

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

IDENTIFICATION DE BIOMARQUEURS D'IMAGERIE

(CERVEAU, MOELLE ÉPINIÈRE, RÉTINE)

CORRÉLÉS AU HANDICAP DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

PAR L'ÉTUDE TRANSVERSALE D'UNE COHORTE DE 134 PATIENTS

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2022 à 18 heures

au Pôle Formation

par **Matthieu WOZNIAK**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Madame le Professeur Hélène ZÉPHIR

Monsieur le Docteur Denis BERTELOOT

Monsieur le Docteur Cyril BRUGE

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.*

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	5
I. INTRODUCTION	7
A. Généralités et démographie.....	7
B. Etiologie.....	8
a) Facteurs environnementaux.....	8
b) Facteurs génétiques.....	10
c) Physiopathologie.....	11
C. Formes de la maladie.....	13
a) Forme récurrente-rémittente.....	13
b) Forme secondairement progressive.....	14
c) Forme primitivement progressive.....	14
d) Entités particulières.....	15
D. Critères diagnostiques.....	16
a) Critères diagnostiques pour les formes RR.....	16
b) Critères diagnostiques pour les formes PP.....	17
E. Manifestations cliniques.....	17
a) Symptômes.....	17
b) Evaluation du handicap et score EDSS.....	18
F. Principaux outils paracliniques diagnostics.....	20
a) L'IRM cérébrale et médullaire.....	20
b) L'étude des BOC du LCS.....	23
G. Pronostic et traitements.....	24
a) Pronostic.....	24
b) Traitements.....	24
H. Biomarqueurs.....	25
a) Sur l'IRM cérébrale.....	25
b) Sur l'IRM médullaire.....	26
c) La Tomographie à Cohérence Optique (OCT).....	28
I. Objet du présent travail.....	30
II. MATÉRIEL ET MÉTHODES	32
A. Population.....	32

B.	Critères d'inclusion et d'exclusion	32
C.	Matériel et protocole IRM	34
D.	Volumétrie encéphalique	35
E.	Volumétrie médullaire	35
F.	OCT	38
G.	Analyses statistiques	39
III.	RÉSULTATS	40
A.	Population	40
B.	Étude des corrélations aux scores EDSS	43
a)	Volume lésionnel et nombre de lésions	43
b)	Volumes totaux encéphaliques et médullaires	43
c)	Volumes de SG et SB encéphaliques et médullaires	43
d)	Données OCT	44
C.	Comparaison entre les groupes <i>formes</i> « <i>inflammatoires</i> » et <i>formes</i> « <i>progressives</i> »	45
D.	Analyse multivariée	46
IV.	DISCUSSION	47
V.	CONCLUSION	54
	RÉFÉRENCES	55

ABRÉVIATIONS

BOC	Bandes oligoclonales
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIS	Clinically isolated syndrome (<i>syndrome cliniquement isolé</i>)
CNN	Convolutional neural network
CRC-SEP	Centre de ressources et de compétences sur la sclérose en plaques
CYP27B1	Cytochrome P27B1
DIR	Double inversion recovery
DIS	Dissémination spatiale
DIT	Dissémination temporelle
DMT	Disease-modifying therapies
DTI	Diffusion tensor imaging
EBV	Virus d'Epstein-Barr
EDSS	Expanded disability status scale
ETDRS	Early treatment diabetic retinopathy study
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
FOV	Field of view
GCIPL	Macular ganglion cell-inner plexiform layer
GRE-ME	Multi-echo gradient recalled echo
HC	Healthy control (<i>contrôle sain</i>)
HLA-DRB1	Human leucocyte antigen-DRB1
HTML	Hypertext markup langage
ILM	Internal limiting membrane
INL	Inner nuclear layer
IQR	Interquartile range
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCS	Liquide cébrospinal
LIIFE	Lille in vivo imaging and functional exploration
MAGNIMS	Magnetic imaging in multiple sclerosis
ME	Moelle épinière
MOGAD	Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease

NEX	Number of excitations
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorder
NORB	Névrite optique retrobulbaire
OCT	Optical coherence tomography
OFSEP	Observatoire français de la sclérose en plaques
OR	Odds ratio
PAM	Polytechnique, Aix-Marseille university, Montréal neurological institute
PP	Primitivement progressive
pRNFP	Peripapillary retinal nerve fiber layer
Q1	1 ^{er} quartile
Q3	2 ^{ème} quartile
r	Coefficient de corrélation
RIS	Radiologically isolated syndrome (<i>syndrome radiologiquement isolé</i>)
RR	Rémittente-récurrente
SB	Substance blanche
SCT	Spinal cord toolbox
SD	Standard deviation
SD-OCT	Spectral domain optical coherence tomography
SEP	Sclérose en plaques
SF	Score fonctionnel
SG	Substance grise
SNC	Système nerveux central
SP	Secondairement progressive
SPAIR	Spectral adiabatic inversion recovery
TE	Temps d'écho
TFE	Turbo field echo
TI	Temps d'inversion
TR	Temps de répétition
TSE	Turbo spin echo
UCCA	Upper cervical cord area

I. INTRODUCTION

A. Généralités et démographie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique neurodégénérative auto-immune du système nerveux central (SNC). Elle se manifeste le plus souvent par la survenue d'épisodes déficitaires successifs durant lesquels le patient présente une symptomatologie neurologique d'une durée de quelques jours à quelques semaines alternant avec des périodes où le patient est stable ou indemne (dissémination temporelle). Ces événements neurologiques correspondent à des atteintes distinctes de régions déterminées du SNC (dissémination spatiale).

Chez certains patients, au bout de plusieurs années, le handicap s'aggrave progressivement sans période de rémission entre les symptômes. Plus rarement, le handicap s'aggrave de façon continue dès l'apparition des premiers signes de la maladie.

La SEP représente la première cause de handicap sévère non traumatique de l'adulte jeune¹ et est par conséquent responsable d'un impact socio-économique majeur. Elle ne grève que faiblement l'espérance de vie : d'environ 6 à 7 ans par rapport à la population générale².

Les récentes données épidémiologiques révèlent que sa prévalence (nombre de cas) est en augmentation. Plus de 2,8 millions de personnes étaient touchées dans le monde en 2020 contre 2,3 millions en 2013. Par année, son incidence est estimée à 2.1 nouveaux cas pour 100 000 personnes, soit un nouveau malade toutes les 5 minutes³. En France, ce sont environ 120 000 personnes qui en sont atteintes avec 3000 nouveaux diagnostics par an⁴.

Les femmes ont, selon les régions du globe, deux à quatre fois plus de risques de présenter la maladie³.

La répartition des personnes atteintes dans le monde suit une distribution telle que dans chaque hémisphère, la probabilité d'être touché par la maladie augmente au fur et à

mesure que l'on s'éloigne de l'équateur. Par exemple, en 2016, la prévalence variait de 133 cas pour 100 000 personnes en Europe contre 5 pour 100 000 en Afrique. En Europe, on dénombrait 303 cas pour 100 000 habitants en Allemagne contre respectivement 155 et 56 cas pour 100 000 en France et au Portugal⁵. Une étude récente de l'université de Tasmanie en Australie révèle que la maladie se déclare 10 ans plus tôt à chaque fois que l'on s'éloigne de 10 degrés de latitude par rapport à l'équateur⁶.

Les personnes de phénotype caucasien sont plus à risque de développer la maladie en comparaison aux personnes d'origine asiatique, africaine ou amérindienne. Il a également été mis en évidence qu'une personne migrant avant l'âge de 15 ans d'une zone à fort risque vers une zone à faible risque acquérait le risque de développer la maladie de ce nouvel endroit, et inversement, suggérant le rôle d'une exposition à certains facteurs environnementaux avant la puberté^{11,12}.

Les causes exactes expliquant la survenue de la maladie restent cependant complexes, encore obscures bien que très étudiées, la SEP survenant chez des patients possédant un terrain génétique prédisposant soumis à un environnement particulier.

B. Etiologie

a) Facteurs environnementaux

Des antécédents infectieux particuliers dans l'enfance ont été associés à un risque de survenue de la maladie plus élevé dans la mesure où l'on met en évidence des anticorps contre la rougeole, la rubéole et le virus herpès-zona chez plus de 80% des patients porteurs de SEP, et que leur présence semble également être prédictive de l'évolution d'un syndrome cliniquement isolé (CIS) vers la maladie¹³. Une exposition ancienne à l'Epstein-Barr virus (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, semble également être un facteur notable, les personnes négatives à l'EBV ayant 10 fois moins de risques de présenter une

SEP¹²⁰. L'EBV est le virus le plus souvent mis en cause dans la physiopathologie de la SEP. Ce virus est par ailleurs associé à diverses autres maladies auto-immunes et affections neurologiques^{120,121,122}.

Le tabagisme est également un facteur de risque, avec une relation dose-dépendante. Les femmes semblent plus sensibles à cette exposition. L'augmentation du tabagisme féminin au cours de la dernière décennie est d'ailleurs une des principales raisons avancées pour expliquer l'augmentation progressive du sex-ratio (F/M)¹⁴.

Un taux bas de vitamine D dans le sang est corrélé à la survenue et possiblement à la sévérité de la maladie. Cette vitamine, également considérée comme une hormone, est synthétisée sous l'influence des rayons ultra-violet, donc l'exposition solaire, et par conséquent en plus grande quantité chez les personnes vivant à proximité de l'équateur. Elle est également retrouvée dans certains aliments, principalement les poissons gras. En plus d'avoir un rôle majeur dans l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation osseuse, cette vitamine est impliquée dans la régulation de la différenciation lymphocytaire et la réduction de l'activité des lymphocyte T auto-réactifs^{11,15}.

L'obésité, en particulier durant l'adolescence, augmente le risque de survenue de SEP, probablement par l'état d'inflammation chronique qu'elle provoque¹⁶. Un régime pauvre en fruits et légumes et riche en graisses saturées et produits animaux semble également jouer un rôle péjoratif¹⁷.

Le microbiote intestinal pourrait également contribuer à la survenue et l'évolution de la maladie. En-effet, certains micro-organismes commensaux peuvent moduler le système immunitaire dans une direction anti- ou pro-inflammatoire^{21,22}. Des études ont constaté une plus grande abondance d'un type de bactérie (*Akkermansia muciniphila*) chez des patients porteurs de SEP lorsqu'ils sont comparés à des sujets sains (HC) du même foyer ou à leur jumeau monozygote^{23,24}.

b) Facteurs génétiques

La plus haute proportion de cas au sein d'une même famille laisse transparaître l'influence de facteurs génétiques dans le risque de présenter une SEP. Dans une paire de jumeaux monozygotes, si l'un des frères est atteint, l'autre présente 25 à 30 % de risque de développer la maladie⁷. Aussi, le risque de présenter une SEP dans la vie entière en ayant un membre de la famille au premier degré atteint est estimé à 3 %⁸.

Il a été identifié plus de 200 gènes ayant un rôle dans l'apparition de la maladie. Cependant, il n'a pas été identifié de gène unique ou d'association particulière de gènes susceptible de prévoir de manière forte l'apparition de la maladie⁸. Il est plutôt suggéré une association de gènes ayant un rôle dans la dérégulation du système immunitaire, environ un tiers des gènes impliqués dans le SEP l'étant également dans d'autres maladies auto-immunes⁸. La présence d'un allèle, le variant HLA-DRB1*15:01, a un effet modéré sur l'apparition de la maladie (Odds-ratio (OR) $\approx 3,1$), celui-ci étant toutefois retrouvé chez une grande proportion de sujets sains (13.3% de la population du Royaume-Uni). Le reste des variants d'autres gènes présente individuellement un impact très modeste (OR $<1,5$)⁹. À titre d'exemples, certains sont impliqués dans le métabolisme de la vitamine D comme le cytochrome CYP27B1, d'autres correspondent à des récepteurs d'interleukines, comme la chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2 qui se trouve également être la cible d'un traitement évalué dans la SEP (le daclizumab). Des variants ont également été identifiés sur le chromosome X, pouvant alors influencer sur l'atteinte différenciée des deux sexes. Des gènes impliqués dans le métabolisme cérébral du neurotransmetteur glutamate sont également en lien avec la sévérité de la maladie et pourraient aussi moduler, en association avec d'autres gènes impliqués dans l'immunité, la réponse thérapeutique¹⁰.

c) Physiopathologie

La SEP se caractérise par une atteinte auto-immune limitée au système nerveux central. Historiquement, on pensait la maladie cibler uniquement la substance blanche, composée majoritairement des gaines de myéline entourant les axones et permettant une optimisation de la transmission nerveuse. Les travaux récents ont cependant révélé que la démyélinisation intéresse également le cortex, les noyaux gris et la moelle épinière. Les axones eux-mêmes, bien qu'encore myélinisés, s'avèrent touchés dès les phases précoces de la maladie, traduisant des phénomènes de neurodégénérescence²⁵. Une étude histopathologique a par exemple montré que dans un millimètre cube de substance blanche, chez des sujets contrôles sains, on dénombrait moins d'un axone rompu, alors que dans le même volume chez les patients porteurs de SEP, le nombre d'axones lésés s'élevait en moyenne à environ 11 000¹⁸. Une remyélinisation par les oligodendrocytes est possible mais apparaît variable selon les patients²⁶ et dépassée au fur et à mesure de la progression de la maladie²⁰. En conséquence de ces phénomènes s'installe une gliose cicatricielle et une mort neuronale, conduisant à une atrophie progressive du SNC touchant le cerveau, la moelle épinière et la rétine. L'ensemble de ce processus neurodégénératif est à l'origine du handicap irréversible du patient. En particulier, la moelle apparaît s'atrophier 2 à 3 fois plus rapidement que le cerveau, avec une association robuste au handicap¹⁹, en particulier à l'atteinte locomotrice et aux troubles sphinctériens^{44,78}.

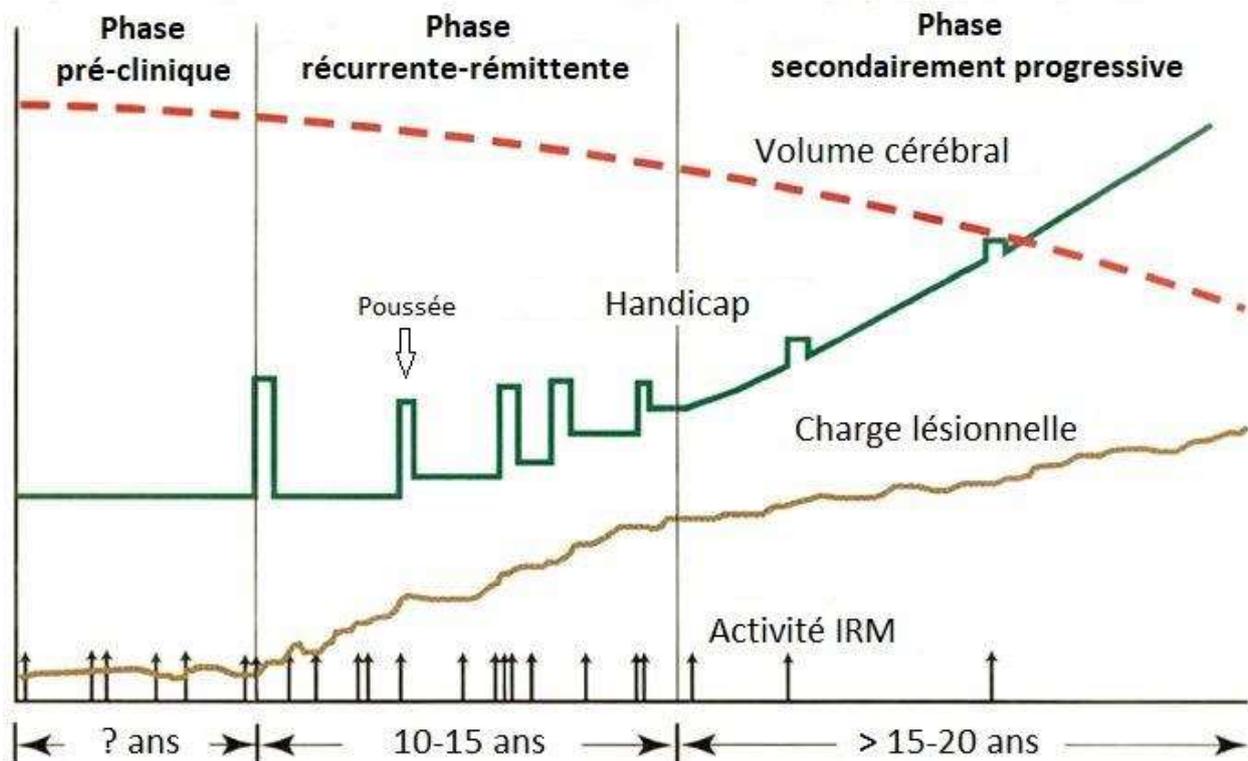
Bien que les mécanismes responsables de l'initiation de la maladie soient encore mal compris, une des étapes initiatrices semble être une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et un envahissement local par des cellules immunitaires, avec initialement une prédominance de macrophages et de lymphocytes T, puis une augmentation progressive de lymphocytes B et plasmocytes. Les macrophages alors présents, associés à ceux résidents dans le SNC (microglie), entretiennent un état

d'inflammation chronique locale et provoquent alors la formation desdites plaques caractéristiques²¹. Celles-ci se rehaussent à la phase aiguë de leur formation en raison de la fuite de gadolinium du sang vers l'espace périvasculaire à travers la BHE. Ces phénomènes inflammatoires peuvent toutefois également être retrouvés dans une moindre mesure dans la substance blanche apparaissant macroscopiquement et radiologiquement normale²⁹, contribuant ainsi progressivement à l'atrophie cérébrale globale^{30,31}. Il a par ailleurs été mis en évidence que des lymphocytes B peuvent s'accumuler dans des follicules au niveau des méninges en favorisant ainsi par contiguïté l'inflammation du cortex cérébral²⁷, et qu'ils peuvent être liés à des formes précoces ainsi qu'à l'aggravation secondairement progressive de la maladie²⁸.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, c'est la dégénérescence de la substance grise (SG) et de la substance blanche (SB) qui passe au premier plan, sur un fond d'inflammation légère à modérée, avec pour conséquence l'atrophie cérébrale, médullaire (Lucchinetti 1998)³² et de la rétine⁶¹, avec en conséquence la majoration du handicap.

L'histoire naturelle de la SEP peut se résumer selon le schéma ci-après³³.

Figure 1 : Histoire naturelle de la SEP.



Lors de la phase préclinique, des lésions s'accumulent au sein du SNC à des localisations ne provoquant pas de manifestations cliniques significatives. Ces lésions sont uniquement visibles en imagerie qui, si elle est réalisée donc de manière fortuite, révélerait des prises de contraste (plaque active) et/ou des hypersignaux sur les séquences T2 (correspondant à une plaque au stade de séquelle en l'absence de prise de contraste). Lors de la phase rémittente-récurrente, des poussées inflammatoires se traduisant par des symptômes cliniques se succèdent, avec entre celles-ci des périodes où le malade retrouve un état de base normal ou quasi-normal. Lors de la phase secondairement progressive, alors que la charge lésionnelle continue à s'accumuler sur l'imagerie, c'est peu à peu les phénomènes neurodégénératifs qui passent au premier plan, avec en conséquence accélération de l'atrophie et du handicap. Certaines formes de la maladie (primitivement progressives) s'expriment d'emblée par cette troisième phase. Adapté de Fox et al. (2001)³³.

C. Formes de la maladie

On distingue aujourd'hui classiquement 3 formes de la maladie³⁴.

a) Forme récurrente-rémittente (RR)

C'est la forme la plus fréquente de SEP lors du diagnostic initial (85 % des patients), le plus souvent diagnostiquée entre 20 et 40 ans, même s'il existe des formes chez l'enfant ou l'adulte plus âgé³⁵. Elle se caractérise par la survenue de poussées, caractérisées par l'apparition ou la majoration soudaine de symptômes neurologiques, pouvant durer de

quelques jours à plusieurs mois, entrecoupées de périodes de rémission partielle ou totale des symptômes. Les symptômes peuvent donc perdurer pendant les périodes de rémission, mais sans aggravation.

Cette forme peut également être définie comme active ou inactive, la forme active correspondant à un malade continuant à présenter des poussées ou chez qui l'on constate une aggravation des lésions sur les examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de suivi¹²³.

b) Forme secondairement progressive (SP)

Cette forme succède à la précédente qu'elle compliquait, avant les thérapeutiques récentes, dans environ 50 % des cas après 10 ans et 90 % des cas après 25 ans d'évolution. L'accumulation lésionnelle devient telle que la maladie s'aggrave sans période de rémission. A ce stade, les patients peuvent encore occasionnellement présenter des poussées et le handicap peut s'aggraver avec ou sans nouvelles poussées cliniques ou lésions à l'imagerie³⁷.

c) Forme primitivement progressive (PP)

C'est une forme particulière de la maladie qui est caractérisée par une aggravation progressive d'emblée des symptômes neurologiques, sans phase initiale de poussées et périodes de rémission. Elle concerne environ 15% des patients et débute en moyenne plus tardivement (vers 40 ans)³⁶. A noter que, dans cette forme, les hommes sont autant atteints que les femmes³⁸. Une autre particularité est que ces patients ont tendance à présenter moins de lésions inflammatoires encéphaliques que dans la forme RR, avec une atteinte prédominant sur la moelle épinière³⁸.

d) Entités particulières

A côté de ces formes typiques, on distingue deux entités correspondant à des manifestations évocatrices de SEP, mais sans que les critères soient suffisants pour en porter le diagnostic :

- Le *syndrome cliniquement isolé (CIS)* correspond au premier évènement neurologique que présente un patient. Il peut se traduire par un ou plusieurs symptômes évocateurs de la maladie (voir plus loin) survenant concomitamment. Il résulte de l'apparition d'une ou plusieurs de démyélinisation inflammatoire du SNC ne remplissant cependant pas les critères diagnostics de SEP (voir plus loin). Tous les patients présentant un CIS n'évolueront pas obligatoirement vers une SEP. Les facteurs prédisant cette évolution ne sont pas clairement élucidés. Cependant, une introduction précoce de traitements pourrait retarder l'apparition de la maladie³⁴.

- Le *syndrome radiologiquement isolé (RIS)* correspond à la découverte sur une IRM de lésions évocatrices de SEP⁴⁰ chez un patient ne présentant pas ou n'ayant jamais présenté de symptôme évocateur de maladie démyélinisante ou d'argument pour d'autres étiologies telles que vasculaires, infectieuses, toxiques, ou secondaires à la prise de drogues. L'examen clinique et anamnestique est donc crucial lors de la découverte de lésions évoquant ce syndrome radiologique afin de ne pas méconnaître le diagnostic d'une authentique SEP. Là encore, tout patient présentant un RIS n'évoluera pas nécessairement vers une SEP et l'intérêt d'un traitement à ce stade fait encore débat³⁹. Des études thérapeutiques évaluant l'intérêt du diméthyl-fumarate et du teriflunomide dans une population RIS sont en cours.

D. Critères diagnostiques

Le diagnostic de SEP repose sur des critères de dissémination temporelle (au moins deux épisodes neurologiques espacés d'au moins un mois) et de dissémination spatiale (au moins deux territoires neurologiques atteints). Ces critères peuvent être remplis par des éléments cliniques ou paracliniques (imagerie ou biologie)³⁶. Actuellement, ils autorisent le diagnostic de SEP sous certaines conditions correspondant aux critères de McDonald 2017⁴¹. Ces critères sont définis séparément pour les formes RR et les formes PP.

a) Critères diagnostiques pour les formes RR

Tableau 1 : Critères diagnostiques McDonald 2017 dans le cadre d'une sclérose en plaques avec début à type de poussées.

PRÉSENTATION CLINIQUE	DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES NÉCESSAIRES POUR LE DIAGNOSTIC DE SEP
≥2 poussées cliniques <u>et</u> preuve clinique objective de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées cliniques <u>et</u> preuve clinique objective d'une seule lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
1 poussée clinique <u>et</u> preuve clinique objective de ≥2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM ou BOC spécifiques dans le LCS
1 poussée clinique <u>et</u> preuve clinique objective d'1 lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM ou BOC spécifiques dans le LCS

DIT : dissémination spatiale ; DIS : dissémination temporelle ; BOC : bandes oligoclonales ; LCS : liquide cébrospinal. Adapté de Vukusic (2017)⁴².

b) Critères diagnostiques pour les formes PP

Tableau 2 : Critères diagnostiques McDonald 2017 dans le cadre d'une sclérose en plaques progressive d'emblée.

≥1 an de progression du handicap sans poussée clinique	+ 2 parmi :	≥1 lésion en hypersignal T2 dans ≥1 localisation cérébrale caractéristique*
		≥2 lésions en hypersignal T2 dans la moelle épinière
		présence de BOC dans le LCS

* : périventriculaire, corticale/juxtacorticale, infratentorielle. Adapté de Vukusic (2017)⁴².

Des précisions sur l'utilisation de l'IRM dans l'évaluation d'une DIT et d'une DIS et des BOC dans la DIT seront apportées dans la partie « *D. Outils paracliniques* ».

E. Manifestations cliniques

a) Symptômes

La poussée inaugurale se manifeste le plus souvent sous deux formes³⁶ :

- Une myélite partielle, correspondant une atteinte inflammatoire de la moelle épinière, se traduisant par des troubles sensitifs des membres (fourmillements, perte de sensibilité, etc.) et parfois des troubles moteurs ou sphinctériens. Une atteinte évocatrice est le signe de Lhermitte qui correspond à une sensation de décharge électrique brève dans la colonne vertébrale et parfois les membres à la flexion antérieure de la tête. Il traduit une atteinte démyélinisante des cordons postérieurs médullaires cervicaux.

- Une névrite optique rétrobulbaire (NORB), révélant la maladie dans environ 25% des cas. Elle correspond à une baisse de l'acuité visuelle associée

fréquemment à des douleurs rétro-orbitaires se majorant lors des mouvements oculaires. Une dyschromatopsie rouge-vert et un scotome peuvent être associés. La NORB correspond à une atteinte démyélinisante du nerf optique avec fond d'œil révélant occasionnellement un œdème papillaire. La plupart du temps, la récupération est complète en 6 mois. Cette atteinte n'est pas spécifique à la SEP. Elle peut être retrouvée dans les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), dans le spectre clinique associé aux anticorps anti-MOG (MOGAD), dans des pathologies inflammatoires systémiques ou encore être d'origine idiopathique.

Parfois, l'atteinte inaugurale traduit une lésion du tronc cérébral (vertige, diplopie), du cervelet (ataxie), d'un hémisphère cérébral (symptômes sensitifs ou moteurs unilatéraux) ou se manifeste par un syndrome multifocal.

Concernant la forme PP, c'est principalement une paraparésie progressive qui marque le début de la maladie, traduisant en partie une atteinte prédominant sur la moelle, plutôt que des poussées à type de symptômes visuels ou sensitifs^{43,44}.

Plus tardivement, alors que le forme RR peut laisser place à la forme SP, s'installent alors souvent des troubles vésico-sphinctériens, de la déglutition, des troubles cognitifs, un syndrome dépressif, etc. Ces symptômes peuvent à leur tour être responsables entre autres d'une désadaptation sociale et de complications de décubitus.

b) Evaluation du handicap et score EDSS

Il est essentiel de mesurer le handicap d'un patient atteint afin de pouvoir l'évaluer de manière globale et de juger le plus objectivement possible l'efficacité des différentes thérapeutiques. L'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) est une échelle spécifique dans l'évaluation du patient porteur de SEP, largement utilisée internationalement par les cliniciens lors de leur pratique quotidienne ainsi que dans le domaine de la recherche

clinique. Elle a été mise au point par le neurologue John Kurtzke en 1983⁴⁵. L'échelle s'étend de 0 à 10 avec incréments de 0.5, le handicap s'aggravant avec l'augmentation du score, 0 correspondant à un patient présentant un examen neurologique normal, et 10 correspondant au décès. Les scores allant de 1.0 à 5.5 se rapportent à un patient capable de marcher sans aide. A partir de 5.0 apparaissent des troubles significatifs de la marche.

Huit scores fonctionnels (SF) sont définis et évalués par le score EDSS, ils traduisent des réseaux de neurones du SNC impliqués dans différentes tâches :

- *pyramidal* : faiblesse musculaire et difficultés à bouger les membres ;
- *cérébelleux* : ataxie, troubles de l'équilibre et de la coordination, tremblements ;
- *tronc cérébral* : troubles du langage, de déglutition, nystagmus ;
- *sensitif* : engourdissement et perte des sensations ;
- *troubles vésico-sphinctériens* ;
- *fonction visuelle* ;
- *fonctions cérébrales* : troubles de la mémoire et autres fonctions supérieures ;
- *autre*.

À chaque SF est attribué un score allant de 0 (pas de handicap) à 5 ou 6 (handicap sévère). Tous les patients n'évolueront pas vers les états les plus sévères. Dans les cohortes étudiant l'histoire naturelle de la maladie, il a été estimé qu'environ 50% des patients ont un score EDSS inférieur ou égal à 5 et que près de 90% ont un score inférieur ou égal à 7⁴⁶.

Cette échelle présente toutefois certaines limitations⁴⁷, notamment :

- le score peut varier de par son caractère complexe et son évaluation subjective par le neurologue ;
- sa non linéarité dans le handicap lorsque l'on passe d'un score au suivant ;
- la trop grande importance accordée à la marche, plaçant au second plan le haut du corps dans les actes de la vie quotidienne du patient ;

- la non-évaluation de certains paramètres comme l'humeur, l'énergie ressentie ou la qualité de vie.

Malgré ces défauts, en raison de sa large utilisation et son caractère quantitatif commode aux travaux de recherche, ce score a été utilisé pour l'évaluation des patients dans le présent travail.

F. Principaux outils paracliniques diagnostics

a) L'IRM cérébrale et médullaire

C'est la technique d'imagerie la plus sensible pour détecter les lésions de SEP, supérieure à 97% pour une évaluation de l'encéphale et de la moelle (papadopoulos 1995)^{48,49}. Elle permet également d'éliminer les diagnostics différentiels. Etant donné que dans certains cas des critères cliniques peuvent suffire pour faire le diagnostic, elle n'est théoriquement pas nécessaire pour le poser. L'IRM est cependant réalisée pour le bilan lésionnel initial et le suivi.

Il existe des protocoles d'examen standardisés faisant consensus au sein de la communauté scientifique (par exemple le protocole OFSEP)⁵⁰. Les deux séquences les plus importantes sont le T2-FLAIR, qui permet la détection des lésions, et le T1 après injection intraveineuse de produit de contraste (gadolinium) qui permet de déterminer si une lésion est active en cas de rehaussement. Les caractéristiques principales des lésions évocatrices de SEP sont citées dans le *Tableau 3* et certaines sont illustrées dans les *Figures 2* et *3*.

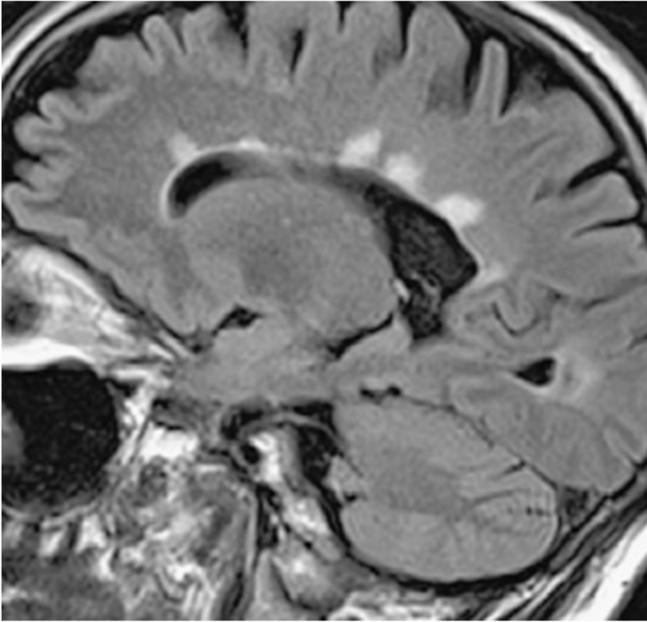
Tableau 3 : Principales caractéristiques en IRM des lésions évocatrices de SEP⁵¹.

- Lésions ovoïdes à grand diamètre transversal ou sagittal de plus de 3 mm.
- Lésions au contact du ventricule latéral au niveau de l'angle latéral, du toit du ventricule ou en dehors des cornes temporales.
- Lésions focales médianes et parasagittales du corps calleux.
- Aspect crénelé en T1 et hyperintense en FLAIR de la face inférieure du corps calleux.
- Lésions du pédoncule cérébelleux moyen.
- Lésions du tronc cérébral.
- Lésions sous-corticales des fibres arquées.
- Images « en cocarde » en T2.
- Lésions focales de la moelle épinière prédominantes en cervical au niveau des cordons latéraux et/ou postérieurs.

Comme nous l'avons vu précédemment, la preuve d'une DIS et la DIT peut être apportée par l'IRM (*figure 2*) :

- DIS : ≥ 1 lésion(s) dans ≥ 2 localisations caractéristiques (substance blanche périventriculaire, corticale/juxtacorticale, infratentorielle, moelle épinière. Les lésions du nerf optique ne sont pas prises en compte⁴⁰ ;
- DIT : présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium, ou apparition d'une nouvelle lésion hyperintense en T2 ou d'une lésion réhaussée par le gadolinium lors du suivi⁴¹.

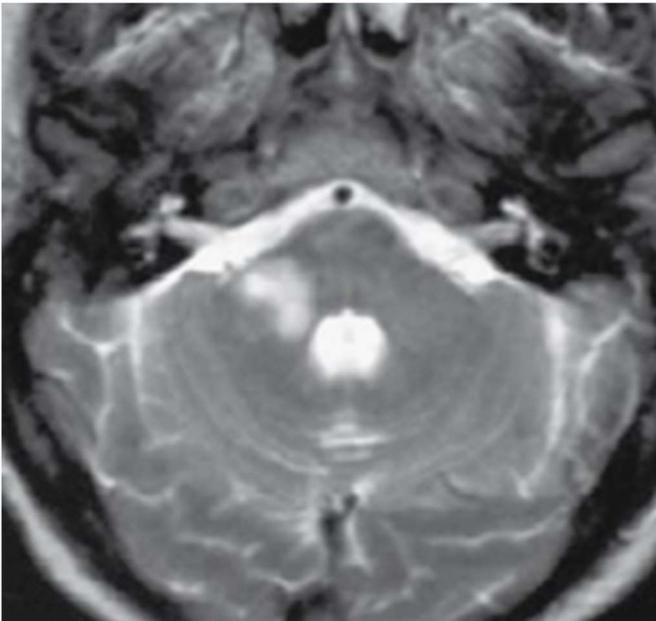
Figure 2 : Exemples de lésions en localisations caractéristiques de SEP^{42,51}.



a.



b.



c.



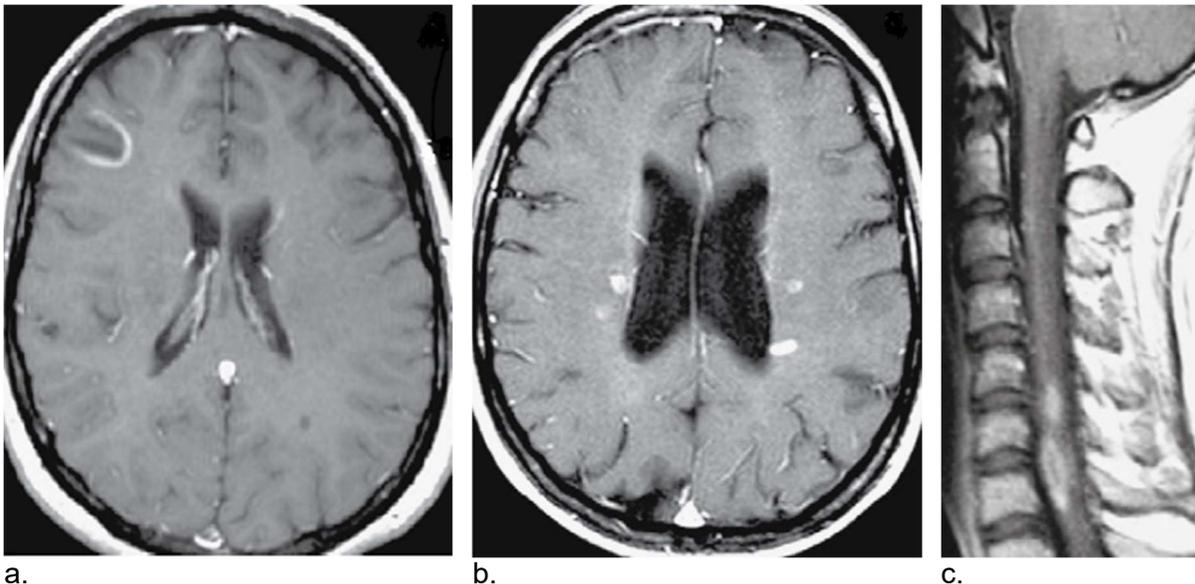
d.

e.

a. multiples lésions périventriculaires en « crêtes de coq » (séquence T2-FLAIR sagittale) ; b. lésions corticales/juxtacorticales (séquence T2-FLAIR axiale) ; c. lésion du pédoncule cérébelleux moyen droit (séquence T2 axiale) ; d. lésion unique de la moelle cervicale à hauteur de C6-C7 (séquence T2 sagittale) ; e. atteinte bifocale de la moelle cervicale, à hauteur de C5-C6 et C6-C7 (séquence T2 sagittale).

La réalisation d'une IRM médullaire n'est pas indispensable au diagnostic. Elle est réalisée en cas de signes cliniques évocateurs ou pour conforter le diagnostic de SEP dans les cas douteux. Disposer d'une IRM médullaire de référence en début de maladie apparaît néanmoins très utile au suivi des patients. En 2015, le groupe MAGNIMS ne recommandait pas de suivi IRM médullaire de routine chez les patients présentant une SEP¹²⁸. Les lésions symptomatiques et asymptomatiques peuvent être utilisées indifféremment⁴¹.

Figure 3 : Exemples de lésions évocatrices de SEP se rehaussant après injection de gadolinium⁵¹.



a. lésion corticale/juxtacorticale frontale droite en « coup d'ongle » ou anneau incomplet (séquence T1 axiale après injection de gadolinium) ; b. multiples lésions nodulaires bilatérales de la substance blanche périventriculaire (séquence T1 axiale après injection de gadolinium) ; c. atteinte bifocale de la moelle cervicale. Même patient que la Figure 2c. (séquence T1 sagittale après injection). Ces lésions rehaussées sont considérées comme actives.

b) L'étude des BOC du LCS

La présence de BOC dans le LCS recueilli lors d'une ponction lombaire indique que des anticorps relatifs à des phénomènes inflammatoires chroniques ont été produits dans le SNC. Elles sont retrouvées dans plus de 90% des patients porteurs de SEP. Leur absence doit par conséquent amener à une grande prudence quant à l'établissement de ce

diagnostic. Elles ne sont pas spécifiques à la SEP mais peuvent être utiles pour prouver une DIT lorsque la maladie est suspectée en raison des autres critères cliniques ou paracliniques^{36,52}. Selon les critères McDonald 2017, chez un patient ayant présenté une CIS et dont l'IRM ou la clinique permettent d'affirmer une DIS, la présence de BOC permet de prouver une DIT et d'établir le diagnostic de SEP⁴¹.

G. Pronostic et traitements

a) Pronostic

Des facteurs ont été identifiés comme semblant associés à un meilleur pronostic : un âge de début jeune, une forme RR et un délai long entre les deux premières poussées. D'autres facteurs semblent associés à un pronostic plus péjoratif : les formes PP, un âge de début supérieur à 40 ans, une atteinte motrice initiale et une charge lésionnelle importante en début de maladie³⁶.

b) Traitements

Les corticoïdes sont utilisés dans le traitement de la poussée. Ils permettent d'en accélérer la récupération. Ils ne sont pas utilisés de manière systématique si les symptômes sont bien tolérés par le patient.

Les traitements de fonds ont pour but de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap. On distingue :

- *les traitements de première ligne*, utilisés chez des patients encore naïfs de tout traitement ou présentant une forme peu sévère mais active. Ils diminuent la fréquence des poussées de 30 à 50%. Ils sont principalement représentés par des médicaments dits « immunomodulateurs » qui régulent l'activité du système immunitaire en limitant l'inflammation et son action principalement délétère sur les gaines de myéline. Leurs effets secondaires sont généralement peu sévères.

- *les traitements de seconde ligne*, utilisés en cas de maladie très active (deux poussées sévères espacées de moins d'un an) ou d'échec des autres traitements. Ils permettent de diminuer la fréquence des poussées de 50 à 70%. Ils sont principalement représentés par des médicaments immunosuppresseurs, présentant des effets secondaires potentiellement plus graves ou un coût d'utilisation plus important^{36,53}.

D'autres traitements d'utilisation non spécifique à la SEP interviennent également, agissant sur la douleur, les tremblements et mouvements anormaux, la raideur musculaire, les troubles vésico-sphinctériens, etc. Une rééducation fonctionnelle et un soutien psychologique sont également souvent nécessaires⁵³.

H. Biomarqueurs

a) Sur l'IRM cérébrale

De multiples études ont montré que le volume cérébral est corrélé au handicap du patient mesuré par le score EDSS dans toutes les formes de SEP⁶³. C'est l'atrophie de la substance grise qui joue un rôle majeur dans cette association en comparaison à la substance blanche⁶⁴. Au sein de cette substance grise, certaines zones du cerveau, en particulier la substance grise profonde (principalement le thalamus)⁶⁵ ont une influence prépondérante sur le handicap du patient. Il a été montré que la charge lésionnelle cérébrale dans son ensemble est corrélée au handicap clinique, mais dans une moindre mesure que l'atrophie, cette dernière traduisant les phénomènes neurodégénératifs indépendants des poussées inflammatoires⁶⁶. Une étude a montré que la vitesse du déclin du volume cérébral chez les formes RR était associée au score EDSS à 10 ans⁶⁷.

La trophicité cérébrale et en particulier celle de la substance grise permettrait de discerner les patients présentant des formes progressives (SP et PP) de ceux présentant des

formes RR, des CIS ou des HC. Elle pourrait également, au sein des patients CIS ou RR ne présentant pas de forme progressive (SP) déclarée, prévoir leur évolution vers cette forme de plus mauvais pronostic. Aussi, les mesures de trophicité de la substance grise seraient susceptibles d'évaluer le risque pour les patients CIS d'évoluer vers une forme RR⁶⁸.

Les biomarqueurs cérébraux présentent donc un intérêt diagnostique et pronostic. Ils sont également importants dans le suivi thérapeutique, les patients non traités présentant une atrophie accélérée⁶⁹. Une atrophie moindre est également corrélée à une meilleure possibilité d'amélioration du handicap⁷⁰.

Cependant, l'étude des biomarqueurs cérébraux et en particulier la trophicité présente certaines limites. Premièrement, de nombreux facteurs confondants peuvent influencer comme l'âge, le mode de vie et les comorbidités. Il est également relevé une pseudo-atrophie consécutive à la prise de certains traitements de la SEP, en particulier les DMT⁷¹. Par ailleurs, aux stades précoces de la maladie, le volume cérébral ne semble pas varier de manière significative lorsque l'on compare les sujets sains, les patients CIS et les formes RR de diagnostic récent⁷². D'autres biomarqueurs d'imagerie sont donc nécessaires.

b) Sur l'IRM médullaire

Comme la trophicité cérébrale, la trophicité médullaire apparaît corrélée au handicap du patient, et ce d'une part en association à l'atrophie cérébrale⁷³, et d'autre part de façon indépendante^{74,75}. De plus, l'atrophie médullaire est plus fortement associée au handicap mesuré par le score EDSS que l'atrophie cérébrale^{76,77}.

Là encore, à l'instar de l'encéphale, l'atrophie de la substance grise serait davantage corrélée au handicap, celle-ci pouvant même être retrouvée en l'absence d'anomalie volumétrique de la substance blanche⁷⁸.

Chez les patients présentant une forme RR, la présence précoce d'une atrophie médullaire est associée à un pronostic clinique plus sombre^{79,80}. Cette atrophie est plus

importante et plus rapide chez les patients ayant une forme progressive (SP ou PP) en comparaison à ceux ayant une forme RR⁸¹. Elle survient en partie de manière indépendante à la présence de lésions démyélinisantes cervicales focales observables, témoignant de phénomènes de neurodégénérescence^{73,82}. En outre, chez les patients RIS, il a été montré que la charge lésionnelle aux étages cervical et thoracique est liée de manière indépendante à l'apparition future de symptômes⁸³.

L'aire de la moelle épinière au niveau cervical (UCCA) est significativement plus faible chez les patients RR et CIS en comparaison aux HC. Elle est corrélée au score EDSS et à la durée de la maladie pour des formes non débutantes⁸⁴, cette corrélation n'étant pas retrouvée chez les patients CIS ou présentant une SEP de découverte récente⁸⁵. Une accélération de l'atrophie chez les patients RR est aussi corrélée à la survenue d'une forme SP quatre ans avant sa conversion clinique. Cela suggère que le diagnostic de forme SP témoignerait en fait de l'expression tardive de phénomènes silencieux ayant lieu dès le début de la maladie, plutôt que d'être une phase distincte de celle-ci⁸⁶.

Les formes progressives sont responsables d'une atteinte plus diffuse et multifocale de la moelle épinière en comparaison aux formes RR⁸⁰. Cette prise en compte de plusieurs segments médullaires et notamment la région thoracique (la plupart des études restant limitées à la moelle cervicale) permet d'améliorer la distinction entre les formes RR et progressives. C'est cependant la trophicité médullaire cervicale (notamment à l'étage C4-C5) qui prédomine dans la corrélation au handicap du patient⁸⁷. Une atteinte de la moelle thoracique est quant à elle corrélée à la fonction des membres inférieurs⁷⁸ et donc à la locomotion. L'atrophie de SG peut être retrouvée en l'absence d'atrophie de la SB⁸⁹.

Bien que l'étude de la moelle reflète davantage le handicap clinique du patient en comparaison à l'étude de l'encéphale, l'association des deux permet de prédire plus fortement une progression de la maladie^{89,90}. C'est pourquoi des modèles prenant en

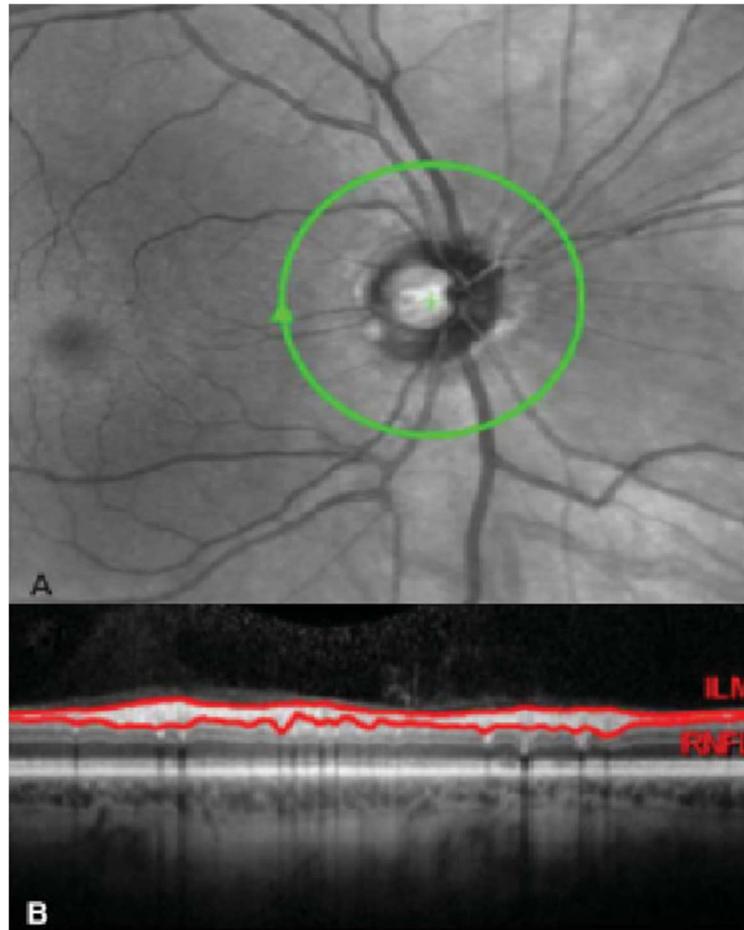
compte ces deux paramètres peuvent permettre une meilleure évaluation diagnostique et pronostique du patient.

c) La Tomographie à Cohérence Optique (OCT)

L'OCT est une technique récente d'imagerie qui permet de reconstruire une coupe en deux dimensions de tissus biologiques en haute résolution (1 à 15 micromètres) sur une épaisseur de 2 à 3 mm, donc particulièrement adaptée à l'étude de la rétine. Elle est basée sur la détermination du délai et de l'amplitude d'un faisceau lumineux projeté puis rétrodiffusé par un tissu biologique (à l'image de l'écho ultrasonore en échographie). Étant donnée la célérité lumineuse, une mesure directe du retard du faisceau lumineux n'est pas techniquement réalisable car de l'ordre de la femtoseconde (10^{-15} s). Pour pallier ce problème, on utilise deux faisceaux lumineux : l'un dit de référence, l'autre dirigé vers le tissu étudié. Ils sont ensuite combinés afin d'obtenir des interférences et déterminer par le calcul le délai et l'amplitude du faisceau rétrodiffusé, puis reconstruire les images⁵⁴.

La rétine présente la caractéristique remarquable d'être la seule zone anatomique du corps humain où les axones peuvent être visualisés directement in-vivo. Ces axones sont issus des cellules ganglionnaires rétiniennes, et convergent superficiellement vers la papille optique en formant la couche des fibres nerveuses de la rétine (dénommée en zone péripapillaire par l'acronyme pRNFL pour *Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer*), en y formant alors le nerf optique où ces fibres deviennent myélinisées (*Figure 4*).

Figure 4 : Zone prise en compte pour la mesure de la pRNFL dans l'OCT.



A. sur l'image du fond d'oeil du patient, un cercle est tracé autour de la tête du nerf optique au sein duquel des mesures d'intérêt seront réalisées (la pRNFL est mesurée à la périphérie interne de ce cercle) ; B. image d'OCT représentant la membrane limitante interne (ILM) sous laquelle se trouve la RNFL permettant l'estimation de la perte axonale. D'après Graves (2019)⁶².

Dans la SEP, un amincissement de la pRNFL peut être lié à deux phénomènes : la NORB clinique et la perte axonale infraclinique associée aux lésions silencieuses du nerf optique et des radiations optiques (dégénérescence rétrograde trans-synaptique).

Dans la NORB, l'inflammation du nerf optique est responsable à la phase aiguë d'un épaissement de la pRNFL, pour ensuite laisser place à une perte axonale séquellaire et un amincissement de cette couche qui se stabilise à 6 mois⁵⁵.

Cependant, même en l'absence d'antécédent de NORB, un amincissement pourrait être détectable dans une moindre mesure dès les stades précoces de la maladie en l'absence de symptômes visuels, ceux-ci n'apparaissant qu'après un seuil de perte axonale⁵⁵. Ce phénomène est décrit dès les stades précoces de la maladie, aussi bien chez

des patients ayant une forme RR de découverte récente que chez ceux ayant présenté un CIS, traduisant des phénomènes précoces de neurodégénérescence dans la maladie^{56,57}. De plus, la pRNFL apparaît plus faible chez les patients présentant une forme progressive de SEP en comparaison aux formes RR, renforçant le fait que la neurodégénérescence y est un mécanisme physiopathologique majeur⁵⁸. Des études ont également révélé que cette mesure est associée à certains biomarqueurs IRM (volume cérébral total, volume de substance grise et blanche cérébrale, aire transverse de la moelle cervicale)^{59,60} et au handicap clinique⁶¹, et ce parfois de manière plus forte en comparaison aux biomarqueurs IRM⁵⁹. D'autres mesures réalisées cette fois-ci au niveau maculaire (le volume du complexe ganglionnaire maculaire (GCIPL) et le volume de la couche nucléaire interne (INL)) seraient également associées à la trophicité cérébrale⁶⁰. Les mesures rétinienues réalisées par l'OCT semblent donc être un biomarqueur d'intérêt majeur reflétant le handicap chez les patients porteurs de SEP.

I. Objet du présent travail

La réalisation en routine d'IRM cérébrales et médullaires ainsi que la pratique courante de l'OCT chez les patients porteurs de SEP donne accès à un grand nombre de données et donc à un grand nombre de biomarqueurs potentiels dont l'exploitation est un défi du fait de sa quantité et de sa diversité. Ces derniers temps cependant, le développement d'outils informatiques d'intelligence artificielle donne la possibilité d'exploiter ces données de manière automatisée, rapide et reproductible afin de détecter des paramètres ou associations de paramètres spécifiques appelés biomarqueurs, permettant d'améliorer les possibilités diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques par une analyse holistique des données recueillies pour chaque patient.

Une partie des patients suivis dans le centre de ressources et de compétences sur la sclérose en plaques (CRC-SEP) de Lille bénéficie d'un suivi en imagerie au sein de notre

département de Neuroradiologie. Une optimisation du suivi de nos patients par le développement de suivi de biomarqueurs d'imagerie a été initiée afin d'être capable à l'avenir de mieux prédire le risque de progression du handicap et d'améliorer la prise en charge de nos patients.

Dans un premier temps, notre projet est de rechercher ou confirmer des biomarqueurs d'imagerie qui seraient associés au handicap global de nos patients. Nous disposons pour cela d'examens d'imagerie encéphalique, médullaire et rétinienne ainsi que d'outils de segmentation automatique. Dans un second temps, par un suivi longitudinal, nous projetons de participer au développement et à la validation de biomarqueurs précis et prédictifs applicables en routine dans notre centre et plus largement dans tous les centres d'imagerie qui prennent en charge des patients atteints de SEP.

Ce travail de thèse a ainsi pour objectif principal d'étudier de façon transversale le lien entre le handicap du patient évalué par le score EDSS et différentes variables volumétriques issues de leurs suivis IRM et OCT au sein des différentes entités et formes évolutives de la maladie (RIS, CIS, formes RR, SP ou PP). Secondairement, nous avons essayé de déterminer quels paramètres d'imagerie pourraient permettre de différencier les formes dites « inflammatoires », susceptibles d'évoluer principalement par poussées (RIS, CIS et RR), des formes « progressives » (SP et PP).

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Population

Une cohorte de 134 patients suivis au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (CHRUL) a été étudiée. Les IRM cérébrales et médullaires utilisées pour ce travail concernent tous les patients ayant bénéficié du même protocole d'imagerie encéphalique et médullaire de suivi (détaillé plus loin) entre le 16.04.2020 et le 20.12.2021. Le recueil des OCT s'est étendu du 01.10.19 au 28.03.22. La plupart des patients ont bénéficié de ces deux examens le même jour. Pour de rares d'entre eux (n= 9), le délai était cependant supérieur à un an (644 jours au maximum). Le score EDSS pris en compte pour chaque patient est celui déterminé par le neurologue et relevé dans le courrier d'une consultation (présent dans le dossier-informatique du patient) ayant eu lieu à un intervalle d'environ 3 mois par rapport à l'IRM. Le début de la maladie était déterminé en parcourant les différents courriers de consultation et en relevant le premier symptôme évocateur de SEP lors de la description de l'histoire de la maladie.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

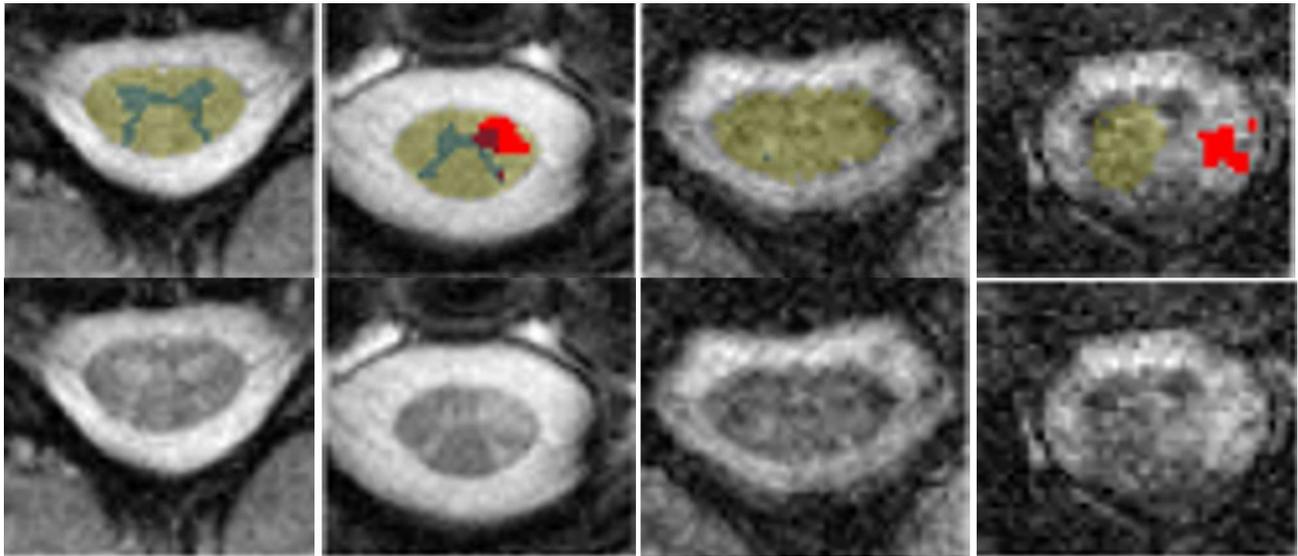
Les critères d'inclusions sont :

- SEP diagnostiquée et de forme (RR, SP ou RR) précisée de manière non équivoque dans les courriers de consultation, ou forme particulière évocatrice (CIS ou RIS) ;
- Âge supérieur à 18 ans ;
- Homme ou femme ;
- Non-opposition du patient à l'utilisation de ses données médicales à des fins de recherche.

Les critères d'exclusion sont :

- Autre maladie identifiée (NMOSD, maladie de Gougerot, myélite aspécifique, étiologie probablement fonctionnelle) ;
- Opposition du patient à l'utilisation de ses données médicales à des fins de recherche ;
- Score EDSS indéterminé ;
- Une séquence de mauvaise qualité ne permettant des mesures fiables. Pour les séquences GRE-ME, il s'agit d'une segmentation médullaire automatique non satisfaisante après examen visuel en raison d'une séquence trop artéfactée (*Figure 5*). Cela a été le cas pour 19 à 30 patients selon le paramètre d'imagerie étudié. Les autres données de segmentation sur cette séquence et les autres séquences (T2-SPAIR haut et bas, 3D-T1 encéphalique) étaient tout-de-même conservées pour ces patients. De rares patients (n=6) présentaient également des séquences T2-SPAIR trop artéfactées pour être interprétables, seules leurs données concernant la moelle totale n'étaient alors pas utilisées. Il en est de même pour l'encéphale sur séquences 3D-T1-TFE, où les mesures respectives étaient exclues (n=12).

Figure 5 : Exemples de segmentation automatique réalisée par le logiciel SCT sur nos images issues de séquences GRE-ME axiales médullaires cervicales.



Les quatre images de la ligne du haut correspondent aux données de segmentation automatique et les quatre images de la ligne du bas à la coupe IRM native correspondante.

Les deux images de la colonne la plus à gauche correspondent à une segmentation satisfaisante de moelle indemne, avec la substance grise au centre segmentée en vert foncé et la substance blanche en position plus périphérique segmentée en vert clair.

Les deux images de la colonne au centre-gauche correspondent à une segmentation satisfaisante de moelle présentant une lésion antérieure gauche segmentée en rouge intéressant la substance blanche et la corne antérieure gauche.

Les deux images de la colonne au centre-droit correspondent à une segmentation partiellement satisfaisante où ni la substance grise, ni une éventuelle lésion ne sont détectées car non individualisables sur l'image native de mauvaise qualité. Dans ce cas, on conservait la segmentation en vert clair alors considérée comme l'aire totale de la moelle cervicale.

Les deux images de la colonne la plus à droite correspondent à une segmentation non satisfaisante, les surfaces délimitées en vert clair et en rouge ayant des positions aberrantes. Les données de cette séquence étaient alors exclues.

C. Matériel et protocole IRM

Les IRM ont été réalisées sur la machine 3 teslas *Philips*® *Achieva* (Best, Pays-Bas) du service de Neuroradiologie dédiée à la recherche faisant partie de la plateforme d'imagerie du vivant du CHU de Lille.

Le protocole standard réalisé chez tous les patients est composé des séquences suivantes :

- Pour l'encéphale : 3D-T1-TFE (TR/TE=9.9/4.6ms, acquisition sagittale, taille de voxel 1.0×1.0×1.0mm, FOV 256×256×160, nombre de coupes 160, sense 2), 3D-DIR (TR/TE=5500/252ms, TI-Dual 625/2600, taille de voxel 1.2×1.2×1.3mm, NEX 2,

- suppression de la graisse SPIR, FOV 250×250×195mm, nombre de coupes 150, sense 2), 3D-FLAIR (TR/TE=8000/334ms, TI=2500ms, acquisition sagittale, taille de voxel 1.12×1.12×1.12mm, FOV 250×250×180, nombre de coupes 160, sense 3), DTI (32 directions, single shot, 2 b-factors, b-max=1000s/mm², TR/TE=12000/56ms, acquisition axiale, taille de voxel 2.0×2.0×2.0mm, FOV 250×250×132mm, nombre de coupes 66, sense 2) et un B0 avec une polarité de codage de phase inversée) ;
- Pour la moelle cervicale : GRE-ME (TR/TE=600ms/7.2ms, acquisition axiale, taille de voxel 0.5x0.5x5mm, FOV 224x224x75mm, nombre de coupes 15, sense 2) ;
 - Pour la moelle cervicale et thoracique : T2-SPAIR cervicale et T2-SPAIR thoracique (TR/TE=minimum 3000ms, maximum 4000ms/7.2ms, acquisition sagittale, taille de voxel 0.8x1.04x3mm, suppression de la graisse SPAIR, FOV 150x250x39mm, nombre de coupes 12, TSE multishot).

D. Volumétrie encéphalique

Elle a été réalisée en utilisant le logiciel *Pixyl*® (incluant *Pyxil.Neuro.MS* et *Pixyl.Neuro.BV*). Il permet de façon automatique d'effectuer des mesures volumétriques cérébrales en cm³ (volume encéphalique total, volume du cervelet, volumes de SG totale, SG corticale, SG profonde, volume de SB sur les séquences 3D-T1-TFE ; volume lésionnel sur les séquences T2-FLAIR). Chaque donnée de volumétrie encéphalique était normalisée au volume de la boîte crânienne. Ce logiciel est largement répandu en pratique clinique en France et dans la littérature scientifique⁹¹.

E. Volumétrie médullaire

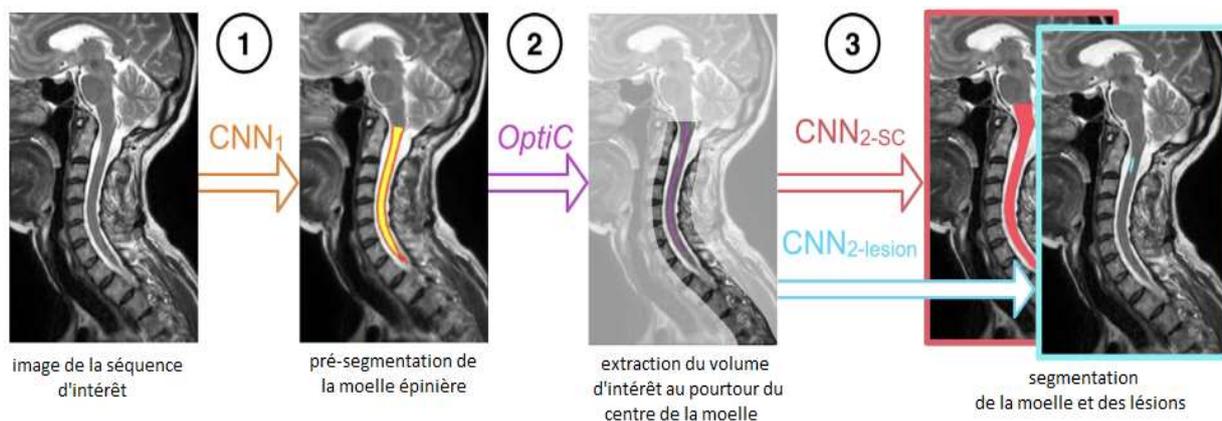
Nous avons utilisé un logiciel en libre accès intitulé *SpinalCordToolbox*® version 4.3 (SCT)^{93,94}, permettant entre autres segmentation et mesures volumétriques automatiques

de la moelle en mm³ (volume total, volume de SG et SB, volume lésionnel et nombre de lésions). Il est également largement validé et utilisé dans la littérature scientifique⁹².

Ce logiciel repose sur plusieurs principes :

- Des réseaux informatiques de neurones convolutifs basés sur le *deep learning* détectent sur la séquence d'imagerie d'intérêt d'abord le centre de la moelle épinière et réduisent l'espace autour de celle-ci. Ensuite, la moelle épinière est segmentée selon les paramètres étudiés (par exemple le nombre et le volume de lésions de SEP) (Figure 6)⁹⁶.

Figure 6 : Principe de la segmentation de la moelle épinière par le logiciel SCT.



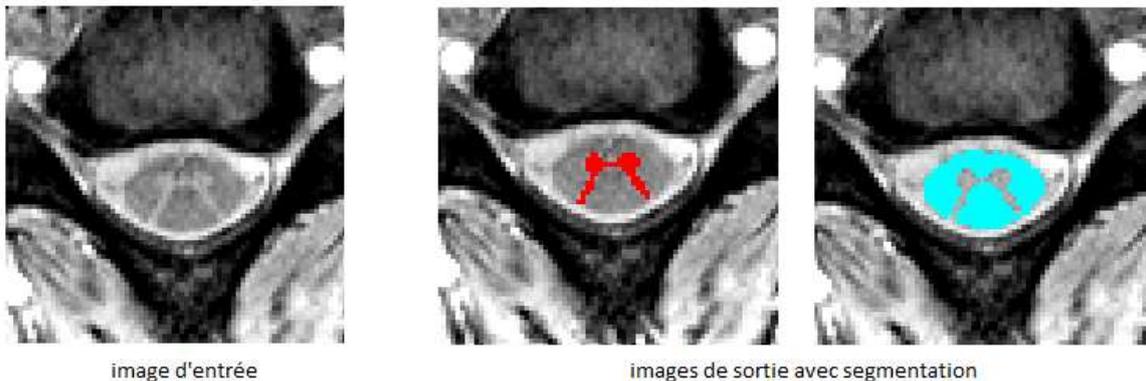
Sur chaque image de la séquence d'intérêt, le logiciel effectue une pré-segmentation de la moelle à l'aide d'un premier réseau de neurones (CNN₁ pour *Convolutional neural network*₁) afin de déterminer le centre de la moelle en utilisant un algorithme (Optic C) et d'isoler un volume d'étude sur lequel un deuxième réseau de neurone détermine la segmentation de la moelle (CNN₂-SC) et des lésions de SEP (CNN₂-lesion). D'après Gros et al. (2019)⁹⁶.

Ce principe est utilisé dans notre travail sur les séquences T2-SPAIR (addition des séquences T2-SPAIR cervicale et T2-SPAIR thoracique) et GRE-ME cervicale (de C1 à C4 environ) pour les mesures concernant les volumes médullaires, lésionnels, ainsi que le nombre de lésions.

- La confrontation des séquences à un modèle appelé *PAM 50* (Polytechnique, Aix-Marseille University, Montréal Neurological Institute 50) qui est un atlas présentant

les probabilités de position des différents tracts de la moelle. Un algorithme réaligne la séquence d'intérêt avec le modèle PAM 50 qui constitue un espace de référence, et permet de manière plus fiable de segmenter la moelle (*Figure 7*).

Figure 7 : Exemple de segmentation de la SG et de SB de référence à partir d'une image axiale en pondération T2 écho de gradient.



La substance grise au centre apparaît segmentée en rouge et la substance blanche plus périphérique en bleu. Il s'agit d'un exemple de segmentation optimale présenté par les développeurs du logiciel SCT. D'après Cohen-Adad (2020)⁹⁷.

Ce principe est utilisé dans notre travail sur les séquences GRE-ME pour les volumétries de SG et SB.

Un script fonctionnant sous Linux sur notre serveur du LIIFE (Lille in vivo imaging and functional exploration) a été mis au point par un ingénieur en mathématiques et informatique (Louis ROUSSEL ; 4ème année, École Polytech Nantes) réalisant un stage dans notre service sur la période Mai-Aout 2021. Il permet de visualiser pour chaque patient les résultats de la segmentation sur un fichier HTML. Il permet également de déterminer (après évaluation visuelle préalable d'un échantillon d'images) un seuil de taille et de distance entre les lésions à partir des résultats bruts du logiciel SCT afin de ne pas prendre en compte les pseudo-lésions trop petites (correspondant à des hypersignaux médullaires artéfactuels non

spécifiques) et de compter comme une seule lésion un hypersignal unique hétérogène que le logiciel aurait tendance à considérer comme deux lésions distinctes⁹⁵.

Toutes les données volumétriques médullaires ont été normalisées par le carré de la longueur de moelle épinière. En-effet, une normalisation des données de volume médullaire par la longueur de la moelle épinière revient à mesurer une aire de section médullaire moyenne. Nous avons estimé que cette aire moyenne nécessitait elle aussi une normalisation.

F. OCT

L'appareil utilisé est un OCT de domaine spectral (SD-OCT) de 4ème génération de marque *Heidelberg-Engineering*®, modèle *Spectralis (Heidelberg, Allemagne)*. Il est doté d'une fonction "eye-tracking" permettant une imagerie rétinienne de haute qualité et une segmentation automatisée des différentes couches de la rétine avec une correction manuelle possible en cas d'erreur de l'algorithme. La reproductibilité de la segmentation rétinienne a été validée précédemment⁹⁸. Les critères de qualité OSCAR-IB devaient être respectés pour que l'analyse soit effectuée⁹⁹.

Les deux yeux des patients ont été analysés. Les paramètres OCT recueillis étaient l'épaisseur de la pRNFL (μm), le volume (en mm^3) du complexe ganglionnaire maculaire (GCIPL) comprenant la GCL (ganglion cells layer) et l'INL (inner nuclear layer) maculaires ainsi que le volume (en mm^3) de l'INL (inner nuclear layer) maculaire au sein du disque ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) de 6 mm. Pour chaque patient, la moyenne des deux yeux était utilisée, que ceux-ci présentent ou non des lésions symptomatiques et/ou asymptomatiques.

Les paramètres mesurés en OCT ont été normalisés au volume de la boîte crânienne.

G. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits 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 associations entre le score EDSS et les paramètres d'imagerie ont été étudiés à l'aide du coefficient de corrélation partielle de Spearman, ajustées sur l'âge, le sexe et la durée de la maladie. Une analyse de la covariance a été réalisée en incluant les facteurs d'imagerie significatifs et cliniquement pertinents, et les facteurs de confusion. La normalité des résidus du modèle multivarié a été vérifiée.

Les données volumétriques encéphaliques et d'OCT ont été normalisées sur le volume intracrânien (en cm³) déterminé par le logiciel *Pixyl*®. Les données volumétriques médullaires ont été normalisées par la longueur totale de la moelle (en mm) déterminée par le logiciel *SCT*® élevée au carré.

Les paramètres d'imagerie normalisés ont été comparés entre les formes « inflammatoires » (RIS, CIS, formes RR) et les formes « progressives » (formes SP et PP) à l'aide d'analyses de la covariance non-paramétriques¹⁰⁰ ajustées sur à l'âge, la durée de la maladie et le sexe.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHU 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*® *version 9.4* (*SAS Institute, Cary, États-Unis*).

III. RÉSULTATS

A. Population

Au total, 134 patients ont été initialement inclus, dont 85 femmes (63.4%) et 49 hommes (36.6%). En raison de données manquantes pour diverses raisons, on ne disposait pas de données pour 12 patients concernant l'IRM cérébrale (séquence 3D-T1-TFE), 8 concernant l'IRM médullaire totale (séquences T2-SPAIR cervicale et thoracique), 19 à 30 selon la variable étudiée en ce qui concerne l'IRM médullaire cervicale (séquence GRE-ME) et 21 en ce qui concerne les données d'OCT. L'âge moyen des patients était de 43.12 ans \pm 12.35 (SD), pour un âge minimum de 18 ans et maximum de 80 ans. La durée moyenne de la maladie était de 9.69 ans \pm 8.83 (SD). La médiane des scores EDSS était de 2 (Q1=1 ; Q3=3). Concernant la forme de la maladie, on dénombrait, 5 RIS (3.7%), 3 CIS (2.2%), 110 formes RR (82.1%), 9 formes SP (6.7%) et 7 formes PP (5.2%) ; soit 118 (88.1%) formes « inflammatoires » (RIS, CIS, formes RR) et 16 (11.9%) formes « progressives » (formes SP et PP). Les données générales de la population ainsi que les scores EDSS et les paramètres normalisés d'imagerie (IRM cérébrale, médullaires et OCT) pour les RIS, CIS, RR, SP et PP sont détaillées dans le *tableau 4*. Les données concernant ces formes en les regroupant en formes « inflammatoires » et « progressives » sont détaillées dans le *tableau 5*. Les données concernant le volume intracrânien et la longueur de la moelle totale sur lesquels sont normalisés d'une part les volumes concernant l'encéphale et les mesures OCT, et d'autre part les volumes concernant la moelle, ne sont pas détaillées.

Tableau 4 : Caractéristiques de la population pour chaque forme de la maladie.

	Tous (n=134)	RIS (n=5)	CIS (n=3)	RR (n=110)	SP (n=9)	PP (n=7)
Sexe (H(%)/F(%))	49(36.6)/85(63.4)	1(20)/4(80)	1(33.3)/2(66.7)	36(32.7)/74(67.3)	5(55.6)/4(44.4)	6(85.7)/1(14.3)
Âge en années (moy.± SD)	43.12 ± 12.35	41.40 ± 10.50	33.67 ± 5.686	41.01 ± 10.74	60.56 ± 11.19	59.14 ± 12.19
Durée de la maladie en années (moy.± SD)	9.689 ± 8.824	NA	2.233 ± 2.401	9.555 ± 7.841	20.39 ± 14.55	8.143 ± 6.663
EDSS (moy.± SD)	2.071 ± 1.641	0.000 ± 0.000	1.500 ± 0.866	1.827 ± 1.295	4.833 ± 1.984	4.071 ± 1.669
EDSS (médiane (IQR))	2.0 (1.0 ; 3.0)	0.0 (0.0 ; 0.0)	1.0 (1.0 ; 2.5)	2.0 (1.0 ; 2.5)	5.000 (3.0 ; 6.5)	4.0 (3.5 ; 5.0)
<i>IRM encéphalique</i> (moy.± SD)	(n=122)	(n=3)		(n=101)		(n=6)
Vol. lésionnel	8.87* ± 10.6*	5.72* ± 4.72*	0.653* ± 0.614*	8.12* ± 10.2*	21.4* ± 11.6*	8.40* ± 8.43*
Vol. encéphalique	0.749 ± 0.068	0.773 ± 0.025	0.788 ± 0.009	0.751 ± 0.073	0.724 ± 0.033	0.734 ± 0.028
Vol. du cervelet	0.097 ± 0.008	0.096 ± 0.006	0.103 ± 0.007	0.097 ± 0.008	0.093 ± 0.007	0.092 ± 0.006
Vol. SG totale	0.352 ± 0.034	0.358 ± 0.023	0.372 ± 0.006	0.354 ± 0.03	0.337 ± 0.012	0.334 ± 0.011
Vol. SG corticale	0.327 ± 0.033	0.331 ± 0.022	0.345 ± 0.005	0.329 ± 0.03	0.313 ± 0.010	0.309 ± 0.011
Vol. SG profonde	0.025 ± 0.002	0.027 ± 0.001	0.027 ± 0.001	0.025 ± 0.002	0.023 ± 0.003	0.025 ± 0.002
Vol. SB	0.303 ± 0.016	0.319 ± 0.005	0.313 ± 0.008	0.303 ± 0.016	0.295 ± 0.023	0.308 ± 0.014
<i>IRM cervicale</i> (moy.± SD)			(n=2)			
Vol. lésionnel cerv.	0.380* ± 0.731* (n=105)	0.068* ± 0.079* (n=3)	0.000 ± 0.000	0.399* ± 0.790* (n=88)	0.314* ± 0.185* (n=5)	0.435* ± 0.259*
Nb. de lésions cerv.	1.910 ± 1.914 (n=111)	0.750 ± 0.957 (n=4)	0.000 ± 0.000	1.849 ± 1.961 (n=93)	2.800 ± 0.447 (n=5)	3.286 ± 1.604
Nb. de lésions cerv. (médiane (IQR))	2.000 (0.000 ; 3.000) (n=111)	0.500 (0.000 ; 1.500) (n=4)	0.000 (0.000 ; 0.000)	2.000 (0.000 ; 3.000) (n=93)	3.000 (3.000 ; 3.000) (n=5)	3.000 (2.000 ; 4.000)
Vol. ME cerv.	28.7* ± 5.34* (n=115)	27.2* ± 2.57* (n=4)	26.0* ± 7.29*	29.0* ± 5.60* (n=94)	27.5* ± 3.74* (n=7)	28.3* ± 3.32*
Vol. SG cerv.	4.20* ± 1.04* (n=104)	4.12* ± 0.041* (n=2)	4.38 ± 0.121*	4.32* ± 1.02* (n=87)	3.14* ± 1.38* (n=6)	3.60* ± 0.712*
Vol. SB cerv.	24.9* ± 4.68* (n=104)	23.6* ± 0.233 (n=2)	25.8* ± 0.662*	24.5* ± 4.96* (n=87)	24.4* ± 3.65* (n=6)	24.7 ± 3.28*
<i>IRM médullaire totale</i> (moy.± SD)	(n=128)	(n=4)		(n=105)		
Vol. lésionnel	1.37* ± 1.66*	0.678* ± 0.674*	0.840* ± 0.567*	1.33* ± 1.76*	1.74* ± 1.30*	2.22* ± 0.777*
Nb. Lésions	2.784 ± 2.256	2.000 ± 2.000	1.667 ± 0.577	2.655 ± 2.289	3.778 ± 2.108	4.571 ± 1.512
Nb Lésions (médiane (IQR))	3.000 (1.000 ; 4.000)	2.000 (0.000 ; 4.000)	2.000 (1.000 ; 2.000)	2.000 (1.000 ; 4.000)	3.000 (3.000 ; 4.000)	5.000 (3.000 ; 6.000)
Vol. ME	120* ± 15.6*	118* ± 4.41*	120* ± 8.03*	120* ± 16.0*	116* ± 17.3*	119* ± 14.3*
<i>OCT</i> (moy.± SD)	(n=113)	(n=3)		(n=94)	(n=8)	(n=5)
pRNFL	66.0* ± 11.5*	78.2* ± 10.8*	66.1* ± 20.5*	66.4* ± 11.3*	61.0* ± 7.90*	59.5* ± 12.4*
GCIPL	1.32* ± 0.185*	1.57* ± 0.157*	1.41 ± 0.169*	1.32* ± 0.184*	1.22* ± 0.142*	1.22* ± 0.129*
INL	0.679* ± 0.081*	0.736* ± 0.072*	0.759* ± 0.119*	0.679* ± 0.079*	0.683* ± 0.069*	0.591* ± 0.061*

RIS : syndrome radiologiquement isolé ; CIS : syndrome cliniquement isolé ; RR : forme rémittente-récurrente ; SP : forme secondairement progressive ; PP : forme primitivement progressive ; moy. : moyenne ; SD : écart type ; Nb. : nombre ; IQR : écart interquartiles ; Vol. : volume ; cerv. : cervicale ; ME : moelle épinière ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; OCT : optical coherence tomography ; H : hommes ; F : femmes ; EDSS : expanded disability status scale ; pRNFL : peripapillary retinal nerve fiber layer ; GCIPL : ganglion cell-inner plexiform layer ; INL : inner nuclear layer ; SB : substance blanche ; SG : substance grise ; NA : non attribué. Lorsque pour chaque valeur l'effectif diffère du nombre total de patient pour chaque forme, cet effectif est précisé soit au-dessus de la colonne relative à la modalité d'imagerie pour cette forme, soit au-dessous de la valeur correspondante. Les valeurs présentées concernant les données IRM et d'OCT correspondent aux mesures normalisées, soit pour information : volumes encéphaliques sans unité, volumes médullaires en mm, pRNFL en $\mu\text{m}/\text{cm}^3$, GCIPL et INL en mm^3/cm^3 . * $\times 10^{-3}$.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population regroupée en formes « inflammatoires » et formes « progressives ».

	Formes « inflammatoires » (n=118)	Formes « progressives » (n=16)
Sexe (H(%) / F(%))	38(32.2) / 80(67.8)	11(68.8) / 5(31.3)
Âge en années (moy. ± SD)	40.84 ± 10.64	59.94 ± 11.26
Durée de la maladie en années (moy. ± SD)	8.964 ± 7.893	15.03 ± 13.04
EDSS (moy. ± SD)	1.742 ± 1.309	4.500 ± 1.835
EDSS (médiane (IQR))	1.750 (1.000 ; 2.500)	4.250 (3.250 ; 6.500)
IRM encéphalique (médiane (IQR))		
	(n=107)	(n=15)
Vol. lésionnel	0.00216 (0.00431; 0.00937)	0.01477 (0.00612; 0.02546)
Vol. encéphalique	0.76327 (0.74192; 0.78134)	0.72538 (0.70175; 0.75173)
Vol. du cervelet	0.09659 (0.09200; 0.10227)	0.09319 (0.08659; 0.09801)
Vol. SG totale	0.35850 (0.34484; 0.37115)	0.33483 (0.32624; 0.34327)
Vol. SG corticale	0.33326 (0.32044; 0.34496)	0.31186 (0.30141; 0.32015)
Vol. SG profonde	0.02517 (0.02371; 0.02658)	0.02312 (0.02145; 0.02538)
Vol. SB	0.30623 (0.29375; 0.31477)	0.30509 (0.29524; 0.31408)
IRM cervicale (médiane (IQR))		
Vol. lésionnel cerv.	0.92* (0.00* ; 4.13*) (n=93)	3.88* (1.90* ; 5.58*) (n=12)
Vol. ME cerv.	0.02778 (0.02542; 0.03155) (n=101)	0.02752 (0.02624; 0.03076) (n=14)
Vol. SG cerv.	0.00429 (0.00366; 0.00486) (n=91)	0.00317 (0.00257; 0.00412) (n=13)
Vol. SB cerv.	0.02319 (0.02053; 0.02616) (n=91)	0.02324 (0.01931; 0.02726) (n=13)
IRM médullaire totale (médiane (IQR))		
	(n=12)	
Vol. lésionnel	0.00070 (0.00014; 0.00145)	0.00178 (0.00147; 0.00223)
Vol. ME	0.11757 (0.10914; 0.12896)	0.12242 (0.10261; 0.12539)
OCT (médiane (IQR))		
	(n=100)	(n=13)
pRNFL	0.06669 (0.05925 ; 0.07490)	0.06090 (0.05232 ; 0.06520)
GCIPL	0.00134 (0.00122 ; 0.00145)	0.00122 (0.00114 ; 0.00128)
INL	0.00068 (0.00064 ; 0.00072)	0.00064 (0.00061 ; 0.00068)

moy. : moyenne ; SD : écart type ; Nb. : nombre ; IQR : écart interquartiles ; Vol. : volume ; cerv. : cervicale ; ME : moelle épinière ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; OCT : optical coherence tomography ; H : hommes ; F : femmes ; EDSS : expanded disability status scale ; pRNFL : peripapillary retinal nerve fiber layer ; GCIPL : ganglion cell-inner plexiform layer ; INL : inner nuclear layer ; SB : substance blanche ; SG : substance grise. Les formes « inflammatoires » regroupent les syndromes radiologiquement isolé (RIS), les syndromes cliniquement isolés (CIS) et les formes rémittentes-récurrentes (RR). Les formes « progressives » regroupent les formes secondairement progressives (SP) et les formes primitivement progressives (PP). Lorsque pour chaque valeur l'effectif diffère du nombre total de patient pour chaque forme, cet effectif est précisé soit au-dessus de la colonne relative à la modalité d'imagerie pour cette forme, soit à côté de la valeur correspondante. Les valeurs présentées concernant les données IRM et d'OCT correspondent aux mesures normalisées soit pour information : volumes encéphaliques sans unité, volumes médullaires en mm, pRNFL en $\mu\text{m}/\text{cm}^3$, GCIPL et INL en mm^3/cm^3 . * $\times 10^{-4}$.

B. Étude des corrélations aux scores EDSS (tableau 6)

a) Volume lésionnel et nombre de lésions

Le volume lésionnel encéphalique est corrélé de façon significative au score EDSS ($r=0.37343$; $p<0.0001$). Il en est de même pour le volume lésionnel médullaire cervical ($r=0.32756$; $p=0.0008$) et le volume lésionnel médullaire total ($r=0.44065$; $p<0.0001$).

Le nombre de lésions médullaires est corrélé à l'EDSS de façon significative aux niveaux médullaire cervical ($r=0.25728$; $p=0.0072$) et médullaire total ($r=0.42820$; $p<0.0001$).

b) Volumes totaux encéphaliques et médullaires

Le volume encéphalique total n'est pas corrélé de façon significative au score EDSS ($r=-0.16881$; $p=0.065$). Par contre, le volume du cervelet ($r=-0.19473$; $p=0.0338$), de la moelle cervicale ($r=-0.26133$; $p=0.0054$), et le volume médullaire total ($r=-0.20353$; $p=0.0228$) sont corrélés inversement et de façon significative au score EDSS.

c) Volumes de SG et SB encéphaliques et médullaires

Au niveau encéphalique, le volume total de SG n'est pas corrélé au score EDSS ($r=-0.08606$; $p=0.3523$). Il en est de même pour le volume de substance grise corticale ($r=-0.4675$; $p=0.6136$). Par contre, le volume de la SG profonde est corrélé de façon inverse et significative au score EDSS ($r=-0.25361$; $p=0.0054$). Il en est de même pour le volume de SG au niveau médullaire cervical ($r=-0.27971$; $p=0.0046$).

Les volumes de SB ne sont corrélés au score EDSS ni au niveau encéphalique ($r=-0.05248$; $p=0.5708$), ni au niveau médullaire cervical ($r=-0.17631$; $p=0.0778$).

d) Données OCT

On ne retrouve aucune corrélation entre nos mesures OCT et le score EDSS des patients, que cela soit pour l'épaisseur de la pRNFL ($r=-0.01934$; $p=0.8410$), le volume de la GC IPL ($r=-0.05442$; $p=0.5723$) ou le volume de l'INL ($r=0.09635$; $p=0.3167$).

Tableau 6 : Corrélation des données d'imagerie au score EDSS.

	Coefficient de corrélation à l'EDSS (r)	p-value
<i>IRM encéphalique</i>		
Vol. lésionnel (n=122)	0.37343	<0.0001
Vol. encéphalique total (n=122)	-0.16881	0.065
Vol. du cervelet (n=122)	-0.19473	0.0338
Vol. SG totale (n=122)	-0.08606	0.3523
Vol. SG corticale (n=122)	-0.4675	0.6136
Vol. SG profonde (n=122)	-0.25361	0.0054
Vol. SB (n=122)	-0.05248	0.5708
<i>IRM cervicale</i>		
Vol. lésionnel cerv. (n=105)	0.32756	0.0008
Nb. de lésions cerv. (n=111)	0.25728	0.0072
Vol. ME cerv. (n=115)	-0.26133	0.0054
Vol. SG cerv. (n=104)	-0.27971	0.0046
Vol. SB cerv. (n=104)	-0.17631	0.0778
<i>IRM médullaire totale</i>		
Vol. lésionnel (n=128)	0.44065	<0.0001
Nb. Lésions (n=128)	0.42820	<0.0001
Vol. ME (n=128)	-0.20353	0.0228
<i>OCT</i>		
pRNFL (n=113)	-0.01934	0.8410
GC IPL (n=113)	-0.05442	0.5723
INL (n=113)	0.09635	0.3167

Nb. : nombre ; IQR : écart interquartiles ; Vol. : volume ; cerv. : cervical(e) ; ME : moelle épinière ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; OCT : optical coherence tomography ; EDSS : expanded disability status scale ; pRNFL : peripapillary retinal nerve fiber layer ; GC IPL : ganglion cell-inner plexiform layer ; INL : inner nuclear layer ; SB : substance blanche ; SG : substance grise ; r : coefficient de corrélation. En gras, les p-values indiquant un résultat significatif.

C. Comparaison entre les groupes formes « inflammatoires » et formes « progressives » (tableau 7)

On met en évidence une différence significative entre ces deux groupes concernant le volume lésionnel médullaire cervical (médiane vol. ME cerv. formes « inflammatoires » = 0.92×10^{-4} (Q1= 0.00×10^{-4} ; Q3= 4.13×10^{-4}) ; médiane vol. ME cerv. formes « progressives » = 3.88×10^{-4} (Q1= 1.90×10^{-4} ; Q3= 5.58×10^{-4}) ; p=0.0009). Il en est de même pour le volume lésionnel médullaire total (médiane vol. ME formes « inflammatoires » = 0.00070 (Q1=0.00014 ; Q3=0.00145) ; médiane vol. ME formes « progressives » = 0.00178 (Q1=0.00147 ; Q3=0.00223) ; p=0.0001).

Concernant les autres variables volumétriques, on ne retrouve aucune différence significative en ces deux groupes, que ce soit au niveau encéphalique, médullaire ou concernant les données OCT. Seules les p-values en sont listées ci-après : vol. lésionnel encéphalique : p=0.8718 ; vol. encéphalique total : p=0.6276 ; vol. du cervelet : p=0.4307 ; vol. SG totale : p=0.5091 ; vol. SG corticale : p=0.3749 ; vol. SG profonde : p=0.4966 ; vol. SB encéphalique : p=0.1475 ; vol. ME cerv. : p=0.6781 ; vol. SG cerv. : p=0.2055 ; vol. SB cerv. : p=0.3744 ; vol. ME totale : p=0.7958 ; moy. pRNFL : p=0.7480 ; moy. GCIPL : p=0.7162 ; moy. INL : p=0.5475.

Tableau 7 : Analyse comparative des données d'imagerie entre les sous-groupes formes « inflammatoires » et formes « progressives ».

	Formes « inflammatoires » (médiane (IQR))	Formes « progressives » (médiane (IQR))	p-value
<i>IRM encéphalique (n=107/15)</i>			
Vol. lésionnel	0.00431 (0.00216 ; 0.00937)	0.01477 (0.00612 ; 0.02546)	0.8718
Vol. encéphalique total	0.76327 (0.74192 ; 0.78134)	0.72538 (0.70175 ; 0.75173)	0.06276
Vol. du cervelet	0.09659 (0.09200 ; 0.10227)	0.09319 (0.08659 ; 0.09801)	0.4307
Vol. SG totale	0.35850 (0.34484 ; 0.37115)	0.33483 (0.32624 ; 0.34327)	0.5091
Vol. SG corticale	0.33326 (0.32044 ; 0.34496)	0.31186 (0.30141 ; 0.32015)	0.3749
Vol. SG profonde	0.02517 (0.02371 ; 0.02658)	0.02312 (0.02145 ; 0.02538)	0.4966
Vol. SB	0.30623 (0.29375 ; 0.31477)	0.30509 (0.29524 ; 0.31408)	0.1475
<i>IRM cervicale</i>			
Vol. lésionnel cerv. (n=93/12)	0.92* (0.00* ; 4.13*)	3.88* (1.90* ; 5.58*)	0.0009
Vol. ME cerv. (n=101/14)	0.02778 (0.02542 ; 0.03155)	0.02752 (0.02624 ; 0.03076)	0.6781
Vol. SG cerv. (n=91/13)	0.00429 (0.00366 ; 0.00486)	0.00317 (0.00257 ; 0.00412)	0.2055
Vol. SB cerv. (n=112/16)	0.02319 (0.02053 ; 0.02616)	0.02324 (0.01931 ; 0.02726)	0.3744
<i>IRM médullaire totale</i>			
Vol. lésionnel (n=118/16)	0.00070 (0.00014 ; 0.00145)	0.00178 (0.00147 ; 0.00223)	0.0001
Vol. ME (n=112/16)	0.11757 (0.10914 ; 0.12896)	0.12242 (0.10261 ; 0.12539)	0.7958
<i>OCT (n=100/13)</i>			
pRNFL	0.06669 (0.05925 ; 0.07490)	0.06090 (0.05232 ; 0.06520)	0.7480
GCIPL	0.00134 (0.00122 ; 0.00145)	0.00122 (0.00114 ; 0.00128)	0.7162
INL	0.00068 (0.00064 ; 0.00072)	0.00064 (0.00061 ; 0.00068)	0.5475

IQR : écart interquartiles ; Vol. : volume ; cerv. : cervical(e) ; ME : moelle épinière ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; OCT : optical coherence tomography ; pRNFL : peripapillary retinal nerve fiber layer ; GCIPL : ganglion cell-inner plexiform layer ; INL : inner nuclear layer ; SB : substance blanche ; SG : substance grise. (n=x/y) : x=n formes « inflammatoires » ; y=n formes « progressives ». En gras, les p-values indiquant un résultat significatif. *x10⁻⁴.

D. Analyse multivariée (tableau 8)

Une analyse multivariée a été réalisée en regroupant 2 paramètres cérébraux et 3 paramètres médullaires semblant associés de manière la plus forte au score EDSS. Elle a été effectuée sur un effectif de 91 patients (43 des 134 patients de l'effectif total initial ne sont pas inclus du fait d'un paramètre manquant parmi les 5 testés).

Apparaissent liés de manière indépendante au score EDSS : le volume de la SG profonde encéphalique (parameter estimate=145.60707 ; SD=63.37182 ; p=0.0241), le volume lésionnel médullaire total (parameter estimate=403.72907 ; SD=125.27039 ;

p=0.0018) et le volume de SG médullaire cervicale (parameter estimate=-371.96318 ; SD=143.37999 ; p=0.0018).

N'apparaissent pas liés de manière indépendante au score EDSS : le volume lésionnel encéphalique (parameter estimate=25.73739 ; SD=15.14150 ; p=0.0930) et le volume lésionnel médullaire cervical (parameter estimate=-45.79086 ; SD=222.50313 ; p=0.8375).

Tableau 8 : Analyse multivariée.

	Parameter estimate	Ecart-type	p-value
Vol. lésionnel encéphalique	25.73739	15.14150	0.0930
Vol. SG profonde encéphalique	145.60707	63.37182	0.0241
Vol. lésionnel cerv.	-45.79086	222.50313	0.8375
Vol. SG cerv.	-371.96318	143.37999	0.0112
Vol. lésionnel ME totale	403.72907	125.27039	0.0018

Vol. : volume ; cerv. : cervical(e) ; ME : moelle épinière ; SG : substance grise. En gras, les p-values indiquant un résultat significatif.

IV. DISCUSSION

Le but de ce travail était d'étudier la corrélation entre le handicap, estimé par le score EDSS, de patient atteints d'une affection entrant dans le cadre de la SEP (maladie déclarée, CIS ou RIS) et des mesures normalisées issues de leurs examens d'imagerie, d'une part essentiellement des mesures volumétriques réalisées sur leurs IRM de manière automatisée via des logiciels d'intelligence artificielle, d'autre part leurs données OCT. Nous nous sommes également intéressés aux paramètres d'imagerie permettant de différencier les formes « inflammatoires » des formes « progressives ».

Nous avons mis en évidence une corrélation significative entre la charge lésionnelle, qu'elle soit cérébrale ou médullaire, et le score EDSS. Le volume lésionnel T2 encéphalique médullaire total apparaît lié de manière indépendante au score EDSS, alors que l'on observe qu'une tendance de la sorte concernant le volume lésionnel encéphalique. Concernant les

mesures anatomiques au niveau encéphalique, le volume cérébelleux et de la SG profonde sont corrélés au score EDSS, le volume de la SG profonde l'étant de façon indépendante dans notre modèle. Au niveau médullaire, le volume de la moelle cervicale et de la moelle totale sont corrélés au score EDSS. Si l'on se penche sur l'atrophie différentielle entre la SG et la SB cervicales (notre séquence IRM ne permettant cette différenciation qu'à ce niveau), l'atrophie de la SG médullaire cervicale l'est également et de manière indépendante. On observe qu'une tendance en ce sens concernant la SB cervicale.

Ces résultats sont concordants avec l'étude multicentrique de Kearney et al. (2014)¹⁰¹ portant sur 159 patients du groupe MAGNIMS (Magnetic imaging in multiple sclerosis) concernant le volume lésionnel cérébral. Cependant, contrairement à cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre le volume de substance blanche encéphalique et le score EDSS, probablement du fait en partie d'une durée moyenne de la maladie plus faible dans notre cas (9.7 ans contre 26.2 ans), d'un score EDSS plus faible (médiane à 2 contre 4), donc de patients moins graves. L'atrophie de la substance blanche encéphalique semble apparaître plus tardivement que l'atrophie de la substance grise encéphalique au cours de la SEP en raison du processus inflammatoire qui prédomine en début de maladie³⁶. Popescu et al. (2012)¹⁰² mettent également en évidence sur une analyse multicentrique de 261 patients (groupe MAGNIMS) un lien entre le score EDSS et la charge lésionnelle encéphalique. Il en est de même pour le volume encéphalique total, contrairement à notre étude, là encore probablement à cause de patients plus graves (EDSS médian à 4) et d'un effectif plus important dans l'étude citée. Par ailleurs, nous avons relevé une corrélation indépendante de l'EDSS au volume de SG profonde, mais pas au volume de SG corticale. Cela va dans le sens de l'étude multicentrique sur 1417 patients (groupe MAGNIMS) de Eshaghi et al. (2018)¹⁰³ révélant en lien avec le handicap une prédominance de l'atrophie de la SG profonde en comparaison à la SG corticale, tout comme l'étude de Colato et al. (2020)¹⁰⁵ concernant les noyaux gris centraux. Il en est de

même pour l'étude de Tommasin et al. (2021)⁶⁵ montrant que l'atrophie thalamique (assimilable à une part de SG profonde) et la charge lésionnelle sont les données IRM les plus susceptibles de prédire la progression du handicap. Eshaghi et al. (2018)¹⁰³ ne montrent en outre pas de différence significative d'atrophie de la SB chez les patients atteints de SEP en comparaison aux HC, allant dans le sens de notre étude ne trouvant pas de corrélation significative entre le volume de SB et le score EDSS. Fisniku et al. (2008)¹⁰⁴ ne mettent pas non plus en évidence de corrélation entre le volume de SB cérébrale et le score EDSS, à la différence de la SG. Notre travail révèle également une corrélation concernant le volume cérébelleux et le score EDSS, en accord avec l'étude de Parmar et al. (2021)¹⁰⁶, bien que ce facteur semble de contribution moindre en comparaison à la SG profonde¹⁰³. Aussi, l'analyse multivariée que nous avons réalisée a révélé une association indépendante du score EDSS avec l'atrophie de SG profonde, mais qu'une tendance en ce sens concernant le volume lésionnel T2 encéphalique, probablement en rapport avec une connexion anatomique entre les sites présentant des lésions sur la séquence T2-FLAIR et la SG profonde, cette dernière étant un point de convergence de diverses régions cérébrales potentiellement atteintes et donc perdant leurs afférences vers cette structure, qui s'atrophie alors⁷⁵, en plus de subir des phénomènes neurodégénératifs propres.

Concernant la moelle épinière, nous avons trouvé une corrélation entre la charge lésionnelle médullaire en IRM et le handicap du patient, ce qui était déjà suggéré de longue date (Honig et al. (1989)¹⁰⁷) et confirmé par des études plus récentes se focalisant toutefois sur l'étage cervical, que l'on s'intéresse à l'UCCA^{73,76,82,109} ou au volume de la moelle cervicale^{76,112,124}. Une autre étude avait mis en évidence une faible corrélation voire l'absence de corrélation entre la charge lésionnelle T2 médullaire totale et le score EDSS¹²⁵. Les scores fonctionnels (SF) pyramidal et sphinctérien pouvaient être corrélés au volume lésionnel médullaire à 1.5T mais pas à 3T. Selon nos résultats, confirmés par ceux de la littérature, l'atrophie de la SG au niveau cervical joue un rôle majeur dans le développement

du handicap, celle-ci étant corrélée au score EDSS de manière indépendante^{75,78,88,110}, alors que l'on ne met en évidence qu'une tendance en ce sens avec la SB, renforçant l'hypothèse de la neurodégénérescence comme étant le mécanisme principal des formes progressives. Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature considérant l'atrophie médullaire comme étant corrélée de manière plus forte au handicap que la trophicité cérébrale^{74,75}. L'EDSS apparaît en-effet, dans nos résultats, corrélé significativement aux volumes médullaires globaux (cervical et moelle totale) alors que nous ne retrouvons qu'une tendance concernant le volume encéphalique total. Notre analyse multivariée intégrant la charge lésionnelle médullaire totale et la charge lésionnelle médullaire cervicale n'a trouvé de lien significatif avec l'EDSS qu'avec la charge totale, ce qui est attendu, car la charge totale sur les séquences T2-SPAIR intègre aux lésions cervicales hautes (les seules étudiées par la séquence GRE-ME) les lésions cervicales basses et les lésions du reste du cordon médullaire, ces dernières étant susceptibles de faire varier l'EDSS. Pour rappel, le score EDSS est un score mesurant principalement le handicap locomoteur des patients porteurs de SEP. L'évaluation cognitive et l'évaluation visuelle sont très incomplètes. Il n'est donc pas surprenant que les corrélations soient majoritairement observées avec les paramètres volumétriques issus de l'imagerie médullaire.

Par ailleurs, notre travail a permis de mettre en évidence comme variable différenciant les formes « inflammatoires » des formes « progressives » la charge lésionnelle médullaire (au niveau cervical et médullaire total), comme l'ont montré nombre d'études précédentes^{108,109,111}. Bien qu'une large méta-analyse réalisée par Casserly et al. (2018)¹⁹ montre que les formes progressives présentent également une atrophie médullaire globale supérieure aux formes RR, et qu'elle prédomine selon Bonacchi et al. (2020)¹¹⁰ sur la SG cervicale, notre travail n'a pas permis de mettre en évidence ces relations probablement en raison de notre trop faible effectif de formes « progressives », et donc d'une puissance statistique insuffisante.

Concernant les données d'OCT, bien que les travaux de Vidal-Jordana et al. (2020)⁵⁹ mettent en évidence un lien entre la pRNFL, la GCIPL et le handicap du patient, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre ces mesures et le score EDSS. Nous n'avons cependant pas exclu les patients aux antécédents de NORB contrairement à l'étude citée, ce qui pourrait expliquer cette discordance. Par ailleurs, des études établissent une corrélation entre trophicité rétinienne et trophicité encéphalique, médullaire ou volume lésionnel^{58,59,60,61}. Nous n'avons pas trouvé de lien en ce sens, nos données d'OCT ne permettant de différencier formes « inflammatoires » et formes progressives » alors qu'il est attendu une différence de trophicité cérébrale entre ces groupes. Le nombre limité de formes « progressives » dans notre travail pourrait ici encore expliquer notre manque de puissance. Cependant, Oh et al. (2015)⁶¹ ne trouvent concernant les mesures OCT, ni corrélation avec le score EDSS, ni différence entre les formes RR et les formes progressives. Du fait de ces discordances, des études complémentaires semblent nécessaires concernant le lien entre OCT, formes de la maladie et handicap. Les travaux récents de notre équipe ont suggéré que dans la SEP, l'OCT semblait moins être une fenêtre sur le cerveau qu'une fenêtre sur le nerf optique en raison de la fréquence élevée de lésions symptomatiques mais aussi asymptomatiques sur ce dernier^{126,127}. Le score EDSS tient peu compte du handicap visuel des patients alors qu'il est pourtant très bien corrélé à l'épaisseur ou au volume de la pRNFL ou de la GCIPL. En-effet, lors d'une consultation neurologique, l'évaluation de l'acuité visuelle n'est qu'exceptionnellement mesurée. Le patient omet régulièrement de signaler ou de rappeler son antécédent de NORB. Le neurologue peut aussi omettre de côter le SF visuel.

Les points forts de notre étude concernent la mise en évidence de résultats significatifs malgré une taille d'échantillon modérée. Cela a été possible par l'utilisation de logiciels de segmentation fiables et reproductibles. En particulier sur la moelle, qui est un organe de taille réduite d'analyse délicate en imagerie, le logiciel SCT® nous a permis de

déterminer de manière reproductible les variables étudiées^{96,114}. Ce logiciel de mise au point récente est encore peu utilisé de manière courante dans la SEP mais laisse espérer une application en routine. Il a récemment été utilisé par Kim et al. (2022)¹¹⁵ dans but de déterminer en intégrant le volume médullaire C1-C2 un modèle prédisant le handicap dans la SEP. Une autre étude, d'Adibi et al. (2021)¹¹⁶, s'intéressant à l'aire médullaire cervicale à l'étage C2-C3, a également montré une corrélation inverse entre l'UCCA et le score EDSS. Kerbat et al. (2020)¹¹⁷ ont établi un lien entre la charge lésionnelle cervicale, plus particulièrement au sein des tractus cortico-spinaux, et le handicap du patient. Eden et al. (2019)¹¹⁸ soulignent également le rôle péjoratif du volume lésionnel et des lésions de la SG médullaire cervicale de C1 à C7 dans le handicap, en faisant toutefois ressortir le rôle des lésions des funiculi latéraux (composés de SB). Dans cette étude, les formes «progressives» présentent également plus de lésions dans la SG cervicale. Bonacchi et al. (2020)¹¹⁰, à l'aide de ce même logiciel, met en évidence une association indépendante à l'EDSS de l'aire de SG cervicale. Il montre que pour les formes RR, le score EDSS est lié de façon indépendante au volume lésionnel cervical, et pour les formes progressives, à l'aire de la SG cervicale. Le volume lésionnel cervical et l'atrophie de la SG cervicale sont dans cette étude aussi liés de manière indépendante aux formes progressives. Tous ces résultats vont dans le sens de nos observations et confirment la reproductibilité du logiciel que nous avons utilisé. Un autre point positif de notre travail est son caractère monocentrique qui nous permet d'avoir une qualité d'image homogène permettant d'y ajuster les paramètres logiciels, notamment de segmentation médullaire. Contrairement aux études citées précédemment ne s'intéressant qu'aux données de l'IRM à l'étage cervical ou à l'étage thoracique de façon partielle⁸⁷, nous sommes parvenus à vérifier que les données IRM de séquences prenant en compte l'ensemble de la moelle présentent des corrélations au handicap et à la forme de la maladie.

Notre travail présente toutefois certaines limites. Notre effectif reste limité, principalement en ce qui concerne les formes « progressives » (formes SP et PP). C'est probablement pour cette raison que nous n'avons pas observé certains résultats rapportés dans la littérature, notamment en termes de variables discriminantes entre les formes « progressives » et les formes « inflammatoires ». Cela a également limité le nombre de variables qu'il nous a été possible de soumettre à notre analyse multivariée, où nous n'avons en particulier pas pu intégrer les volumes globaux de la moelle cervicale et de la moelle totale pour vérifier leur lien indépendant au score EDSS en comparaison aux données encéphaliques. Ensuite, comme toute donnée d'acquisition d'imagerie, certaines séquences étaient de qualité insuffisante en raison d'artéfacts inhérents aux caractéristiques des patients de part une éventuelle anatomie particulière ou des mouvements liés aux temps d'acquisition longs en particulier des IRM médullaires, avec en conséquences pertes de données exploitables au décours. Des séquences plus rapides pourraient à l'avenir pallier partiellement à ce problème.

V. CONCLUSION

Grâce à l'analyse transversale des données d'imageries de notre échantillon de patients suivis au CHU de Lille, nous avons pu vérifier un grand nombre de données de la littérature concernant le lien entre le handicap, la forme de la maladie du patient et des mesures principalement volumétriques effectuées sur leurs IRM cérébrales et médullaires, avec comme critères péjoratifs principaux l'atrophie médullaire et l'atrophie de la substance grise. L'utilisation de la trophicité du SNC apparaît donc une donnée essentielle tant sur un plan diagnostique (différenciation des formes « progressives » et « inflammatoires »), pronostic, et thérapeutique, avec comme perspective, en plus de l'évaluation subjective liée à l'amélioration clinique du patient, une évaluation objective de l'efficacité des traitements par le monitoring de la trophicité du SNC. Nous souhaiterions par la suite évaluer de façon longitudinale les différents paramètres étudiés ici afin de pouvoir développer des algorithmes de prédiction combinant imagerie, clinique et biologie applicables en routine au sein de notre CHU et de sa région dans le but d'adapter au mieux la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques.

RÉFÉRENCES

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*. 2018 Nov 18;26(1):27–40.
2. Espérance de vie dans la Sclérose en Plaques [Internet]. Ligue française contre la sclérose en plaques. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <http://www.ligue-sclerose.fr/La-SEP/Espérance-de-vie-dans-la-Sclérose-en-Plaques>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020 Nov 11;26(14):1816–21.
4. Admin S. La sclérose en plaques – Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2022 [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclérose-en-plaques>
5. Number of people with MS [Internet]. Atlas of MS. [cited 2022 Jun 1]. Available from: <https://www.atlasofms.org/map/united-kingdom/epidemiology/number-of-people-with-ms>
6. Tao C, Simpson S Jr, van der Mei I, Blizzard L, Havrdova E, Horakova D, et al. Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016 Nov 3;87(12):1343–9.
7. Dymont D. Genetics of multiple sclerosis [published erratum appears in *Hum Mol Genet* 1997 Nov;6(12):2189]. *Human Molecular Genetics*. 1997 Sep 1;6(10):1693–8.
8. Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018 Feb 12;8(7):a028951.
9. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *The Lancet Neurology*. 2014 Jul;13(7):700–9.
10. Ferrè L, Filippi M, Esposito F. Involvement of Genetic Factors in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2020 Dec 1;14.
11. What Causes MS? [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS>
12. Les causes de la sclérose en plaques [Internet]. VIDAL. [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclérose-plaques-sep/causes.html>
13. Frau J, Coghe G, Loreface L, Fenu G, Cocco E. Infections and Multiple Sclerosis: From the World to Sardinia, From Sardinia to the World. *Frontiers in Immunology*. 2021 Oct 6;12.

14. Wang Z, Xie J, Wu C, Xiao G. Correlation Between Smoking and Passive Smoking with Multiple Sclerosis and the Underlying Molecular Mechanisms. *Medical Science Monitor*. 2019 Jan 31;25:893–902.
15. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1984 Aug 1;74(2):657–61.
16. Angeloni B, Bigi R, Bellucci G, Mechelli R, Ballerini C, Romano C, et al. A Case of Double Standard: Sex Differences in Multiple Sclerosis Risk Factors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Apr 2;22(7):3696.
17. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology*. 2007 May 10;61(6):504–13.
18. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998 Jan 29;338(5):278–85.
19. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S, et al. Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neuroimaging*. 2018 Aug 13;28(6):556–86.
20. Hersch C, Fox R. Cleveland Clinic. Multiple Sclerosis [Internet]. www.clevelandclinicmeded.com. 2018. Available from: https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/multiple_sclerosis/
21. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*. 2018 Jun;174(6):358–63.
22. Derrien M, Van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Müller M, de Vos WM. Modulation of Mucosal Immune Response, Tolerance, and Proliferation in Mice Colonized by the Mucin-Degrader *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*. 2011;2.
23. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017 Sep 11;114(40):10719–24.
24. Correction for Cekanaviciute et al., Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017 Oct 9;114(42).
25. Nikić I, Merkler D, Sorbara C, Brinkoetter M, Kreutzfeldt M, Bareyre FM, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nature Medicine*. 2011 Mar 27;17(4):495–9.
26. Bodini B, Veronese M, García-Lorenzo D, Battaglini M, Poirion E, Chardain A, et al. Dynamic Imaging of Individual Remyelination Profiles in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2016 May;79(5):726–38.

27. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2010 Oct;68(4):477–93.
28. 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*. 2006 Nov 21;130(4):1089–104.
29. Proescholdt MA, Jacobson S, Tresser N, Oldfield EH, Merrill MJ. Vascular Endothelial Growth Factor Is Expressed in Multiple Sclerosis Plaques and Can Induce Inflammatory Lesions in Experimental Allergic Encephalomyelitis Rats. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2002 Oct;61(10):914–25.
30. Rovaris M, Comi G, Filippi M. The role of non-conventional MR techniques to study multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001 May;186:S3–9.
31. Ingle GT. Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain*. 2003 Nov 1;126(11):2528–36.
32. Lucchinetti C, Brueck W, Rodriguez M, Lassmann H. Multiple Sclerosis: Lessons from Neuropathology. *Seminars in Neurology*. 1998;18(03):337–49.
33. Fox RJ, Cohen JA. Multiple sclerosis: The importance of early recognition and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2001 Feb 1;68(2):157–71.
34. Types of MS [Internet]. Multiple Sclerosis International Federation. 2014 [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>
35. Relapsing-remitting MS (RRMS) [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Relapsing-remitting-MS>
36. Collège des enseignants de neurologie. *Neurologie*. Elsevier Masson; 2021.
37. Secondary progressive MS (SPMS) [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Secondary-progressive-MS>
38. Primary progressive MS (PPMS) [Internet]. National Multiple Sclerosis Society. [cited 2022 Jun 13]. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS/Primary-progressive-MS>
39. Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *American Journal of Neuroradiology*. 2020 Aug 6;
40. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, Pia Amato M, Kappos L, Palace J, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018 Feb;24(2):214–21.
41. 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*. 2018 Feb;17(2):162–73.

42. Vukusic S. In Révision 2017 des critères diagnostiques de Mc Donald pour la Sclérose en Plaques; 2017.
43. Thompson A. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1997 Jun 1;120(6):1085–96.
44. Nijeholt G. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*. 1998 Apr 1;121(4):687–97.
45. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov 1;33(11):1444–1444.
46. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. *Brain*. 1989;112(1):133–46.
47. van Munster CEP, Uitdehaag BMJ. Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2017 Feb 9;31(3):217–36.
48. Papadopoulos A, Gouliamos A, Trakadas S, Kalovidouris A, Sgouropoulos P, Gatzonis S, et al. MRI in the investigation of patients with myelopathy thought to be due to multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 1995 Jul;37(5):384–7.
49. Pretorius PM, Quaghebeur G. The Role of MRI in the Diagnosis of MS. *Clinical Radiology*. 2003 Jun;58(6):434–48.
50. Brisset J-C, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *Journal of Neuroradiology*. 2020 Jun;47(4):250–8.
51. Dietemann J-L. *Neuro-imagerie diagnostique*. Elsevier Masson; 2013.
52. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2019 Apr 12;10.
53. Le traitement de la sclérose en plaques [Internet]. VIDAL. [cited 2022 Jun 19]. Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep/traitement.html>
54. Lamirel C. Optical Coherence Tomography. In: *Encyclopedia of the Neurological Sciences* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2022 Jun 30]. p. 660–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-385157-4.00171-8>
55. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Annals of Neurology*. 2006 Jun;59(6):963–9.
56. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2006 Feb;5(2):158–70.

57. Chard DT, Griffin CM, Parker GJM, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. Brain atrophy in clinically early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Brain*. 2002 Feb 1;125(2):327–37.
58. Jankowska-Lech I, Wasyluk J, Palasik W, Terelak-Borys B, Grabska-Liberek I. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2019 Jan;27:260–8.
59. Vidal-Jordana A, Pareto D, Cabello S, Alberich M, Rio J, Tintore M, et al. Optical coherence tomography measures correlate with brain and spinal cord atrophy and multiple sclerosis disease-related disability. *European Journal of Neurology*. 2020 Jul 28;27(11):2225–32.
60. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, et al. Relationships Between Retinal Axonal and Neuronal Measures and Global Central Nervous System Pathology in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2013 Jan 1;70(1):34.
61. 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*. 2015 Jan 21;84(7):720–8.
62. Graves JS. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*. 2019 Dec;39(06):711–7.
63. Sastre-Garriga J, Pareto D, Rovira À. Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2017 May;27(2):289–300.
64. Fisher E, Lee J-C, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study. *Annals of Neurology*. 2008 Jul 25;64(3):255–65.
65. Tommasin S, Cocozza S, Taloni A, Gianni C, Petsas N, Pontillo G, et al. Machine learning classifier to identify clinical and radiological features relevant to disability progression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2021 May 10;268(12):4834–45.
66. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005 Jul 25;65(2):280–5.
67. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 Mar 23;84(10):1082–91.
68. Dalton CM. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain*. 2004 Feb 26;127(5):1101–7.
69. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010 Jun 7;74(23):1868–76.

70. Ghione E, Bergsland N, Dwyer MG, Hagemeier J, Jakimovski D, Ramasamy DP, et al. Disability Improvement Is Associated with Less Brain Atrophy Development in Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology*. 2020 Aug 6;
71. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Apr 2;15(5):287–300.
72. Novakova L, Axelsson M, Malmeström C, Imberg H, Elias O, Zetterberg H, et al. Searching for neurodegeneration in multiple sclerosis at clinical onset: Diagnostic value of biomarkers. *PLOS ONE*. 2018 Apr 3;13(4):e0194828.
73. 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. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 May 8;20(14):1860–5.
74. Nijeholt G. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*. 1998 Apr 1;121(4):687–97.
75. Ruggieri S, Petracca M, Miller A, Krieger S, Ghassemi R, Bencosme Y, et al. Association of Deep Gray Matter Damage With Cortical and Spinal Cord Degeneration in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2015 Dec 1;72(12):1466.
76. Tsagkas C, Magon S, Gaetano L, Pezold S, Naegelin Y, Amann M, et al. Spinal cord volume loss. *Neurology*. 2018 Jun 27;91(4):e349–58.
77. Cohen AB, Neema M, Arora A, Dell'Oglio E, Benedict RHB, Tauhid S, et al. The Relationships among MRI-Defined Spinal Cord Involvement, Brain Involvement, and Disability in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 2011 Mar 29;22(2):122–8.
78. Schlaeger R, Papinutto N, Zhu AH, Lobach IV, Bevan CJ, Bucci M, et al. Association Between Thoracic Spinal Cord Gray Matter Atrophy and Disability in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2015 Aug 1;72(8):897.
79. Rashid W. Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006 Jan 1;77(1):51–5.
80. Rocca MA, Valsasina P, Meani A, Gobbi C, Zecca C, Rovira À, et al. Clinically relevant cranio-caudal patterns of cervical cord atrophy evolution in MS. *Neurology*. 2019 Oct 14;93(20):e1852–66.
81. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, et al. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014 Jun 27;86(4):410–8.
82. Zeydan B, Gu X, Atkinson EJ, Keegan BM, Weinshenker BG, Tillema J-M, et al. Cervical spinal cord atrophy. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2018 Jan 22;5(2):e435.
83. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS ONE*. 2014 Mar 5;9(3):e90509.

84. 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. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Aug 19;21(7):875–84.
85. 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*. 2011 Jun 14;76(24):2096–102.
86. Bischof A, Papinutto N, Keshavan A, Rajesh A, Kirkish G, Zhang X, et al. Spinal Cord Atrophy Predicts Progressive Disease in Relapsing Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology*. 2022 Jan 4;91(2):268–81.
87. Mina Y, Azodi S, Dubuche T, Andrada F, Osuorah I, Ohayon J, et al. Cervical and thoracic cord atrophy in multiple sclerosis phenotypes: Quantification and correlation with clinical disability. *NeuroImage: Clinical*. 2021;30:102680.
88. Schlaeger R, Papinutto N, Panara V, Bevan C, Lobach IV, Bucci M, et al. Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. *Annals of Neurology*. 2014 Aug 21;76(4):568–80.
89. Ruggieri S, Petracca M, De Giglio L, De Luca F, Gianni C, Gurreri F, et al. A matter of atrophy: differential impact of brain and spine damage on disability worsening in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2021 May 3;268(12):4698–706.
90. Filippi M, Preziosa P, Barkhof F, Chard DT, De Stefano N, Fox RJ, et al. Diagnosis of Progressive Multiple Sclerosis From the Imaging Perspective. *JAMA Neurology*. 2021 Mar 1;78(3):351.
91. Publications [Internet]. Pixyl. 2020 [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://pixyl.ai/publications/>
92. Studies using SCT [Internet]. Spinal Cord Toolbox documentation. [cited 2022 Jul 31]. Available from: <https://spinalcordtoolbox.com/overview/studies.html>
93. De Leener B, Lévy S, Dupont SM, Fonov VS, Stikov N, Louis Collins D, et al. SCT: Spinal Cord Toolbox, an open-source software for processing spinal cord MRI data. *NeuroImage*. 2017 Jan;145:24–43.
94. Perone CS, Calabrese E, Cohen-Adad J. Spinal cord gray matter segmentation using deep dilated convolutions. *Scientific Reports*. 2018 Apr 13;8(1).
95. Roussel L. Rapport de stage - Plateforme d'imagerie et fonctions du Vivant - Ci2C - CHRU Lille. Polytech Nantes; 2021 Aug.
96. Gros C, De Leener B, Badji A, Maranzano J, Eden D, Dupont SM, et al. Automatic segmentation of the spinal cord and intramedullary multiple sclerosis lesions with convolutional neural networks. *NeuroImage*. 2019 Jan;184:901–15.
97. Cohen-Adad J. SCT Spinal Cord Toolbox Course material for SCT 4.2.1. In: Document PDF. 2020.

98. Oberwahrenbrock T, Traber GL, Lukas S, Gabilondo I, Nolan R, Songster C, et al. Multicenter reliability of semiautomatic retinal layer segmentation using OCT. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2018 Mar 13;5(3):e449.
99. Schippling S, Balk L, Costello F, Albrecht P, Balcer L, Calabresi P, et al. Quality control for retinal OCT in multiple sclerosis: validation of the OSCAR-IB criteria. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014 Jun 16;21(2):163–70.
100. Conover WJ, Iman RL. Analysis of Covariance Using the Rank Transformation. *Biometrics*. 1982 Sep;38(3):715.
101. Kearney H, Rocca M, Valsasina P, Balk L, Sastre-Garriga J, Reinhardt J, et al. Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse-onset multiple sclerosis of long disease duration. *Multiple Sclerosis Journal*. 2013 Jun 27;20(1):72–80.
102. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 Mar 23;84(10):1082–91.
103. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2018 Feb;83(2):210–22.
104. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkief KA, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2008 Jun 20;64(3):247–54.
105. Colato E, Stutters J, Tur C, Narayanan S, Arnold DL, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, et al. Predicting disability progression and cognitive worsening in multiple sclerosis using patterns of grey matter volumes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2021 Apr 20;92(9):995–1006.
106. Parmar K, Fonov VS, Naegelin Y, Amann M, Wuerfel J, Collins DL, et al. Regional Cerebellar Volume Loss Predicts Future Disability in Multiple Sclerosis Patients. *The Cerebellum*. 2021 Aug 21;21(4):632–46.
107. Honig LS, Sheremata WA. Magnetic resonance imaging of spinal cord lesions in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1989 Apr 1;52(4):459–66.
108. Kearney H, Miszkief KA, Yiannakas MC, Altmann DR, Ciccarelli O, Miller DH. Grey matter involvement by focal cervical spinal cord lesions is associated with progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015 Oct 2;22(7):910–20.
109. Kearney H, Altmann DR, Samson RS, Yiannakas MC, Wheeler-Kingshott CAM, Ciccarelli O, et al. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology*. 2014 Dec 24;84(4):367–73.
110. Bonacchi R, Pagani E, Meani A, Cacciaguerra L, Preziosa P, De Meo E, et al. Clinical Relevance of Multiparametric MRI Assessment of Cervical Cord Damage in Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2020 Sep;296(3):605–15.

111. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V, et al. Primary and transitional progressive MS. *Neurology*. 1999 Mar 1;52(4):839–839.
112. Cohen AB, Neema M, Arora A, Dell'Oglio E, Benedict RHB, Tauhid S, et al. The Relationships among MRI-Defined Spinal Cord Involvement, Brain Involvement, and Disability in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*. 2011 Mar 29;22(2):122–8.
113. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, Rocca MA, Ciccarelli O, Enzinger C, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nature Reviews Neurology*. 2020 Feb 24;16(3):171–82.
114. Moccia M, Prados F, Filippi M, Rocca MA, Valsasina P, Brownlee WJ, et al. Longitudinal spinal cord atrophy in multiple sclerosis using the generalized boundary shift integral. *Annals of Neurology*. 2019 Aug 22;86(5):704–13.
115. Kim Y, Varosanec M, Kosa P, Bielekova B. Confounder-adjusted MRI-based predictors of multiple sclerosis disability [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory; 2022 Apr [cited 2022 Aug 15]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2022.04.18.22273974>
116. Adibi I, Najafi A, Merajifar F, Ramezani N, Nouri H, Jalilvand N, et al. Quantitative Magnetic Resonance Imaging Analysis of Early Markers of Upper Cervical Cord Atrophy in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Multiple Sclerosis International*. 2021 Jul 9;2021:1–6.
117. Kerbrat A, Gros C, Badji A, Bannier E, Galassi F, Combès B, et al. Multiple sclerosis lesions in motor tracts from brain to cervical cord: spatial distribution and correlation with disability. *Brain*. 2020 Jun 23;143(7):2089–105.
118. Eden D, Gros C, Badji A, Dupont SM, De Leener B, Maranzano J, et al. Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. *Brain*. 2019 Jan 30;142(3):633–46.
119. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296–301.
120. Takano Y, Kato Y. Epstein-Barr virus association with early cancers found together with gastric medullary carcinomas demonstrating lymphoid infiltration. *The Journal of Pathology*. 1995 Jan;175(1):39–44.
121. Ascherio A, Munger KL. EBV and Autoimmunity. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cited 2022 Aug 17]. p. 365–85. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_15
122. Bashir R, Luka J, Cheloha K, Chamberlain M, Hochberg F. Expression of Epstein-Barr virus proteins in primary CNS lymphoma in AIDS patients. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2358–2358.
123. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 May 28;83(3):278–86.

124. Rusu M-A. 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. Université de Lille; 2018.
125. Stankiewicz JM, Neema M, Alsop DC, Healy BC, Arora A, Buckle GJ, et al. Spinal cord lesions and clinical status in multiple sclerosis: A 1.5 T and 3 T MRI study. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009 Apr;279(1–2):99–105.
126. Davion J-B, Lopes R, Drumez É, Labreuche J, Hadhoum N, Lannoy J, et al. Asymptomatic optic nerve lesions. *Neurology*. 2020 May 20;94(23):e2468–78.
127. Outteryck O, Lopes R, Drumez É, Labreuche J, Lannoy J, Hadhoum N, et al. Optical coherence tomography for detection of asymptomatic optic nerve lesions in clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2020 Jul 28;95(6):e733–44.
128. Wattjes M, Rovira À, Miller D, Yousry T, Sormani M, de Stefano M. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology*. 2015 Sep 15;11(10):597–606.

AUTEUR : Nom : WOZNIAK

Prénom : Matthieu

Date de soutenance : le 23 septembre 2022

Titre de la thèse : Identification de biomarqueurs d'imagerie (cerveau, moelle épinière, rétine) par l'étude transversale d'une cohorte de 134 patients.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Neuroradiologie*

DES + FST/option : *Radiodiagnostic et imagerie médicale*

Mots-clés : sclérose en plaques, handicap, EDSS, IRM cérébrale, IRM médullaire, OCT, moelle cervicale, moelle épinière totale, rétine, atrophie, substance grise, substance blanche

RÉSUMÉ

Introduction : La sclérose en plaques est une maladie chronique neurodégénérative auto-immune dont la prévalence est en augmentation. Elle est la première cause de handicap sévère non traumatique de l'adulte jeune et donc responsable d'un impact socio-économique majeur. La réalisation en routine d'IRM cérébrales, médullaires et de mesures rétinienne par OCT chez ces patients donnent accès à un grand nombre de biomarqueurs potentiels dont l'étude pourrait permettre de mieux prédire le risque de progression du handicap et de suivre l'efficacité des traitements.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude transversale monocentrique d'une cohorte de 134 patients porteurs de SEP du CHU de Lille inclus d'avril 2020 à décembre 2021. Ils ont bénéficié d'une IRM cérébrale (séquences 3D-T1-TFE et 3D-FLAIR) et médullaire (séquences T2-SPAIR sur la moelle cervicale puis thoracique, séquence GRE-ME sur la moelle cervicale haute). Nous avons utilisé des logiciels reconnus pour déterminer : charge lésionnelle et volume total encéphalique, médullaire total et médullaire cervical ; volume cérébelleux ; volume de la substance grise corticale, encéphalique profonde et médullaire cervicale ; volume de la substance blanche encéphalique et médullaire cervicale. Leurs mesures OCT (pRNFL, GCIPL, INL) ont été recueillies. Nous avons testé la corrélation de ces variables au handicap évalué par le score EDSS et cherché des variables discriminantes entre les formes « inflammatoires » et « progressives » de la maladie. Une analyse multivariée a été réalisée regroupant cinq variables. Les tests statistiques ont été ajustés sur l'âge, le sexe et la durée de la maladie.

Résultats : Nous avons mis en évidence une corrélation significative (p -values < 0.05) entre le score EDSS et les charges lésionnelles encéphalique et médullaire, le volume cérébelleux, le volume de la moelle totale et cervicale, le volume de la substance grise profonde et médullaire cervicale. Seule la charge lésionnelle discriminait significativement les formes « inflammatoires » des « progressives ». Le volume de la substance grise profonde, cervicale et le volume lésionnel médullaire total étaient corrélés au handicap de façon indépendante.

Conclusion : L'atrophie médullaire et de la substance grise apparaissent être les critères péjoratifs principaux liés au handicap. L'étude quantitative des données IRM encéphaliques et médullaires semble être un outil pertinent pour l'évaluation objective des patients.

Composition du Jury :

Président : Pr. Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs : Pr. Hélène ZÉPHIR, Dr. Denis BERTELOOT, Dr. Cyril BRUGE

Directeur de thèse : Dr. Olivier OUTTERYCK