



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de l'utilisation de l'IRM médullaire dans la surveillance
de patients atteints de SEP suivis au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2024 à 16h
au Pôle Formation
par Adrian PIOTTO

JURY

Président :

Madame la Professeure Hélène ZEPHIR

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS

Madame la Docteure Anne KERBRAT

Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK

Monsieur le Docteur Jean-Christophe LAFONTAINE

Directeur de thèse :

Madame la Professeure Hélène ZEPHIR

Avertissement :

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

SOMMAIRE

Liste des abréviations	5
Résumé	7
I) Introduction	8
1) La Sclérose en plaques	8
a) Épidémiologie	8
b) Phénotypes cliniques	9
c) Physiopathologie	10
d) Critères diagnostiques	14
e) Traitement de fond	21
2) La Moelle épinière	23
a) Évaluation du handicap	23
b) Progrès et limites de l'IRM cérébrale dans l'évaluation du handicap	25
c) Lésions médullaires et atrophie : caractéristiques et valeur pronostique	32
d) Étude de la moelle et recommandations de suivi par IRM	34
e) Progrès techniques de l'IRM médullaire et perspectives	38
3) Rationnel scientifique de l'étude	44
II) Matériels et méthodes	44
1) Design de l'étude et objectifs	44
2) Population	45
3) Critères d'inclusion/d'exclusion	45
4) Critères de jugement	46
5) Recueil des données	47
6) Analyse statistique	49
7) Cadre réglementaire	50
III) Résultats	51
1) Population	51
2) IRM cérébrales et médullaires	51
3) Activité radiologique	52
4) Couples IRM cérébrales et médullaires	53
5) Activité à l'IRM et traitement de fond	53
6) Score EDSS et formes phénotypiques	54
7) Analyse multivariée	55

IV) Discussion	55
V) Conclusion	65
Annexe des résultats	67
1) Tableaux	67
2) Figures	74
Références	75

Liste des abréviations

ADC : coefficient apparent de diffusion
AMM : autorisation de mise sur le marché
ARR : *annual relapse rate*
BHE : barrière hémato-encéphalique
BOC : bandes oligoclonales
CHU : centre hospitalier universitaire
CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés
CSA: *cross-sectional area*
DIR: *double Inversion recovery*
DIS : dissémination dans l'espace
DIT : dissémination dans le temps
DWI: *diffusion weighted imaging*
EBV: virus Epstein-Barr
EDSS : *expanded disability status scale*
EMA : agence européenne des médicaments
FDA: *food and drug administration*
FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*
FSE: *fast spin echo*
GRE: *gradient recalled-echo*
GSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques
HET : traitement de haute efficacité
IIQ : intervalle interquartile
IRM : imagerie par résonance magnétique
LCR : liquide céphalo-rachidien
LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive
MAGNIMS : *magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*
MERGE : *multi-echo recombined gradient-echo*
MET : traitement de moyenne efficacité
MBP: *myelin basic protein*
MOG: *myelin oligodendrocyte glycoprotein*
MPRAGE: *magnetization prepared rapid gradient echo*

NEDA: *no evidence of disease activity*
OFSEP : observatoire français de la sclérose en plaques
PDSE: *proton density spin echo*
PSIR: *phase-sensitive inversion recovery*
QSM : quantification de la susceptibilité magnétique
RIS : syndrome radiologiquement isolé
S1P : sphingosine-1 phosphate
SCI : syndrome clinique isolé
SEP : sclérose en plaques
SEP-PP : sclérose en plaques primaire progressive
SEP-RR : sclérose en plaques récurrente rémittente
SEP-SP : sclérose en plaques secondairement progressive
SNC: système nerveux central
STIR: *short tau inversion recovery*
SWAN: *susceptibility-weighted angiography*
SWI: *susceptibility weighted imaging*
TSE: *turbo spin echo*
UCCA: *upper cervical cord area*
Virus JC: virus John Cunningham

Résumé :

Contexte :

Le suivi annuel par IRM cérébrale des patients atteints de sclérose en plaques fait l'objet de recommandations depuis 2020. Il n'existe pas de consensus parmi les groupes experts de l'OFSEP et MAGNIMS, concernant la surveillance en IRM médullaire. L'imagerie médullaire est particulièrement difficile, mais cette partie du système nerveux central est essentielle dans l'analyse diagnostique de la SEP et contribue indéniablement au handicap. Enfin, la révision des critères de Lublin suggère une stratégie de surveillance annuelle par IRM pour détecter l'activité de la maladie, qu'elle soit cérébrale ou médullaire, sans distinction spécifique. L'objectif de ce travail est de décrire et d'évaluer l'utilisation de l'IRM médullaire dans la surveillance de patients atteints de sclérose en plaques suivis au CHU de Lille, en comparant deux périodes distinctes. La première période débute le 1er janvier 2014, suite à la révision des critères de Lublin, et se termine le 31 décembre 2019. La seconde s'étend du 1er janvier 2020, date de la publication des recommandations de l'OFSEP, au 31 décembre 2023.

Méthodes :

Nous avons mené une étude observationnelle monocentrique rétrospective sur 1 030 patients atteints de sclérose en plaques suivis au CHU de Lille depuis 2014. Nous avons recueilli le nombre d'IRM cérébrales et médullaires par patient durant chaque période. Nous avons étudié la détection de l'activité en IRM cérébrale et médullaire, ainsi que l'efficacité de l'IRM 3T pour détecter cette activité. Nous avons également réalisé une analyse combinée des IRM cérébrales et médullaires.

Résultats :

Nous avons réalisé davantage d'IRM cérébrales et médullaires au cours de la seconde période en comparaison à la première ($p < 0,001$). Nous avons effectué plus d'IRM 3T que d'IRM 1,5T, et celles-ci se sont révélées plus efficaces pour détecter l'activité au niveau cérébral et médullaire ($p < 0,001$ et $p = 0,032$). L'analyse combinée des IRM cérébrales et médullaires montrait que dans 50 % des cas, l'activité détectée à l'IRM médullaire était associée à une poussée médullaire. En analyse multivariée, l'activité médullaire était associée essentiellement à l'existence d'une activité cérébrale ($p < 0,001$) et à l'utilisation d'IRM 3T ($p = 0,0434$).

Conclusion :

La surveillance en IRM cérébrale dans notre CRC-SEP depuis 2020 suit les recommandations nationales et internationales publiées par l'OFSEP et MAGNIMS. L'IRM médullaire est réalisée moins fréquemment et l'activité détectable est le plus souvent associée à l'existence d'une activité en IRM cérébrale et à la réalisation de l'examen sur une machine 3T.

I) Introduction

1. La Sclérose en plaques (SEP)

a) Épidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central (SNC) associant inflammation, démyélinisation et neurodégénérescence¹. Elle affecte environ 2,8 millions de personnes dans le monde². Selon les données épidémiologiques récentes de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP), environ 110 000 personnes en France sont atteintes de SEP³. L'incidence et la prévalence de la maladie sont particulièrement élevées dans les régions du Nord-Est de la France³. Elle représente la première cause de handicap non traumatique du sujet jeune dans les pays développés⁴. La SEP affecte préférentiellement les femmes avec un sex-ratio de 3/1³ et l'âge moyen de survenue de la pathologie est de 32 ans^{2,3}. La SEP est une pathologie multifactorielle, dont l'étiologie est inconnue mais qui se développe chez des sujets prédisposés génétiquement après exposition à des facteurs environnementaux tel que le tabagisme actif⁵ et passif⁶, un IMC élevé dans l'enfance⁷, l'hypovitaminose D⁸ et une exposition au virus Epstein Barr Virus (EBV)⁹. Il a été démontré que les individus hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle HLA-DRB1*15:01 ont un risque plus élevé de développer une SEP¹⁰. Il est décrit plus de 200 gènes d'intérêt dans la population de patients porteurs de SEP, avec certains variants intéressant des gènes régulateurs de l'immunité innée ou adaptative¹¹.

b) Phénotypes cliniques

La SEP est une pathologie du SNC qui atteint le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière. Elle peut se manifester par des symptômes cliniques variés tels que, une baisse d'acuité visuelle, des paresthésies, des troubles de la marche ou de l'équilibre et des troubles vésico-sphinctériens. La SEP de forme rémittente-récurrente (SEP-RR) se manifeste par la répétition de poussées cliniques, avec ou sans séquelle, alternant avec des périodes de stabilité clinique¹². Les poussées sont définies comme l'apparition de nouveaux symptômes neurologiques ou une aggravation de ceux-ci sur plus de 24 heures en l'absence de fièvre ou d'infection¹³. La SEP-RR représente la forme la plus fréquente de début de maladie (85% des patients)³. L'histoire naturelle de la SEP est hétérogène, certains patients présentant des formes très peu symptomatiques et peu évolutives cliniquement tandis que certaines formes plus sévères entraînent une perte d'autonomie rapide¹⁴. Près de la moitié des patients débutant par une SEP-RR évolueront vers une forme secondairement progressive (SEP-SP) après 20 ans d'évolution¹⁵. Cependant, il n'existe à ce jour pas de définition consensuelle de passage à la forme secondairement progressive. Thompson *et al.*¹⁶,¹⁷ ont proposé la définition suivante : la SEP-SP succède à une phase rémittente-récurrente et se caractérise par une progression continue du handicap pendant au moins 6 mois, avec ou sans poussées associées. Plus récemment, les critères révisés de Lublin *et al.*¹⁸ ont défini la progression comme une dégradation lente et continue du handicap sans récupération associée. Cette définition regroupe les formes secondairement progressive et primaire progressive et ajoute aux phénotypes de SEP la présence ou non d'une activité inflammatoire associée à cette progression qui réfère théoriquement au processus neurodégénératif de la maladie¹⁸. La définition la plus

récente de Lorscheider *et al.*¹⁹ intègre dans la définition de la SEP-SP un score EDSS ≥ 4.0 , une fonction pyramidale minimale de 2, et une progression confirmée du handicap sur au moins 3 mois.

Dans 10 à 15% des cas, les patients présentent une forme progressive primaire (SEP-PP), définie par l'aggravation initiale, progressive et non réversible des symptômes neurologiques, sans poussées associées¹⁵. Ce phénotype atteint autant les hommes que les femmes, et la maladie débute habituellement plus tardivement aux alentours de 45 ans². Les patients présentent habituellement une limitation du périmètre de marche en lien avec un syndrome pyramidal ou encore des troubles vésico-sphinctériens dus à une atteinte qui pourrait sembler prédominante sur la moelle épinière.

c) Physiopathologie

La physiopathologie de la SEP n'est pas complètement résolue. Il s'agit d'une maladie chronique inflammatoire, démyélinisante et dégénérative du SNC d'origine multifactorielle¹. Elle est caractérisée par de lésions inflammatoires confluentes et démyélinisantes affectant à la fois la substance blanche et la substance grise avec des infiltrats cellulaires constitués de cellules mononucléées (macrophages, lymphocytes T, lymphocytes B) associés à une démyélinisation et une destruction des oligodendrocytes²⁰. Les lésions inflammatoires et démyélinisantes sont initialement périveineuses (les plaques) puis confluent pour s'étendre au niveau de la substance blanche. La substance blanche dite d'apparence normale (*normal-appearing white matter*)²¹ en IRM correspond en réalité à une zone pathologique sur le plan histologique, caractérisée par une activation microgliale²². Une gliose astrocytaire est

observée quel que soit le stade de la lésion. Dans les plaques les plus récentes et actives, les astrocytes, hypertrophiques, sont surtout observés en périphérie, tandis que dans les plaques les plus anciennes, les bords de plaque sont soulignés par une gliose cicatricielle. Certaines lésions peuvent se remyéliniser par un processus de recrutement de progéniteurs et de dédifférenciation oligodendrocytaire²³. Ce mécanisme semble plus efficace au début de la maladie chez les jeunes patients, lorsque l'inflammation est prédominante²⁴. Les lésions démyélinisantes peuvent également être présentes au niveau de la substance grise corticale²⁵, des noyaux gris centraux et de la moelle épinière²⁶. Dans les formes progressives de la maladie, on peut observer dans le cortex cérébral une démyélinisation corticale sous-piale associée à une infiltration inflammatoire des leptoméninges²⁷.

Le rôle de l'immunité adaptative dans la physiopathologie de la SEP est démontré par la présence de lymphocytes T auto-réactifs ciblant les antigènes de la gaine de myéline, tels que la *myelin basic protein* (MBP), la *proteolipid protein* et la *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG)²⁸. Parmi les sous-classes de lymphocytes T, les lymphocytes T CD8+, dits cytotoxiques, sont majoritaires dans le parenchyme au niveau des plaques de SEP²⁹. Les lymphocytes T CD4+, dits auxiliaires, sont principalement situés dans les espaces périvasculaires²⁹. La rupture de la barrière hématoencéphalique et la perméabilité vasculaire, qui s'observent par un rehaussement par le gadolinium sur l'IRM, permettent l'infiltration de lymphocytes T auxiliaires CD4+. Les lymphocytes B et les plasmocytes, sont également présents, bien qu'ils soient plus rares dans les lésions actives au début de la maladie ; leur nombre augmente avec la chronicité de la maladie³⁰. Leur implication, bien que mal comprise encore, est soulignée par l'efficacité des anticorps anti-CD20 dans la SEP,

tels que le rituximab³¹ ou l'ocrelizumab³², qui entraînent une déplétion des lymphocytes B. L'immunité innée joue également un rôle dans la maladie, avec une prédominance de macrophages au sein des plaques, ainsi que de cellules microgliales présentes dans les plaques qu'elles soient actives ou anciennes. Ces cellules entraînent des dégâts tissulaires par la production de cytokines pro-inflammatoires et de radicaux libres³³. Des études anatomopathologiques ont révélé qu'environ 30 % des lésions chroniques présentent une inflammation latente persistante à leur périphérie³⁴. Ces lésions, qualifiées de chroniques actives, se caractérisent par une accumulation péri-lésionnelle de microglies et de macrophages activés chargés de fer³⁴. Grâce à leur bordure riche en fer, elles peuvent être détectées en séquences de susceptibilité magnétique (T2* ; SWAN ou *Susceptibility-weighted angiography* ; SWI ou *Susceptibility Weighted Imaging*) à l'IRM³⁵. Apparaissant sous la forme d'un « anneau de fer » (*paramagnetic rim sign*), elles se manifestent par une couronne en hyposignal, caractéristique des lésions chroniques actives.

La neurodégénérescence, correspondant à la perte axonale ou neuronale, survient précocement dans la maladie, dès les premières lésions inflammatoires³⁶. Elle est corrélée à la progression de la maladie, et s'accroît avec l'âge. L'hypothèse principale de la neurodégénérescence est fondée sur son lien consécutif à l'inflammation³⁶. En effet, la démyélinisation et l'inflammation chronique active entraîneraient des dégâts mitochondriaux via une cascade de réactions oxydatives et d'hypoxie à l'origine d'une neurodégénérescence cellulaire³⁶. Ces phénomènes sont amplifiés par l'accumulation lésionnelle et par le vieillissement neuronal et cérébral³⁶.

Les lésions démyélinisantes et inflammatoires de SEP sont périveineuses et visibles par l'utilisation d'IRM à haut champ (3T) ou très haut champ (7T) magnétique³⁷.

En raison des propriétés paramagnétiques de la désoxyhémoglobine, les structures veineuses apparaissent hypointenses en séquence de susceptibilité magnétique (Figure 1)³⁸. Le signe de la veine centrale est détecté sur sous la forme d'un hyposignal situé au centre d'une lésion hyperintense. Sati et al.³⁹ ont proposé de définir le signe de la veine centrale comme une image apparaissant en séquence pondérée en T2* comme une fine ligne ou un petit point hypointense, visible dans au moins deux plans d'IRM perpendiculaires, et prenant la forme d'une ligne dans au moins un de ces plans. La veine, d'un diamètre inférieur à 2 mm, traverse partiellement ou entièrement la lésion, et au centre de celle-ci³⁹. Certaines études suggèrent qu'un seuil d'au moins 45 % de lésions présentant un signe de la veine centrale, par rapport à l'ensemble des lésions visibles, pourrait être observé chez les patients atteints de SEP⁴⁰. Comme mentionné précédemment, les lésions périveineuses sont également visibles par le signe de l'anneau paramagnétique sous la forme d'une couronne en hyposignal autour de lésions chroniques actives (Figure 2)⁴¹.

Figure 1. Lésions veino-centrées visibles en séquence SWAN
(Star Weighted Angiography) d'après Gaitán et al. 2020³⁸

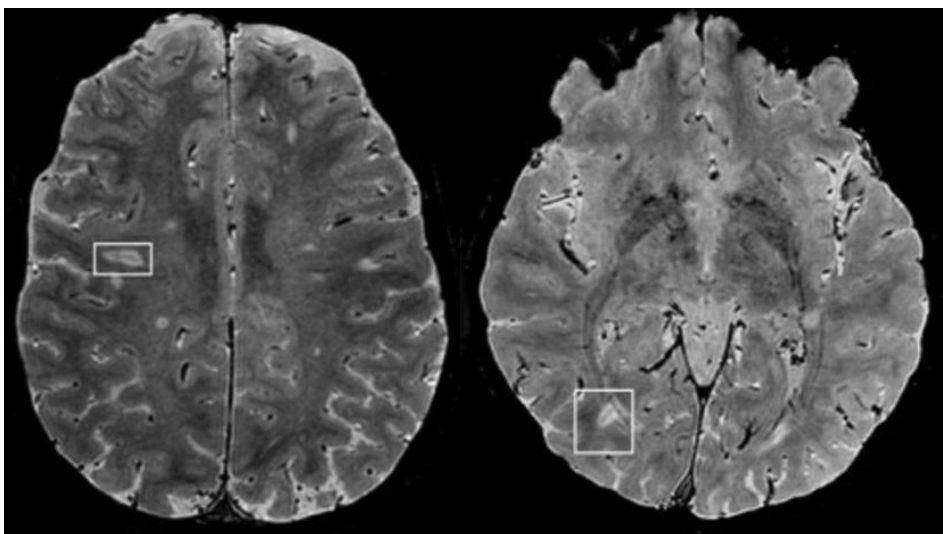


Figure 2. Signe de l'anneau paramagnétique apparaissant sous la forme d'un hyposignal autour de lésions chroniques actives (IRM 7T) d'après Dal-Bianco et al. 2021⁴¹



d) Critères diagnostiques

Les manifestations cliniques de la SEP sont dues à des lésions démyélinisantes du SNC qui atteignent le cerveau, les nerfs optiques et la moelle épinière. Le diagnostic de SEP repose sur la dissémination spatiale et temporelle des lésions⁴². L'importance de l'atteinte médullaire dans les critères diagnostiques de la SEP s'est confortée progressivement.

Dans les critères diagnostiques de McDonald 2001⁴³, basés sur les travaux de Barkhof *et al.*⁴⁴ et Tintoré *et al.*⁴⁵, les lésions médullaires avaient un poids minimal, une lésion médullaire pouvant uniquement remplacer une lésion cérébrale. Le consensus

d'experts ayant abouti aux critères de McDonald 2005⁴⁶ corrigeait l'importance de la moelle épinière et soulignait donc l'utilité de l'IRM médullaire pour écarter les diagnostics différentiels de la SEP en raison de la spécificité de la lésion médullaire. La présence de lésions médullaires typiques de SEP pouvait compléter les critères de dissémination spatiale lorsque l'IRM cérébrale ne suffisait pas⁴⁶. Les critères de McDonald 2005⁴⁶ stipulaient également que les lésions médullaires pouvaient être considérées comme équivalentes et se substituer aux lésions infratentorielles pour remplir les critères de dissémination temporelle et spatiale. Les critères de McDonald 2010⁴⁷, dérivés des travaux de Swanton *et al.*⁴⁸ incluaient les lésions médullaires parmi les quatre zones d'intérêt (avec les lésions périventriculaires, juxtacorticales et infratentorielles) utilisées pour remplir les critères de dissémination spatiale : une lésion dans 2 de ces zones suffisait pour définir la dissémination spatiale à partir d'un syndrome cliniquement isolé typique (névrite optique rétro-bulbaire, atteinte de la fosse cérébrale postérieure et myélite). La lésion médullaire était une localisation ainsi suffisamment importante pour représenter un critère spatial en soi. Toutefois, les lésions symptomatiques du tronc cérébral et de la moelle épinière n'étaient pas prises en compte pour la dissémination spatiale à cette époque⁴⁸. Notons enfin que les lésions du nerf optique n'étaient pas prises en compte non plus. Les derniers critères diagnostiques révisés de McDonald 2017⁴² lèvent cette restriction pour l'ensemble des localisations d'intérêt (Tableau 1). Cette évolution des critères s'applique aux formes rémittentes-récurrentes de la SEP^{42, 43, 46, 47}. L'atteinte médullaire a été intégrée plus tôt et de manière plus importante dans les critères diagnostiques de la forme primaire progressive de SEP. Selon les critères de Thompson *et al.*⁴⁹ de 2000, le diagnostic de SEP-PP nécessitait la preuve d'une synthèse intrathécale d'immunoglobuline (IgG), ainsi que la présence d'un des trois critères d'IRM suivants : (1) neuf lésions cérébrales

en séquence T2, ou (2) deux lésions de la moelle épinière en séquence T2, ou (3) entre quatre et huit lésions cérébrales accompagnées d'une lésion de la moelle épinière. De plus, les patients devaient présenter une progression continue du handicap pendant au moins un an pour satisfaire ces critères diagnostiques. Les critères de McDonald de 2001⁴³, de 2005⁴⁶ et 2010⁴⁷ apportaient peu de modification quant à la place de la moelle pour le diagnostic de SEP-PP par rapport aux critères de Thompson⁴⁹. Les derniers critères diagnostiques révisés de McDonald en 2017⁴² ne prennent pas en compte le caractère symptomatique des lésions médullaires pour la démonstration de la dissémination dans l'espace. Le tableau 2 présente un résumé des critères diagnostiques de la SEP-PP selon les critères de McDonald 2017⁴².

La première définition du syndrome radiologiquement isolé (RIS) proposée par Okuda *et al.*⁵⁰ en 2009 incluait les critères de dissémination spatiale des lésions en IRM selon Barkhof⁴⁴, mais n'intégrait pas les lésions médullaires. L'étude d'Okuda *et al.*⁵¹ de 2014, mettait en évidence que chez les patients présentant un RIS, la présence de lésions médullaires, notamment celles asymptomatiques au niveau cervical et thoracique, constituait un facteur prédictif indépendant de conversion en sclérose en plaques (SEP) dans les 5 ans. Ce risque était également associé au sexe masculin et à un âge inférieur à 37 ans⁵¹. La présence de lésions médullaires était associée à un risque de développer une SEP de forme PP chez les patients présentant un RIS. Dans cette étude, le risque de conversion était plus important en cas de combinaison des facteurs de risques⁵¹. Les critères révisés du syndrome radiologiquement isolé de 2023 incluent désormais la présence de lésions médullaires dans les critères diagnostiques⁵².

Tableau 1. Critères de McDonald 2017 pour la forme rémittente-récurrente de SEP, d'après Thompson *et al.* en 2018⁴²

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS

DIS: dissémination spatiale; DIT: dissémination temporelle; LCS: liquide cérébro-spinal

Tableau 2 : Critères de McDonald 2017 pour la forme primaire progressive de SEP d'après Thompson *et al.* en 2018⁴²

<p>1 critère obligatoire</p> <ul style="list-style-type: none">- 1 an de progression du handicap (déterminé de manière prospective ou rétrospective) indépendamment de la présence de poussées cliniques
<p>2 critères parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- ≥ 1 lésion T2 évocatrice de lésions de SEP* dans au moins une des régions suivantes (périventriculaire, corticale ou juxta-corticale ou infratentorielle)- ≥ 2 lésions T2 de la moelle épinière- Présence de BOC dans la ponction lombaire

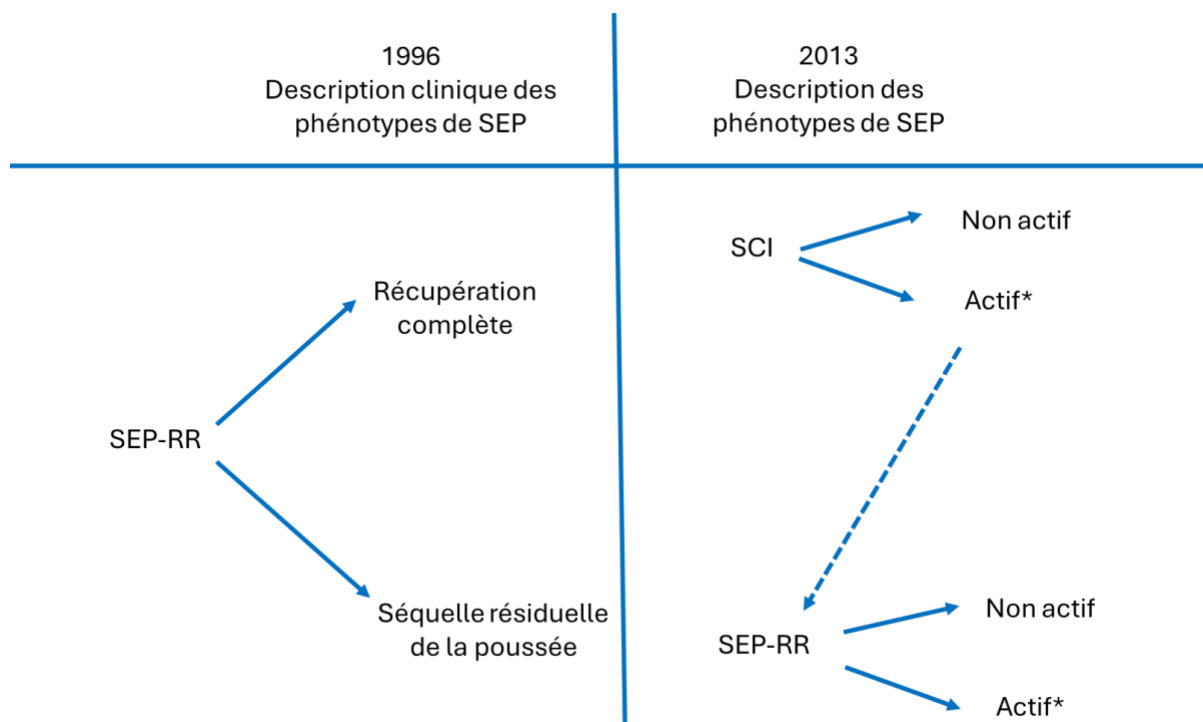
PP : Primaire progressive ; BOC=bandes oligoclonales

*Lésions symptomatiques ou asymptomatiques

La classification phénotypique de Lublin *et al.* de 1996¹² a été révisée en 2013¹⁸ et propose de classer les formes de SEP selon l'activité (composante inflammatoire) de la pathologie et sa progression (composante neurodégénérative). L'activité de la maladie est définie par la présence d'une poussée clinique ou une aggravation clinique et/ou par des critères d'activités à l'IRM (nouvelle lésion T2, ou une lésion T2 significativement augmentée de volume ou une lésion prenant le contraste après injection de gadolinium). Le délai pour comparer deux IRM afin d'évaluer l'évolution de la situation clinique et déterminer l'activité est fixé à un an. La définition de la

progression, moins précise, correspond à une dégradation lente du handicap. Cette nouvelle classification phénotypique de SEP souligne que les formes rémittentes et progressives constituent la même maladie avec une intensité variable du processus inflammatoire ou neurodégénératif en fonction de la durée de la maladie. Il est proposé que, lors du diagnostic, la forme évolutive de SEP soit précisée selon les phénotypes de Lublin¹⁸ et que celle-ci soit périodiquement réévaluée en fonction des données cliniques et d'imagerie du suivi. Les figures 3 et 4 résument les nouveaux critères de 2013 de l'activité de la pathologie (Figure 3) et SP et PP (Figure 4).

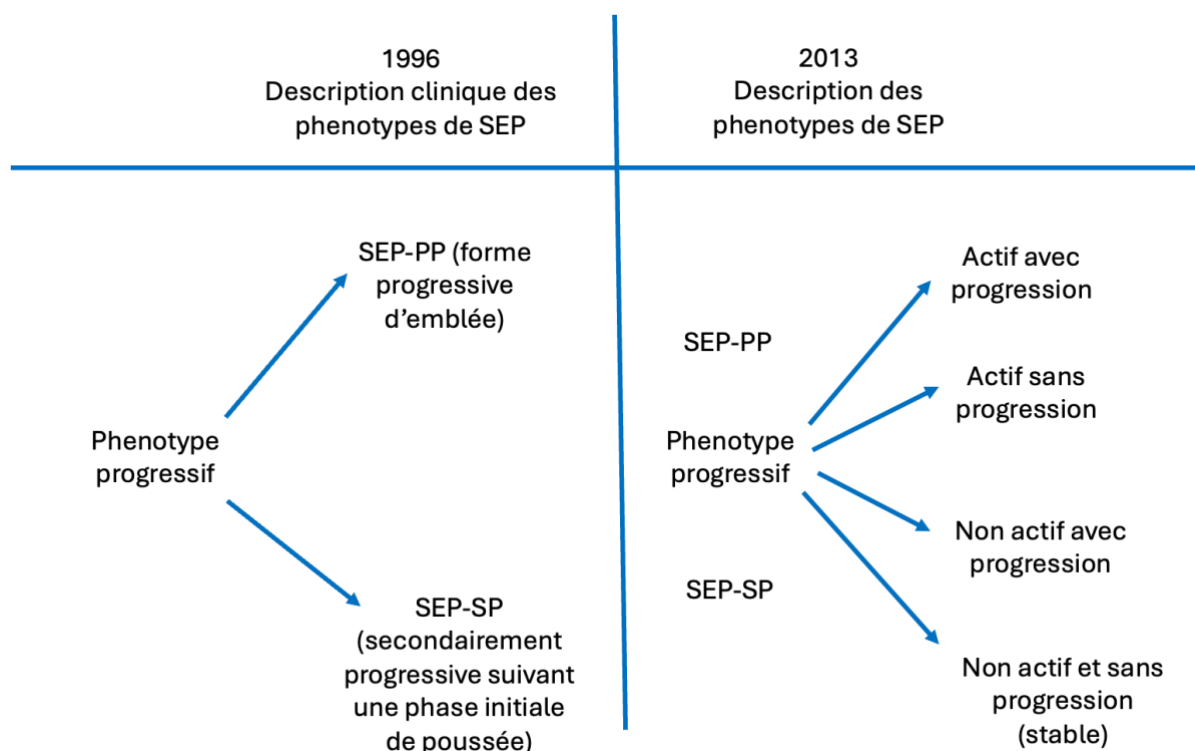
Figure 3. Définition de l'activité selon les critères cliniques et radiologiques dans les SEP-RR et les SCI selon les anciens critères de 1996¹² et les nouveaux critères de 2013¹⁸. D'après Lublin *et al.* de 2014¹⁸



SEP-RR=SEP rémittente-récurrente ; SCI=Syndrome clinique isolé

*Activité : nouvelle lésion T2, ou lésion T2 significativement augmentée de volume ou d'une lésion prenant le contraste après injection de gadolinium

Figure 4. Définition de l'activité selon les critères cliniques et radiologiques dans les SEP-SP et PP selon les anciens critères de 1996¹² et les nouveaux critères de 2013¹⁸. D'après Lublin *et al.* de 2014¹⁸



SEP-PP=SEP primaire progressive ; SEP-SP=SEP secondairement progressive

Activité : nouvelle lésion T2, ou lésion T2 significativement augmentée de volume ou une lésion T1 prenant le contraste après injection de gadolinium.

Les critères de Lublin¹⁸ permettent de considérer, quelle que soit la forme de la maladie, l'opportunité d'une fenêtre thérapeutique si une inflammation est mise en évidence. L'activité définie selon les critères de Lublin¹⁸ est intégrée dans les indications d'insaturation de traitement de fond les plus récents, notamment les traitements par anti-CD20^{32, 53}. Ces critères orientent vers une stratégie de surveillance des patients qui traque une activité de la maladie quel que soit le phénotype de la maladie. La fenêtre d'opportunité thérapeutique peut correspondre soit à l'initiation d'un traitement immunoactif soit un relais vers un traitement plus hautement

immunoactif.

e) Traitement de fond

Les traitements de fond de la SEP ont pour but d'agir sur le processus inflammatoire de la maladie et ne permettent pas de contrôler la neurodégénérescence. Les traitements de fond peuvent être classés aujourd'hui en traitement de « moyenne efficacité » (MET) et de « haute efficacité » (HET). Parmi les MET, nous pouvons citer la famille des interférons bêta, l'acétate de glatiramère, le diméthylfumarate et le tériflunomide. Parmi les HET, nous pouvons citer les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab), les anticorps anti- $\alpha 4\beta 7$ -intégrine (natalizumab), les anticorps monoclonaux anti-CD52 (alemtuzumab), la mitoxantrone et la greffe de cellules souches hématopoïétiques même si cette dernière procédure est réalisée hors AMM et en dernier recours uniquement. La place des modulateurs des récepteurs de la S1P (fingolimod, siponimod, ozanimod et ponésimod) et de la cladribine, est à nuancer quant à leur inclusion parmi les HET, leur place est probablement entre les 2 groupes au terme de contrôle d'activité anti-inflammatoire. Le schéma classique est basé sur le principe d'escalade thérapeutique, en débutant par des traitements d'efficacité modérée puis en incrémentant l'immunoaction si une activité inflammatoire clinique ou radiologique est présente. Parfois, pour les patients présentant une maladie initialement sévère et active, un traitement de haute efficacité peut être directement débuté. In fine, l'objectif du traitement est, au travers du contrôle anti-inflammatoire, d'influencer la progression des lésions et l'évolution clinique de la maladie en termes de poussées mais aussi

d'accumulation du handicap. Le contrôle anti-inflammatoire de la maladie est ainsi associé à une mesure composite : le NEDA (« *No Evidence of Disease Activity* »)⁵⁴. Il s'agit d'un score composite basé sur l'absence d'activité clinique ou radiologique. Le score NEDA ou NEDA-3, est défini par la présence de 3 critères : 2 critères cliniques qui sont l'absence de poussées et l'absence de progression du handicap définie par la stabilité du score EDSS, et 1 critère radiologique défini par l'absence d'activité à savoir l'absence de nouvelles lésions T2 ou de leur augmentation en taille ou de lésions prenant le contraste après injection de gadolinium. Dans les essais cliniques OPERA I et II, qui comparent l'ocrelizumab à l'interféron bêta-1a, 47,9 % et 47,5 % des patients sous ocrelizumab ont respectivement atteint le statut NEDA-3 après 96 semaines⁵⁵. Le travail de Honce *et al.*⁵⁶ retrouvait qu'un traitement « d'induction » par rituximab suivi d'acétate de glatiramère pouvait être plus efficace à court terme sur la proportion de patients NEDA-3 que l'acétate de glatiramère seul dans la SEP-RR, mais cet effet ne se maintenait pas au-delà de 30 mois. Le NEDA est en général analysé dans des analyses post-hoc et seul un pourcentage modeste de patients atteint un NEDA-3 entre 1 et 2 ans de traitement⁵⁷. Le travail de Cree *et al.*⁵⁸ retrouvait que les patients atteints de SEP qui atteignaient un NEDA-3 à 2 ans montraient une progression de l'EDSS comparable à ceux non-NEDA-3. Cette étude suggère que le NEDA ne semble pas suffisant pour prédire la stabilité à long terme.

La surveillance sous traitement intègre une analyse clinique et IRM régulière, idéalement effectuée annuellement dont l'objectif est de définir la situation d'activité selon les critères de Lublin¹⁸. La stratégie de surveillance par imagerie, selon les recommandations MAGNIMS de 2021⁵⁹, est de réaliser une IRM cérébrale dans les 3 à 6 mois de l'introduction du traitement de fond puis annuellement en l'absence d'évènement intercurrent. Il n'est pas recommandé de réaliser une IRM médullaire lors

du suivi des patients en l'absence de symptomatologie médullaire⁵⁹. Le groupe d'expert de l'OFSEP 2020⁶⁰ recommande la réalisation d'une IRM cérébrale injectée lors de l'introduction d'un traitement de fond puis à 6 mois de l'introduction du traitement, et de réaliser un suivi annuel sans injection en l'absence d'événement intercurrent⁶⁰. Les recommandations de l'OFSEP préconisent la réalisation d'une IRM de l'ensemble de la moelle tous les 3 ans en l'absence d'événement intercurrent⁶⁰.

2) La Moelle épinière

a) Évaluation du handicap

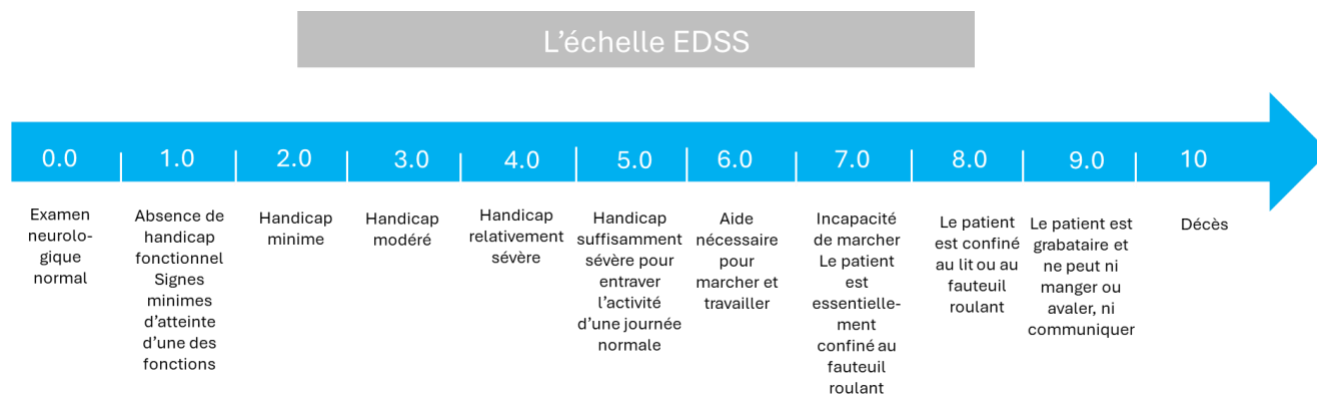
L'évolution des patients atteints de SEP conduit à un handicap résiduel qui est mesuré par l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)⁶¹. Cette échelle permet d'évaluer la progression du handicap en attribuant un score clinique résiduel basé sur divers systèmes fonctionnels (pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, sensitif, vésico-sphinctérien, visuel, cérébral et autre) et la capacité de marche du patient. Chaque fonction est évaluée sur une échelle allant de 0 (normal) à 5 ou 6 (handicap maximum)⁶¹ (Figure 5). Le score EDSS est gradué de 0 (normal) à 10 (décès), avec un intervalle de 0,5 à partir de 1, et suit une progression non linéaire. En effet, une augmentation du score EDSS correspond à une aggravation du handicap et cette relation devient plus marquée à mesure que le score EDSS augmente. Parmi les systèmes fonctionnels évalués, les fonctions pyramidales, sensibles et surtout vésico-sphinctériennes ainsi que les troubles de la marche sont le reflet de l'atteinte de la moelle épinière. Cette dernière est une structure de petite taille. La moelle épinière mesure environ 40 à 45 cm de long chez l'adulte, s'étendant du tronc cérébral (bulbe rachidien) jusqu'à environ la première ou deuxième vertèbre lombaire (L1-L2). Le

diamètre de la moelle épinière varie selon les différentes régions : dans la région cervicale, elle mesure environ 1,2 à 1,5 cm ; dans la région thoracique, environ 1 cm ; dans la région lombaire, environ 1,2 cm ; et dans la région sacrée, moins de 1 cm⁶². Il s'agit d'une structure compacte qui contient toutes les voies nerveuses sensorielles et motrices des membres. Par conséquent, les dommages de la moelle ont un impact direct sur le handicap physique ambulateur. À partir d'un score EDSS supérieur à 4, la cotation du handicap repose principalement sur les capacités de marche du patient, soulignant le rôle de l'atteinte médullaire dans la progression du handicap. En effet, un patient ayant un score EDSS coté à 4 présente une limitation de sa marche mais ne nécessite pas d'aide technique, un score EDSS à 6 correspond à un patient nécessitant une aide technique unilatérale à la marche pour faire 120 m et un patient ayant un score à 7 se déplace en fauteuil roulant⁶¹. Lorscheider *et al*¹⁹. ont proposé une définition du phénotype secondairement progressif mettant en avant la part de l'atteinte médullaire dans l'évaluation du handicap. Cette définition inclut les patients présentant un score EDSS ≥ 4.0 , avec une fonction pyramidale minimale de 2 et une progression confirmée depuis au moins 3 mois définie par une majoration du score EDSS de 1.0 chez les patients présentant un score EDSS ≤ 5.5 ou de 0.5 chez les patients présentant un score EDSS ≥ 6.0 sans récurrence de poussée. Cette progression du handicap peut être objectivée de manière prospective ou rétrospective¹⁹.

Certaines critiques peuvent être formulées à l'encontre du score EDSS, notamment sa reproductibilité parfois variable en inter-observateur, mais avec une reproductibilité qui est plus importante en intra-observateur lorsque le clinicien est expérimenté⁶³. De plus, ce score donne une place prépondérante aux difficultés de marche par rapport à d'autres symptômes, pourtant invalidants pour les patients comme la fatigue ou encore les troubles cognitifs. Néanmoins, le score EDSS reste le

score le plus utilisé en pratique clinique courante, et est souvent considéré comme la référence pour l'évaluation des autres échelles⁶⁴.

Figure 5. EDSS et troubles de la marche. D'après Kurtzke *et al.* 1983⁶¹.



b) Progrès et limites de l'IRM cérébrale dans l'évaluation du handicap

L'IRM cérébrale est indispensable pour le suivi des patients atteints de SEP. Elle permet de confirmer la dissémination temporelle et spatiale selon les critères révisés de McDonald⁴², d'exclure un diagnostic différentiel, et de comparer la charge lésionnelle au cours du suivi du patient.

Pour poser le diagnostic de la SEP, le groupe d'expert MAGNIMS 2021⁵⁹ recommande le protocole suivant :

- Une séquence axiale pondérée en T2 (TSE, *turbo spin echo* ou FSE, *fast spin echo*).
- Une séquence sagittale T2 FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) ; de préférence 3D FLAIR si possible.
- Une séquence axiale T2 FLAIR (optionnelle si un 3D FLAIR est réalisé).

- Une séquence T1 axiale (ou 3D sagittale) après injection de gadolinium (0,1 mmol/kg).

Concernant le suivi des patients, les recommandations MAGNIMS 2021⁵⁹ préconisent les mêmes séquences IRM, mise à part la séquence T1 injectée notamment par mesures de sécurité liées au risque de l'accumulation de gadolinium au niveau cérébral. Le protocole de suivi par IRM cérébrale recommandé par l'OFSEP⁶⁰ inclut les séquences suivantes : une séquence 3D T1, une séquence axiale pondérée en diffusion (DWI, *diffusion weighted imaging*, et ADC, coefficient apparent de diffusion)⁶⁵, ainsi qu'une séquence 3D FLAIR.

L'utilisation de la séquence TSE ou FSE permet de combiner une qualité d'image élevée, un temps d'acquisition plus court et limite les artéfacts de mouvement⁵⁹. Les séquences 3D FLAIR sont essentielles dans la détermination des critères de dissémination temporelle et spatiale et offrent une meilleure sensibilité par rapport aux séquences 2D pour la détection de nouvelles lésions, notamment dans la région de la fosse postérieure⁶⁶. Les séquences T1 permettent de détecter des lésions actives récentes lorsqu'elles se rehaussent après injection de produit de contraste, mais également des lésions plus anciennes et évoluées pouvant apparaître en hyposignal (« *black hole* »).

Bien que les IRM 3 T offrent un taux de détection plus élevé des lésions de SEP et permettent potentiellement des temps d'acquisition plus courts par rapport aux IRM à champ magnétique plus faible, l'IRM à 3T ne permet pas un diagnostic plus précoce de SEP⁶⁷. L'utilisation d'IRM cérébrale 1,5 T reste suffisante pour la détection des

lésions cérébrales au moment du diagnostic, à condition que les images soient de bonne qualité avec un rapport signal/bruit et une résolution spatiale adéquats. Les techniques d'acquisition tridimensionnelles (en particulier pour les séquences FLAIR et pondérées en T1) sont désormais préférées aux acquisitions bidimensionnelles, car les techniques 3D sont devenues plus couramment disponibles et elles améliorent la détection des lésions, en particulier infratentorielles^{59, 60}. Pour l'imagerie 3D, une résolution isotrope de 1 mm est préférée, et ne peut être supérieure à 1,5 mm ; pour l'imagerie 2D, une épaisseur de coupe ≤ 3 mm sans espace est recommandée (sauf pour l'imagerie pondérée en diffusion, où l'épaisseur de coupe doit être ≤ 5 mm)⁵⁹ selon les recommandations MAGNIMS⁵⁹.

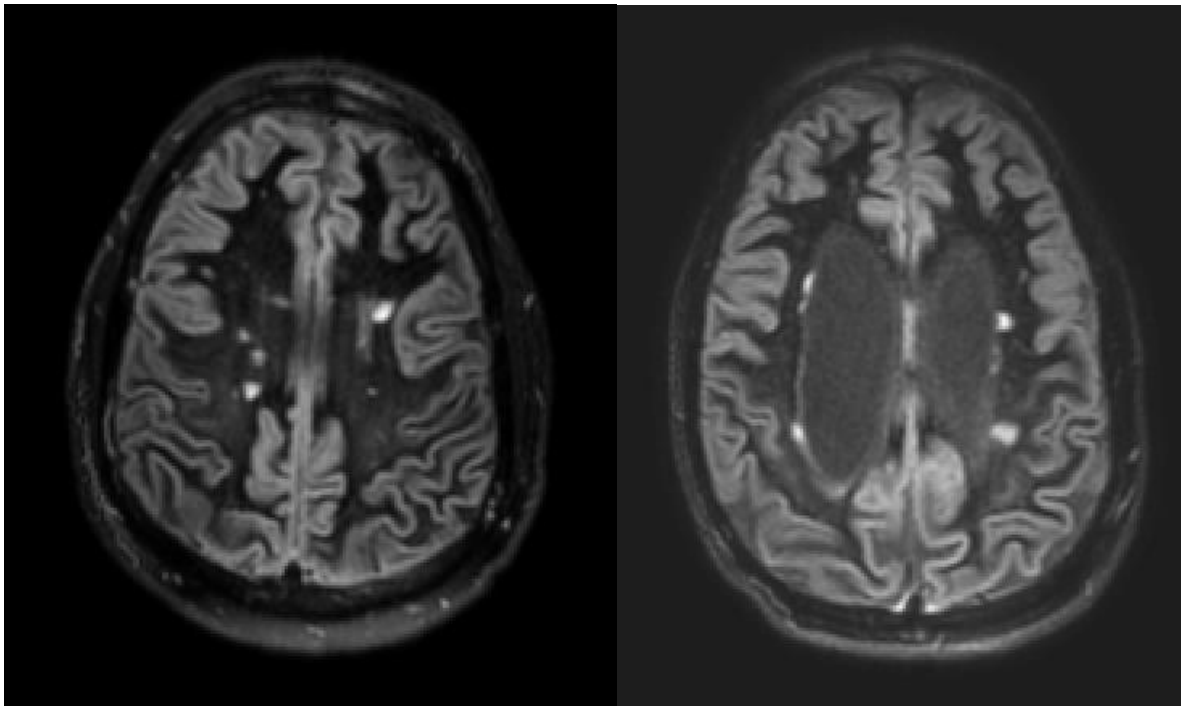
Les recommandations de l'OFSEP 2020⁶⁰ préconisent de réaliser une IRM cérébrale injectée au moment du diagnostic, lors de l'introduction d'un traitement de fond, à 6 mois de l'introduction du traitement et lorsque les IRM cérébrales antérieures ne sont pas disponibles pour comparaison⁶⁰. L'administration de gadolinium peut être envisagée en cas de poussée ou de suspicion d'évènement intercurrent, comme une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Les autres IRM de suivi ne nécessitent pas d'injection de contraste, à condition que les acquisitions d'IRM suivent un protocole standardisé avec des séquences 3D FLAIR⁶⁰. En effet, les agents de contraste à base de gadolinium linéaires s'accumulent davantage dans certaines régions cérébrales (noyau dentelé et globus pallidus notamment) par rapport aux agents macrocycliques, après une seule dose, et ce, même chez les patients ayant des fonctions rénales et hépatiques normales^{67, 68, 69, 70, 71, 72}. En raison des préoccupations de sécurité liées à cette accumulation, la *Food and Drug Administration* (FDA) et l'Agence européenne des médicaments ont restreint

l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium linéaire et recommandé une utilisation plus prudente des agents macrocycliques.

Le protocole standardisé présente des limites notamment dans l'évaluation de l'atrophie cérébrale et de l'atteinte de la substance grise qui sont corrélées à la sévérité de la maladie^{73,74}. Des progrès ont été effectués avec certaines séquences comme la séquence *Double Inversion Recovery* (DIR) permettant d'évaluer les lésions corticales⁷⁵. Le principe de cette séquence est d'annuler le signal du liquide céphalo-rachidien et de la substance blanche afin de détecter les lésions corticales. La résolution spatiale élevée de cette séquence est limitée par un faible rapport signal sur bruit et par un temps d'acquisition prolongé⁷⁵. Cette séquence s'avère plus efficace que les séquences FLAIR pour détecter les lésions corticales et permet également d'identifier des lésions situées à la jonction entre la substance blanche et la substance grise (Figure 6)⁷⁵. Les séquences de quantification de la susceptibilité magnétique (QSM) permettent de mettre en évidence un anneau paramagnétique constitué de microglies/macrophages chargés de fer qui entourent certaines lésions de SEP⁷⁶. L'anneau paramagnétique est le reflet de la neuroinflammation *in vivo* et est retrouvé dans des lésions chroniques, rarement inactives, et presque jamais dans les lésions remyélinisées⁷⁶. Comme mentionné précédemment, les séquences SWI permettent de détecter des lésions veino-centrées⁴⁰. Certaines études suggèrent qu'un seuil de plus de 45 % de lésions présentant un signe de la veine centrale, par rapport à l'ensemble des lésions visibles, pourrait être observé chez les patients atteints de SEP⁴⁰. En effet, l'étude de Mistry *et al.*⁴⁰ mettait en évidence que, par rapport aux patients présentant des lésions liées à une microangiopathie cérébrale connue, tous les patients atteints de SEP avaient plus de 45 % de lésions avec un signe de la veine

centrale, tandis que ce pourcentage était inférieur à 45 % chez les autres patients. Dans cette étude, qui comprenait une cohorte de 20 patients, un seuil de 45 % de lésions avec un signe de la veine centrale par rapport à l'ensemble des lésions présentait une spécificité de 100 % pour distinguer les patients atteints de SEP de ceux présentant des lésions liées à une microangiopathie cérébrale.

Figure 6. Hypersignaux périventriculaires et à la jonction substance blanche-substance grise visibles en séquence DIR. Image issue du service de neuroradiologie du CHU de Lille.



Malgré les progrès techniques récents, l'utilisation de l'IRM cérébrale seule présente des limites dans le suivi des patients. L'étude de *Brex et al.*⁷⁷ visait à établir la relation entre le volume initial des lésions en séquence T2, leurs variations de volume en IRM cérébrale et le handicap à long terme mesuré par le score EDSS. Dans cette étude, 71 patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé ont été réévalués

après 14 ans de suivi, et 68 % d'entre eux ont développé une SEP au terme de cette période. Chez les patients atteints de SEP, le score EDSS médian était de 3,25 (intervalle interquartile [IIQ] : 2-4,5), et près d'un tiers avaient un score EDSS d'au moins 6. Cette étude retrouvait une corrélation modérée entre le score EDSS après 14 ans d'évolution et le volume des lésions à l'IRM à cinq ans ($r=0,60$), ainsi qu'avec l'augmentation du volume des lésions au cours des cinq premières années ($r=0,61$). Ces résultats soulignent les limites de l'évaluation du handicap à long terme basée uniquement sur la charge lésionnelle T2 cérébrale, indiquant la nécessité de considérer d'autres paramètres pour une évaluation plus précise de ce handicap. L'étude de Bischof *et al.*⁷⁸ ne retrouvait également pas de lien entre le nombre de lésions T2 à l'IRM cérébrale et la progression du handicap. Ces études sont en accord avec les résultats de Bruce *et al.*⁷⁹, qui étudiaient l'association des poussées et de l'activité radiologique à l'IRM cérébrale sur le handicap à long terme. Dans cette étude, 88 patients présentaient un syndrome cliniquement isolé et 392 une SEP-RR. La population à l'inclusion avait un âge moyen de 41,6 ans ($\pm 9,7$ ans) et une durée moyenne d'évolution de la maladie de 7,6 ans ($\pm 8,2$ ans). Les patients avaient un score EDSS médian de 1.5 (IIQ : 1-2,5). L'EDSS était évalué à l'inclusion, à 5 ans (± 1 an), et à 10 ans (± 1 an). Cette étude mettait en évidence que les poussées entraînaient une augmentation temporaire du handicap sur des périodes d'un an ($p = 0,012$), mais pas une progression du handicap sur 10 ans ($p = 0,551$). L'apparition de nouvelles lésions T2 n'était pas corrélée avec l'aggravation de l'EDSS lors de la visite annuelle suivante ($p = 0,521$), ni avec une aggravation à long terme ($p = 0,116$). Dans cette étude, les patients présentant une progression du handicap montraient une atrophie cérébrale plus marquée par rapport à ceux qui restaient stables ($p < 0,05$).

Parmi les structures cérébrales étudiées, le thalamus est l'une des premières régions cérébrales à s'atrophier chez les patients atteints de SEP⁸⁰. Une étude finlandaise a étudié le rôle de l'atrophie thalamique dans la progression du handicap sur 5 ans chez les patients atteints de SEP⁸⁰. Les volumes cérébraux globaux et régionaux ont été mesurés chez 24 patients nouvellement diagnostiqués avec une SEP-RR dans les 6 mois après le début du traitement, et chez 36 patients atteints de SEP-SP. Les patients sans atrophie cérébrale, et ceux avec une atrophie thalamique isolée avaient un âge comparable ($42,8 \pm 10,0$ ans et $40,5 \pm 10,4$ ans, respectivement). Les patients avec une atrophie cérébrale globale étaient plus âgés ($53,2 \pm 7,9$ ans, p -value= 0,002). La distribution de patients SEP-RR et SP n'était pas différente dans les 2 premiers groupes ($p=0,903$) mais le groupe de patients avec une atrophie cérébrale globale présentait plus de formes secondairement progressive ($p= 0,001$). Ce travail mettait en évidence que le volume du thalamus à l'inclusion des patients était prédictif du handicap à 5 ans ($p=0,031$). Les patients présentant une atrophie thalamique au départ avaient un risque plus élevé d'augmentation de l'EDSS sur 5 ans que les patients sans atrophie cérébrale identifiée. De plus, les patients avec une atrophie thalamique isolée ont connu une escalade thérapeutique plus fréquente par rapport aux patients sans atrophie cérébrale ($p = 0,017$), ce qui suggère une maladie plus active chez ces patients. En effet sur 11 patients bénéficiant d'un traitement par interféron ou acétate de glatiramère initialement, 7 d'entre eux (64 %) ont bénéficié d'un relais pour un traitement par natalizumab, fingolimod ou rituximab⁸⁰.

Cependant, comme mentionné précédemment, l'évaluation des noyaux gris centraux ne fait pas partie des protocoles standardisés de surveillance par IRM cérébrale^{59,60}. Les limites de l'IRM cérébrale dans l'approche du handicap peuvent être

attribuées à une évaluation insuffisante de l'atteinte cérébrale. L'évolution clinique des patients suggère que l'atteinte médullaire joue un rôle majeur dans le handicap. Ainsi, les difficultés à évaluer pleinement le handicap pourraient être liées à une sous-estimation ou une négligence de l'atteinte médullaire dans ces études

c) Lésions médullaires et atrophie : caractéristiques et valeur pronostique

Comme mentionné précédemment, l'atteinte médullaire a été progressivement intégrée aux critères de McDonald au fil de leur évolution^{42, 43, 46, 47}. Les lésions médullaires sont courantes chez les patients atteints de SEP et une étude post mortem menée sur 119 patients, dont la maladie évoluait depuis en moyenne 28,4 ans ($\pm 11,2$ ans), a révélé que 76,5 % d'entre eux présentaient une atteinte de la moelle⁸¹. Dans cette étude les lésions se localisaient préférentiellement au niveau des cordons latéraux et dorsaux de la substance blanche, et ne respectaient généralement pas les frontières entre la substance blanche et la substance grise⁸¹. Dans cette étude, 460 lésions ont été identifiées dans la moelle épinière, dont 177 (38,5 %) étaient cervicales, 152 (33,0 %) thoraciques et 131 (28,5 %) lombaires. Il a été observé une proportion significativement plus élevée de lésions au niveau cervical par rapport à la région lombaire, avec une tendance linéaire significative allant de la région cervicale à la région lombaire (Cervical > Thoracique > Lombaire, $p = 0,0080$). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Bot *et al.*⁸², qui explorait l'intérêt de l'IRM médullaire pour déterminer la prévalence des anomalies de moelle chez les patients atteints de SEP à un stade précoce, et leur impact sur la classification diagnostique. Cette étude incluait 104 patients, dont le score EDSS moyen était de 2,3 ($\pm 0,97$). Quarante-huit d'entre

eux présentant une forme RR et 16 une forme PP. Le délai médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic était de 18,4 mois (IIQ : 9-27). Des anomalies de la moelle épinière étaient détectées chez 83 % des patients, principalement sous forme de lésions focales. Les lésions focales de la moelle épinière étaient souvent multiples (médiane à 3, IIQ : 2-4), de petite taille (médiane à 0,8 segments vertébraux, IIQ : 0,5-1,1) et principalement situées dans la moelle cervicale. Les critères de dissémination dans l'espace, selon les critères de McDonald à l'étage cérébral⁴², n'étaient remplis que chez 66,3 % des patients. Cependant, ce pourcentage augmentait à 84,6 % lorsque les anomalies de l'IRM de la moelle épinière étaient également prises en compte.

Les patients atteints de SEP peuvent également présenter une atrophie de la moelle épinière qui peut survenir tôt, bien que le moment précis de son apparition ne soit pas bien déterminé. Les résultats contradictoires des études sur l'atrophie médullaire précoce sont probablement dus à des différences dans les méthodologies de mesure et les critères d'inclusion des patients. De plus, la présence d'œdème dans les lésions aiguës de la SEP peut dissimuler l'atrophie ou la pseudoatrophie. Le travail de Brex *et al.*⁸³ visait à déterminer si l'atrophie de la moelle épinière pouvait être détectée par IRM chez des patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé, considéré comme la phase clinique initiale de SEP. La surface transversale de la moelle épinière au niveau cervical a été mesurée chez 43 patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé et 15 témoins appariés. La charge lésionnelle en IRM cérébrale était également évaluée dans cette étude. Les patients et les témoins ont été réévalués après un an. La surface de la moelle épinière à l'étage cervical était significativement plus petite chez 74 % des patients avec une IRM cérébrale anormale à la présentation par rapport aux témoins (surfaces moyennes de 73,9 mm² et 78,1

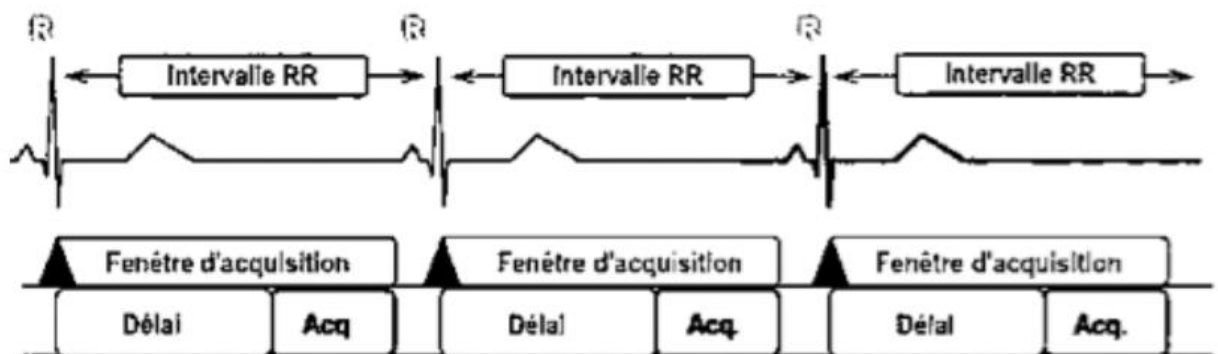
mm² respectivement, $p = 0,03$). Aucune différence significative n'a été trouvée pour la surface de la moelle épinière au niveau cervical entre les témoins et les patients avec une imagerie cérébrale normale au départ. La découverte d'une plus petite surface au niveau cervical dans le sous-groupe de patients présentant un syndrome cliniquement isolé avec le risque le plus élevé de développer une sclérose en plaques - c'est-à-dire les patients avec une IRM cérébrale anormale - suggère que l'atrophie s'est développée chez certains patients SEP avant leurs premiers symptômes cliniques⁸³. Ce travail est complémentaire avec l'étude de Bischof *et al.*⁷⁸ qui suggérait que le taux d'atrophie panmédullaire augmentait avec la progression de la maladie. Dans ce travail, 360 patients atteints de SEP-RR, et 47 de SEP-SP ainsi que 80 témoins appariés ont été évalués. Les patients SEP-RR ayant évolué vers une forme secondairement progressive pendant la période d'observation de 12 ans ont été comparés aux 54 patients SEP-RR appariés cliniquement qui sont restés stables. Les patients ayant développé une SEP-SP montrait des taux d'atrophie cervicale plus rapides (-2,19 %/an) au moins 4 ans avant leur conversion par rapport à leurs correspondants SEP-RR stables (-0,88 %/an, $p < 0,001$). Chaque augmentation de 1 % du taux d'atrophie de la moelle épinière était associée à une augmentation de probabilité de 53 % ($p < 0,0001$) de conversion en SEP-SP. Cette étude suggère que le diagnostic de SEP-SP serait l'expression tardive de phénomènes de neurodégénérescence ayant débuté plus précocement dans la pathologie et non une phase distincte de celle-ci.

d) Étude de la moelle et recommandations de suivi par IRM

La moelle épinière est une structure dont l'étude en IRM est plus difficile que le cerveau du fait de contraintes techniques⁸⁴. En effet, la moelle est une structure qui

est plus petite et plus mobile que le cerveau. Elle est entourée de liquide céphalo-rachidien, de graisse et d'os qui compromettent l'homogénéité du champ magnétique de l'IRM⁸⁴. Les mouvements causés par les cycles respiratoires et cardiaques ont également longtemps rendu son exploration difficile. Néanmoins des séquences d'acquisition plus rapides, une saturation de la graisse ou encore une synchronisation cardiaque (Figure 7)⁸⁵ (permettant de synchroniser l'acquisition des images avec le cycle cardiaque) ont permis de s'affranchir de ces contraintes techniques et d'étudier cette structure de manière plus précise^{86,87}.

Figure 7. Synchronisation cardiaque avec déclenchement de l'acquisition IRM sur l'onde R. D'après Kellenberger *et al.* de 2007⁸⁵.



Les lésions médullaires sont partielles dans la sclérose en plaques : les lésions focales (< 3 métamères en longitudinal et < 50% du diamètre de la moelle en axial) sont appréciées en hypersignal T2 et l'atrophie médullaire pouvant être plus diffuse et plus difficile à appréhender, est caractéristique des formes progressives⁸⁶. Des séquences IRM spécifiques ont été développées et évaluées récemment pour la détection des lésions de SEP. La séquence T2-FSE (*Fast Spin Echo*)⁸⁸ est la séquence pondérée en T2 la plus couramment utilisée (Figure 8b)⁸⁹. Elle peut être

combinée à une séquence *Short Tau Inversion Recovery* (STIR) (Figure 9), qui est plus sensible que la séquence pondérée en T2 pour détecter les lésions de la moelle épinière, bien qu'elle soit plus sujette aux artéfacts liés aux flux⁸⁸. La séquence T1 pondérée *Phase-Sensitive Inversion Recovery* (PSIR)⁹⁰ permet une meilleure délimitation des lésions (figure 8a). La sensibilité de ces séquences varie en fonction du niveau de la moelle épinière imagée : dans la moelle cervicale, les séquences STIR et PSIR ont une sensibilité supérieure à celle de la T2-FSE, tandis que dans la moelle thoracique, la séquence STIR est plus sensible que la T2-FSE, qui est elle-même plus sensible que la PSIR⁹¹. Les lésions situées dans la partie latérale de la moelle épinière sont souvent mal visibles sur les plans sagittaux seuls et la combinaison d'acquisitions axiales et sagittales améliore la détection des lésions^{92, 93}.

Figure 8. Séquences sagittales chez un patient atteint de sclérose en plaques rémittente ; a : *Phase-sensitive T1-weighted inversion recovery* (PSIR); b : *Fast Spin Echo T2*. Lésion cervicale visible (flèche) entre la 3ème et la 4ème vertèbre cervicale. D'après Rojat-Rieul *et al.* de 2018⁸⁹.

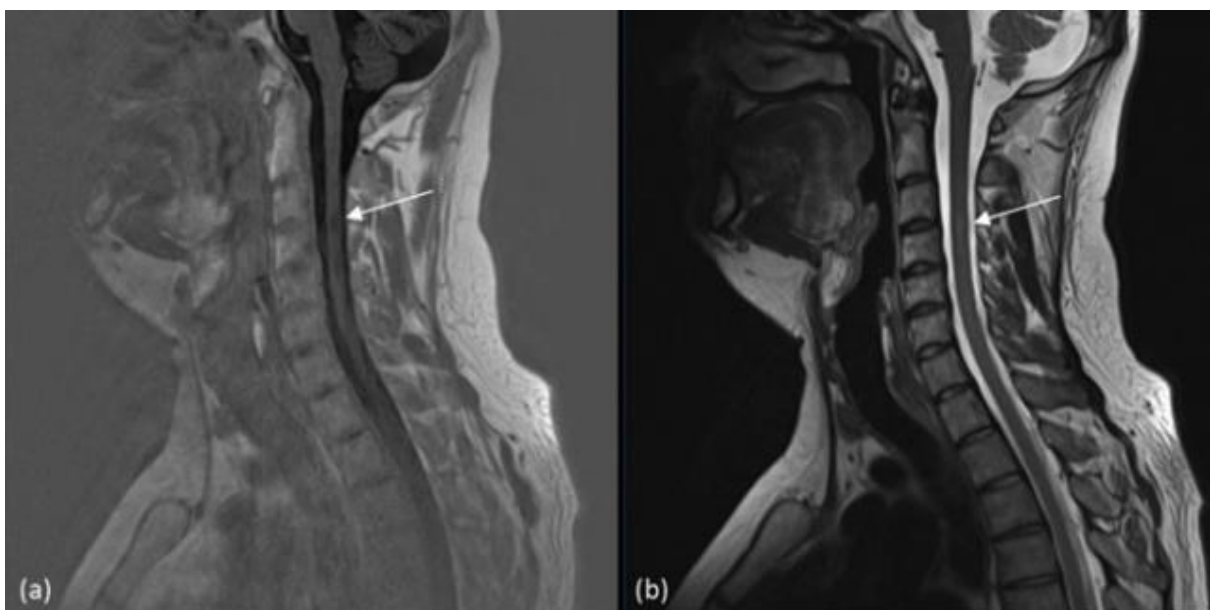


Figure 9. Hypersignaux au niveau de C2 et C5 sur une coupe sagittale en séquence STIR. Image issue du service de neuroradiologie du CHU de Lille.



Le groupe d'expert MAGNIMS 2021⁵⁹ recommande le protocole suivant d'IRM médullaire (1,5 ou 3 Tesla) pour le diagnostic de SEP :

- Au moins 2 séquences parmi : une séquence sagittale T2 ou pondérée en densité de protons (TSE, *Turbo Spin Echo* ou FSE, *Fast Spin Echo*), ou une séquence STIR (*Short Tau Inversion Recovery*).
- Une séquence T1 axiale (ou 3D sagittale) après injection de gadolinium (0,1 mmol/kg)

Le protocole de l'OFSEP⁶⁰ recommande la réalisation d'une séquence en T2 sagittale et T1 injectée lors du diagnostic des patients. La totalité de la moelle doit être

évaluée en 2 ou 3 acquisitions avec une épaisseur de coupe ≤ 3 mm⁶⁰. L'IRM médullaire réalisée lors du diagnostic et du suivi doit inclure les régions cervicales, thoraco-lombaires et le cône terminal⁵⁹. L'examen complet de la moelle épinière vise à rechercher des lésions sur l'ensemble du cordon médullaire, car la détection de multiples lésions focales renforce l'hypothèse d'une SEP.

Les dernières recommandations des sociétés savantes notamment du groupe d'imagerie d'OFSEP de 2020⁶⁰ et d'experts MAGNIMS de 2021⁵⁹ sont proches pour la surveillance en IRM cérébrales mais peu précises pour l'IRM médullaire. Le groupe OFSEP recommande un suivi par IRM médullaire tous les 3 ans chez les patients stabilisés⁶⁰. Le groupe MAGNIMS 2021 ne recommande pas de réaliser une IRM médullaire en l'absence de symptomatologie médullaire et préconise la réalisation de cet examen dans les situations suivantes : chez les patients atteints de SEP avec un phénotype médullaire (sans préciser la fréquence de réalisation de l'IRM) ; en cas d'aggravation du handicap inexplicée par les lésions à l'IRM cérébrale ; lors de poussées médullaires répétées ; lors d'une décision de changement de traitement si la présentation clinique ou les résultats de l'IRM cérébrale sont non concluants ; et enfin, en cas de poussée médullaire atypique ou de symptômes médullaires atypiques suggérant une comorbidité⁵⁹.

e) Progrès techniques de l'IRM médullaire et perspectives

Les études post-mortem ayant examiné la corrélation entre les anomalies observées en anatomopathologie et celles visibles en imagerie au niveau médullaire, retrouvaient des résultats concordants en étudiant la substance blanche et la

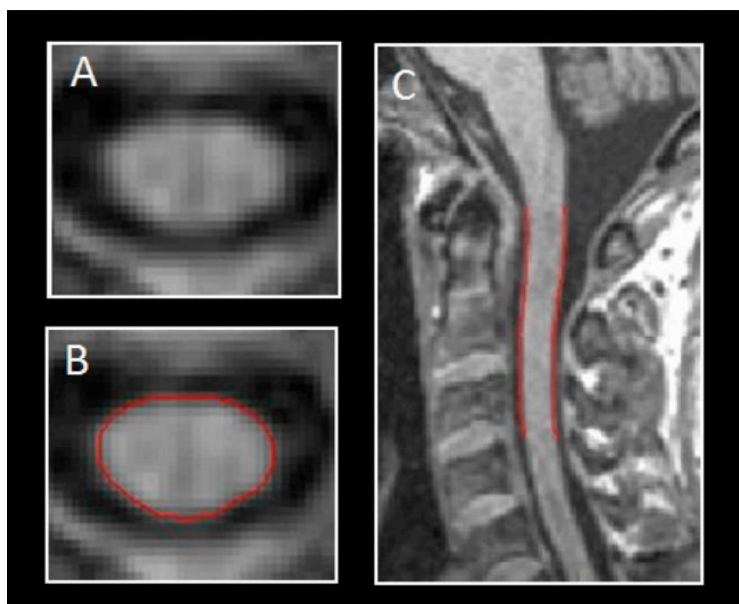
démyélinisation⁹⁴. En effet, l'utilisation d'IRM 4.7 T en post-mortem pour étudier 59 échantillons de moelle épinière provenant de 19 patients atteints de SEP et de 3 témoins a révélé que, sur le plan histopathologique, les zones en hypersignal sur les séquences pondérées en densité de protons (*Proton Density Spin Echo, PDSE*) correspondaient à une démyélinisation complète, tandis que les zones moins hyperintenses indiquaient une démyélinisation partielle⁹⁴. Dans cette étude, l'âge médian au diagnostic était de 37 ans (23 à 67 ans), et la durée de la maladie variait de 7 à 54 ans (médiane à 19 ans). Neuf patients avaient une forme SP, sept avaient une forme PP. Cette étude retrouvait une corrélation entre l'étendue des lésions démyélinisantes retrouvées en étude histologique et les changements d'intensité de signal sur les IRM en séquence pondérée en densité de protons. Cette corrélation était moins évidente avec la substance grise, qui est moins bien visualisée en IRM⁹⁵. Le travail de Kearney *et al.*⁹⁵ retrouvait que les patients porteurs de SEP présentaient des lésions principalement localisées à la frontière entre la substance blanche et la substance grise (63%), dans la substance blanche (37%), mais aucune dans la substance grise seule. Dans cette étude, les séquences 3D d'écho de gradient mettaient en évidence que la substance grise présente une intensité de signal souvent similaire aux lésions visibles dans la substance blanche⁹⁵. La faible différence de contraste entre la substance blanche pathologique et la substance grise pouvaient également s'expliquer par des artéfacts liés aux mouvements physiologiques de la moelle épinière. L'atrophie de la substance grise, dont l'analyse est couplée à celle de la substance blanche en routine clinique, semble également être associée au handicap des patients à long terme. L'étude de Schlaeger *et al.*⁹⁶ s'intéressait au lien entre l'atrophie de la substance blanche ainsi que de la substance grise de la moelle épinière avec le niveau de handicap et le type de SEP. La trophicité a été mesurée en imagerie

en séquence PSIR. Dans ce travail, 88 patients présentaient une forme RR et 25 une forme progressive. La mesure de l'atrophie de la moelle cervicale supérieure (UCCA, *upper cervical cord area*) était semi-automatisée, tandis que la surface de la substance grise médullaire a été segmentée manuellement trois fois par chacun des deux lecteurs, avec une moyenne calculée pour chaque patient. La surface de la substance blanche médullaire a été déterminée en soustrayant la surface de la substance grise de celle de l'UCCA pour chaque lecteur. L'utilisation de la séquence PSIR mettait en évidence que l'atrophie de la substance grise pouvait être détectée in vivo même en l'absence d'atrophie de la substance blanche chez les patients atteints de SEP-RR. L'atrophie de la substance grise était plus marquée dans la SEP-PP que dans la SEP-RR et a contribué davantage au handicap des patients que l'atrophie de la substance blanche de la moelle épinière ou celle de la substance grise au niveau cérébral⁹⁶.

Parmi les progrès techniques de l'IRM médullaire, nous pouvons citer la mesure de l'atrophie médullaire par le calcul de l'aire en coupe transversale de la moelle ou *cross-sectional area* (CSA) (Figure 10)⁹⁷. Une approche couramment utilisée consiste à effectuer une seule acquisition pour calculer l'aire en coupe transversale (CSA) de la moelle épinière d'un patient, puis à comparer cette mesure à une valeur de référence ou aux valeurs obtenues dans différentes populations⁹⁸. La CSA est mesurée de manière semi-automatique et permet de quantifier l'atrophie médullaire cervicale sur une surface donnée, le plus souvent à l'étage cervicale. L'atrophie de la moelle épinière est fréquemment décrite chez les patients atteints de SEP et peut apparaître après plusieurs années d'évolution de maladie et est liée au handicap. L'étude de Lukas *et al.*⁹⁹ retrouvait que l'atrophie de la moelle épinière variait selon les différents phénotypes de SEP. Dans cette étude 311 patients atteints de SEP-RR, 92 de SEP-

SP et 37 de SEP-PP ont bénéficié d'une mesure de l'aire en coupe transversale de la moelle au niveau cervical (UCCA). L'UCCA chez les patients atteints de SEP-SP (médiane de 79 mm² ; IIQ 72,4-84,9 mm²) et de SEP-PP (médiane de 77,3 mm² ; IIQ 69-82,5 mm²) était significativement plus petite ($p < 0,001$) que chez les patients atteints de SEP-RR (médiane de 84 mm² ; IIQ 78,7-89,3 mm²). L'étude de Lukas *et al.* retrouvait que la diminution de l'UCCA était significativement plus rapide chez les patients présentant une progression clinique de la maladie (-2,3 % par an) que chez les patients stables (-1,2 % par an ; $p = 0,003$), tandis que le changement annuel en pourcentage du volume cérébral total ne différait pas entre les sous-types (SEP-RR : -0,42 % par an ; SEP-SP : -0,6 % par an ; SEP-PP : -0,46 % par an) ni entre les patients progressifs et stables ($p = 0,055$)⁹⁹. Ce travail souligne l'effet de l'atrophie médullaire cervicale sur le handicap, indépendamment de la charge lésionnelle cérébrale et médullaire ou l'atrophie cérébrale⁹⁹. Malgré ces résultats, les méthodes d'étude de l'atrophie par CSA ou UCCA, ne sont pas encore utilisées en routine clinique. Ces méthodes nécessitent une standardisation des protocoles d'acquisition et des méthodes de mesure de l'atrophie de la moelle épinière afin de définir des seuils pathologiques utilisables au niveau individuel.

Figure 10. Cross-sectional area (CSA) à l'étage cervical



Évaluation de la moelle de C1 à C3 sur une séquence MP-RAGE (*Magnetization Prepared - RApid Gradient Echo*). Exemple de tracé des images axiales (A, B) (reconstruites) et sagittales (C) (natives) d'un homme de 44 ans atteint de sclérose en plaques rémittente-récurrente. D'après Zurawski *et al.* 2019⁹⁷

L'étude de la moelle thoracique est plus limitée, en raison notamment de contraintes techniques liées à sa proximité avec le système cardio-respiratoire, rendant cette structure mobile. Comme mentionné précédemment, les lésions thoraciques sont fréquentes chez les patients suivis pour une SEP (31% de l'ensemble des lésions dans une étude post-mortem⁸¹). Le travail de Schlaeger *et al.*¹⁰⁰, retrouvait que l'atrophie de la substance grise de la moelle épinière thoracique pouvait être identifiée in vivo sans qu'il y ait d'atrophie de la substance blanche associée dans la SEP-RR. Cette atrophie était plus marquée dans les formes progressives de SEP que dans la SEP rémittente et était associée au handicap ainsi qu'à une atteinte des

membres inférieurs¹⁰⁰. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, en tenant compte des contraintes techniques liées à la moelle épinière à l'étage thoracique.

Différentes techniques d'IRM quantitative ont été appliquées à la moelle épinière chez les patients atteints de SEP, afin d'évaluer la microstructure (démýélinisation, perte axonale) à l'intérieur et à l'extérieur des lésions focales. Ces techniques incluent l'imagerie par diffusion¹⁰¹, l'imagerie par transfert de magnétisation, la spectroscopie par résonance magnétique¹⁰² et l'IRM fonctionnelle. Elles restent techniquement complexes et sont limitées au contexte de la recherche.

Une piste d'amélioration pour l'étude de l'IRM médullaire consiste à examiner spécifiquement la substance grise, indépendamment de la substance blanche, car l'atrophie de la substance grise semble contribuer au handicap⁹⁶. Le travail de Schlaeger *et al.*⁹⁶ soulignait l'intérêt de la séquence PSIR pour évaluer la trophicité de la substance grise. Cependant des études supplémentaires et l'évaluation d'autres séquences spécifiques sont nécessaires afin d'intégrer ces séquences en routine clinique. Il est essentiel de réduire ou de contourner les contraintes techniques inhérentes à l'imagerie de la moelle épinière, particulièrement dans la région thoracique. De plus, davantage d'études sur la surface de section transversale (CSA) et l'évaluation de l'atrophie sont nécessaires pour développer des protocoles standardisés à intégrer en routine clinique, car ces mesures semblent corrélées avec la progression de la maladie et le handicap⁹⁹. Enfin, l'exploration microstructurale de la moelle épinière et son association avec le handicap mérite également d'être approfondie pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents^{101,102}.

3) Rationnel scientifique de l'étude

Contrairement à l'IRM cérébrale, qui devrait être effectuée chaque année conformément aux recommandations des groupes d'expert de l'OFSEP⁶⁰ et MAGNSIMS⁵⁹, l'IRM de la moelle épinière ne fait l'objet d'aucune recommandation de suivi annuel. Les dernières recommandations de l'OFSEP de 2020⁶⁰ préconisent un suivi par IRM médullaire tous les 3 ans, et le consensus MAGNIMS 2021⁵⁹ suggère de ne réaliser une IRM médullaire qu'en présence de symptômes médullaires spécifiques⁵⁹. L'absence de recommandations claires pour la surveillance de la moelle épinière reste un aspect à préciser dans la prise en charge des patients atteints de SEP, ce d'autant plus que les critères de Lublin nécessiteraient idéalement que l'on évalue la possibilité d'une activité IRM si celle-ci est réalisée tous les ans, théoriquement aussi bien sur le plan cérébral que médullaire

Ce travail propose d'évaluer l'utilisation de l'IRM médullaire telle qu'elle est pratiquée par le CHU de Lille depuis 2014, à la suite de la publication des critères de Lublin¹⁸, et d'évaluer son intérêt dans la détection de l'activité de la maladie, afin de d'apprécier son rôle potentiel dans le suivi et la prise en charge des patients.

I) Matériels et méthodes

1) Design de l'étude et objectifs :

Nous proposons d'évaluer l'utilisation de l'IRM médullaire dans le cadre de la surveillance des patients ayant une SEP et d'évaluer l'efficacité de cette surveillance

dans la recherche d'une activité inflammatoire de la maladie. Nous avons réalisé une étude observationnelle monocentrique rétrospective dont les données ont été recueillies au CHU de Lille.

L'objectif primaire était de décrire l'utilisation de l'IRM médullaire dans la surveillance de patients porteurs de sclérose en plaques suivis au CHU de Lille de 2014 à nos jours en comparant 2 périodes distinctes. La première période débutait le 1er janvier 2014, correspondant à l'année de la révision des critères de Lublin¹⁸, et s'étendait jusqu'au 31 décembre 2019. La seconde période débutait le 1er janvier 2020, correspondant à l'année de parution des recommandations de l'OFSEP⁶⁰ de la surveillance par IRM, et se poursuivait jusqu'au 31 décembre 2023.

Les objectifs secondaires consistaient à comparer l'utilisation de l'IRM médullaire à celle de l'IRM cérébrale dans la surveillance des patients atteints de sclérose en plaques au CHU de Lille ; évaluer l'efficacité de l'IRM médullaire par rapport à l'IRM cérébrale pour détecter l'activité de la maladie, selon les critères révisés de Lublin¹⁸ ; établir si la présence d'une activité détectée à l'IRM cérébrale ou médullaire modifiait la prise en charge thérapeutique.

2) Population :

Notre population d'étude correspond aux patients atteints de SEP suivis au CHU de Lille du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2023.

3) Critères d'inclusion/d'exclusion :

Les critères d'inclusion pour cette étude sont les suivants :

- Patients de plus de 18 ans
- Diagnostic de sclérose en plaques selon les critères de McDonald applicables l'année du diagnostic, de ceux de 2001⁴³ aux derniers de 2017^{42, 46, 47}
- Quelle que soit la forme phénotypique initiale,
- Patients suivis par un neurologue exerçant au CHU de Lille ou bénéficiant d'un traitement par natalizumab ou par anti-CD20 IV (ocrelizumab ou rituximab) au CHU de Lille

Les critères d'exclusion sont :

- Les patients suivis par un neurologue libéral venant au CHU seulement pour un avis en consultation ou pour un bolus de méthylprednisolone en hôpital de jour de façon ponctuelle, et qui ne sont pas traités par natalizumab ou par traitement anti-CD20 IV en hôpital de jour.

4) Critères de jugement :

Le critère de jugement principal est :

- Le nombre d'IRM médullaires par patient, par an et sur les 2 périodes d'intérêt

Les critères de jugement secondaires sont :

- Le nombre d'IRM cérébrales par patient, par an et sur les 2 périodes d'intérêt
- Le nombre d'IRM cérébrales par patient, par an si le score EDSS est strictement inférieur à 4 et supérieur ou égal à 4

- Le nombre d'IRM cérébrales 1,5 et 3 Tesla par patient, par an sur les 2 périodes d'intérêt
- Le nombre d'IRM cérébrales actives selon les critères de Lublin¹⁸ (une nouvelle lésion T2, une lésion T2 significativement augmentée de volume ou une lésion T1 prenant le contraste par rapport à la dernière IRM réalisée) sur les 2 périodes d'intérêt
- Le nombre d'IRM médullaires par patient, par an si le score EDSS est strictement inférieur à 4 et supérieur ou égal à 4
- Le nombre d'IRM médullaires 1,5 et 3 Tesla par patient, par an sur les 2 périodes d'intérêt
- Le nombre d'IRM médullaires actives selon les critères de Lublin¹⁸ sur les 2 périodes d'intérêt
- Le nombre d'IRM cérébrales ou médullaires actives, en fonction de la présence ou non de poussées cliniques (cérébrales ou médullaires)
- Le nombre de cas où la détection d'une activité à l'IRM cérébrale ou médullaire a modifié le traitement de fond

5) Recueil des données :

Le recueil des données cliniques et paracliniques a été réalisé de manière rétrospective via le logiciel médical SILLAGE utilisé dans les services d'hospitalisation et de consultation du CHU de LILLE.

Les données recueillies sont :

- La date de naissance des patients
- Le genre des patients

- La date du début de la maladie
- La forme de sclérose en plaques et la date du début de la forme secondairement progressive (SP).
- La date des poussées (une poussée étant retenue lorsque le patient a bénéficié d'un bolus de méthylprednisolone)
- Le type des poussées (phénotype encéphalique incluant les neuropathies optiques rétrobulbaires ou médullaire)
- L'introduction, ou non, d'un traitement par corticothérapie lors des poussées
- La date d'introduction de la corticothérapie
- La date et la valeur des scores EDSS
- La date et les champs magnétiques (1.5 ou 3 T : Tesla) des IRM cérébrales et médullaires
- L'évolution des IRM cérébrales ou médullaires par rapport à la dernière IRM réalisée, selon les critères révisés de Lublin¹⁸ : stable, ou active en cas de nouvelle lésion T2, ou d'une augmentation de taille d'un hypersignal T2, ou une lésion T1 prenant le contraste
- IRM réalisée au CHU de Lille ou hors du CHU de Lille
- Les traitements de fond en distinguant les traitements de moyenne efficacité (interféron bêta, acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthyl fumarate, diroximel fumarate, fingolimod, cladribine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, azathioprine et méthotrexate) et ceux de haute efficacité (natalizumab, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, alemtuzumab, mitoxantrone et la greffe de cellules souches hématopoïétiques)
- Les dates de début et d'arrêt du traitement
- Le motif d'arrêt du traitement

6) Analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4 ou supérieure) et conduite à l'Unité Statistique, Évaluation Économique, Data-management (SEED) du CHU de Lille sous la responsabilité de Hélène Behal. Tous les tests statistiques ont été bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes. L'analyse du nombre d'IRM médullaires par patient et par an entre les deux périodes a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé (distribution de Poisson, lien logit) avec un effet aléatoire sur le patient. La durée d'exposition de chaque patient au sein de chaque période a été intégrée au modèle, et le nombre d'IRM médullaires a été dérivé de ce modèle. La comparaison du nombre d'IRM cérébrales par patient et par an entre les deux périodes a été effectuée en utilisant la même méthode. Pour identifier les facteurs associés à la présence d'une IRM cérébrale ou médullaire active au cours des deux périodes, des modèles linéaires généralisés (distribution binomiale, lien logit) avec un effet aléatoire sur les patients ont été appliqués. L'ensemble des facteurs significatifs au seuil de $p < 0.05$ et ne présentant pas un nombre trop important de données manquantes ont été inclus dans le modèle multivarié. L'association entre le nombre d'IRM cérébrales ou médullaires actives et la présence de poussées cliniques (encéphaliques ou médullaires) ou la modification du traitement de fond a été décrite en termes d'effectifs et de pourcentages en fonction du nombre d'IRM cérébrales ou médullaires. L'effet de

la période sur la réalisation d'IRM médullaires ou cérébrales en haut champ 3 Tesla a été évalué par des modèles linéaires généralisés (distribution binomiale, lien logit) avec effet aléatoire sur le patient. Les *odds ratios* (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 % ont été utilisés pour exprimer la taille de l'effet. Une courbe de survie de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer le nombre d'IRM cérébrales et médullaires actives en fonction du délai d'introduction du traitement de fond. Les courbes ont été comparées à l'aide du test du log-rank afin de déterminer s'il existe une différence significative entre les groupes en fonction du délai d'introduction de traitement. Les résultats ont été exprimés en hazard ratios (HR) avec des intervalles de confiance à 95 % pour évaluer la taille de l'effet, avec un seuil de significativité fixé à $p < 0,05$. Nous avons formé des couples d'IRM cérébrales et médullaires. Pour former un couple d'imagerie, un délai maximal de 6 mois entre les deux examens a été défini. Un délai de 3 mois a été défini pour associer une IRM (cérébrale ou médullaire) à une poussée clinique (encéphalique ou médullaire). Nous avons étudié le nombre d'IRM cérébrales et médullaires en fonction du score EDSS (< 4 ou ≥ 4) et lors de cette analyse nous avons défini les IRM comme associables au score EDSS s'ils étaient réalisés dans l'année de la cotation du score EDSS.

7) Cadre réglementaire :

Une déclaration de cette étude MR004 à la CNIL a été faite sous la référence DEC22-140. Les patients ont reçu une lettre d'information et seuls les patients non opposés à l'utilisation de leurs données ont été inclus.

III) Résultats :

1) Population

Nous avons inclus 1063 patients. Trente-trois patients ont été exclus en raison de l'absence de données cliniques ou IRM et 7 patients se sont opposés à l'utilisation de leurs données. Notre étude a donc porté sur 1030 patients : 870 (84,5%) présentaient une SEP-RR, 91 (8,8%) une SEP-SP et 69 (7,7%) une SEP-PP (Tableau 3). Le tableau 4 détaille les caractéristiques de la population pendant les périodes 1 et 2. Parmi les patients atteints de SEP de forme RR, 87 (10%) ont évolué vers une forme secondairement progressive entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2023 (tableau 4). Le score EDSS médian de la population en 2014 était de 2,0 (IIQ : 1-4) contre 3,5 (IIQ : 1,5-5) à la fin de la période de suivi (Figure 11).

2) IRM cérébrales et médullaires

Au total, 6270 IRM cérébrales et 3505 IRM médullaires ont été incluses dans notre étude (Tableau 5). Il a été réalisé significativement plus d'IRM cérébrales pour chaque patient lors de la période 2 comparativement à la période 1 (OR= 1,4 [IC95% 1,34-1,47], $p < 0.001$). Sur la période 2, on observe quasiment une IRM cérébrale par an pour tous les patients. De plus, il a été réalisé 2 fois plus d'IRM médullaires par patient (OR= 2,0 [IC95% 1,88-2,15], $p < 0.001$) durant la période 2 par rapport à la période 1, avec sur la période 2, 0,67 IRM médullaire par patient par an. Le nombre d'IRM cérébrales à haut champ à 3 Tesla, est augmenté de manière significative lors de la période 2 comparativement à la période 1 (OR= 1.13 [IC95% 1.06 - 1.19], $p < 0.001$). Les IRM de moelle épinière sont faites majoritairement sur une machine 3T mais il n'y

a pas d'augmentation significative du nombre d'IRM médullaires en 3 T entre les 2 périodes (OR= 1.02 [IC95% 0.95 - 1.09], p=0,54). Le nombre d'IRM cérébrales 3T réalisées au CHU de Lille est augmenté de manière significative lors de la période 2 comparativement à la période 1 (OR= 1.28 [IC95% 1,12-1.45], p<0,001). Il n'y a pas de différence significative du nombre d'IRM médullaires 3T réalisé au CHU de Lille lors de la période 2 comparativement à la période 1 (OR= 1,25 [IC95% 0,92-1.31], p=0,310).

3) Activité radiologique

La grande majorité des IRM cérébrales et médullaires n'étaient pas actives. Nous avons identifié 737 (11,8%) IRM cérébrales actives et 334 (9,5%) IRM médullaires actives sur l'ensemble de la période d'étude. Parmi les IRM cérébrales actives, 438 (59,4%) présentaient des nouvelles lésions T2, 306 (41,5%) présentaient au moins 1 lésion rehaussée par le gadolinium et 93 (12,6%) présentaient un élargissement de l'hypersignal T2 (Tableau 5). Sur l'ensemble des IRM cérébrales, 287 (4,58%) étaient actives dans les suites d'une poussée encéphalique ou médullaire et 212 (3,38%) après une poussée encéphalique (Tableau 6).

Pour les IRM médullaires actives, 213 (63,8%) présentaient des nouvelles lésions T2, 138 (41,3%) présentaient au moins 1 lésion rehaussée par le gadolinium et 54 (16,2%) présentaient un élargissement d'un hypersignal T2 (Tableau 5). Sur l'ensemble des IRM médullaires, 170 (4,9%) étaient actives dans les suites d'une poussée encéphalique ou médullaire et 100 (2,9%) après une poussée médullaire (Tableau 6).

Les IRM cérébrales et médullaires à « haut champ » à 3 Tesla étaient significativement plus souvent associées à la détection d'une activité qu'en IRM 1,5

Tesla ($p < 0,001$ et $p = 0,032$).

4) Couples IRM cérébrales et médullaires

Parmi les 3465 couples IRM cérébrales et médullaires étudiés, la grande majorité des IRM étaient inactives et 203 couples d'IRM (5,86%) retrouvaient une activité à la fois à l'IRM cérébrale et à l'IRM médullaire (Tableau 7). Cette situation était associée à une poussée encéphalique et/ou médullaire dans 168 cas (82,8 %), à une poussée encéphalique seule dans 32 cas (15,7 %), et à une poussée médullaire seule dans 28 cas (13,8 %). Lorsque l'IRM cérébrale n'était pas active, 57 IRM médullaires ont permis de déceler une activité (1,65%). Cette situation était associée à une poussée médullaire dans 31 cas (54,3%). Sur l'ensemble des couples IRM cérébrales et médullaires analysés, le risque de détecter une activité en IRM médullaire était significativement plus faible par rapport à l'IRM cérébrale (OR= 0,38 [0.31-0.45], $p < 0.001$)

5) Activité à l'IRM et traitement de fond

Parmi les 737 IRM cérébrales actives, 144 (19,5%) ont entraîné une modification du traitement de fond. De même, parmi les 334 IRM médullaires actives, 73 (21,9%) ont conduit à une modification du traitement (Tableau 6). Le délai moyen entre la détection d'une activité et la modification du traitement de fond était de 121 jours (± 153) pour l'IRM cérébrale est de 120 jours (± 178) pour l'IRM médullaire. La Figure 12 illustre la diminution de l'activité détectée à l'IRM cérébrale et médullaire en fonction du délai par rapport à l'instauration ou la modification d'un traitement de fond. Il n'y avait pas de différence significative entre la diminution de l'activité détectée en IRM

cérébrale et celle détectée en IRM médullaire en fonction du délai d'instauration du traitement (HR = 0,92 [0,76-1,2], p = 0,06). Comparativement au début du traitement, la médiane de détection de l'activité était de 7 mois pour l'IRM cérébrale et de 10 mois pour l'IRM médullaire. Sur l'ensemble de la période d'étude, les patients sous traitement de fond par natalizumab sont ceux qui ont bénéficié du plus grand nombre d'IRM cérébrales (n=809) et médullaires (n=351) 3 Tesla (Tableau 8). Les patients bénéficiant d'un traitement par natalizumab ou par anti-CD20 présentaient 129 (7,3%) IRM cérébrales 3 T actives et respectivement on observait une IRM cérébrale active pour 59 (7,3%) clichés sous natalizumab, 38 (7,9%) sous ocrelizumab, 26 (6,9%) sous rituximab et pour 6 (7,5%) sous ofatumumab, les pourcentages étant calculés par rapport au nombre total d'IRM 3 T réalisées pour chaque groupe. Concernant les IRM médullaires 3 T, les patients traités par natalizumab présentaient 22 (4,51%) IRM actives, 18 (5,6%) sous ocrelizumab, 13 (6,5%) sous rituximab et 4 (6,5%) sous ofatumumab, ces pourcentages étant également calculés par rapport au nombre total d'IRM 3 T réalisées pour chaque groupe (tableau 8).

6) Score EDSS et formes phénotypiques

Le nombre moyen d'IRM cérébrales et médullaires réalisées lorsque le score EDSS est < 4 et ≥ 4 n'était pas différent (Tableau 9). Il n'y avait pas de différence significative en termes de demande d'IRM cérébrales (p=0,75) et d'IRM médullaires (p=0,083) pour les patients ayant un score EDSS < 4.0 et ceux ayant un score ≥ 4.0.

Il a été réalisé plus d'IRM cérébrales lors de la période 2 comparativement à la période 1 chez les patients atteints de SEP-RR (p=0,031) (Tableau 10). Il y avait significativement plus d'IRM médullaires réalisées lors de la période 2 comparativement à la période 1 pour chacun des phénotypes de SEP (SEP-RR :

$p=0,018$, SEP-SP : $p=0,037$ et SEP-PP : $p=0,028$). Il a été également réalisé plus d'IRM médullaires 1,5 T ($p=0,048$) et 3 T ($p < 0,001$) lors de la période 2 comparativement à la période 1 chez les patients atteints de SEP-RR.

7) Analyse multivariée

Nous avons effectué une analyse multiparamétrique s'intéressant à l'association statistique entre l'activité détectée à l'IRM médullaire et l'âge, le score EDSS, le phénotype de SEP, la forme des poussées, l'activité à l'IRM cérébrale, les traitements HET ainsi que le champ de l'IRM médullaire. En analyse multivariée, l'activité en IRM médullaire restait associée à l'existence d'une activité en IRM cérébrale ($p < 0,001$) et à l'utilisation d'IRM à haut champ 3T ($p=0,0434$).

IV) Discussion :

Les résultats de notre étude montrent que : (i) un plus grand nombre d'IRM cérébrales et médullaires a été réalisé durant la période 2 en comparaison à la période 1, avec une IRM cérébrale annuelle par patient pendant la période 2, conformément aux recommandations de l'OFSEP⁶⁰ et MAGNIMS⁵⁹ ; (ii) les IRM cérébrales et médullaires 3T ont permis une meilleure détection de l'activité radiologique en comparaison aux IRM 1,5T ; (iii) l'analyse des couples IRM cérébrales et médullaires a montré que la détection d'une activité à l'IRM médullaire était associée dans plus de la moitié des cas à une poussée médullaire ; (iv) l'activité détectée en IRM médullaire était associée principalement à l'existence d'une IRM cérébrale active et l'utilisation d'une IRM 3T.

Les limites de notre étude sont celles de toute analyse observationnelle rétrospective. Il peut exister des biais liés à la qualité et à l'exhaustivité des données cliniques et IRM collectées. Certains patients présentaient des données d'imagerie manquantes, notamment les patients dont les examens ont été effectués en dehors du CHU de Lille (15% de données IRM manquantes). Cependant, nos données proviennent d'un Centre de Ressources et de Compétences SEP (CRC-SEP), dont l'activité clinique et IRM sont bien documentés avec des acteurs médicaux éduqués. Le bassin de population a permis la réalisation de cette étude monocentrique. Selon les estimations de l'INSEE, au 1er décembre 2023, les départements du Nord et du Pas-de-Calais comptait 4 038 157 habitants, avec une incidence de la SEP estimée entre 4,9 et 8,8 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Nous avons inclus un nombre conséquent de données avec un faible pourcentage de données manquantes (moins de 20% pour le recueil de l'activité). Notre cohorte reflète bien la population de patients atteints de SEP dans leur ensemble³.

Dans notre étude, la surveillance annuelle par IRM cérébrale a été rapidement mise en place en réponse aux recommandations de l'OFSEP⁶⁰ et MAGNIMS⁵⁹. Ces résultats sont comparables à une étude observationnelle récente utilisant les données de l'OFSEP où la réalisation d'une IRM cérébrale était également annuelle pour les patients retenus pour l'analyse soit 308 patients. En effet, l'étude de Jouvenot *et al.*¹⁰³, visant à déterminer si l'arrêt des traitements de haute efficacité chez les patients de plus de 50 ans atteints de SEP non active augmentait le risque de poussées en comparaison à ceux ayant poursuivi le traitement, retrouvait une moyenne de 0,9 IRM par an ($\pm 0,9$) chez les patients ayant arrêté le traitement et de 1,3 IRM par an ($\pm 1,1$) chez ceux l'ayant poursuivi. Les traitements de haute efficacité utilisés étaient le

fingolimod, le natalizumab, le rituximab et l'ocrelizumab. Dans cette étude, l'une des raisons pouvant expliquer que certains patients aient bénéficié de plus d'une IRM cérébrale par an est que 30 % d'entre eux étaient sous traitement par natalizumab. En effet, les patients bénéficiant d'un traitement de fond par natalizumab peuvent bénéficier de plusieurs IRM cérébrales par an dans le cadre de la surveillance du risque de LEMP, en fonction de leur statut sérologique vis-à-vis du virus JC. Cette étude multicentrique française s'intéressait exclusivement à ceux bénéficiant d'un traitement de haute efficacité. En comparaison, bien que notre étude soit monocentrique, elle a permis d'inclure un nombre considérable d'IRM cérébrales et médullaires (respectivement 6270 et 3505), renforçant ainsi la robustesse des résultats sur le nombre d'IRM cérébrales et médullaires par patient par an. De nombreuses études récentes retrouvent un défaut de surveillance par IRM cérébrale dans le suivi des patients^{104, 105, 106}, avec une IRM cérébrale qui n'est pas réalisée systématiquement chaque année. L'étude de Lescot *et al.*¹⁰⁴, dont les données sont également issues de l'OFSEP, s'intéressait à l'activité de la maladie pendant la grossesse et la période du post-partum, en fonction du traitement de fond administré avant la grossesse chez les femmes atteintes de SEP. Dans ce travail 339 patientes ont été incluses entre 2007 et 2017. La répartition des traitements de fond par patiente dans les 18 mois précédant la grossesse était la suivante : 122 patientes ne recevaient pas de traitement de fond avant leur grossesse, 147 étaient sous traitement de première ligne (incluant les interférons, l'acétate de glatiramère, le diméthylfumarate et le tériflunomide), et 70 recevaient un traitement de deuxième ou troisième ligne (incluant le natalizumab, le fingolimod, la mitoxantrone et l'alemtuzumab). Dans ce travail, seulement 199 patientes, (58,7 %), ont bénéficié d'une IRM cérébrale dans l'année précédant le début de la grossesse, et 176 patientes (50 %) ont réalisé une

IRM cérébrale au cours des 12 mois suivant l'accouchement. Chez les patientes ayant bénéficié d'une IRM cérébrale dans l'année précédant le début de la grossesse, une différence significative du nombre d'IRM réalisées a été observée entre les patientes traitées et celles non traitées (61,8% des patients traités contre 53,3% des patients non traités, $p=0,136$). Le détail du nombre d'IRM cérébrales en fonction des traitements de première, deuxième ou troisième ligne n'était pas précisé. Dans cette étude, les critères de Lublin et les recommandations de surveillance par IRM n'étaient pas encore établis pour les patients les plus anciens. L'étude observationnelle multicentrique réalisée par Simoneau *et al.*¹⁰⁵ s'intéressait à l'efficacité et aux profils de tolérance des patients sous traitement de fond par diméthylfumarate et fingolimod en condition réelle. La période d'intérêt de ce travail s'étendait du 15 janvier 2014 au 15 décembre 2016. Parmi les 1166 patients inclus, 612 ont bénéficié d'un traitement de fond par fingolimod et 554 par diméthylfumarate. Cette étude retrouvait que parmi les 1166 patients inclus, seulement 624 d'entre eux (53,5%) ont bénéficié d'une IRM cérébrale durant les 12 mois précédents la période d'inclusion. Cette étude montrait également que, parmi les 1166 initialement inclus, seulement 447 patients (38,3%) avaient des données IRM disponibles pour l'analyse des lésions T1 se rehaussant après injection de gadolinium à 1 an de suivi. Le nombre total de patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale à 1 an n'était pas précisé dans cette étude. Le travail de Pelle *et al.*¹⁰⁶, dont la période d'intérêt débutait en 2020, retrouvait des résultats similaires aux 2 études précédentes. Ce travail multicentrique, également mené en France, s'intéressait à l'espacement de l'intervalle de l'interdose du traitement par natalizumab et l'évaluation de cette stratégie sur le risque de poussées chez les patients atteints de SEP-RR. Dans cette étude, 303 patients ont été inclus, dont 76 présentaient une sérologie JC positive. Parmi l'ensemble des patients inclus,

seulement 92 (30,4%) d'entre eux avaient réalisé une IRM cérébrale à l'inclusion et à 1 an. Il n'y avait pas de différence en terme de nombre d'IRM cérébrale entre le groupe bénéficiant d'un intervalle standard de dose (n=44) et celui bénéficiant d'un espacement de l'intervalle de dose (n=48).

Dans notre travail, l'utilisation d'IRM cérébrales et médullaires à haut champ 3T a permis une meilleure détection de l'activité en comparaison aux IRM 1,5T. Concernant l'IRM cérébrale, ces résultats sont cohérents avec des études antérieures s'intéressant à l'association entre le champ magnétique utilisé et la détection de lésions démyélinisantes. Une étude prospective monocentrique menée auprès de 40 patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé montrait que l'utilisation d'IRM cérébrales 3T influençait de manière significative la classification des patients selon les critères diagnostiques de SCI, mais n'affectait pas la classification basée sur les critères diagnostiques de SEP, en comparaison avec les IRM 1,5T¹⁰⁷. En effet, dans ce travail, 11 patients supplémentaires (27,5 %) remplissaient les critères de dissémination spatiale de Barkhof⁴⁴ en IRM cérébrale 3T en comparaison aux IRM 1,5T. Parmi ces patients, 4 répondaient au critère de ≥ 9 lésions T2, 4 au critère de ≥ 1 lésion infratentorielle, 2 au critère de ≥ 1 lésion juxta-corticale, et 1 au critère de ≥ 3 lésions périventriculaires¹⁰⁷.

L'utilisation d'IRM cérébrales 3T se justifie également par leur intérêt à détecter des lésions veino-centrées en séquences de susceptibilité magnétique. Dans notre étude, nous avons effectué davantage d'IRM cérébrales 3T en comparaison aux IRM 1,5T au cours des deux périodes d'intérêt, bien que l'utilisation d'IRM 3T ne soit également pas précisée dans les recommandations de l'OFSEP 2020⁶⁰. En effet, les recommandations de l'OFSEP 2020⁶⁰ préconisent que les acquisitions d'IRM cérébrales (et médullaires) soient effectuées avec un champ magnétique d'au moins

1,5 T, sans mentionner spécifiquement l'utilisation de champ magnétique plus élevé. Les recommandations du groupe MAGNIMS préconisent l'utilisation d'IRM cérébrales avec un champ magnétique d'au moins 1,5T, et privilégient l'IRM 3T lorsque celle-ci est disponible.

Pour améliorer la sensibilité de détection des lésions, les IRM à champ élevé sont privilégiées en pratique clinique, tandis que l'utilisation systématique des agents de contraste à base de gadolinium n'est pas recommandée de manière systématique^{59, 60} en raison de préoccupations de sécurité liées à l'accumulation de certains types de gadolinium, notamment les agents linéaires. Si l'activité peut être objectivée par l'apparition d'une nouvelle lésion en T2 ou l'augmentation de sa taille selon les critères de Lublin¹⁸, l'utilisation du gadolinium est particulièrement utile pour détecter cette activité lorsque l'intervalle entre deux IRM dépasse un an.

Stankiewicz *et al.*¹⁰⁸ suggèrent en revanche concernant la moelle épinière, que contrairement aux IRM cérébrales, l'utilisation de champs magnétiques plus élevés (comme les 3T) ne permettait pas de détecter davantage de lésions de la moelle épinière par rapport à des champs magnétiques plus faibles. Une explication possible de l'absence de différence entre les IRM 3T et 1,5T dans la détection des lésions médullaires pourrait être liée aux artefacts de mouvement, qui peuvent perturber l'interprétation des IRM médullaires et sont amplifiés en IRM 3T en raison de l'augmentation des effets de susceptibilité magnétique. Cependant, l'étude de Hagens *et al.*¹⁰⁹ retrouvait que la corrélation intra-observateur pour la détection des lésions T2 était plus élevée à 3T (κ : 0,76) qu'à 1,5T (κ : 0.66). Notre étude retrouvait une meilleure détection de l'activité en IRM médullaire 3T en comparaison aux IRM 1,5T ce qui peut sous-entendre, une meilleure sensibilité du champ 3T en IRM médullaire pour mettre en évidence de nouvelles lésions. Les recommandations du groupe

d'expert MAGNIMS⁵⁹ préconisent l'utilisation d'IRM médullaire d'un champ magnétique d'au moins 1,5T en précisant que l'IRM 3T n'offre pas d'avantage supplémentaire par rapport à l'IRM 1,5T et soulignent l'absence de preuve démontrant la supériorité des IRM médullaires 3T en comparaison aux IRM 1,5T pour la détection des lésions médullaires chez les patients ayant une SEP⁵⁹. Le groupe d'expert MAGNIMS met également en évidence les défis liés à l'acquisition et à l'interprétation d'images de qualité au niveau médullaire, pouvant entraîner une détection incorrecte des lésions et des décisions cliniques inappropriées (comme l'escalade de traitement), ainsi que l'augmentation du temps et des coûts d'examen, qui doivent être pris en compte par rapport à l'amélioration potentielle de la détection de l'activité de la maladie par l'IRM médullaire⁵⁹. Bien que, dans notre étude, les IRM médullaires 3T se soient révélées plus efficaces que les IRM 1,5T pour la détection d'une activité médullaire, plus de 90 % des IRM médullaires réalisées étaient inactives, tout comme les IRM cérébrales, dont 88,2 % étaient également inactives.

L'évaluation de la sensibilité des séquences pour la détection de l'activité n'a pas été réalisé dans notre étude. La sensibilité des séquences IRM varie selon le niveau de la moelle épinière étudié. Dans la région cervicale, les séquences STIR et PSIR offrent une meilleure sensibilité que la T2-FSE. En revanche, dans la moelle thoracique, la séquence STIR est plus performante que la T2-FSE, qui elle-même est plus sensible que la PSIR⁹¹. Cependant, notre étude n'avait pas pour objectif de comparer l'efficacité des différentes séquences dans la détection de l'activité médullaire.

Dans notre étude, nous avons observé que peu d'IRM médullaires détectaient une activité lorsque l'IRM cérébrale était stable. L'intérêt de l'IRM médullaire en cas de poussée clinique notamment médullaire peut cependant être souligné. En effet,

l'analyse couplée des IRM cérébrales et médullaires retrouvait que la détection d'une activité médullaire était associée dans 50 % des cas à une poussée médullaire.

L'activité détectée à l'IRM cérébrale ou médullaire a entraîné une modification du traitement de fond dans environ 20 % des cas. Ce chiffre peut sembler faible et donner l'impression d'un manque de réactivité clinique. Il s'explique en partie par le grand nombre d'IRM actives réalisées au cours des six premiers mois suivant l'introduction d'un traitement de fond, correspondant à l'IRM de référence sous traitement. Le nombre d'IRM actives décroît ensuite avec la poursuite du traitement de fond. De plus, l'activité n'a peut-être pas pu être définie dans tous les examens combinés, en raison de l'espacement de plus d'un an entre certains examens en particulier médullaire, rendant impossible l'évaluation selon les critères de Lublin.

Les recommandations de l'OFSEP 2020⁶⁰ préconisent de réaliser une IRM médullaire tous les trois ans. Cependant, l'activité définie selon les critères de Lublin¹⁸ et qui est intégrée dans les critères d'instauration traitements de fond par anti-CD20^{32,53}, repose sur la comparaison de deux IRM réalisées à un an d'intervalle. Il est pertinent de se questionner quant au rationnel de réaliser une IRM médullaire tous les trois ans étant donné que cette fréquence ne permet pas de définir l'activité de la maladie d'un point de vue médullaire. Les recommandations MAGNIMS⁵⁹ préconisent la réalisation d'une IRM médullaire dans le suivi du patient en cas de symptomatologie médullaire spécifique. Cependant du fait de la fréquence des lésions médullaires chez près de 80% des patients⁸¹ et de leur impact sur le pronostic des patients malgré leurs caractères asymptomatiques⁹⁵, il pourrait paraître justifié que les patients bénéficient d'un suivi par IRM médullaire régulier en l'absence d'évènement clinique intercurrent pour apprécier le risque évolutif en termes de handicap.

Les progrès de l'IRM médullaire pour la détection des lésions passent par une

optimisation des séquences utilisées. Le travail de Nair *et al.*¹¹⁰ avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la séquence optimisée 3D T1-MPRAGE (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo* en 3D) dans la détection des lésions médullaires à l'IRM 3T. La séquence MPRAGE est pondérée en T1 avec une phase d'inversion-récupération permettant la saturation du liquide céphalo-rachidien et d'obtenir un contraste entre la substance blanche et la substance grise. Il s'agit d'une séquence bien décrite et utilisée en routine clinique en IRM cérébrale¹¹¹. Les auteurs du travail de Nair *et al.*¹¹⁰ soulignaient que les séquences utilisées en IRM médullaire en pratique clinique courante présentaient une sensibilité limitée pour la détection des lésions médullaires, principalement en raison d'un contraste insuffisant entre les lésions et la moelle épinière d'apparence normale à l'IRM. Ce travail a inclus 400 patients atteints de SEP et 10 patients sains. Tous les patients ont bénéficié des séquences suivantes : T2-FSE, STIR, T1-GRE (gradient recalled-echo) et T2*-GRE. Ces séquences ont ensuite été comparées à une séquence T1-MPRAGE optimisée, séparément pour les régions cervicale et thoracique. Dans ce travail, les lésions de la moelle épinière étaient plus visibles sur la séquence T1-MPRAGE optimisée que sur toutes les autres séquences étudiées¹¹⁰. L'analyse détaillée a montré que les lésions étaient près de trois fois plus visibles ($P = 0,01$) et que le volume total des lésions était deux fois plus important ($P = 0,05$) avec la séquence T1-MPRAGE en comparaison à la séquence STIR standard¹¹⁰. Cependant, les paramètres du protocole utilisés pour la séquence optimisée 3D T1-MPRAGE ne permettaient pas de distinguer la substance grise de la substance blanche dans la moelle épinière, nécessitant l'utilisation de séquences supplémentaires pour localiser précisément les lésions. Cela s'explique en partie par la sensibilité accrue de l'acquisition 3D aux artefacts de mouvement, en particulier au niveau de la moelle épinière, en comparaison aux acquisitions 2D.

Les séquences STIR, PSIR, ainsi que les séquences MERGE (multi-echo recombined gradient-echo), ont été développées pour améliorer la visualisation des lésions dans la moelle épinière, en particulier dans la région cervicale^{112,113}. La séquence MERGE acquiert et combine automatiquement plusieurs échos de gradient à différents temps d'écho, améliorant le contraste entre la substance grise et la substance blanche de la moelle, ce qui permet une meilleure détection des lésions¹¹². Parmi les séquences couramment utilisées en pratique clinique, les recommandations MAGNIMS⁵⁹ préconisent d'employer deux des trois séquences suivantes pour le diagnostic des patients atteints de SEP : T2 pondérée en densité de protons (TSE ou FSE) et STIR, en plus d'une séquence axiale T1 avec injection de contraste. Ces séquences sont privilégiées pour leur simplicité d'utilisation sur une large gamme d'appareils IRM. Cependant, les lésions sont souvent mieux visibles en séquences PSIR et MERGE, qui offrent un contraste supérieur pour la détection des anomalies médullaires^{112,113}. La détection du contraste entre les lésions et la moelle épinière d'apparence normale est en plus performante en séquence PSIR en comparaison aux séquences STIR et FSE ($p < 0,0001$) comme le suggère le travail de Poonawalla *et al.*¹¹³. L'étude de White *et al.*¹¹² retrouvait que l'examen de la moelle cervicale chez 19 patients atteints de SEP révélait que la séquence MERGE permettait d'identifier 79 lésions, manquant seulement une lésion visible en T2-FSE. En comparaison, la séquence T2-FSE ne détectait que 46 lésions, dont 34 ont été manquées mais rattrapées avec la séquence MERGE. Dans cette étude, aucune lésion n'était retrouvée chez les 10 patients contrôle.

Bien que les séquences MERGE, MPRAGE et PSIR présentent une meilleure sensibilité que les séquences STIR pour la détection des lésions médullaires au niveau cervical^{59, 110, 112, 113}, en raison du manque d'expérience clinique de ces séquences et

de la sensibilité inférieure de la PSIR par rapport aux STIR dans le segment thoracique⁹¹, elles ne sont pas recommandées en routine. Cependant, elles peuvent être envisagées comme une alternative aux séquences standard dans les centres ayant de l'expérience avec ces techniques en pratique clinique⁵⁹.

L'optimisation de la qualité des clichés en IRM médullaires passe également par une réduction des temps d'acquisitions (séquence TSE et FSE notamment) et des artefacts. En effet, l'IRM médullaire notamment à l'étage thoracique est sujette à des artefacts de mouvements, et la séquence PSIR y est moins sensible dans la détection de lésions médullaires⁹¹. L'étude de Nair *et al.*¹¹⁰ suggère l'utilisation d'antennes en réseau phasé (*spine array coil*) pour la détection du signal afin de réduire le temps d'acquisition et les artefacts de mouvements. L'utilisation d'antennes en réseau phasé combinée à l'imagerie parallèle en IRM médullaire permet d'améliorer la qualité des images tout en réduisant le temps d'acquisition^{114, 115}. Cette approche optimise le rapport signal/bruit nécessaire pour évaluer les lésions focales de la moelle dans la SEP, tout en limitant les artefacts de mouvement. Grâce à la capacité des antennes en réseau à acquérir simultanément des données de différentes régions, l'imagerie parallèle accélère ce processus, offrant ainsi une meilleure couverture de la moelle épinière et une meilleure résolution spatiale^{114, 115}. En suivi de routine, l'acquisition sagittale, plutôt que les sections coronales ou axiales, permet de couvrir toute la moelle épinière en un temps minimal, sans nécessiter de modification de la matrice d'acquisition en fonction de la taille du sujet et limite ainsi les artefacts de mouvement¹¹⁰.

V) Conclusion

Notre travail montre que nous avons réalisé un plus grand nombre d'IRM cérébrales et médullaires par patient suite à la publication des recommandations de l'OFSEP⁶⁰ et MAGNIMS⁵⁹, avec une IRM cérébrale effectuée annuellement par patient durant la période 2, conformément à ces recommandations. La majorité des IRM cérébrales comme médullaires sont inactives. Nous avons effectué davantage d'IRM cérébrales et médullaires 3T en comparaison aux 1,5T, ce qui a permis une meilleure détection de l'activité. Ces résultats soulignent l'intérêt de privilégier l'utilisation d'IRM à haut champ, notamment au niveau médullaire, afin d'optimiser la détection de l'activité, qui demeure difficile. Nous avons mis en évidence lors de l'analyse combinée des IRM que la détection d'une activité en IRM médullaire survenait dans près de la moitié des cas lors d'une poussée médullaire. Ce travail souligne l'intérêt de raffiner les recommandations existantes concernant la surveillance IRM des patients en tenant compte de l'activité selon les critères de Lublin, qui ne sont pas limités à l'IRM cérébrale, tout en considérant la modalité diagnostique certaine et pronostique potentielle de l'IRM médullaire. Nous soulignons la difficulté d'appréciation des lésions médullaires et le besoin d'optimiser l'acquisition des images ainsi que leur exploitation pour une meilleure interprétation.

Annexe des résultats :

1) Tableaux :

Tableau 3. Caractéristiques démographiques de la population à l'inclusion (décembre 2023)

Patients	Valeurs
Nombre de patients	1030
Nombre de femmes (%)	671 (65,1)
Age moyen au début de la maladie (années) \pm écart-type	32,1 \pm 11,8
Age moyen à l'inclusion (années) \pm écart-type	46,2 \pm 13,3
Durée d'évolution de la maladie (années) \pm écart-type	14,1 \pm 7,5
EDSS médian (valeurs extrêmes)	3,5 (0 - 9)
Phénotype SEP (nombre sujets (%))	
Rémittente	870 (84,5)
Secondairement progressive	91 (8,8)
Primaire progressive	69 (6,7)
Traitements de fond à l'inclusion des patients (nombre (%))	
Pas de traitement de fond	125 (12,1)
Interféron beta	63 (6,1)
Acétate de glatiramère	40 (3,9)
Tériflunomide	132 (12,8)
Dimethyl fumarate	122 (11,8)
Diroximel fumarate	32 (3,1)
Fingolimod	68 (6,6)
Cladribine	2 (0,2)
Alemtuzumab	0
Natalizumab	188 (18,3)
Ocrelizumab	174 (16,9)
Ofatumumab	31 (3,0)
Rituximab	24 (2,3)
Mycophénolate mofétil	6 (0,6)
Cyclophosphamide	0
Azathioprine	2 (0,2)
Mitoxantrone	0
Méthotrexate	0
*GSH	1 (0,1)

*GSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

Tableau 4. Caractéristiques de la population entre 2014 -2019 (période 1) et entre 2020-2023 (période 2)

Patients	Période 1 (2014-2019)	Période 2 (2020-2023)	p-value
Nombre de patients	691	916	-
Nombre de femme (%)	458 (66,8)	605 (66,5)	-
Age moyen (années) ± écart-type	37,8 ± 13,5	43,8 ± 13,54	0,003
Durée d'évolution de la maladie (années) ± écart-type	7,2 ±7,9	10,1 ±8,75	0,306
EDSS et suivi			
EDSS médian en début de période (valeurs extrêmes)	2,0 (0 - 8,5)	3,0 (0 - 9)	-
EDSS médian en fin de période (valeurs extrêmes)	3,0 (0 - 9,0)	3,5 (0 - 9,0)	-
Nombre de patients score EDSS < 4 en début de période (%)	518 (75,0)	623 (67,9)	-
Nombre de patients score EDSS ≥ 4 en début de période (%)	173 (25,0)	283 (30,9)	-
Durée de suivi moyen au début de la période (jours) ± écart-type	2920 ± 839,1	3992 ± 463,1	<0,001
Phénotype SEP en fin de période (nombre sujets (%))			
Rémittente	655 (83,9)	761 (83,6)	0,792
Secondairement progressive	71 (9,1)	87 (9,6)	0,483
Primaire progressive	55 (7,0)	68 (7,5)	0,572
Progression d'une forme SEP-RR vers une forme SP	39 (6,0)	48 (6,3)	0,342
Phénotype et taux de poussées			
Encéphalique (nombre (%))	298 (73,8)	163 (70,0)	-
Médullaire (nombre (%))	106 (26,2)	70 (30,0)	-
Taux annualisé de poussées Y-1 (2013 pour la période 1/2019 pour la période 2)	0,08 ± 0,22	0,06 ± 0,16	0,420
Taux annualisé de poussées Y-2(2012 pour la période 1/2018 pour la période 2)	0,08 ± 0,23	0,05 ± 0,21	0,804
Taux annualisé de poussée par période	0,09 ± 0,12	0,06 ± 0,08	0,018
Traitements de fond administrés sur la période (nombre (%))			
Pas de traitement de fond	103 (13,0)	102 (11,6)	-
Interféron beta	97 (12,4)	55 (6,3)	-

Acétate de glatiramère	37 (4,7)	38 (4,3)	-
Tériflunomide	126 (15,6)	141 (16,1)	-
Dimethyl fumarate	121 (15,3)	130 (14,8)	-
Diroximel fumarate	0	15 (1,7)	-
Fingolimod	92 (11,8)	69 (7,9)	-
Cladribine	0	2 (0,2)	-
Alemtuzumab	3 (0,4)	0	-
Natalizumab	194 (24,6)	148 (16,9)	-
Ocrelizumab	45 (5,7)	199 (22,7)	-
Ofatumumab	0	45 (5,1)	-
Rituximab	38 (4,8)	32 (3,7)	-
Mycophénolate mofétil	25 (3,4)	1 (0,1)	-
Cyclophosphamide	2 (0,3)	0	-
Azathioprine	2 (0,3)	0	-
Mitoxantrone	2 (0,3)	0	-
Méthotrexate	3 (0,4)	0	-
*GSH	0	0	-

*GSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques

Tableau 5. IRM cérébrales et médullaires en fonction des 2 périodes d'intérêt

IRM cérébrale	P1	P2	Comparaison P1 et P2	p-value
Nombre	3129	3141		-
Nombre d'IRM par patient et par an	0,70	0,99	1,4 [1,34-1,47]	<0,001
Champ 1,5T (nombre (%))	1449 (46,3)	1265 (40,3)		-
Champ 3T (nombre (%))	1628 (52,0)	1864 (59,3)	1.13 [1,06-1,19]	<0,001
Champ 3T faites au CHU de Lille (nombre (%))	1226 (75,3)	1391 (74,6)	1.28 [1,12-1.45]	<0,001
Actives (nombre (%))	400	337		
<i>Lésion avec PDC</i>	149 (37,3)	157 (46,6)		
<i>Lésion T2 augmentée en taille</i>	25 (6,3)	68 (20,2)		
<i>Nouvelle lésion T2</i>	261 (65,3)	177 (52,5)		-
IRM médullaire	P1	P2	Comparaison P1 et P2	p-value
Nombre	1378	2127		-
Nombre d'IRM par patient et par an	0,33	0,67	2,0 [1,88-2,15]	<0,001
Champ 1,5T (nombre (%))	508 (36,9)	741 (34,9)		-
Champ 3T (nombre (%))	870 (63,1)	1386 (65,1)	1.02 [0.95-1.09]	0,540
Champ 3T faites au CHU de Lille (nombre (%))	706 (81,1)	1112 (80,2)	1,25 [0,92-1.31]	0,310
Actives (nombre (%))	161	173		
<i>Lésion avec PDC</i>	65 (40,3)	73 (42,2)		
<i>Lésion T2 augmentée en taille</i>	19 (11,8)	35 (20,2)		
<i>Nouvelle lésion T2</i>	103 (64,0)	110 (63,6)		-
Champ 1,5T actives (nombre (%))	44	59		
<i>Lésion avec PDC</i>	22 (50,0)	30 (50,8)		
<i>Lésion T2 augmentée en taille</i>	6 (13,6)	18 (30,5)		
<i>Nouvelle lésion T2</i>	39 (88,6)	43 (72,9)		-
Champ 3T actives (nombre (%))	117	114		
<i>Lésion avec PDC</i>	43 (36,7)	43 (37,7)		
<i>Lésion T2 augmentée en taille</i>	13 (11,1)	17 (14,9)		
<i>Nouvelle lésion T2</i>	64 (54,7)	67 (58,8)		-

P1=période 1 ; P2=Période 2 ; IRMc=IRM cérébrale ; IRMmed=IRM médullaire ; PDC=prise de contraste

Tableau 6. Détection de l'activité en IRM selon la présence de poussées, du champ magnétique et effet sur le traitement de fond

	IRM cérébrale (nombre (%))	IRM médullaire (nombre (%))
Actives après une poussée encéphalique ou médullaire	287 (4,58)	170 (4,9)
Actives après une poussée encéphalique	212 (3,38)	70 (2,0)
Actives après une poussée médullaire	75 (1,2)	100 (2,9)
Champ 1,5T actives	239 (8,8)	103 (8,2)
Champ 3T actives	498 (14,2)	231 (10,2)
Actives avec modification du traitement de fond	144	73

Tableau 7. Couples IRM cérébrales et médullaires

Poussées	Couple IRMc-/m- (nombre (%))	Couple IRM c+/m+ (nombre (%))	Couple IRMc-/m+ (nombre (%))
Encéphaliques et/ou médullaires	0	168 (82,8)	31 (54,3)
Encéphaliques	0	32 (15,8)	0
Médullaires	0	28 (13,8)	31 (54,3)
Absence de poussée	2879 (100)	35 (17,2)	26 (45,6)
Total	2879	203	57

IRM c-/m- : IRM cérébrales et médullaires non actives. IRMc+/m+ : IRM cérébrales et médullaires actives.
IRMc-/m+ : IRM cérébrales non actives et médullaires actives.

Tableau 8. IRM cérébrales et médullaires 3 Tesla et traitement de fond

Traitements	IRM cérébrales 3T (nombre)	IRM cérébrales 3T actives (nombre)	IRM médullaires 3T (nombre)	IRM médullaires 3T actives (nombre)
Pas de traitement de fond	201	170	186	53
Interféron beta	255	99	160	55
Acétate de glatiramère	221	102	132	50
Tériflunomide	376	89	283	44
Dimethyl fumarate	258	77	198	39
Diroximel fumarate	11	2	9	1
Fingolimod	355	62	188	35
Cladribine	1	0	0	0
Alemtuzumab	9	1	3	0
Natalizumab	806	59	488	22
Ocrelizumab	490	38	322	18
Ofatumumab	80	6	62	4
Rituximab	379	26	201	13
Mycophénolate mofétil	29	2	12	0
Cyclophosphamide	12	1	10	0
Azathioprine	3	0	0	0
Mitoxantrone	4	0	1	0
Méthotrexate	2	0	1	0
*GSH	0	0	0	0

*GSH= greffe de cellules souches hématopoïétiques

Tableau 9. Nombre d'IRM cérébrales et médullaires en fonction du score EDSS

Nombre IRM	EDSS<4	EDSS≥ 4	Odd ratio	p-value
Cérébrales et médullaires	7491	2033		-
Cérébrales et médullaires par patient et par an	1,04	1,07		-
Cérébrales	3086	824		-
Cérébrales par patient et par an	0,41	0,40	1.1 [0.94 - 1.09]	0,75
Médullaires	4724	1368		-
Médullaires par patient et par an	0,63	0,67	0.90 [0.79 - 1.02]	0,083

Tableau 10. Nombre d'IRM cérébrales et médullaires par période en fonction du phénotype de SEP

Nombre IRM	P1	P2	p-value
Cérébrales			
- SEP-RR	2691	2812	0,031
- SEP-SP	224	160	0,802
- SEP-PP	214	169	0,665
Médullaires			
- SEP-RR	1203	1746	0,018
- SEP-SP	89	195	0,037
- SEP-PP	86	186	0,028
Médullaires 1,5T			
- SEP-RR	452	675	0,048
- SEP-SP	33	38	0,728
- SEP-PP	23	28	0,572
Médullaires 3T			
- SEP-RR	751	1171	<0,001
- SEP-SP	56	97	0,086
- SEP-PP	63	118	0,031

P1=Période 1 ; P2=Période 2 ; SEP-RR= rémittente-récurrente ; SEP-SP= secondairement progressive ; SEP-PP= primaire progressive

2) Figures :

Figure 11 : Évolution de la médiane du score EDSS de 2014 à 2023

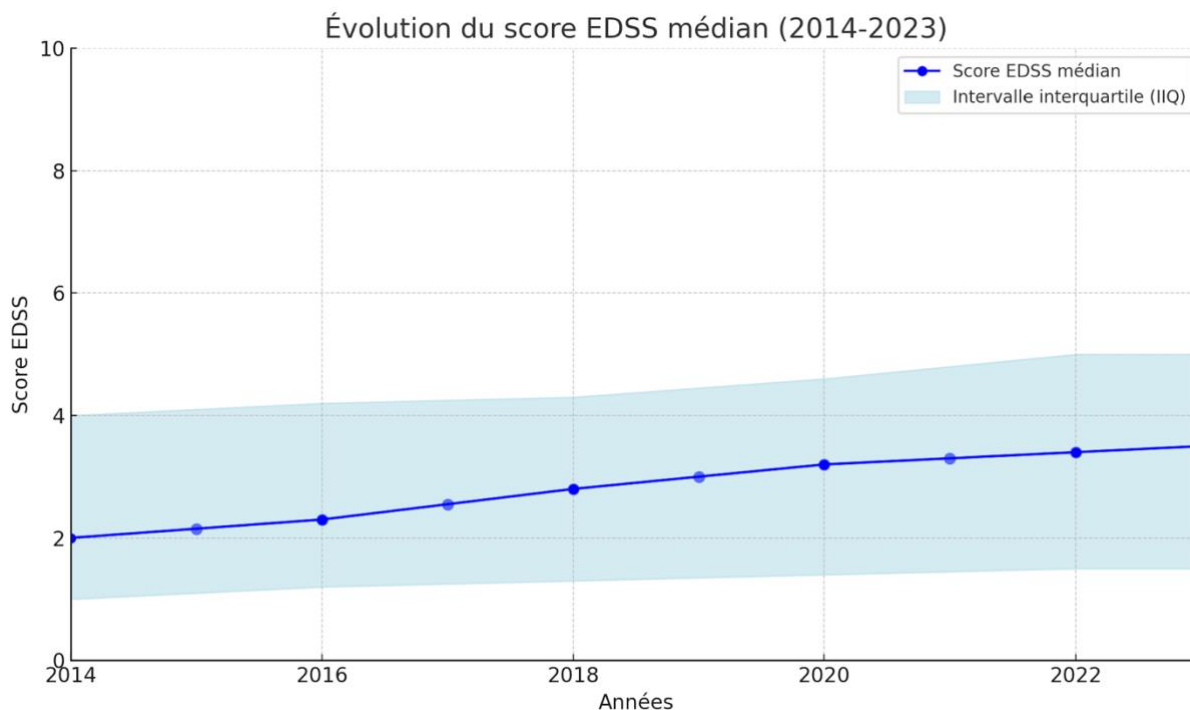
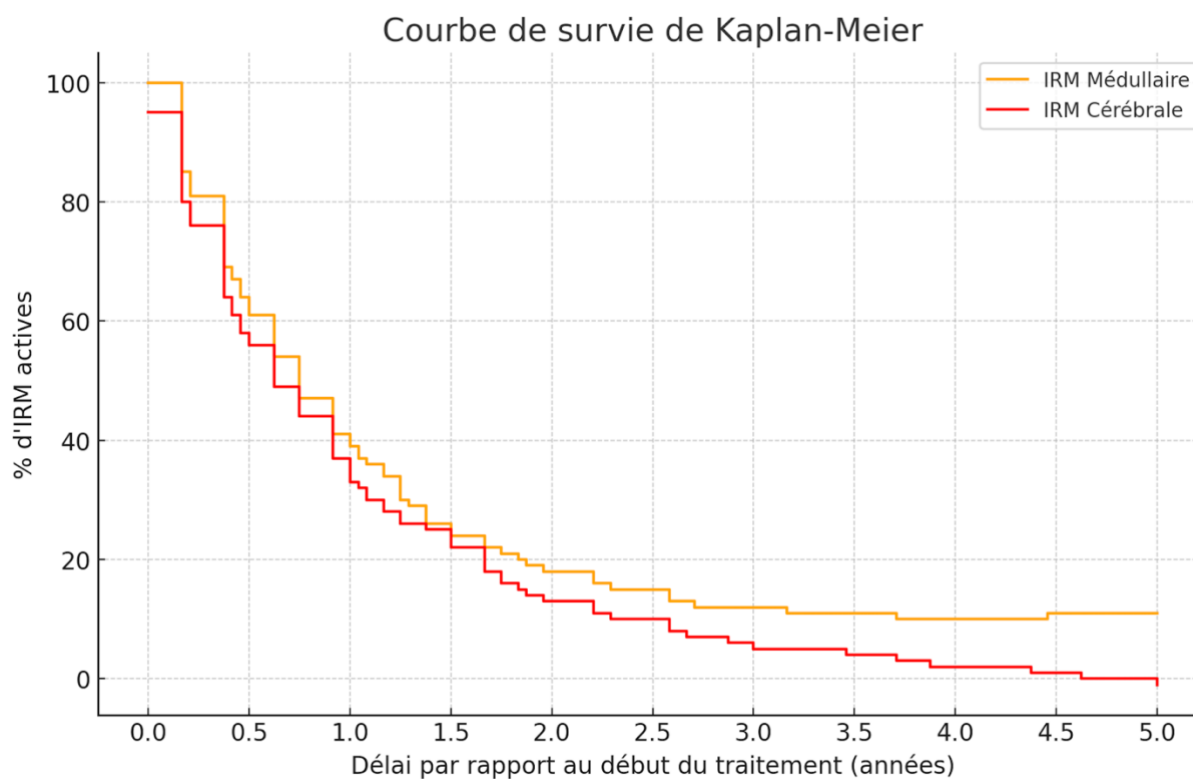


Figure 12. Évolution de l'activité détectée en IRM cérébrales et médullaires en fonction du délai d'introduction du traitement de fond



Références :

1. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707-17.
2. 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. *Mult Scler*. dec 2020;26(14):1816-21.
3. Vukusic, Sandra, Romain Casey, Fabien Rollet, Bruno Brochet, Jean Pelletier, David-Axel Laplaud, Jérôme De Sèze, et al. « Observatoire Français de La Sclérose En Plaques (OFSEP): A Unique Multimodal Nationwide MS Registry in France ». *Multiple Sclerosis Journal* 26, no 1 (janvier 2020): 118-22.
4. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 9 sept 2014;83(11):1022-4.
5. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Sep 1;73(9):696-701.
6. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Jul;17(7):788-93.
7. Munger K, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen T, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*. sept 2013;19(10):1323-9.
8. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. Muraro PA, éditeur. *PLoS Med*. 25 août 2015;12(8):e1001866.
9. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, Elledge SJ, Niebuhr DW, Scher AI, Munger KL, Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296-301.
10. Masterman T, Ligiers A, Olsson T, Andersson M, Olerup O, Hillert J. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2000;48(2):211-9.

11. Putscher E, Hecker M, Fitzner B, Boxberger N, Schwartz M, Koczan D, et al. Genetic risk variants for multiple sclerosis are linked to differences in alternative pre-mRNA splicing. *Front Immunol*. 28 oct 2022;13:931831.
12. Lublin, F. D., et S. C. Reingold. « Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: Results of an International Survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis ». *Neurology* 46, no 4 (avril 1996): 907-11
13. Schumacher, George A., Gilbert Beebe, Robert F. Kibler, Leonard T. Kurland, John F. Kurtzke, Fletcher McDowell, Benedict Nagler, William A. Sibley, Wallace W. Tourtellotte, et Thomas L. Willmon. « Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 122, no 1 (1965): 552-68.
14. Malpas, Charles B., Ali Manouchehrinia, Sifat Sharmin, Izanne Roos, Dana Horakova, Eva Kubala Havrdova, Maria Trojano, et al. « Early Clinical Markers of Aggressive Multiple Sclerosis ». *Brain: A Journal of Neurology* 143, no 5 (1 mai 2020): 1400-1413.
15. Tremlett H, Yinshan Zhao, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Apr;14(3):314-24.
16. Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DPE, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 1991;29(1):53-62.
17. Losseff N, Kingsley D, McDonald W, Miller D, Thompson A. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Predictors of Disability in Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Mult Scler*. févr 1996;1(4):218-22.
18. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86.
19. Lorscheider, Johannes, Katherine Buzzard, Viliija Jokubaitis, Tim Spelman, Eva Havrdova, Dana Horakova, Maria Trojano, et al. « Defining Secondary Progressive Multiple Sclerosis ». *Brain: A Journal of Neurology* 139, n o Pt 9 (2016): 2395-2405.
20. Charcot JM. 1880. Lecons sur les maladies du systeme nerveux faites a la Salpetriere [Lectures about the diseases of the nervous system done at the Salpetriere], 4th ed., Vol. 1A. Delahaye, Paris.
21. Dawson JW. The histology of disseminated sclerosis. *Trans Royal Soc Edinburgh* 1916;50:517–740.
22. Stadelmann, C., Brück, W. Interplay between mechanisms of damage and repair in multiple sclerosis. *J Neurol* 255 (Suppl 1), 12–18 (2008).

23. Prineas, J. W., R. O. Barnard, E. E. Kwon, L. R. Sharer, et E. S. Cho. « Multiple Sclerosis: Remyelination of Nascent Lesions ». *Annals of Neurology* 33, no 2 (février 1993): 137-51.
24. Lubetzki, Catherine, et Bruno Stankoff. « Demyelination in Multiple Sclerosis ». *Handbook of Clinical Neurology* 122 (2014): 89-99.
25. Kutzelnigg, Alexandra, Claudia F. Lucchinetti, Christine Stadelmann, Wolfgang Brück, Helmut Rauschka, Markus Bergmann, Manfred Schmidbauer, Joseph E. Parisi, et Hans Lassmann. « Cortical Demyelination and Diffuse White Matter Injury in Multiple Sclerosis ». *Brain: A Journal of Neurology* 128, no Pt 11 (novembre 2005): 2705-12.
26. Brownell B, Hughes JT. 1962. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 25: 315–320.
27. Kutzelnigg, Alexandra, Jens C. Faber-Rod, Jan Bauer, Claudia F. Lucchinetti, Per S. Sorensen, Henning Laursen, Christine Stadelmann, et al. « Widespread Demyelination in the Cerebellar Cortex in Multiple Sclerosis ». *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 17, no 1 (janvier 2007): 38-44.
28. Van Kaer, L., Postoak, J. L., Wang, C., Yang, G. & Wu, L. Innate, innate-like and adaptive lymphocytes in the pathogenesis of MS and EAE. *Cell. Mol. Immunol.* 16, 531–539 (2019)
29. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 1986 Jun;19(6):578-87.
30. Jain, R. W. & Yong, V. W. B cells in central nervous system disease: diversity, locations and pathophysiology. *Nat. Rev. Immunol.* 22, 513–524 (2022).
31. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2008 Feb 14;358(7):676–88
32. Hauser SL, G.C. Comi, H.-P. Hartung Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis - results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies ECTRIMS Online Library. Oct 9, 2015; 116634
33. Voet S., Prinz M., van Loo G. Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends Mol. Med.* 2019;25:112–123.
34. Frischer J.M., Weigand S.D., Guo Y., et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque: dynamic nature of MS Plaque. *Ann. Neurol.* 2015;78(5):710–721.
35. Absinta M., Sati P., Fechner A., Schindler M.K., Nair G., Reich D.S. Identification of chronic active multiple sclerosis lesions on 3T MRI. *Am J Neuroradiol.* 2018;39(7):1233–1238.

36. Haider, Lukas, Tobias Zrzavy, Simon Hametner, Romana Höftberger, Francesca Bagnato, Günther Grabner, Siegfried Trattnig, Sabine Pfeifenbring, Wolfgang Brück, et Hans Lassmann. « The Topography of Demyelination and Neurodegeneration in the Multiple Sclerosis Brain ». *Brain: A Journal of Neurology* 139, no Pt 3 (mars 2016): 807-15
37. Absinta M, Sati P, Gaitán MI, Maggi P, Cortese IC, Filippi M, Reich DS. Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: a new window into the inflammatory process. *Ann Neurol*. 2013 Nov;74(5):669-78.
38. Gaitán MI, Yañez P, Paday Formenti ME, Calandri I, Figueiredo E, Sati P, Correale J. SWAN-Venule: An Optimized MRI Technique to Detect the Central Vein Sign in MS Plaques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Mar;41(3):456-460.
39. Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann CRG, Henry RG, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol*. déc 2016;12(12):714-22.
40. Mistry N, Abdel-Fahim R, Samaraweera A, Mougín O, Tallantyre E, Tench C, Jaspán T, Morris P, Morgan PS, Evangelou N. Imaging central veins in brain lesions with 3-T T2*-weighted magnetic resonance imaging differentiates multiple sclerosis from microangiopathic brain lesions. *Mult Scler*. 2016 Sep;22(10):1289-96.
41. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Kornek B, Kasprian G, Berger T, Leutmezer F, Rommer PS, Trattnig S, Lassmann H, Hametner S. Long-term evolution of multiple sclerosis iron rim lesions in 7 T MRI. *Brain*. 2021 Apr 12;144(3):833-847.
42. 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*. févr 2018;17(2):162-73.
43. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2001;50(1):121-7.
44. Barkhof F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1 nov 1997;120(11):2059-69.
45. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Río J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated Demyelinating Syndromes: Comparison of Different MR Imaging Criteria to Predict Conversion to Clinically Definite Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. avr 2000;21(4):702-6.

46. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology*. 2005;58(6):840-6.
47. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):292-302.
48. Swanton JK, Rovira A, Tintoré M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. 2007;6:677–686
49. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):831-5.
50. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72:800-805.
51. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, Keegan BM, Donlon S, Hua le H, Vidal-Jordana A, Montalban X, Rovira A, Tintoré M, Amato MP, Brochet B, de Seze J, Brassat D, Vermersch P, De Stefano N, Sormani MP, Pelletier D, Lebrun C; Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC); Club Francophone de la Sclérose en Plaques (CFSEP). Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 Mar 5;9(3):e90509.
52. Lebrun-Frénay C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, Carra-Dallière C, Zephir H, Louapre C, Durand-Dubief F, Le Page E, Bensa C, Ruet A, Ciron J, Laplaud DA, Casez O, Mathey G, de Seze J, Zeydan B, Makhani N, Tutuncu M, Levraut M, Cohen M, Thouvenot E, Pelletier D, Kantarci OH. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023 Aug 1;146(8):3431-3443.
53. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 6 août 2020;383(6):546-57
54. Giovannoni, G., Tomic, D., Bright, J. R. & Havrdová, E. “No evident disease activity”: The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. J*. 23, 1179–1187 (2017).
55. Hauser, Stephen L., Amit Bar-Or, Giancarlo Comi, Gavin Giovannoni, Hans-Peter Hartung, Bernhard Hemmer, Fred Lublin, et al. « Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis ». *The New England Journal of Medicine* 376, no 3 (19 2017): 221-34.
56. Honce JM, Nair KV, Sillau S, Valdez B, Miravalle A, Alvarez E, Schreiner T, Corboy JR, Vollmer TL. Rituximab vs placebo induction prior to glatiramer acetate monotherapy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Feb 12;92(7):e723-e732.

57. Parks, N. E., Flanagan, E. P., Lucchinetti, C. F. & Wingerchuk, D. M. NEDA treatment target? No evident disease activity as an actionable outcome in practice. *J. Neurol. Sci.* 383, 31–34 (2017)
58. University of California, S. F. M.-E. T. et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann. Neurol.* 80, 499–510 (2016).
59. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis
60. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. Jean-Christophe Brisset ^a, Stephane Kremer ^b, Salem Hannoun ^c, June 2020
61. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Kurtzke JF. *Neurology.* 1983 Nov;33(11):1444-52. doi: 10.1212/wnl.33.11.1444.
62. Hochman S. Spinal cord. *Curr Biol.* 2007 Nov 20;17(22):R950-5. doi: 10.1016/j.cub.2007.10.014. PMID: 18029245.
63. Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullicino P, Scherokman B, Whitham R: Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology.* 1992, 42: 859-863. 10.1212/WNL.42.4.859.
64. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, Cookfair DL, Fischer JS, Petkau J, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure.
65. Shah R, Bag AK, Chapman PR, Curé JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol.* 2010;65:431–439
66. Wang KY, Uribe TA, Lincoln CM. Comparing lesion detection of infratentorial multiple sclerosis lesions between T2-weighted spin-echo, 2D-FLAIR, and 3D-FLAIR sequences. *Clin Imaging* 2018; 51: 229–34.
67. Idée J-M, Port M, Medina C, Lancelot E, Fayoux E, Ballet S, et al. Possible involvement of gadolinium chelates in the pathophysiology of nephrogenic systemic fibrosis: a critical review. *Toxicology.* 2008;248:77–88
68. Olchoway C, Cebulski K, Łasecki M, Chaber R, Olchoway A, Kałwak K, et al. The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity - A systematic review. *PLoS ONE.* 2017:12
69. White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol.* 2006;41:272–278

70. Choi JW, Moon W-J. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean J Radiol.* 2019;20:134–147
71. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Paolini MA, Murray DL, et al. Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced mr imaging in adult patients without intracranial abnormalities. *Radiology.* 2017;285:546–554,
72. Kanda T, Oba H, Toyoda K, Furui S. Recent advances in understanding gadolinium retention in the brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37:E1–E2,
73. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler.* 1999 Aug;5(4):283-6.
74. Honce JM. Gray Matter Pathology in MS: Neuroimaging and Clinical Correlations. *Mult Scler Int.* 2013;2013:627870
75. Turetschek K, Wunderbaldinger P, Bankier AA, Zontsich T, Graf O, Mallek R, Hittmair K. Double inversion recovery imaging of the brain: initial experience and comparison with fluid attenuated inversion recovery imaging. *Magn Reson Imaging.* 1998;16(2):127-35.
76. Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: Pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol* 2017; 133: 25–42.
77. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002 Jan 17;346(3):158-64.
78. 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.
79. University of California SFMSET, Cree BAC, Hollenbach JA, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019;85:653–666.
80. Hänninen K, Viitala M, Paavilainen T, Karhu JO, Rinne J, Koikkalainen J, Lötjönen J, Soilu-Hänninen M. Thalamic Atrophy Predicts 5-Year Disability Progression in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2020 Jul 15;11:606.
81. Waldman AD, Catania C, Pisa M, Jenkinson M, Lenardo MJ, DeLuca GC. The prevalence and topography of spinal cord demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study. *Acta Neuropathol.* juin 2024;147(1):51.
82. Bot JC, Barkhof F, Polman CH, Lycklama à Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, Ader HJ, Castelijns JA. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology.* 2004 Jan 27;62(2):226-33.

83. Brex P, Leary S, O’Riordan J, Miszkiel K, Plant G, Thompson A, et al. Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 2001;70(4):544-7.
84. Stroman PW, Wheeler-Kingshott C, Bacon M, Schwab JM, Bosma R, Brooks J, et al. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: Methods. *Neuroimage*. 1 janv 2014;84:1070-81.
85. Kellenberger CJ, Yoo SJ, Valsangiacomo Buchel ER Cardiovascular MR Imaging in Neonates and Infants with Congenital Heart Disease. *Radiographics*, 2007; 27: 5-18
86. Lycklama G, Thompson A, Filippi M et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet* 2003;2:555-562
87. Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, et al. Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003;2(9):555–62
88. Campi A, Pontesilli S, Gerevini S, Scotti G. Comparison of MRI pulse sequences for investigation of lesions of the cervical spinal cord. *Neuroradiology* 2000;42:669–75.
89. Rojat-Rieul G, Carsin-Nicol B, Bannier L, Bajoux E, Hamonic S, Kerbrat A, et al. Comparaison de la séquence sagittale Phase-Sensitive T1 Inversion Recovery (PSIR) avec la séquence sagittale Spin Echo T2 en IRM médullaire à 3 T dans la sclérose en plaques : étude multi-centrique. *Journal of Neuroradiology*. mars 2018;45(2):80-1.
90. Poonawalla AH, Hou P, Nelson FA, Wolinsky JS, Narayana PA. Cervical spinal cord lesions in multiple sclerosis: T1-weighted inversion-recovery MR imaging with phase-sensitive reconstruction. *Radiology* 2008;246:258–64..
91. Alcaide-Leon P, Pauranik A, Alshafai L, Rawal S, Oh J, Montanera W, et al. Comparison of Sagittal FSE T2, STIR, and T1-Weighted Phase-Sensitive Inversion Recovery in the Detection of Spinal Cord Lesions in MS at 3T. *Am J Neuroradiol* 2016;37:970–5.
92. Breckwoldt MO, Gradl J, Ha“hnel S, Hielscher T, Wildemann B, Diem R, et al. Increasing the sensitivity of MRI for the detection of multiple sclerosis lesions by long axial coverage of the spinal cord: a prospective study in 119 patients. *J Neurol* 2017;264:341–9.
93. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, Thoeni A, Hirsch JG, Fabbro T, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1560– 9.
94. Nijeholt GJ, Bergers E, Kamphorst W, Bot J, Nicolay K, Castelijns JA, et al. Post-mortem high-resolution MRI of the spinal cord in multiple sclerosis: a correlative study with conventional MRI, histopathology and clinical phenotype. *Brain* 2001;124:154–66
95. Kearney H, Miszkiel KA, Yiannakas MC, Ciccarelli O, Miller DH. A pilot MRI study of white and grey matter involvement by multiple sclerosis spinal cord lesions. *Mult Scler Relat Disord* 2013;2:103–8

96. Schlaeger R, Papinutto N, Panara V, Bevan C, Lobach IV, Bucci M, Caverzasi E, Gelfand JM, Green AJ, Jordan KM, Stern WA, von Büdingen HC, Waubant E, Zhu AH, Goodin DS, Cree BA, Hauser SL, Henry RG. Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. *Ann Neurol*. 2014 Oct;76(4):568-80.
97. Zurawski J, Glanz BI, Healy BC, Tauhid S, Khalid F, Chitnis T, et al. The impact of cervical spinal cord atrophy on quality of life in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. août 2019;403:38-43.
98. Horsfield MA, Sala S, Neema M, Absinta M, Bakshi A, Sormani MP, et al. Rapid semi-automatic segmentation of the spinal cord from magnetic resonance images: application in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2010;50:446– 55
99. Lukas C, Knol DL, Sombekke MH, Bellenberg B, Hahn HK, Popescu V, Weier K, Radue EW, Gass A, Kappos L, Naegelin Y, Uitdehaag BM, Geurts JJ, Barkhof F, Vrenken H. Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Apr;86(4):410-8. doi: 10.1136/jnnp-2014-308021. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24973341.
100. 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 Neurol*. 1 août 2015;72(8):897.
101. Oh J, Chen M, Cybulsky K, Suthiphosuwat S, Seyman E, Dewey B, Diener-West M, van Zijl P, Prince J, Reich DS, Calabresi PA. Five-year longitudinal changes in quantitative spinal cord MRI in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021 Apr;27(4):549-558.
102. Bellenberg B, Busch M, Trampe N, Gold R, Chan A, Lukas C. 1H-magnetic resonance spectroscopy in diffuse and focal cervical cord lesions in multiple sclerosis. *Eur Radiol*. 2013 Dec;23(12):3379-92
103. Jouvenot G, Courbon G, Lefort M, Rollot F, Casey R, Le Page E, et al. High-Efficacy Therapy Discontinuation vs Continuation in Patients 50 Years and Older With Nonactive MS. *JAMA Neurol*. 1 mai 2024;81(5):490.
104. Lescot L, Lefort M, Leguy S, Le Page E, Vukusic S, Edan G, et al. Disease modifying therapies and disease activity during pregnancy and postpartum in a contemporary cohort of relapsing Multiple Sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. déc 2022;68:104122.
105. Simoneau G, Jiang X, Rollot F, Tian L, Copetti M, Guéry M, et al. Overall and patient-level comparative effectiveness of dimethyl fumarate and fingolimod: A precision medicine application to the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques registry. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 4 août 2022;8(3):20552173221116591.

106. Pelle J, Briant AR, Branger P, Derache N, Arnaud C, Lebrun-Frenay C, et al. Real-World Effectiveness of Natalizumab Extended Interval Dosing in a French Cohort. *Neurol Ther.* 10 févr 2023;12(2):529-42.
107. Wattjes MP, Harzheim M, Kuhl CK, et al. Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic MR imaging criteria for multiple sclerosis? *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1794–1798.
108. Stankiewicz JM, Neema M, Alsop DC, et al. Spinal cord lesions and clinical status in multiple sclerosis: a 1.5 T and 3 T MRI study. *J Neurol Sci* 2009; 279: 99–105.
109. Hagens MH, Burggraaff J, Kilsdonk ID, et al. Impact of 3 Tesla MRI on interobserver agreement in clinically isolated syndrome: a MAGNIMS multicentre study. *Mult Scler* 2019; 25: 352–60.
110. Nair G, Absinta M, Reich DS. Optimized T1-MPRAGE Sequence for Better Visualization of Spinal Cord Multiple Sclerosis Lesions at 3T. *American Journal of Neuroradiology.* 1 nov 2013;34(11):2215-22.
111. Deichmann R, Good CD, Josephs O, et al. Optimization of 3-D MPRAGE sequences for structural brain imaging. *Neuroimage* 2000;12: 112–27
112. White ML, Zhang Y, Healey K. Cervical spinal cord multiple sclerosis: evaluation with 2D multi-echo recombined gradient echo MR imaging. *J Spinal Cord Med.* 2011;34(1):93-8.
113. Poonawalla AH, Hou P, Nelson FA, Wolinsky JS, Narayana PA. Cervical Spinal Cord Lesions in Multiple Sclerosis: T1-weighted Inversion-Recovery MR Imaging with Phase-Sensitive Reconstruction. *Radiology.* 2008 Jan;246(1):258-264.
114. Peterson DM, Duensing GR, Caserta J, Fitzsimmons JR. An MR transceive phased array designed for spinal cord imaging at 3 Tesla: preliminary investigations of spinal cord imaging at 3 T. *Invest Radiol.* 2003 Jul;38(7):428-35.
115. Fruehwald-Pallamar J, Szomolanyi P, Fakhrai N, Lunzer A, Weber M, Thurnher MM, Pallamar M, Trattinig S, Prayer D, Noebauer-Huhmann IM. Parallel imaging of the cervical spine at 3T: optimized trade-off between speed and image quality. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Nov;33(10):1867-74.

AUTEUR : Nom : PIOTTO

Prénom : Adrian

Date de soutenance : 26 septembre 2024

Titre de la thèse : Évaluation de l'utilisation de l'IRM médullaire dans la surveillance de patients atteints de SEP suivis au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : Neurologie

DES + FST/option : DES Neurologie

Mots-clés : sclérose en plaques ; moelle épinière ; IRM ; surveillance ; activité ; 3 Tesla

Résumé :

Contexte :

Le suivi annuel par IRM cérébrale des patients atteints de sclérose en plaques fait l'objet de recommandations depuis 2020. Il n'existe pas de consensus parmi les groupes experts de l'OFSEP et MAGNIMS, concernant la surveillance en IRM médullaire. L'imagerie médullaire est particulièrement difficile, mais cette partie du système nerveux central est essentielle dans l'analyse diagnostique de la SEP et contribue indéniablement au handicap. Enfin, la révision des critères de Lublin suggère une stratégie de surveillance annuelle par IRM pour détecter l'activité de la maladie, qu'elle soit cérébrale ou médullaire, sans distinction spécifique. L'objectif de ce travail est de décrire et d'évaluer l'utilisation de l'IRM médullaire dans la surveillance de patients atteints de sclérose en plaques suivis au CHU de Lille, en comparant deux périodes distinctes. La première période débute le 1er janvier 2014, suite à la révision des critères de Lublin, et se termine le 31 décembre 2019. La seconde s'étend du 1er janvier 2020, date de la publication des recommandations de l'OFSEP, au 31 décembre 2023.

Méthodes :

Nous avons mené une étude observationnelle monocentrique rétrospective sur 1 030 patients atteints de sclérose en plaques suivis au CHU de Lille depuis 2014. Nous avons recueilli le nombre d'IRM cérébrales et médullaires par patient durant chaque période. Nous avons étudié la détection de l'activité en IRM cérébrale et médullaire, ainsi que l'efficacité de l'IRM 3T pour détecter cette activité. Nous avons également réalisé une analyse combinée des IRM cérébrales et médullaires.

Résultats :

Nous avons réalisé davantage d'IRM cérébrales et médullaires au cours de la seconde période en comparaison à la première ($p < 0,001$). Nous avons effectué plus d'IRM 3T que d'IRM 1,5T, et celles-ci se sont révélées plus efficaces pour détecter l'activité au niveau cérébral et médullaire ($p < 0,001$ et $p = 0,032$). L'analyse combinée des IRM cérébrales et médullaires montrait que dans 50 % des cas, l'activité détectée à l'IRM médullaire était associée à une poussée médullaire. En analyse multivariée, l'activité médullaire était associée essentiellement à l'existence d'une activité cérébrale ($p < 0,001$) et à l'utilisation d'IRM 3T ($p = 0,0434$).

Conclusion :

La surveillance en IRM cérébrale dans notre CRC-SEP depuis 2020 suit les recommandations nationales et internationales publiées par l'OFSEP et MAGNIMS. L'IRM médullaire est réalisée moins fréquemment et l'activité détectable est le plus souvent associée à l'existence d'une activité en IRM cérébrale et à la réalisation de l'examen sur une machine 3T.

Composition du Jury :

Président : Madame la Professeure Hélène ZEPHIR

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS, Madame la Docteure Anne KERBRAT, Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK, Monsieur le Docteur Jean-Christophe LAFONTAINE

Directeur de thèse :

Madame la Professeure Hélène ZEPHIR`