, le risque de LEMP au-delà de 24 mois de traitement est respectivement de 1/10000 et de 1/1000 (Bloomgreen G. et al., N Engl J Med 2012 ; Plavina T., et al., Ann Neurol 2014).

Dans notre étude, nous n'avons inclus que des patients traités par natalizumab depuis au moins 6 mois et à faible risque de LEMP. L'intérêt est ainsi de pouvoir analyser une cohorte de patients atteints d'une SEP RR dont la maladie est stabilisée et de supprimer le biais de la survenue d'une inflammation récente qu'elle soit clinique ou radiologique.

## **2) L'évaluation du handicap dans la SEP**

Il existe deux principales échelles évaluant le handicap clinique des patients atteints de SEP.

La principale est celle utilisée en routine par les cliniciens : le score Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke JF., Neurology 1983). La seconde représentée par le score Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) (Cutter GR., et al., Brain 1999), est plus fréquemment utilisée pour les protocoles de recherche.

Le score EDSS est une échelle ordinaire, de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SEP) avec un intervalle de 0,5 à partir de 1. Les valeurs basses correspondent aux déficits neurologiques retrouvés à l'examen clinique en salle de consultation (scores fonctionnels [de 0 à 5] pour la fonction pyramidale, sensitive, cérébelleuse, tronc cérébral,

*Marc-Aurèle Rusu*

vésico-sphinctérienne, visuelle, cognitive), tandis que les valeurs hautes (> 4) estiment principalement le handicap locomoteur par la réalisation d'un périmètre de marche avec ou sans aide.

Les deux principales critiques à l'encontre de l'EDSS sont :

- sa reproductibilité parfois variable en inter-observateur, mais avec une reproductibilité qui est plus importante en intra-observateur lorsqu'un utilisateur est expérimenté (Goodkin DE. et al., Neurology 1992)
- son évolution non linéaire, avec des points plus facilement alloués pour une maladie moins sévère, le fait qu'à partir d'un score de 6.0, sa sensibilité au changement est moindre (Hohol MJ. et al., MSJ 1999).

En dépit de ces deux points, cette échelle est de passation rapide, fiable (Amato MP., et al. MSJ 1999) et donc facile à réaliser en consultation. L'EDSS est le score le plus utilisé dans les différentes études de la littérature, et est souvent considéré comme le Gold Standard pour l'évaluation des autres échelles (Meyer-Moock S. et al., BMC Neurol. 2014, une revue de 120 études sur l'EDSS et le MSFC).

Le score MSFC a une reproductibilité haute en inter et intra-observateur. Son évolution est plus linéaire avec une meilleure sensibilité au changement, mais il est plus long à réaliser. Le temps moyen de passation est de 15 minutes pour un expérimentateur entraîné (Fischer JS. Et al., MSJ 1999). Il est donc moins adapté à la pratique clinique de routine.

### **3) Physiopathologie**

La SEP est une maladie chronique, auto-immune, du SNC. Ses lésions sont caractérisées par une inflammation, une démyélinisation, une gliose et une dégénérescence axonale. Les plaques correspondent histologiquement à une infiltration de lésions inflammatoires péri-veinulaires à travers la barrière hémato-encéphalique, médiées par une cascade auto-immune, impliquant notamment les lymphocytes T, qui ciblent les antigènes de la myéline (E.M. Frohman, et al., N Engl J Med 2006). La démyélinisation serait ainsi la principale cause de la perte neuronale (Frischer JM. et al., Brain 2009).

L'IRM montre de façon évidente que la SEP est une pathologie diffuse du SNC, atteignant la substance blanche (SB), et la substance grise (SG), avec une neurodégénérescence qui apparaît de façon relativement précoce dans la maladie et une corrélation faible entre le volume de lésions inflammatoires de la SB et l'atrophie corticale de la SG (Filippi M. et al., J Neurol 2005). L'atrophie semble être liée en partie au processus inflammatoire mais évoluer également de manière indépendante (De Stefano N. et al., Neurology 2003) (Figure 3).

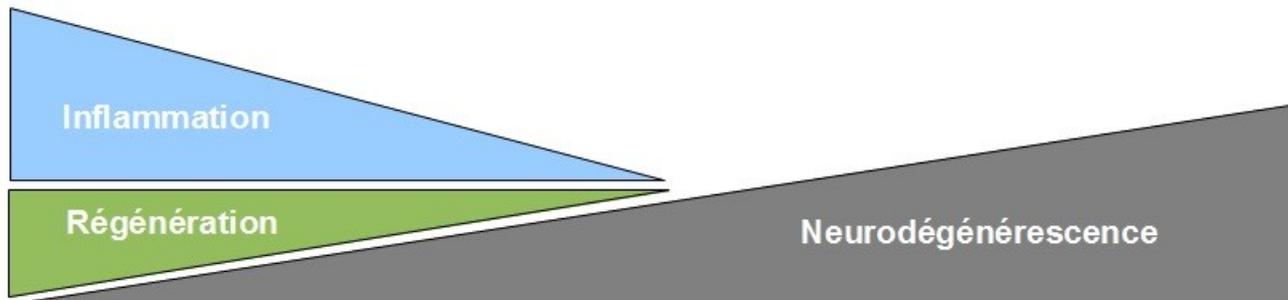


Figure 3 – Évolution dans le temps de la physiopathologie de la SEP

### **4) SEP et IRM**

De multiples techniques sensibles et reproductibles ont été utilisées pour mesurer l'atrophie cérébrale, globale ou régionale (De Stefano N. et al., J Neuroimaging 2007) ; ainsi que la charge lésionnelle (B. Alfano et al., J. Magn Reson Imaging 2000), principalement des mesures quantitatives automatisées.

*Marc-Aurèle Rusu*

Ces deux paramètres ont été corrélés au handicap clinique mesuré par le score EDSS, avec une corrélation plus forte de l'atrophie cérébrale (Tedeschi G. et al. Neurology 2005).

De plus, la mesure de l'atrophie cérébrale, reflétant la neurodégénérescence, a été identifiée comme prédictif de la progression du handicap au long cours dans la SEP (Fisher E. et al., Neurology 2002). Particulièrement à court et moyen terme, c'est le paramètre le plus fortement corrélé à la progression du handicap en comparaison aux autres paramètres de l'IRM cérébrale (Minneboo A. et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 ; Lukas C. et al., JNNP 2010).

Au sein de l'atrophie de substance grise, on pourra distinguer l'atrophie corticale et l'atrophie de substance grise profonde. Cette atrophie profonde (noyaux gris centraux) a été significativement associée à la progression du handicap mesurée par l'EDSS dans les 5 ans qui suivent le diagnostic de SEP. (Jacobsen C. et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014). Il a été montré que l'atrophie survient de façon plus précoce au niveau de la SG que de la SB, qu'elle progresse rapidement au le début de la maladie et qu'elle est corrélée de façon importante au déclin des fonctions cognitives (Rugilo C. et al., A Journal Psychiatry Neurosci 2015).

Une large étude multicentrique récente souligne la complémentarité de la valeur prédictive de l'atrophie cérébrale et de la charge lésionnelle pour prédire l'évolution du handicap à long terme (Popescu V. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013).

Si le cerveau est le siège d'une inflammation symptomatique et silencieuse au cours de la SEP, la moelle épinière (ME) est aussi un site fréquemment lésé chez les patients atteints de SEP. Le processus lésionnel prédomine au niveau cervical.

L'IRM de la ME est recommandée dans le bilan initial et est un élément diagnostique important chez les patients suspects de SEP (JC Bot et al., Neuroimaging Clin N Am 2009).

*Marc-Aurèle Rusu*

Si l'atteinte clinique de la ME est classique dans la SEP, l'atteinte infraclinique l'est également. Au stade du premier évènement clinique inflammatoire nommé CIS (syndrome cliniquement isolé), on observe une atteinte médullaire clinique dans près d'un tiers des cas (Compston A., et al., *The Lancet* 2008) et la présence de lésions inflammatoires silencieuses dans un tiers des cas (O'Riordan, et al., *JNNP* 1998).

Chez les malades présentant un CIS non médullaire et ne remplissant pas les critères de McDonald sur l'IRM cérébrale, la présence de lésion de la ME en IRM facilite alors le diagnostic et est prédictif d'une conversion en SEP cliniquement définie (c'est-à-dire survenue d'une nouvelle poussée clinique) (Sombekke MH. et al., *Neurology* 2013).

Une des limites d'un grand nombre d'études IRM sur la SEP, est qu'elles se limitent à l'étude des paramètres de volumétrie cérébrale. Une étude IRM de la moelle épinière n'est le plus souvent pas réalisée dans le même temps. Le handicap locomoteur dans la SEP est pourtant en grande partie lié à l'atteinte de la moelle épinière. De la même façon que pour le cerveau, une évaluation de la trophicité et de la charge lésionnelle médullaire est possible (Rocca MA., et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013).

Chez des patients atteints de forme peu sévère de SEP, sous traitement, l'atrophie de la moelle cervicale serait le paramètre le plus fortement corrélé au handicap, en comparaison à de multiples autres paramètres du SNC : la charge lésionnelle et l'atrophie cérébrale ; le volume de la ME thoracique ou l'ensemble du volume de la ME ; le volume de la SG, le volume de la SB ou le volume cérébral total (Cohen AB. et al. *J Neuroimaging* 2012).

De plus, l'atrophie de la moelle cervicale (MC) semble être le biomarqueur le plus robuste pour surveiller précocement l'évolution de la maladie dans la SEP (Gass A. et al. *The Lancet* 2015).

*Marc-Aurèle Rusu*

En effet, l'atrophie de la ME surviendrait dès le CIS et dans la SEP RR débutante, de façon plus importante que l'atrophie cérébrale de la SG et de la SB (Hagström IT. et al., J Neurol 2017).

La charge lésionnelle de la MC est aussi, de façon significative et indépendante, corrélée au handicap, et de façon plus importante dans les formes progressives que dans les RR (Kearney H. et al. Neurology 2015).

L'inclusion de l'imagerie de la MC pourrait être un ajout important au diagnostic, à l'évaluation du pronostic de la maladie, et de la surveillance des bénéfices des thérapeutiques dans les essais cliniques (Lassman H., The Lancet 2015).

## **5) Techniques de mesure de l'atrophie et de la charge lésionnelle médullaire**

Une technique récente a été développée pour quantifier l'atrophie médullaire cervicale sur un volume donné : la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area) (Daams M. et al., Mult Scler 2014), qui permet une segmentation du volume de la ME de façon semi-automatique.

Elle est particulièrement intéressante car :

- elle est réalisable sur des séquences 3D centrée sur l'encéphale (Liu Y., et al., AJNR 2016), dont les boîtes d'acquisition incluent la partie haute de la MC jusque la 3<sup>ème</sup> (C3) voire la 4<sup>ème</sup> (C4) vertèbre cervicale, et ne nécessite pas d'exploration complémentaire spécifique de la ME donc pas de temps d'examen supplémentaire
- la MUCCA et le nombre de lésion médullaire semblent être des facteurs prédictifs significatifs de la progression de la maladie (Lukas C. et al., Radiology 2013)

- il semble que la MUCCA soit même le paramètre le plus fortement corrélé au score EDSS parmi de multiples autres paramètres : la charge lésionnelle cérébrale et médullaire et l'atrophie cérébrale (Lukas C. et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015).

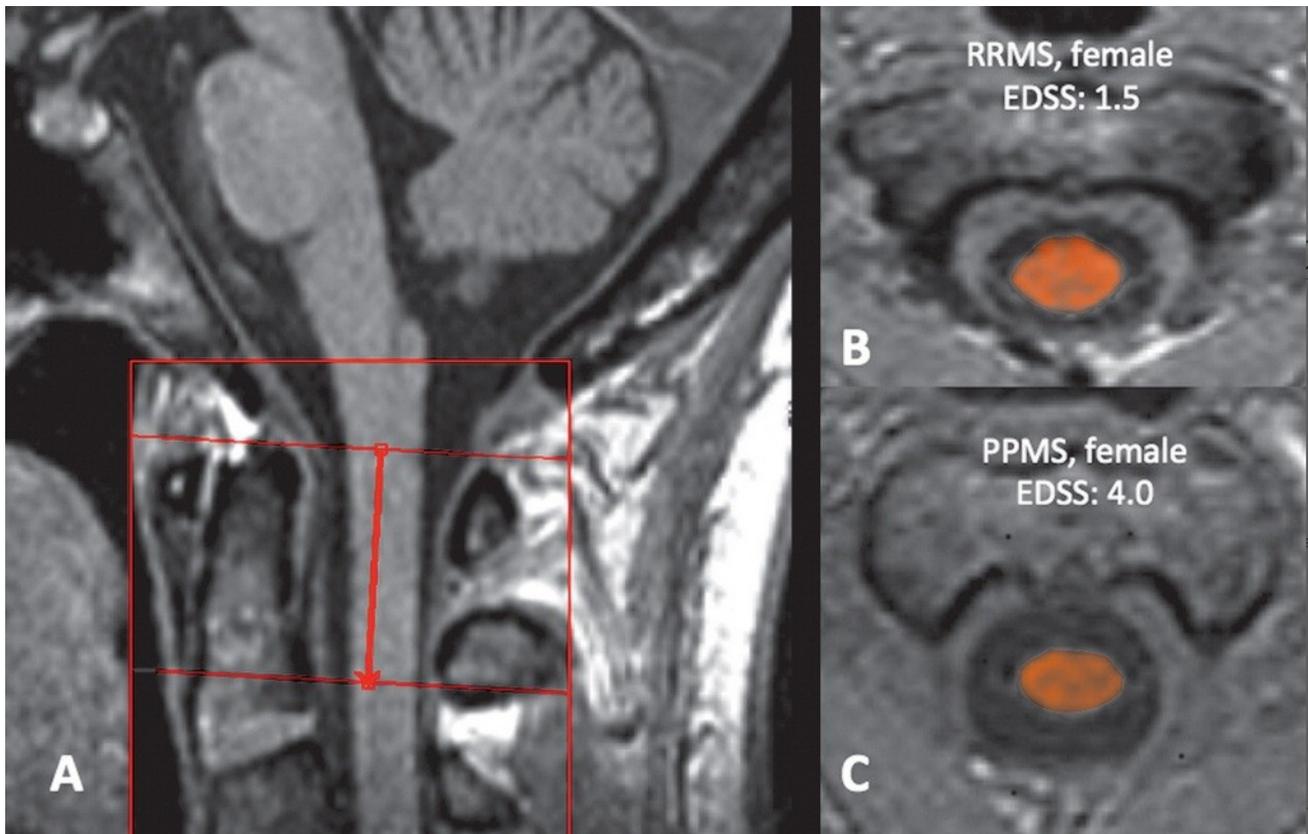


Figure 4 – Illustration de la MUCCA réalisée sur un volume de 30 mm de hauteur (A), avec la représentation en axial de la segmentation (en rouge), chez un patient avec une SEP RR : EDSS à 1,5 pour 85 mm<sup>2</sup> de MUCCA (B) et un patient avec une SEP PP : EDSS à 4 pour 66 mm<sup>2</sup> (Daams M. et al., Mult Scler 2014).

Concernant la détection des lésions médullaires dans le protocole standard d'exploration de la ME dans la SEP, la séquence non injectée recommandée est le T2 classique (T2WI-TSE) dans les plans sagittal et axial (Simon JH, et al. AJNR 2006). On sait néanmoins que l'imagerie de la ME reste difficile, notamment pour des raisons techniques : la ME et ses lésions sont de petites tailles, et sujettes à de nombreux artefacts de mouvements

*Marc-Aurèle Rusu*

(déglutition, respiration et pulsation cardiaque) (McGowan JC., et al., J Neurol Sci 2000 ; Taber KH., et al., Radiographics 1998). De nombreuses études ont comparé différentes séquences, comme le STIR, très contrasté, mais sujet à plus d'artefact et donc non utilisable seul (Bot JC et al. Eur Radiol 2000).

La séquence de Double Inversion Récupération (DIR) a été décrite pour la première fois en 1994 par (Redpath et Smith, Br J Radiol 1994). Elle permet une suppression simultanée du signal à la fois du liquide cérébro-spinal (LCS) et de la SB normale, alors que les lésions inflammatoires restent visibles et hyperintenses. Plusieurs études ont montré que la séquence 3D-DIR était très sensible pour détecter les lésions cérébrales de la SEP, particulièrement en infra-tentorial (Wattes MP., et al. AJNR 2007) et sur le nerf optique (Hodel J., et al., Eur Radiol 2014).

Très récemment, une nouvelle séquence 3D-DIR, centrée cette fois sur la MC, a été utilisée et a montré une meilleure détection des lésions inflammatoires (28 % de lésions supplémentaires) comparée à une séquence 2D T2 classique recommandée, en dépit d'un rapport signal sur bruit significativement plus élevé et d'une moins bonne qualité image (Riederer I. et al., AJNR 2015) (Figure 5).



Figure 5 – Séquence sagittale T2WI TSE (A) et DIR (B) chez le même patient, illustrant le contraste remarquablement plus élevé en DIR des deux lésions de la MC (Riederer I., AJNR 2015).

## **6) SEP et OCT**

La partie postérieure de l'œil est la seule région anatomique du corps humain où les axones peuvent être visualisés in vivo. Les axones issus des cellules ganglionnaires ne sont pas myélinisés. Ils composent la couche des fibres nerveuses de la rétine (RNFL pour retinal nerve fiber layer) et se situent à la partie la plus superficielle de la rétine. Tous les axones se regroupent au niveau de la papille pour former le nerf optique.

Au-delà de la papille, les axones sont myélinisés.

L'étude OCT de la RNFL offre ainsi la possibilité unique d'étudier la dégénérescence axonale in vivo. (Figure 6).

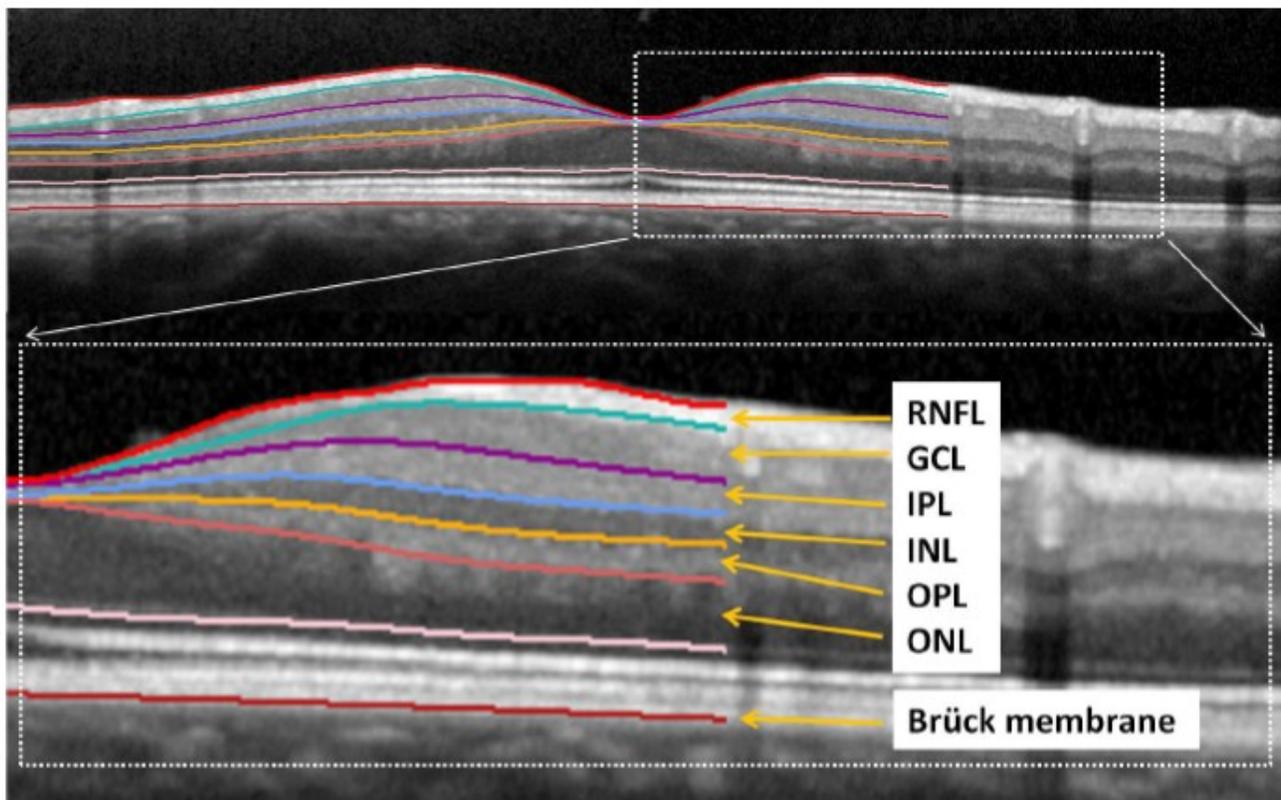


Figure 6 – Illustration d'un scan maculaire dont la segmentation des différentes couches de la rétine a été réalisée par le logiciel Heyex (OCT Heidelberg Spectralis®).

L'OCT s'avère être un outil d'imagerie potentiellement très utile dans la SEP pour mesurer la perte axonale rétinienne. En effet, l'atteinte inflammatoire des voies visuelles antérieures par la Névrite Optique Rétro-Bulbaire (NORB) est très fréquente au cours de la maladie : 70 % des patients atteints de forme RR présenteront un épisode au cours de leur vie (Toosy AT., et al., Lancet Neurol 2014). Ainsi, la pRNFL et la macula sont significativement atrophiées après un épisode de NORB par rapport à des sujets sains (Trip SA., et al. Ann Neurol 2005), ou par rapport à l'œil sain controlatéral (Costello F. et al., Ann Neurol 2006). Cependant, même sans épisode de NORB, on observe également un amincissement de la RNFL dans la SEP.

*Marc-Aurèle Rusu*

Cet amincissement est de moindre importance et serait la conséquence d'une atteinte silencieuse des voies visuelles antérieures et rétro-chiasmatiques, par un processus de dégénérescence axonale rétrograde transsynaptique (Petzold A. et al., *The Lancet* 2010).

L'OCT permettrait d'estimer le processus neurodégénératif observé dans la SEP, par la mesure de l'épaisseur rétinienne. En effet l'amincissement de la RNFL est corrélée de façon significative avec le handicap visuel dans la SEP et la NMOSD (NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorders) (Outteryck et al., *Multipl Scler* 2015), et une large étude de cohorte récente montre que l'épaisseur de la RNFL péri-papillaire permettrait de prédire le risque de progression du handicap à 5 ans (Martinez-Lapiscina EH. Et al., *Lancet* 2016).

Du point de vue de l'imagerie, on retrouve également des corrélations significatives entre l'atrophie rétinienne et l'atrophie cérébrale mesurée en IRM, particulièrement au niveau de la SG, et de façon plus importante dans les formes progressives de SEP où le processus neurodégénératif prédomine (Saidha S. et al., *Ann Neurol* 2015).

Une autre étude retrouve aussi un lien entre l'épaisseur rétinienne et différents paramètres IRM mesurés sur la ME, tous les deux corrélés de façon indépendante au handicap clinique, ce qui suggère que la ME et l'épaisseur rétinienne reflètent un processus global de neurodégénérescence, et peuvent être des mesures complémentaires à la mesure du volume cérébral pour aborder le handicap clinique de la SEP (Oh J. et al., *Neurology* 2015).

## **7) Justification de notre étude**

Le développement de biomarqueurs d'imagerie dans le suivi des maladies neuro-inflammatoires du SNC dont la SEP est primordial. Ces biomarqueurs doivent permettre de mesurer de façon rapide, fiable et reproductible, la part inflammatoire démyélinisante et la part neurodégénérative de cette maladie et d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique et globale des patients. Les études récentes publiées sur l'atrophie médullaire cervicale (MUCCA ou autre technique), la charge lésionnelle médullaire cervicale, et l'épaisseur rétinienne mesurée en OCT, marquent tout l'intérêt que les neurologues, neuroradiologues et neuro-ophtalmologistes doivent porter à ces outils à l'avenir.

Le but de notre travail sera dans un premier temps de développer une technique de mesure simple, applicable en routine, de la MUCCA, sur une séquence IRM dédiée à l'encéphale, et d'évaluer sa reproductibilité et sa corrélation avec le handicap clinique dans une large cohorte de patients atteints d'une SEP RR au CHU de Lille.

On analysera ensuite les liens entre la MUCCA et les différents sous-scores fonctionnels du score EDSS, le nombre de lésion(s) cervicale(s), l'épaisseur rétinienne (OCT) et la volumétrie cérébrale. Nous comparerons nos résultats avec les données de la littérature.

## **8) Objectifs**

Après évaluation de la reproductibilité de notre technique de mesure de la MUCCA et de notre méthode de détection des lésions inflammatoires cervicales hautes en séquence 3D-DIR, nos objectifs seront les suivants.

### Objectif primaire :

Évaluer la corrélation entre la trophicité médullaire (volume de la moelle épinière cervicale [3D-T1]) et le handicap clinique des patients (score EDSS)

### Objectifs secondaires :

- Évaluer la corrélation entre la trophicité médullaire (volume de la moelle épinière cervicale [3D-T1]) et les différents handicap fonctionnels dont les voies neuronales passent en partie par la moelle épinière (scores fonctionnels pyramidal, sensitif, SFU et cérébelleux)
- Évaluer la charge lésionnelle médullaire (fréquence des lésions cervicales hautes en 3D-DIR/3D-FLAIR) et sa corrélation avec la trophicité médullaire (volume de la moelle épinière cervicale [3D-T1])
- Évaluer la corrélation entre la trophicité médullaire (volume de la moelle épinière cervicale [3D-T1]) et la trophicité rétinienne (volume/épaisseur rétinien[ne] mesuré[e] en OCT)
- Évaluer la corrélation entre la trophicité médullaire (volume de la moelle épinière cervicale [3D-T1]) et les paramètres de volumétrie cérébrale

## **II – Matériels et Méthodes**

### **1) Population**

La population étudiée dans notre travail est celle de l'étude VWIMS (NCT 03656055) dont l'objectif est l'étude de la liaison entre l'atrophie rétinienne et les processus inflammatoires démyélinisants sur les voies visuelles dans la SEP RR en IRM et OCT. Nous avons utilisé cette même cohorte de patients pour réaliser notre étude centrée sur des objectifs différents. Les patients inclus étaient atteints d'une SEP RR cliniquement définie, suivis dans le service de Neurologie D du CHU de Lille (étude monocentrique).

Les patients présentaient une maladie stable, sans poussée récente et étaient sous traitement par Tysabri (natalizumab).

Cette étude a été réalisée sur une durée totale de 18 mois (de novembre 2016 à avril 2018), lors d'une journée d'hospitalisation de jour (pour leur perfusion de natalizumab) où les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale et du nerf optique, d'un OCT, d'une mesure de l'acuité visuelle (AV) et vision des contrastes.

Parmi les critères d'exclusion on retenait la présence d'une pathologie ophtalmologique pouvant biaiser l'analyse OCT.

### **2) Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion sont :

- Homme ou femme
- âgés de 18 à 65 ans
- présentant une SEP-RR définie selon les critères révisés de McDonald 2010 (Polman Ann Neurol 2011) quelle que soit l'antériorité de la maladie :
- traités par natalizumab depuis plus de 6 mois au CHU de Lille (afin d'étudier une population

*Marc-Aurèle Rusu*

dont le risque de développer une lésion inflammatoire récente est très faible)

séronégatif pour le virus JCV ou présentant un index <1.5 (pour ne pas inclure de patients à risque de développer des lésions encéphaliques de LEMP)

- ayant donné son consentement écrit pour participer à l'essai (VWIMS)
- assuré social
- disposé à se conformer à toutes les procédures de l'étude et à sa durée

### **3) Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion sont :

- Dossier clinique incomplet ne permettant pas de savoir avec certitude si le patient a déjà présenté ou non un épisode clinique de névrite optique
- Antécédent de pathologie rétinienne (détachement de rétine, glaucome, rétinopathie, chirurgie rétinienne)
- Diabète
- Contre-indication à l'IRM (claustrophobie, corps étrangers métalliques incompatibles tels que certains pace maker et valves mécaniques, implants cochléaires, éclats métalliques intra-orbitaires, grossesse, certaines marques de stérilet en raison du champ magnétique de 3 teslas)
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Personnes bénéficiant d'un régime de protection
- Mineurs
- Personnes privées de liberté
- Raisons administratives : impossibilité de recevoir une information éclairée, de participer à la totalité de l'étude, absence de couverture par le régime de sécurité sociale

#### **4) Paramètres cliniques**

Nous collecterons les données démographiques des patients (âge, sexe, poids, taille, durée de la maladie, durée de traitement par natalizumab) et les données cliniques représentées par le niveau de handicap (score EDSS et ses sous-scores fonctionnels).

#### **5) Neuroimagerie**

Les patients ont tous bénéficié d'une IRM cérébrale et du nerf optique, réalisée sur l'IRM 3 Tesla Philips®, Achieva (Best, The Netherlands), dédiée à la recherche de la plateforme d'Imagerie du vivant du CHU de Lille au sein de l'équipe de recherche dirigée par le Pr. Xavier Leclerc.

Le protocole standardisé est prévu pour une durée 45 minutes et comprend ces séquences dans l'ordre : 3D-T1 FFE (MPRage) sans injection ; 3D-DIR ; Resting State et DTI (centrés sur les nerfs optiques rFOV et volume cérébral total) ; 3D-FLAIR ; 3D-T1 SE avec injection de Gadolinium

Tous les fichiers DICOM ont été convertis au format nii.gz (logiciel dicom2nii) permettant leur utilisation dans les logiciels de travail d'image (post-processing).

#### **6) Mesure de la trophicité de la moelle épinière cervicale : la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area)**

Afin de mesurer la trophicité de la moelle épinière cervicale nous avons mesuré la MUCCA.

Cette mesure a été réalisée de façon semi-automatique comme décrit dans la littérature (Lukas et al, Radiology 2013).

Dans un premier temps, sur le logiciel *Freeview*, à partir de la séquence 3D-T1 de l'IRM

cérébrale, on définissait manuellement des ROI (Regions Of Interest) sur le plan sagittal. Le point C2 correspondant au bord supérieur de l'apex de l'axis (la 2<sup>ème</sup> vertèbre cervicale) et la droite x1x2 parallèle à l'orientation de la moelle épinière cervicale (Figure 7).



Figure 7 – Illustration de la définition des points d'intérêt sur la séquence 3D-T1, avec C2 : bord supérieur de l'apex de C2 ; et x1x2 : droite parallèle à l'orientation de la MC

Dans un deuxième temps, et à partir du logiciel *Matlab*, un parallélépipède, dont la face supérieure est définie par la perpendiculaire à la droite  $x_1x_2$  passant par  $C_2$  et dont la hauteur est fixée à 30 mm, est isolé de manière automatisée (Figure 8).

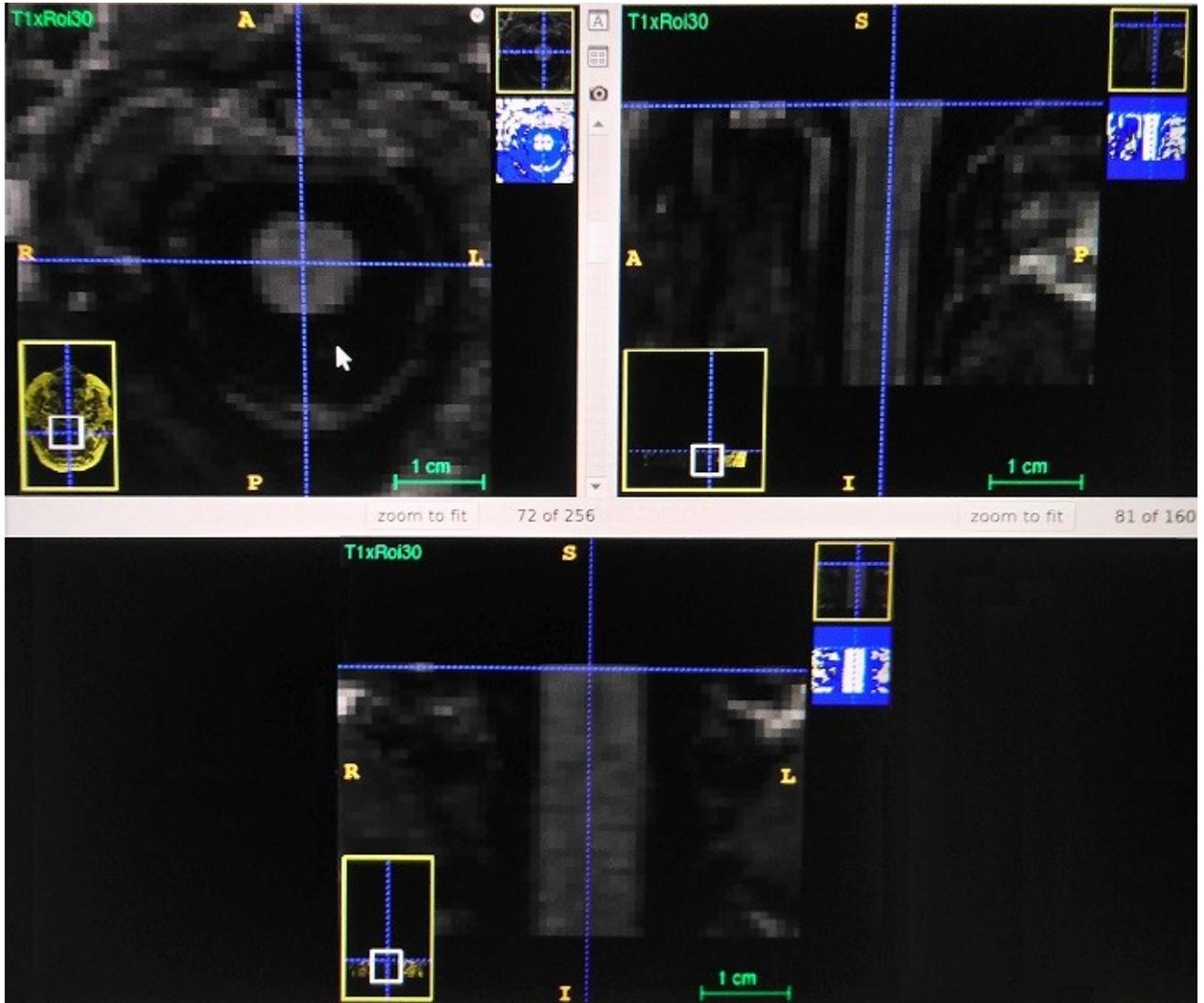


Figure 8 – Volume de travail, isolé de façon automatisée, sur une hauteur de 30 mm.

Dans un troisième temps, à partir de ce nouveau volume et du logiciel *Itksnap*, la moelle épinière cervicale est segmentée en 3 étapes : on définit l'intervalle d'intensité de Voxel correspondant aux intensités de Pixel observées au niveau de la moelle cervicale (avec des seuils fixés de 60 à 200 pour notre étude) ; on positionne manuellement une “bulle” (une aire de 2 mm de diamètre) au centre de la moelle cervicale sur chaque coupe axiale ; le logiciel

étend la segmentation de façon automatique par une série d'itération jusqu'à ce que l'intensité des voxels sorte de l'intervalle défini et nous donne le volume de la ME cervicale en mm<sup>3</sup> (Figure 9). L'ultime étape est la vérification par l'opérateur de la segmentation correcte de la moelle cervicale, en s'assurant surtout de l'absence d'extension du volume au rachis cervical, notamment en cas de canal cervical constitutionnellement étroit avec l'absence du liseré liquidienn péri-médullaire ne permettant pas d'isoler la moelle cervicale de façon optimale.

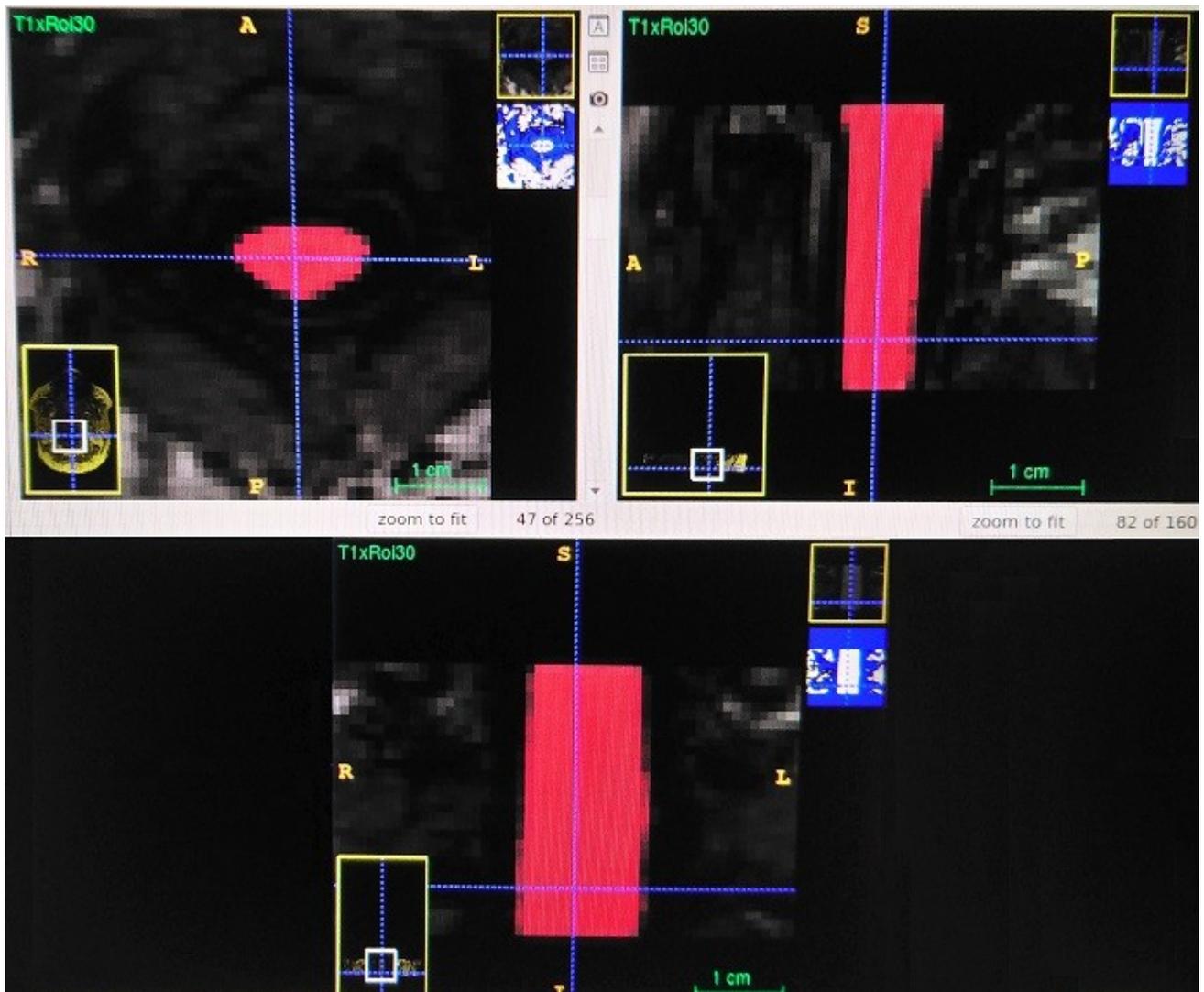


Figure 9 – Segmentation du volume de la MC sur 30 mm de hauteur.

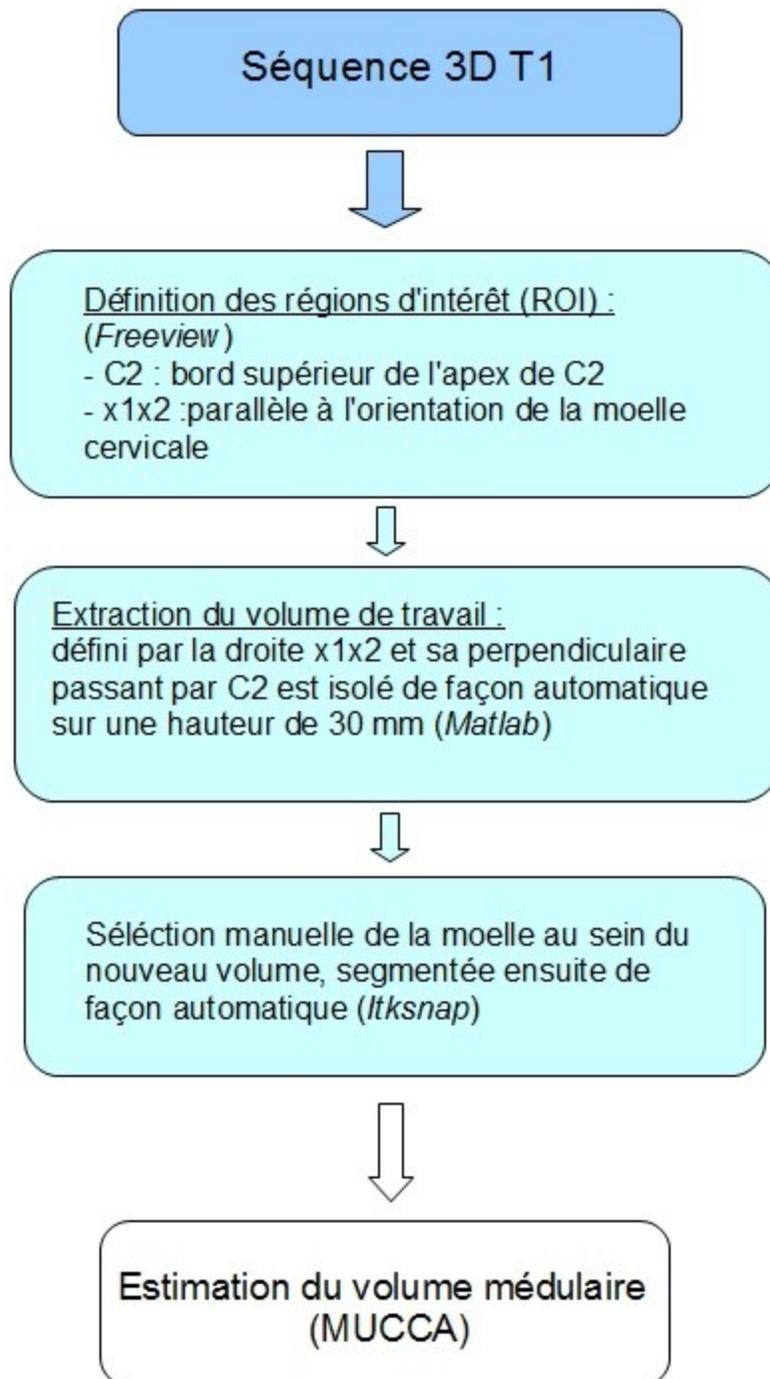


Figure 10 : Diagramme de flux résumant la méthode d'obtention de la MUCCA

## **7) Vérification de la concordance inter et intra-observateur sur la mesure de la MUCCA**

Afin d'évaluer la concordance inter et intra-observateur et valider l'outil de segmentation semi-automatique, les mesures de la MUCCA ont été réalisées de façon indépendante, sur l'intégralité des 98 patients par deux observateurs (M-A.R. et O.O.), puis une deuxième fois, par le 1er observateur (M-A.R.) de façon aléatoire (ordre alphabétique) sur 40 patients, à distance de la première évaluation (>4 semaines) et en aveugle des résultats précédents.

## **8) Vérification de la concordance inter et intra-observateur de la détection des lésions demyélinisantes cervicales hautes - Évaluation de la fréquence des lésions cervicales hautes en 3D-DIR/3D-FLAIR**

Afin d'évaluer la concordance inter et intra-observateur, les deux observateurs (M-A.R. et O.O.) ont évalué la présence (ainsi que leur nombre) ou l'absence de lésion(s) cervicale(s) haute(s) sur la lecture simultanée des séquences 3D-DIR et 3D-FLAIR, de façon indépendante, chez 96 patients ; puis une deuxième fois, par le 1er observateur (M-A.R.) de façon aléatoire (ordre alphabétique) sur 40 patients, à distance de la première évaluation (>4 semaines) et en aveugle des résultats précédents.

L'analyse portait d'abord sur la séquence 3D-DIR en raison de sa meilleure résolution en contraste avec une meilleure détection des lésions, avec dans un deuxième temps, une lecture de la séquence 3D-FLAIR, qui permet en cas de doute sur un artefact, de confirmer ou non la ou les lésions, en raison d'un meilleur rapport signal sur bruit et d'une meilleure qualité image (Figures 11 et 12).

L'évaluation n'a pas été possible pour 2 patients en raison d'un raccourcissement du protocole IRM (claustrophobie relative) et de la non réalisation des séquences 3D-DIR.

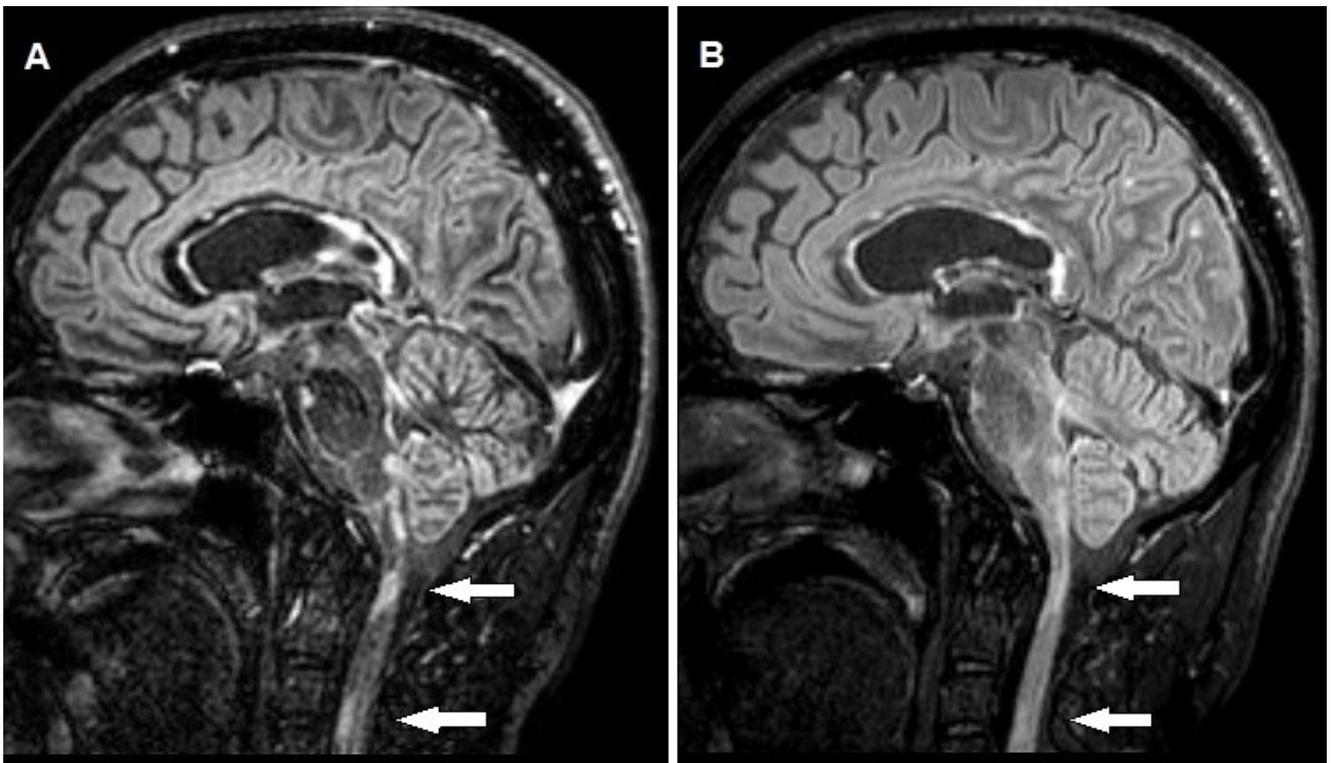


Figure 11 – Illustration chez le même patient de 2 lésions cervicales (flèches) sur le 3D-DIR (A) et le 3D-FLAIR (B) en sagittal.

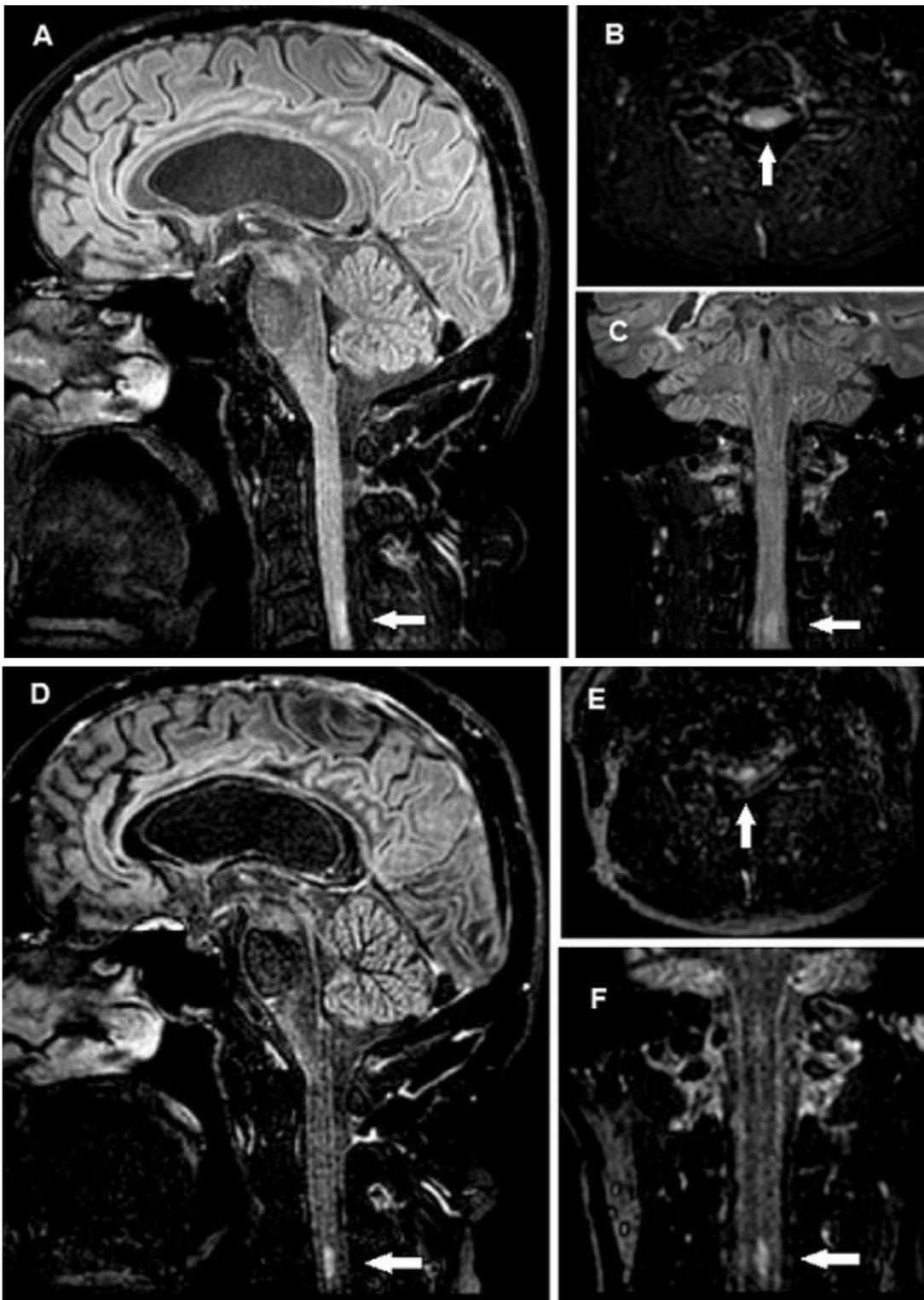


Figure 12 – Illustration de la meilleure qualité image en 3D-FLAIR en sagittal (A), axial (B) et coronal (C) et de la meilleure résolution en contraste en 3D-DIR en sagittal (D), axial (E) et coronal (F), avec une meilleur visibilité de la lésion (flèches).

### **9) Données oculaires : OCT, recherche et mesure d'une lésion du nerf optique, AV et vision des contrastes**

Chaque patient a bénéficié d'un OCT, d'une durée de 10 à 20 minutes, le jour de la perfusion de natalizumab. Il s'agit d'un OCT de domaine spectral (SD-OCT) de la marque Heidelberg®. L'appareil spectralis utilisé est un OCT de 4ème génération doté d'une fonction "eye-tracking" qui permet une imagerie rétinienne de très haute qualité et une segmentation des différentes couches de la rétine de façon automatique, avec une correction manuelle possible en cas d'erreur de l'algorithme (Figure 13). La reproductibilité de la segmentation de la rétine a été validée précédemment (Oberwahrenbrock T et al.; Neurol Neurimmunol Neuroinflamm 2018) et les critères de qualité OCT devait être respectés pour que l'OCT soit analysé. (Schippling S., et al., Mult Scler 2015).

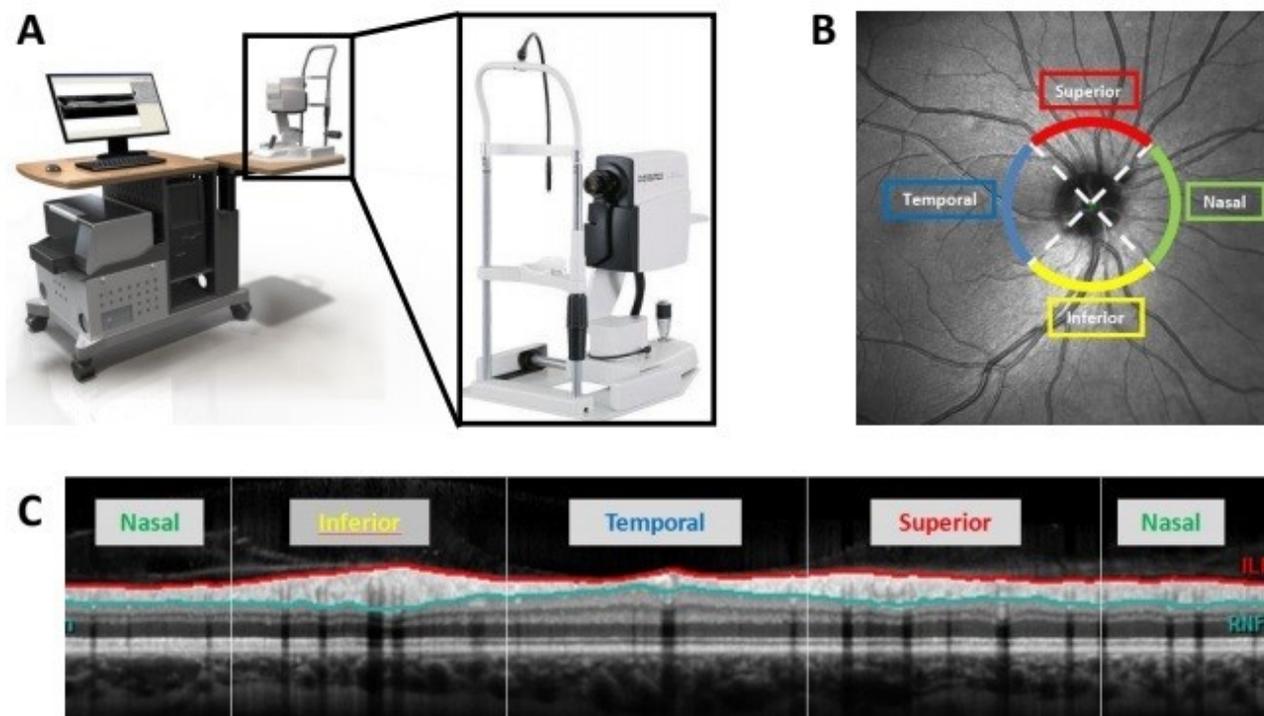


Figure 13 – A. OCT Heidelberg Spectralis ®. Le patient est assis en face de l'appareil (encadré) qui est amené en regard de l'œil du patient. B. Après repérage de la papille sur le fond d'œil (centre de la croix blanche), une coupe de la rétine sur un cercle péri-papillaire de 3,4 mm de rayon est réalisée (cercle coloré). C. Cette coupe est ensuite segmentée automatiquement par le logiciel Heyex.

*Marc-Aurèle Rusu*

Parmi tous les paramètres OCT évalués, nous avons analysés ceux mesurant la perte axonale rétinienne : épaisseur globale de la couche de fibres nerveuses de la rétine (pRNFL\_globale) et volume du complexe ganglionnaire maculaire (mGCIPL). Les volumes maculaires ont été mesurés au sein de l'anneau péri-fovéolaire de 3 mm.

Dans le cadre du protocole VWIMS, les patients bénéficiaient également d'une mesure de la longueur d'une éventuelle lésion du nerf optique à l'aide du logiciel iSite PACS®. Les éventuelles lésions étaient recherchées par un expérimentateur entraîné sur la séquence 3D-DIR sous la forme d'un hypersignal du nerf, et définie comme le plus grand axe en 3 dimensions au sein de la lésion (figure 14). La reproductibilité de la détection des hypersignaux du nerf optique sur la séquence DIR et de la mesure de leur longueur ont été validées précédemment (Hadhoun, Mult Scler 2016).

Enfin, une mesure de l'AV et vision des contrastes était réalisée (salle identique avec bon éclairage en consultation de neurologie). L'acuité visuelle était mesurée selon l'échelle EDTRS et la vision des contrastes mono et binoculaire (100% et 2,5% de contraste) selon l'échelle PRECISION VISION n°2180® (figure 15). Cette modalité d'évaluation visuelle a été choisie car elle est bien corrélée à l'atrophie de la pRNFL (Fisher et al., Ophthalmology 2006). Si le patient bénéficiait d'une correction de vue (lunettes, lentilles), elle était utilisée lors de la mesure.

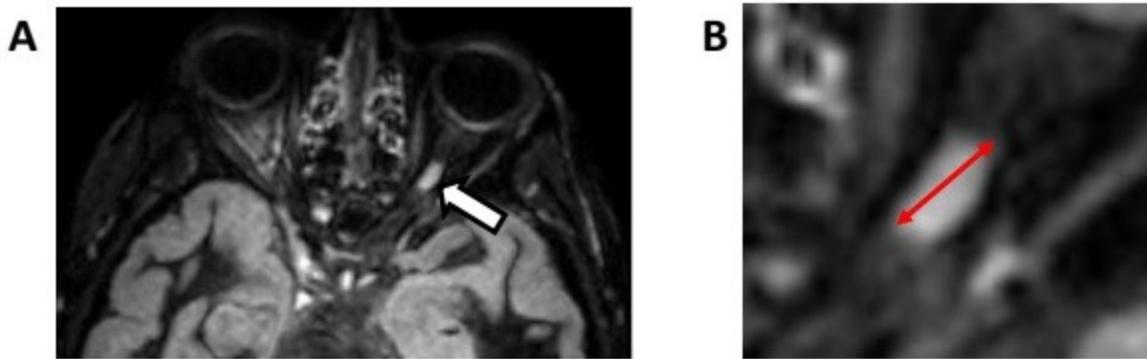


Figure 14 – A. Reconstruction axiale d’une séquence 3D-DIR mettant en évidence un hypersignal du nerf optique gauche (flèche) B. Mesure de la longueur de l’hypersignal, définie comme le plus grand axe au sein de la lésion (Images de J-B. Davion – Master 2 – Étude VWIMS).

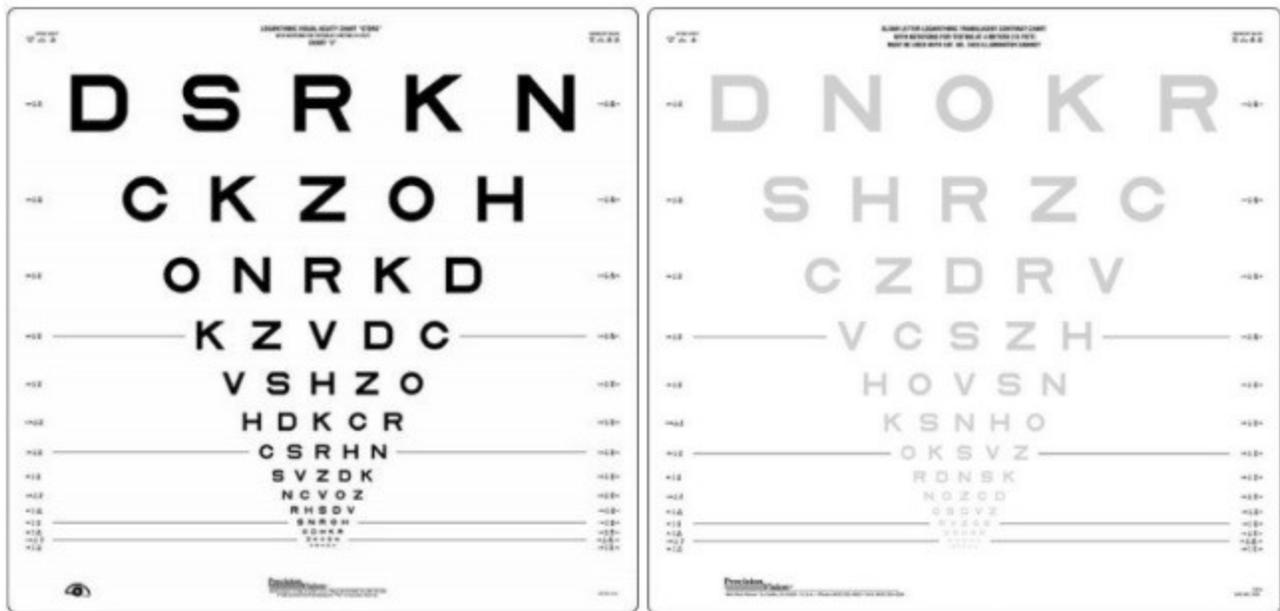


Figure 15 – Échelles d’AV, avec un contraste à 100 % (à gauche) et 2,5 % (à droite).

## **10) La volumétrie cérébrale**

Les paramètres de volumétries cérébrales sont issus de l'étude VWIMS, où la mesure de la charge lésionnelle cérébrale T2 (T2Load) a été réalisée à l'aide d'une segmentation semi-automatique en utilisant le logiciel *itksnap* (Figure 16); et la trophicité cérébrale (Volume du cortex, Volume des thalami, Volume cérébral total) à l'aide d'une segmentation automatique, en utilisant cette fois le logiciel *Freesurfer* (figure 17). Les données de volumétrie cérébrale utilisées seront des données brutes non normalisées.

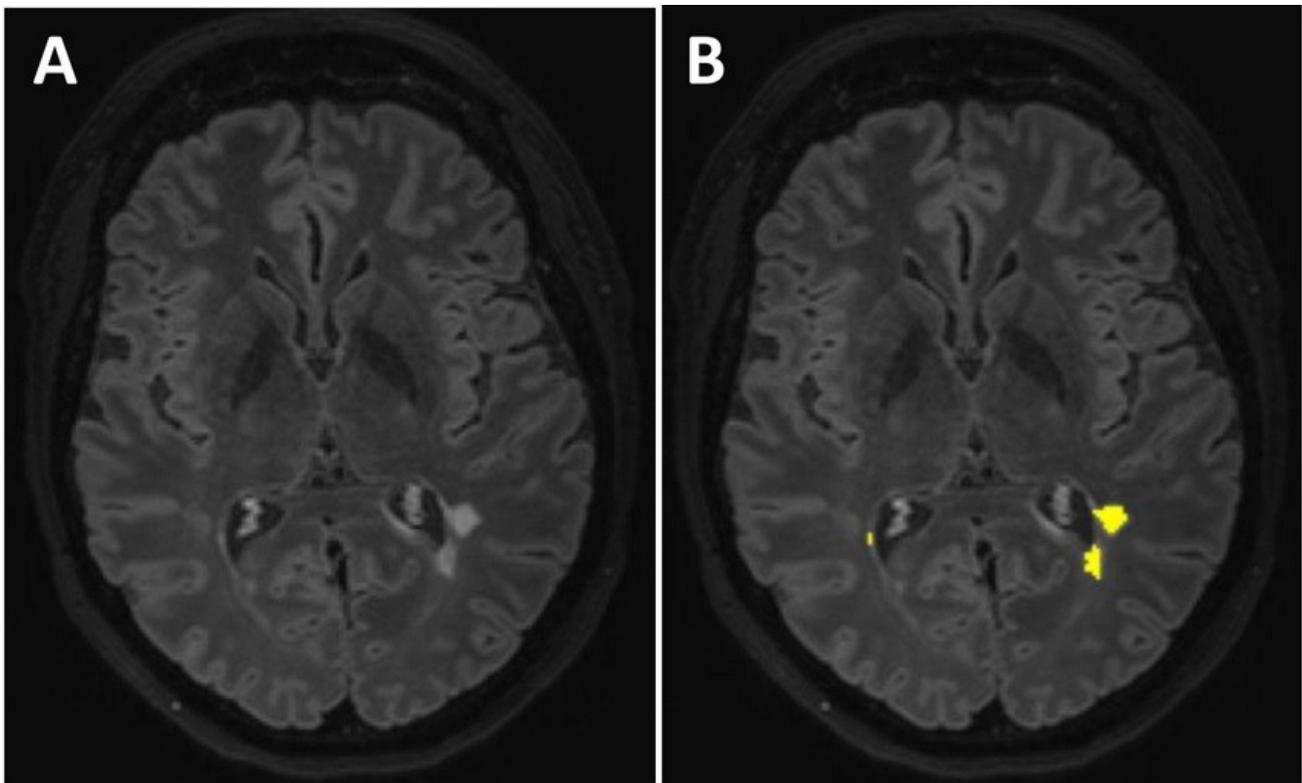


Figure 16 – A. Séquence 3D-FLAIR montrant des lésions inflammatoires dans la SB péri-ventriculaire des lobes occipitaux B. Segmentation semi-automatisée des lésions (en jaune) par *itksnap* (Images de J-B. Davion – Master 2 – Étude VWIMS)

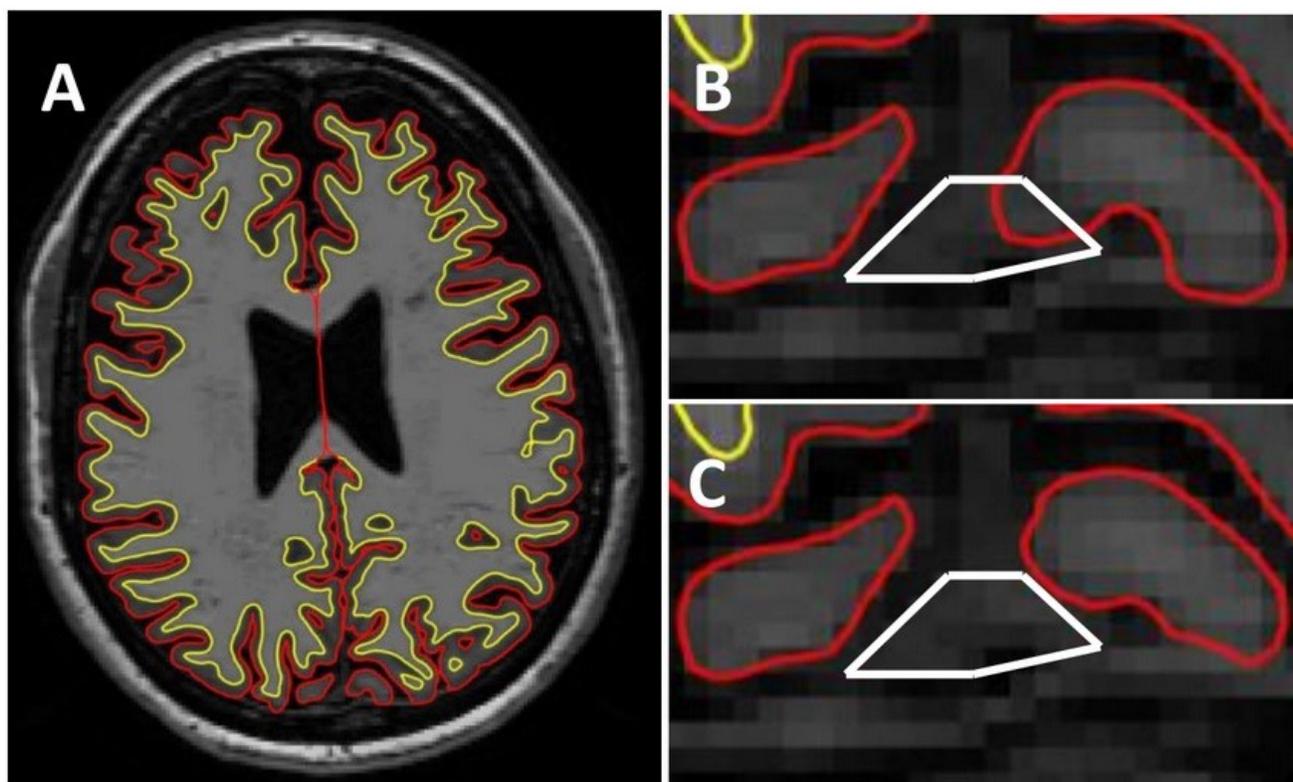


Figure 17 – A. Illustration de la segmentation automatisée du cortex cérébral par *Freesurfer*. B. Zoom sur l'image A montrant une erreur de segmentation sur le sinus longitudinal supérieur C. Disparition de l'erreur après correction manuelle (Images de J-B. Davion – Master 2 – Étude VWIMS)

## **11) Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et déviation standard (SD) et les variables numériques non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La concordance entre les techniques d'analyse IRM a été évaluée par la concordance intra- et inter-observateur. Ces deux concordances ont été mesurées à l'aide du coefficient de

*Marc-Aurèle Rusu*

corrélation intra-classe (CCI) pour les variables numériques et à l'aide du coefficient de Kappa pour les variables qualitatives. Les valeurs de coefficients de concordance (CCI et Kappa) ont été interprétés comme : concordance mauvaise pour des valeurs  $<0.40$ , moyenne à bonne pour des valeurs entre  $0.40$  et  $0.75$ , et excellente pour des valeurs  $>0.75$  (Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*, New York, John Wiley & Sons, 1986)

Les associations entre le volume de la moelle épinière cervicale et le score EDSS et ses sous-scores, le nombre de lésions cervicales et les paramètres de volumétrie cérébrale ont été évaluées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman. Une seconde analyse a été réalisée en ajustant le modèle sur l'âge, le sexe, le poids, la taille, la durée de la maladie et la durée de traitement ; les coefficients de corrélation partielle de Spearman ont été calculés.

Les associations entre l'épaisseur rétinienne et le volume de la moelle épinière cervicale ont été évaluées à l'aide de modèles linéaires mixtes. Dans chaque modèle, le paramètre rétinien a été inclus comme variable à expliquer, le volume de la moelle épinière cervicale en effet fixe et le patient en effet aléatoire, afin de tenir compte de la corrélation entre les deux yeux du même patient. Une seconde analyse a été réalisée en ajustant le modèle sur l'âge, le sexe, le poids, la taille, la durée de la maladie, la durée de traitement par natalizumab et la longueur de la lésion du nerf optique, ces facteurs ont été inclus comme effets fixes. La normalité des résidus a été vérifiée.

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).

*Marc-Aurèle Rusu*

## **12) Éthique et consentements**

L'étude VWIMS a été validée par le CPP de Lille en janvier 2016. Les patients ont reçu une information complète orale et écrite sur le déroulement de l'étude. La participation simultanée à une autre étude est autorisée.

### **III – Résultats**

#### **1) Population**

Au total, 98 patients ont été inclus au sein du service de Neurologie D du CHU de Lille, dont 72 femmes (73,5%, sex ratio H/F = 2.77). L'âge moyen des patients était de 41 ans  $\pm$  12 (SD), avec une durée moyenne d'évolution de la maladie de 12 ans  $\pm$  8, avec une durée moyenne de traitement par natalizumab de plus de 5 ans  $\pm$  3.

L'analyse du nombre de lésion cervicale n'a pas été possible uniquement pour 2 patients (pas de séquence 3D-DIR), et les données OCT étaient incomplètes pour 3 patients (tableaux 1 et 2).

Le volume cervical haut moyen était de 2160 mm<sup>3</sup> pour les 2 observateurs, ce qui correspond à une MUCCA de 72 mm<sup>2</sup> (2160mm<sup>3</sup>  $\div$  30mm [entre bord supérieur de C2 et la fin de notre segmentation]).

Variable	N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
Age	98	0	41.46	11.70	19.50	31.30	40.70	49.60	69.70
Taille	98	0	168.78	7.61	150.00	163.00	167.00	174.00	185.00
Poids	98	0	71.31	13.14	48.00	60.00	72.00	79.00	110.00
DuréeSEP	98	0	12.28	7.03	0.80	7.10	11.60	16.70	28.00
DuréeNTZ	98	0	5.38	3.15	0.50	2.00	5.45	8.40	10.40
EDSS	98	0	2.53	1.31	0.00	2.00	2.50	3.50	6.50
Pyramidal	98	0	1.27	1.05	0.00	0.00	1.00	2.00	3.00
Cérébelleux	98	0	0.77	0.99	0.00	0.00	0.00	2.00	3.00
Sensitif	98	0	1.47	1.06	0.00	1.00	2.00	2.00	4.00
Vésico-sphinctérien	98	0	0.96	1.07	0.00	0.00	1.00	2.00	4.00
NbNOlésé	98	0	1.22	0.87	0.00	0.00	2.00	2.00	2.00
ICV	98	0	1374273.65	222960.63	818420.80	1208950.13	1408659.10	1510856.71	1937788.97
Vol2Thalamus	98	0	11724.19	1755.21	8817.30	10375.50	11463.60	12721.30	17134.50
VolCortex	98	0	408558.55	45216.54	329982.74	377224.73	403984.33	434084.73	528033.74
BrainSegNotVent	98	0	976263.01	115452.38	765900.00	880985.00	968407.50	1044607.00	1264830.00
T2Load	98	0	9171.99	9705.49	182.00	2200.00	6729.00	12226.00	55577.00
Vol_cervical_MAR1	98	0	2167.74	276.22	1520.00	1987.00	2183.00	2357.00	2881.00
Vol_cervical_MAR2	40	58	2160.48	292.94	1557.00	1960.50	2177.00	2335.50	2929.00
Vol_cervical_OO	98	0	2164.53	272.58	1533.00	1957.00	2192.00	2349.00	2753.00
MUCCA_MAR1	98	0	72.258	9.207	50.66	73.33	72.76	78.56	96.03
NbreLesionT2_DIR_MAR_1	96	2	1.32	1.04	0.00	0.00	1.00	2.00	4.00
NbreLesionT2_DIR_MAR_2	40	58	1.43	1.01	0.00	0.50	2.00	2.00	3.00
NbreLesionT2_DIR_OO	96	2	1.39	1.07	0.00	0.50	1.00	2.00	4.00

Tableau 1 – Descriptif des données cliniques et IRM de la population

Variable	N	N Miss	Mean	Std Dev	Minimum	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Maximum
AV100	196	0	0,03	0,19	-0,10	-0,08	-0,04	0,07	1,00
AV25	196	0	0,70	0,20	0,26	0,54	0,68	0,80	1,10
bi100	196	0	-0,03	0,14	-0,10	-0,10	-0,08	-0,06	1,00
bi25	196	0	0,51	0,21	0,12	0,34	0,48	0,62	1,10
Longueur_lésion_NO	195	1	10,42	11,47	0,00	0,00	6,60	18,50	40,40
pRNFL_globale	196	0	85,40	13,96	49,00	78,00	85,50	96,00	121,00
pRNFL_T	196	0	55,94	14,42	23,00	46,00	55,50	67,00	94,00
Volume_maculaire	193	3	2,06	0,13	1,73	1,98	2,06	2,16	2,38
mGCIPL	193	3	0,50	0,09	0,25	0,44	0,52	0,56	0,70

Tableau 2 – Descriptif des données oculaires

## **2) Concordance inter- et intra-observateur sur la MUCCA**

La concordance inter-observateur (entre Vol\_cervical\_MAR1 et Vol\_cervical\_OO) sur la MUCCA a été jugée excellente à 0,94 (<0,45 : mauvaise / 0,45 – 0,75 : moyenne à bonne / >0,75 : excellente). La concordance intra-observateur (entre Vol\_cervical\_MAR1 et Vol\_cervical\_MAR2) a aussi été jugée excellente à 0,96.

## **3) Concordance inter- et intra-observateur sur le nombre de lésion médullaire**

La concordance inter-observateur (entre DIR\_MAR1 et DIR\_OO) sur le nombre de lésion médullaire cervicale a été jugé excellente à 0,92 (<0,45 : mauvaise / 0,45 – 0,75 : moyenne à bonne / >0,75 : excellente). La concordance intra-observateur a aussi été jugé excellente à 0,96.

Selon MAR1, 25/96 patients (26%) n'avaient aucune lésion médullaire ; et 71/96 patients (74 %) avaient des lésions, avec en moyenne 1,32 lésion  $\pm$  1 (SD); 30/96 :1 lésion (31%), 27/96 : 2 lésions (28%), 13/96 : 3 lésions (13,5%) et 1/96 : 4 lésions (1%) (Tableau 3).

NbreLésionT2_DIR_MAR1	Frequency	Percent	Cumulative frequency	Cumulative Percent
0	25	26.04	25	26.04
1	30	31.25	55	57.29
2	27	28.13	82	85.42
3	13	13.54	95	98.96
4	1	1.04	96	100.00

Tableau 3 – Fréquence et nombre de lésion médullaire

#### **4) Corrélation entre la MUCCA et le score EDSS ; et les différents sous-scores de l'EDSS**

Le handicap clinique est évalué par le score EDSS. Le volume de la moelle épinière est estimé par la MUCCA. On retrouve une corrélation significative négative modérée entre la MUCCA et l'EDSS, sans ajustement ( $p = 0,0006$  ;  $r = - 0,34$ ) et avec ajustement (sur l'âge, le poids, la taille, le sexe, la durée de la SEP, la durée du traitement par natalizumab) ( $p = 0,0027$  ;  $r = - 0,31$ ).

Une MUCCA plus faible est donc associée à un score EDSS plus élevé.

Concernant les sous-scores EDSS, on ne retrouve pas de corrélation significative entre la MUCCA et les scores pyramidal et sensitif, sans et avec ajustement (Pyramidal  $p = 0,1$  ;  $r = - 0,17$  et  $p = 0,2$  ;  $r = - 0,14$  et Sensitif  $p = 0,1$  ;  $r = - 0,17$  et  $p = 0,2$  ;  $r = - 0,12$ ).

On retrouve en revanche, une corrélation significative entre la MUCCA et les scores vésico-sphinctérien et cérébelleux, avec une relation négative faible pour le score vésico-sphinctérien, sans et avec ajustement ( $p = 0,02$  ;  $r = - 0,24$  et  $p = 0,03$  ;  $r = - 0,22$ ) et une relation négative modérée pour le score cérébelleux, sans et avec ajustement ( $p = 0,0003$  ;  $r = - 0,36$  et  $p = 0,0017$  ;  $r = - 0,32$ ). Une MUCCA plus faible est donc associée à des sous-scores EDSS vésico-sphinctérien et cérébelleux plus élevés.

#### **5) Corrélation entre la MUCCA et le nombre de lésions cervicales**

On ne retrouve pas de lien significatif entre la MUCCA et le nombre de lésions cervicales, sans et avec ajustement ( $p = 0,3$  ;  $r = 0,1$  et  $p = 0,5$  ;  $r = - 0,07$ ).

## **6) Corrélation entre la MUCCA et l'OCT (pRNFL\_global, mGCIPL)**

Les liens entre la MUCCA et les paramètres OCT ont été étudiés. On retrouve une corrélation significative ( $p = 0,0007$ ) entre la MUCCA et la pRNFL, sans ajustement, avec une baisse de l'aire cervicale de  $1 \text{ mm}^2$  qui s'associe à une baisse de l'épaisseur de la pRNFL de  $0,4623 \mu\text{m} \pm 0,1316$ .

Avec ajustement sur l'âge, le poids, la taille, le sexe, la durée de la SEP et la durée de traitement par natalizumab, il existe toujours une corrélation significative ( $p = 0,0028$ ), avec une baisse de l'aire cervicale de  $1 \text{ mm}^2$ , quand la pRNFL baisse de  $0,4260 \mu\text{m} \pm 0,1386$ .

Quand on ajuste aux mêmes paramètres que précédemment et à la longueur de la lésion du nerf optique, il n'y a plus de lien significatif ( $p = 0,0623$  ;  $r = 0,006953$ ).

Pour la mGCIPL, il existe un lien significatif sans ajustement ( $p = 0,0327$ ), avec une aire cervicale qui baisse de  $1 \text{ mm}^2$ , quand le volume de la mGCIPL diminue de  $1,9964 \mu\text{m}^3 \pm 0,0009$ .

Avec ajustement sur l'âge, le poids, la taille, le sexe, la durée de la SEP, et la durée de traitement par natalizumab, il n'existe plus de lien significatif ( $p = 0,1113$ ).

En ajustant sur les mêmes paramètres précédents et la longueur de la lésion du nerf optique, il n'y a pas non plus de lien significatif ( $p = 0,9854$ ).

## **7) Corrélation entre la MUCCA et les paramètres de volumétrie cérébrale (VolCortex, Vol2Thalamus, BrainSegNotVent, T2Load)**

La volumétrie cérébrale peut être appréciée par différents paramètres : le volume du cortex, représentant la SG (VolCortex) ; le volume des thalami (Vol2Thalamus) ; le volume cérébral total (sans le système ventriculaire), représentant la SB et la SG (BrainSegNotVent) et la charge lésionnelle cérébrale T2 (T2Load). Les liens entre la MUCCA et chacun de ses paramètres ont été analysés individuellement.

On retrouve une corrélation significative positive modérée entre la MUCCA et le volume cérébral total (BrainSegNotVent) sans ajustement ( $p = 0,0019$  ;  $r = 0,30961$ ), et encore plus importante avec ajustement sur l'âge, le poids, la taille, le sexe, la durée de la SEP, et la durée de traitement par natalizumab ( $p = 0,0002$  ;  $r = 0,37616$ ).

On retrouve aussi une corrélation significative positive modérée avec le volume des thalami (Vol2Thalamus), sans ajustement ( $p = 0,0094$  ;  $r = 0,26120$ ), et avec ( $p = 0,0043$  ;  $r = 0,29487$ ). Il existe aussi une corrélation significative positive modérée avec le volume du cortex (VolCortex) avec ajustement ( $p = 0,0340$  ;  $r = 0,22128$ ).

On ne retrouve pas de lien significatif avec la charge lésionnelle cérébrale T2 (T2Load), sans et avec ajustement ( $p = 0,95$  ;  $r = 0,00605$  et  $p = 0,70$  ;  $r = 0,03974$ ).

Corrélation entre la MUCCA et les différents paramètres	Sans ajustement	Avec ajustement
EDSS	$p = 0,0006 ; r = - 0,34$	$p = 0,0027 ; r = - 0,31$
Score pyramidal	$p = 0,1 ; r = - 0,17$	$p = 0,2 ; r = - 0,14$
Score sensitif	$p = 0,1 ; r = - 0,17$	$p = 0,2 ; r = - 0,12$
Score vésico-sphinctérien	$p = 0,02 ; r = - 0,24$	$p = 0,03 ; r = - 0,22$
Score cérébelleux	$p = 0,0003 ; r = - 0,36$	$p = 0,0017 ; r = - 0,32$
Nombre de lésions cervicales	$p = 0,3 ; r = 0,1$	$p = 0,3 ; r = 0,1$
pRNFL_global (OCT)	$p = 0,0007$	$p = 0,0028$
mGCIPL (OCT)	$p = 0,0327$	$p = 0,1113$
VolCortex	$p = 0,06 ; r = 0,18512$	$p = 0,0340 ; r = 0,22128$
Vol2Thalamus	$p = 0,0094 ; r = 0,26120$	$p = 0,0043 ; r = 0,29487$
BrainSegNotVent	$p = 0,0019 ; r = 0,30961$	$p = 0,0002 ; r = 0,37616$
T2Load	$p = 0,95 ; r = 0,00605$	$p = 0,70 ; r = 0,03974$

Tableau 4 – Résumé des corrélations entre la MUCCA et les différents paramètres ; sont surlignées en jaune les valeurs de « p » significatives.

## **IV – Discussion**

Notre étude a analysé la fiabilité d'une technique de segmentation semi-automatisée du volume de la MC (la MUCCA) dans une large cohorte de patients atteints de SEP RR, et a évalué les liens de la MUCCA avec le handicap clinique mesuré par le score EDSS et différents paramètres de l'imagerie et de l'OCT reflétant la perte neuronale et l'inflammation.

Nos résultats ont montré que notre technique de segmentation semi-automatisée du volume de la MC est précise et reproductible, avec une excellente concordance inter- et intra-observateur. Elle est réalisable sur une séquence 3D-T1 centrée sur l'encéphale, et ne nécessite donc pas de temps d'examen supplémentaire.

On retrouve des résultats similaires aux articles récents de la littérature dans lesquels le volume de la MC (MUCCA) est corrélé de façon indépendante et significative au handicap clinique évalué par le score EDSS (Rocca MA., et al., Neurology 2011 ; Lukas C., et al., Radiology 2013 ; Daams M., et al., Mult Scler 2014).

Quand la MUCCA diminue, le handicap clinique mesuré par le score EDSS augmente. De plus, on note aussi de façon indépendante, une corrélation significative entre la MUCCA et les sous-scores cérébelleux et vésico-sphinctérien de l'EDSS.

L'évaluation du nombre de lésion de la MC haute a été réalisée sur la lecture combinée des séquences 3D-DIR et 3D-FLAIR centrées sur l'encéphale, avec une excellente concordance inter- et intra-observateur, et retrouve une fréquence de lésion plus importante que celle décrite dans la littérature : 74 % de nos patients présente 1 lésion ou plus de la MC haute. En effet, la fréquence de lésion médullaire sur la moelle totale, chez les patients atteints de SEP est de 74 à 83 % (Kidd D., et al., Neurology 1993 ; Bot JC., Neurology 2004).

*Marc-Aurèle Rusu*

Une étude récente sur une large cohorte de SEP (202 patients) utilisant des séquences sagittale et axiale T2 classique, retrouvait une fréquence de lésion médullaire à 83 %, dont 59 % des lésions intéressant la moelle cervicale (Weier K., et al., *Mult Scler* 2012). Cela reste inférieur à notre étude et pourrait être expliqué par le fait que cette cohorte était plus hétérogène, avec majoritairement des SEP de forme RR 147/202/ (73%), mais aussi des CIS, des patients atteints de formes SP ou PP ; et surtout, le fait que la séquence 3D-DIR non utilisée dans cette étude a prouvé une détection de 28% de lésions cervicales supplémentaires en comparaison à la séquence T2 classique (Riederer I., et al., *AJNR* 2015). Aucune étude utilisant la séquence 3D-DIR n'a évalué la fréquence de lésion(s) cervicale(s) dans une large cohorte de patients atteints de SEP.

Quelques-uns des hypersignaux visibles sur le 3D-DIR et interprétés comme des lésions, restaient de petite taille, parfois non visibles sur le 3D-FLAIR, et on peut donc envisager, de façon minoritaire, une possible origine artéfactuelle également, en raison d'un rapport signal sur bruit supérieur et d'une moins bonne qualité image de la séquence 3D-DIR en comparaison à la séquence 2D T2 classique recommandée. Notre séquence 3D-DIR est en effet centrée sur l'encéphale.

Au total, nos résultats suggèrent que cette séquence 3D-DIR centrée sur l'encéphale serait donc utile à la détection des lésions cervicales hautes, en complément de la séquence 2D T2 centrée sur la moelle, confortés par notre expérience pratique dans le service de neuroradiologie du CHU de Lille.

Dans notre étude, aucun lien n'a été établi entre le nombre de lésion de la MC haute et son atrophie.

Les résultats sont discordants dans la littérature, soulignant le fait que nous manquons encore de données sur le sujet.

*Marc-Aurèle Rusu*

Deux études (Gilmore CP., et al., Arch Neurol 2005 ; Evangelou N., et al., Brain 2005) retrouvaient que l'atrophie médullaire était essentiellement due à une perte de volume de la SB, et que les lésions médullaires n'avaient que peu d'effet sur la perte de volume local. En effet, la dégénérescence axonale, qui pourrait être en partie causée par l'accumulation de lésions cérébrales et médullaires, et/ou par un processus de neurodégénérescence plus global, serait responsable de l'atrophie médullaire dans la SEP, plutôt que la perte de volume local causée par des lésions focales. Une étude histologique suggérait que la dégénérescence axonale n'était pas corrélée aux lésions T2 visibles sur une IRM à haute résolution (4,7 Tesla), mais semblait survenir indépendamment de la démyélinisation (Bergers E., et al., Neurology 2002).

Plus récemment, deux études semblaient confirmer ces données (Rocca MA., et al., Neurology 2011 ; Lukas C., et al., Radiology 2013), mais une autre large étude de cohorte (Daams M., et al. Mult Scler 2014) retrouvait un lien significatif entre la MUCCA et le nombre de lésions cervicales.

Nos analyses ont retrouvé également un lien faible, mais significatif entre la MUCCA et l'épaisseur rétinienne (pRNFL) en OCT, comme dans la seule autre étude récente sur le sujet (Oh J. et al., Neurology 2015), ce qui tend à prouver que ces deux paramètres reflètent le processus global de neurodégénérescence de la SEP, et qui suggère que la mesure de l'épaisseur rétinienne est un marqueur précieux supplémentaire, facile à obtenir en consultation, pour l'évaluation de la perte neuronale d'un patient atteint de SEP.

Néanmoins si le lien entre la MUCCA et l'épaisseur rétinienne (pRNFL) existe de façon significative sans et avec ajustement sur l'âge, le poids, la taille, le sexe, la durée de la SEP et la durée de traitement par natalizumab, l'ajout d'un ajustement à la longueur de la lésion du nerf optique fait disparaître ce lien.

*Marc-Aurèle Rusu*

Le lien entre l'épaisseur rétinienne et la longueur de la lésion du nerf optique est fort (Hadhoun N, et al., *Mult Scler* 2016), et vraisemblablement plus marqué que le lien entre l'épaisseur rétinienne et la trophicité médullaire.

Enfin, un lien significatif a été établi entre la MUCCA et les paramètres de volumétrie cérébrale reflétant la perte neuronale : volume cérébral total (volume de la SB et SG), volume des thalami et volume du cortex (volume de la SG) ; mais pas avec les lésions inflammatoires représentées par le volume de la charge lésionnelle T2. On retrouve des données similaires dans plusieurs études (Fillipi M., et al., *Neurology* 2000 ; Agosta F., et al., *Neurology* 2005 ; Valsasina P., et al., *Neuroimage* 2005) dont une large étude de cohorte récente (Lukas C., et al., *Radiology* 2013), qui suggère que les lésions cérébrales, notamment par dégénérescence axonale antérograde (dégénérescence Wallérienne), ne semblent pas contribuer de façon importante à l'atrophie de la ME, qui pourrait se développer de façon indépendante. Le lien significatif entre l'atrophie cérébrale et médullaire refléterait plutôt une évolution concomitante du processus global de neurodégénérescence.

## **V – Conclusion**

Notre étude a montré que notre technique de segmentation semi-automatisée du volume de la MC est un outil précis, reproductible et fiable pour mesurer la MUCCA, et a retrouvé des corrélations significatives dans une large cohorte de patients atteints de SEP RR, entre l'atrophie de la MC et le handicap clinique, mais également avec la diminution de l'épaisseur rétinienne et l'atrophie cérébrale.

On ne peut donc qu'appuyer la pertinence de ces différents paramètres en tant que biomarqueurs, qui pourraient être utilisés de façon conjointe, pour appréhender le processus de neurodégénérescence global de la SEP, à l'origine du handicap clinique.

Nous soulevons aussi l'intérêt de l'utilisation du 3D-DIR dans l'aide à la détection des lésions médullaires inflammatoires de la MC dans la SEP mais probablement aussi dans les autres pathologies neuro-inflammatoires.

## **Bibliographie :**

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

A. Compston, A. Coles Multiple Sclerosis. *The Lancet*, Volume 372, Issue 9648, 25–31 October 2008, Pages 1502-1517

A. J. Thompson, B. L. Banwell, ... J. A. Cohen. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet*, Volume 17, Issue 2, February 2018, Pages 162-173

Straus Farber R., Harel A., Lublin F. Novel Agents for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Annual Review of Medicine*. 2016;67:309-21

Rio J., Castillo J., ... Montalban X. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 2009 Jul;15(7):848-53

Sormani MP., Rio J., ... De Stefano N. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2013 Apr;19(5):605-12

Polman CH., O'Connor PW, ... Sandrock AW. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899-910.

Vargas DL., Tylor WR. Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis. *Journal of Investigative Medicine : The official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2017 Jun;65(5):883-891

Bloomgreen G., Richman S.,... Bozic C. Risk of Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *The New England Journal of Medicine*. 2012 May 17;366(20):1870-80.

Plavina T., Subramanyam M, ... Ticho B. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2014 Dec;76(6):802-12.

Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology*. 1983, 5: 580-583.

Cutter GR, Baier ML, ..., Willoughby A: Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain*. 1999, 122: 871-882.

Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, Whitham R: Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*. 1992, 42: 859-863. 10.1212/WNL.42.4.859.

Hohol MJ, Orav EJ, Weiner HL: Disease steps in multiple sclerosis: a longitudinal study comparing disease steps and EDSS to evaluate disease progression. *Mult Scler*. 1999, 5: 349-354.

*Marc-Aurèle Rusu*

Amato MP, Ponziani G: Quantification of impairment in MS: discussion of the scales in use. *Mult Scler.* 1999, 5: 216-219.

Meyer-Mooock S., Feng YS.,... Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2014 Mar 25;14:58

Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC: The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler.* 1999, 5 (4): 244-250.

E.M. Frohman, M.K. Racke, C.S. Raine Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis *N Engl J Med*, 354 (9) (2006 Mar 2), pp. 942-955

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

Filippi M., Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *Journal of Neurology.* 2005 Nov;252 Suppl 5:v16-24.

N. De Stefano, P. M. Matthews, ..., S. M. Smith, "Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability," *Neurology*, vol. 60, no. 7, pp. 1157-62, 2003.

De Stefano N., Battaglini M, Smith SM. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging.* 2007 Apr;17 Suppl 1:10S-15S.

B Alfano, A Brunetti, ..., M Salvatore. Automated segmentation and measurement of global white matter lesion volume in patients with multiple sclerosis. *J. Magn. Reson. Imaging*, 12 (2000), pp. 799-807

Tedeschi G., Lavorgna L, ... Alfano B. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005 Jul 26;65(2):280-5.

Fisher E, Rudick RA, ... Simonian NA. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology.* 2002 Nov 12;59(9):1412-20.

Minneboo A, Jasperse B, ..., Castelijns JA. Predicting short-term disability progression in early multiple sclerosis: added value of MRI parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Aug;79(8):917-23.

Lukas C, Minneboo A,..., Vrenken H. Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Dec;81(12):1351-6.

Jacobsen C., Hagemeyer J., ... Zivadinov R. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow up study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2014 Oct;85(10):1109-15

*Marc-Aurèle Rusu*

Rugilo C., Seifer G., ... Villa AM. Brain atrophy in Multiple Sclerosis. *American Journal of Psychiatry and Neuroscience*, Volume 3, Issue 3, May 2015, Pages: 40-49

Popescu V, Agosta F, ... Vrenken H. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1082-91.

JC Bot, F Barkhof. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis: conventional and nonconventional MR techniques *Neuroimaging Clin N Am*, 19 (2009), pp. 81-99

O'Riordan JI., Losseff NA,...Miller DH. Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Mar;64(3):353-7.

Sombekke MH, Wattjes MP, ... Barkhof F. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2013 Jan 1;80(1):69-75.

Rocca MA, Valsasina P, ... Filippi M. Voxel-wise mapping of cervical cord damage in multiple sclerosis patients with different clinical phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jan;84(1):35-41.

Cohen AB, Neema M, ... Bakshi R. The relationships among MRI-defined spinal cord involvement, brain involvement, and disability in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 2012 Apr;22(2):122-8.

Gass A, Rocca MA, ... Filippi M. MRI monitoring of pathological changes in the spinal cord in patients with multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*.. 2015 Apr;14(4):443-54.

Hagström IT, Schneider R,... Lukas C. 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*. 2017 Jul;264(7):1402-1412.

Kearney H, Altmann DR, ... Miller DH. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology*. 2015 Jan 27;84(4):367-73.

Lassmann H. Spinal cord pathology in multiple sclerosis. *The Lancet. Neurology*. 2015 Apr;14(4):348-9.

Daams M, Weiler F,... Barkhof F. Mean upper cervical cord area (MUCCA) measurement in long-standing multiple sclerosis: relation to brain findings and clinical disability. *Mult Scler*. 2014 Dec;20(14):1860-5.

Liu Y, Lukas C, ... Vrenken H. 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*. 2016 Apr;37(4):749-54.

Lukas C, Sombekke MH,... Vrenken H. Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology*. 2013 Nov;269(2):542-52.

*Marc-Aurèle Rusu*

Lukas C, Knol DL, Vrenken H. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr;86(4):410-8.

Simon JH, Li D, ... Wolinsky JS. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Feb;27(2):455-61.

McGowan JC. Technical issues for MRI examination of the spinal cord. *J Neurol Sci*. 2000 Jan 15;172 Suppl 1:S27-31.

Taber KH, Herrick RC, ... Hayman LA. Pitfalls and artifacts encountered in clinical MR imaging of the spine. *Radiographics*. 1998 Nov-Dec;18(6):1499-521.

Bot JC, Barkhof F, ... Castelijns JA. Comparison of a conventional cardiac-triggered dual spin-echo and a fast STIR sequence in detection of spinal cord lesions in multiple sclerosis. *Eur Radiol*. 2000;10(5):753-8.

Redpath TW, Smith FW. Technical note: use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain matter. *Br J Radiol*. 1994 Dec;67(804):1258-63.

Wattes MP, Lutterbey GG, ... Schild HH. Double inversion recovery brain imaging at 3T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Jan;28(1):54-9.

Hodel J., Outteryck O., ..., Leclerc X. Comparison of 3D double inversion recovery and 2D STIR FLAIR MR sequences for the imaging of optic neuritis: pilot study. *Eur Radiol*. 2014 Dec;24(12):3069-75.

Riederer I, Karampinos DC ... Zimmer C. Double inversion recovery sequence of the cervical spinal cord in multiple sclerosis and related inflammatory diseases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Jan;36(1):219-25.

Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):83-99.

Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005;58:383-391.

Costello F, Coupland S, ... Kardon RH. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):963-9.

Petzold A, de Boer JF, ..., Polman C. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9):921-32.

Outteryck O, Majed B, ... Zéphir H<sup>4</sup>. A comparative optical coherence tomography study in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Dec;21(14):1781-93.

*Marc-Aurèle Rusu*

Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, ... Villoslada P; Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016 May;15(6):574-84.

Saidha S, Al-Louzi O, ... Calabresi PA. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol.* 2015 Nov;78(5):801-13.

Oh J, Sotirchos ES, ... Calabresi PA. Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015 Feb 17;84(7):720-8.

Polman CH., Reingold SC, ..., Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302.

Oberwahrenbrock T., Traber GL., ..., Schippling S. Multicenter reliability of semiautomatic retinal layer segmentation using OCT. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018 Mar 13;5(3):e449

Schippling S, Balk LJ, ... Petzold A. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria. *Mult Scler.* 2015 Feb;21(2):163-70.

Hadhoum N., Hodel J., Defoort-Dhellemmes S., Duhamel A., Drumez E., Zéphir H., Pruvo JP,, Leclerc X., Vermersch P., Outteryck O. Length of optic nerve double inversion recovery hypersignal is associated with retinal axonal loss. *Mult Scler.* 2016 Apr;22(5):649-58.

Fisher JB., Jacobs DA, ..., Balcer LJ. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006 Feb;113(2):324-32.

Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*, New York, John Wiley & Sons, 1986

Rocca MA, Horsfield MA, Sala S, . A multicenter assessment of cervical cord atrophy among MS clinical phenotypes. *Neurology* 2011; 76: 2096–2102.

Kidd D, Thorpe JW, ... Miller DH. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology.* 1993 Dec;43(12):2632-7.

Bot JC, Barkhof F, ... Castelijns JA. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):226-33.

Weier K, Mazraeh J, ... Gass A. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012 Nov;18(11):1560-9.

CP Gilmore, GC DeLuca, L Bö, et al. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis caused by white matter volume loss. *Arch Neurol*, 62 (2005), pp. 1859-1862

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

*Marc-Aurèle Rusu*

Bergers E, Bot JC, ... Barkhof F. Axonal damage in the spinal cord of MS patients occurs largely independent of T2 MRI lesions. *Neurology*. 2002 Dec 10;59(11):1766-71.

Filippi M, Bozzali M, ... Comi G. A conventional and magnetization transfer MRI study of the cervical cord in patients with MS. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):207-13.

Agosta F, Benedetti B, ... Filippi M. Quantification of cervical cord pathology in primary progressive MS using diffusion tensor MRI. *Neurology*. 2005 Feb 22;64(4):631-5.

Valsasina P, Rocca MA, ... Filippi M. Mean diffusivity and fractional anisotropy histogram analysis of the cervical cord in MS patients. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):822-8.

## Annexes

### Annexe 1 : Critères de McDonald révisés en 2017

Table. The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset

	<b>Number of lesions with objective clinical evidence</b>	<b>Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis</b>
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is **multiple sclerosis**. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a **clinically isolated syndrome** but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis.

<b>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</b>	
<b>Score</b>	<b>Critères</b>
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 ambulatoire
3.5	Totalement ambulatoire, 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, canne 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

**AUTEUR : Nom :** RUSU

**Prénom :** Marc-Aurèle

**Date de Soutenance :** 1<sup>er</sup> octobre 2018 à 16h

**Titre de la Thèse :** Mesure du volume médullaire cervical au sein d'une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques rémittente et de ses liens avec le handicap clinique et la perte neuronale.

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement :** Médecine **DES + spécialité :** Radiodiagnostic et imagerie médicale

**Mots-clés :** SEP, Moelle cervicale, IRM, MUCCA, EDSS, 3D-DIR, OCT, Volumétrie

**Résumé :**

**Objectifs :** L'analyse de la moelle cervicale (MC) pourrait être un ajout important à l'évaluation du pronostic de la sclérose en plaques (SEP). L'atrophie et le nombre de lésions inflammatoires de la MC haute est quantifiable sur l'IRM cérébrale. Le but de l'étude est de développer une technique de mesure du volume de la MC : la MUCCA (Mean Upper Cervical Cord Area), d'évaluer sa reproductibilité et sa corrélation au handicap clinique mesuré par le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) dans une large cohorte de patients atteints d'une SEP rémittente récurrente (RR), et d'analyser ses liens avec les différents sous-scores EDSS, le nombre de lésions cervicales, l'épaisseur rétinienne et la volumétrie cérébrale.

**Matériel et méthodes :** Nous avons inclus des patients atteints d'une SEP RR sous natalizumab, après recueil de leurs consentements, de novembre 2016 à avril 2018, dans notre étude prospective monocentrique (CHRU Lille). Ils ont bénéficié : d'une évaluation clinique avec mesure de l'EDSS ; d'une IRM cérébrale (3T) où nous avons mesuré la MUCCA, le nombre de lésions cervicales avec la lecture combinée des séquences 3D-DIR et 3D-FLAIR, et différents paramètres de volumétrie cérébrale (charge lésionnelle T2, volume du cortex, volume des thalami, volume cérébral global) ; et d'un OCT avec mesure de l'épaisseur rétinienne.

**Résultats :** 98 patients ont été inclus. Notre technique de segmentation semi-automatisée du volume de la MC est reproductible, avec une excellente concordance inter- et intra-observateur (Kappa à 0,94 et 0,96). La concordance du nombre de lésions cervicales est également excellente, en inter- et intra-observateur (Kappa à 0,92 et 0,96). La MUCCA est corrélée de façon significative à l'EDSS ( $p = 0,0027$  ;  $r = -0,31$ ), aux sous-scores vésico-sphinctérien ( $p = 0,03$ ) et cérébelleux ( $p = 0,0017$ ), à l'épaisseur rétinienne (pRNFL) ( $p = 0,0028$ ) et aux paramètres de volumétrie cérébrale reflétant la perte neuronale : volume cérébral total ( $p = 0,0002$ ), volume des thalami ( $p = 0,0043$ ), volume du cortex ( $p = 0,0340$ ). Aucun lien n'a été établi entre la MUCCA et les paramètres reflétant l'inflammation : nombre de lésion cervicale et volume de la charge lésionnelle cérébrale T2.

**Conclusion :** La MUCCA, l'épaisseur rétinienne et les paramètres de volumétrie cérébrale semblent être des biomarqueurs pertinents pour appréhender le processus de neurodégénérescence globale de la SEP, à l'origine du handicap clinique. Nous soulevons aussi l'intérêt de l'utilisation du 3D-DIR dans l'aide à la détection des lésions de la MC.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr. Jean-Pierre PRUVO

**Asseseurs :** Pr. Xavier LECLERC, Pr. Philippe PUECH, Dr. Gregory KUCHINSKI,  
Dr. Olivier OUTTERYCK