

Intérêt de l'IRM de diffusion et de la biologie comme marqueurs pronostiques de la sclérose en plaques

Camille Dahan

▶ **To cite this version:**

Camille Dahan. Intérêt de l'IRM de diffusion et de la biologie comme marqueurs pronostiques de la sclérose en plaques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01733475

HAL Id: hal-01733475
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733475

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
2015

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Camille DAHAN

le 22 septembre 2015

INTÉRÊT DE L'IRM DE DIFFUSION ET DE LA BIOLOGIE COMME MARQUEURS PRONOSTIQUES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE	Président
M. le Professeur Jérôme de SEZE	Juge
M. le Professeur René ANXIONNAT	Juge
Mme le Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND	Juge
Mme le Docteur Sophie PLANEL	Juge

Président de l'Université de Lorraine
:
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT
==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE
==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER – François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU -

Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER
==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

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

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

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

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

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

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

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

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*
3ème sous-section : ***(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
Docteure Nelly AGRINIER
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)***
Docteur Aurore PERROT

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'Urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN *(stagiaire)*
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD *(stagiaire)*

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY

55ème Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
1ère sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET *(stagiaire)*
==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER
==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN
==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

REMERCIEMENTS

À M. le Professeur Marc Debouverie

Merci de m'avoir proposé ce travail, et d'en avoir accepté la présidence.

Merci pour votre disponibilité et votre confiance au cours de cet internat, en espérant que cela se poursuive au cours de mon assistanat.

À M. le Professeur Jérôme de Sèze

Merci de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail, et de vos enseignements dont j'ai pu bénéficier au cours de mon internat.

À M. le Professeur René Anxionnat

Merci de votre disponibilité pour ce travail, également pour les multiples avis et enseignements dispensés pendant mon internat.

À Mme le Docteur Catherine Malaplate-Armand

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour votre disponibilité et vos conseils pendant son élaboration.

À Mme le Docteur Sophie Planel

Merci pour ta patience et ton encadrement au cours de l'élaboration de ce travail (et pas seulement !). Merci aussi parce qu'une partie de mon travail correspond au tien !

À Mme le Docteur Clotilde Latarche, pour votre disponibilité et patience au cours de ce travail, et pour le travail statistique.

À l'ensemble des médecins rencontrés durant mon internat, et qui ont participé à ma formation : en rééducation, en médecine interne, en radiologie, en neurologie. Sans vous citer un par un, aucun n'est indifférent à mon parcours. Je vous suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous avez su m'apporter au fil de ces années, et j'espère ne jamais trahir vos enseignements.

À mes parents, Pascale et Yves, que j'aime. Pour la patience déployée tout au long de ces années, pour m'écouter râler, me plaindre, pleurer à n'importe quelle heure du jour et de la nuit. Parce que vous êtes la raison de mon parcours, pour m'avoir transmis le goût de la perfection, la curiosité et la discipline. Parce qu'on ne peut pas rêver meilleur endroit que ma famille pour s'épanouir.

À mes grands-parents, Rose, Andrée, Robert et Alain, qui ne sont pas étrangers à ce que je suis devenue. Merci de votre soutien à chaque étape.

À ma sœur outre-Atlantique, Jennifer, et son mari, Thibault. **À mon frère et sa petite famille** outre-Manche, Kevin, Estelle et Tess. Je sais que je peux compter sur vous quoi qu'il arrive, et j'espère que vous serez aussi fiers de moi que je le suis de vous.

À mes amies, Lucie, Marion et Mélissa. Pour votre soutien permanent, infaillible, et ce qui ne gâche rien, de qualité. Pour m'accepter comme je suis et parce que vous me rendez meilleure. Pour les rires partagés, les pleurs aussi, les vacances et les week-ends. Pour votre intelligence, votre beauté, votre humour, votre charisme. Parce que… JE VOUS AIME PUTAIN !!

À Marine, parce que radiooooo, parce que Guillaume Gallienne sur France inter, pour le squat parisien au top, pour les discussions et le soutien moral, pour les concerts passés et à venir, et parce que j'te kiffe meuf !

À mes anciens et actuels cointernes, parce que à Nancy on rencontre des gens formidables, et que chacun est devenu un peu plus que des compagnons de galère :

- De la neurologie : Gioia et Lisa (assistantes de choc), Lavinia (pour ta

bonne humeur et ton rire) Mathieu (t'as changé mec), Basile (nan mais ça va aller), Maud (je suis perfectible !), Chifaouh, Claire (aka Professeur), Jennifer (oreille attentive^^), Anne-Laure (kaminsky's face !), Guillaume (Sati-sativex), Nicolas (merci qui ?), Mathilde, Noémie, Thomas, et Nolwenn (last but not least) !! Vous êtes géniaux, ne changez rien !

- De la radiologie : Rémi (pour les concerts, les apéros, et l'unique partie de mölkky !!), Jacques (surtout après un mojito…ou deux !), Chloé (ne craaaaaque pas, continue de râler !), Clémence et Cédric, des bisous !!
- De la pédiatrie : Anne-Charlotte, si t'avais su dans quelle galère tu tomberais !
- De la psychiatrie aussi : Raphaëlle, devenue master of EEG en 6 mois, et un vrai rayon de soleil !

À toutes les équipes soignantes avec qui j'ai travaillé au fil des semestres… Une pensée toute particulière et affectueuse pour le 4B (Katia, merci pour ta patience, ton écoute, les macarons, les bières et les séances de ciné !! Thérésa, Pascale, Marie-Odile, Aurélie, Charlotte, Anne, Rachel, Sandra, et toutes les autres…), l'HdJ (toutes ces larmes à esponger…pas marrant !), sans oublier la neurologie et la médecine A à la ZUP d'Epinal !

À Andrew Jahn, que je ne connais pas et qui ignore également mon existence, mais qui a tellement participé à cette thèse grâce à ses tutoriels TBSS sur YouTube, qu'il aurait pu faire parti de mon jury. Andrew, thanks mate !

À toutes les personnes rencontrées au fur et à mesure…ça se fait, ça se défait…**Ainsi va la vie !**

SOMMAIRE

INTRODUCTION

SEP et pronostic *14*

SEP et cognition *22*

SEP et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) *30*

Conclusion *36*

BIBLIOGRAPHIE *37*

ARTICLE

Introduction *42*

Materials and methods *44*

Subjects 44

Clinical and neuropsychological evaluation 44

MRI protocol 46

Biological tests 46

Statistical analysis 47

Results *47*

Characteristics of the population 47

Cognitive dysfunction 48

DTI and prognosis 50

Biological results 50

Discussion *52*

Bibliography *56*

CONCLUSION *61*

PREMIÈRE PARTIE :

INTRODUCTION

SEP et pronostic

La sclérose en plaques (SEP) est la plus fréquente affection inflammatoire du système nerveux central (SNC), et affecte majoritairement une population jeune, à prédominance féminine. Elle est la première cause de handicap acquis, non traumatique, du sujet jeune.

Sa physiopathologie reste encore mal élucidée, mais on distingue maintenant l'atteinte de la substance blanche, résultat d'une réaction auto-immune, inflammatoire, dirigée contre la myéline, et l'atteinte dégénérative, plus diffuse, avec atteinte axonale, possiblement en rapport avec une inflammation compartimentée non systémique. Il existe plusieurs formes cliniques de SEP. La SEP de forme récurrente-rémittente (SEP-RR), la plus fréquente (85%), sur laquelle nous nous attarderons dans notre travail, se traduit d'une part par des épisodes neurologiques déficitaires subaigus, des poussées, et d'autre part par l'accumulation d'un handicap au fil du temps, et évoluant chez 65% des patients vers une forme secondairement progressive (SP), de début plus tardif vers l'âge de 40 ans. La SEP primaire progressive (SEP-PP) se traduit par une atteinte clinique progressive et constante, sans poussées inflammatoires. Elle est moins fréquente, survenant chez 15% des patients.(1)

Les dernières décennies ont été marquées par de nombreuses avancées de la prise en charge thérapeutique de la SEP-RR. L'arrivée des interférons (IFN), puis celle des biothérapies a modifié la prise en charge des patients. Le choix des armes thérapeutiques est à mettre en parallèle avec la variabilité inter-individuelle de l'évolution clinique : quel traitement pour quel patient ? Quels sont les indices pronostiques de l'évolution de la maladie ?

Certains facteurs pronostiques d'évolution péjorative sont reconnus à l'heure actuelle (2):

- Le sexe masculin

- L’âge de début supérieur à 40 ans
- La récupération clinique incomplète après la première poussée
- Des courtes périodes sans poussée, et notamment la survenue précoce d’une seconde poussée.
- L’origine géographique

La reconnaissance de nouveaux marqueurs pronostiques permettrait d’affiner la prise en charge des patients, notamment le choix thérapeutique à mettre en œuvre.

Le concept de « disease-free status»

Récemment, et sous l’influence des avancées dans les domaines de la physiopathologie et de la thérapeutique, le concept d’absence de preuve d’activité de la maladie (*NEDA, No Evidence for Disease Activity*) a émergé. Ainsi, les récents essais thérapeutiques ont utilisés comme critère d'évaluation, non seulement les critères « classiques » cliniques, tels l'EDSS ou le taux annualisé de poussées, mais ont également monitoré les IRMs des patients afin de recenser la charge lésionnelle en T2, et le nombre de lésions inflammatoires, représentées par les lésions réhaussées après injection de Gadolinium, comme critères de jugement secondaires. L’attitude actuelle est donc de prendre en compte ces deux aspects dans le suivi des patients. (3)(4)

Dans un article paru en 2014, Lublin et al dressent un état des lieux des concepts utilisés dans la caractérisation de la SEP(5). L'activité de la maladie est alors définie par des critères cliniques mais également radiologiques. Une SEP sera dite « active » si lors du suivi, on observe une poussée ou une progression du handicap et/ou l'apparition d'une nouvelle lésion en T2 ou une prise de contraste inflammatoire.(6)

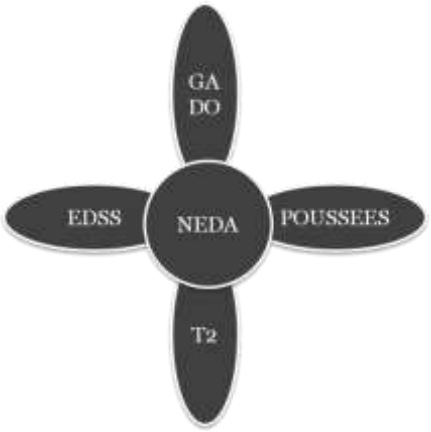


Figure 1. Schéma illustrant le concept de NEDA, chaque pétale représentant un élément de stabilité, clinique ou radiologique.

Cependant, bien que le concept soit séduisant, son utilisation reste limitée par les nombreuses interrogations sur la physiopathologie, et également par le manque de marqueurs fiables et prédictifs de l'évolution clinico-radiologique. La plupart des études cliniques ayant exploité ce concept se limitent à un suivi prospectif de quelques années ; le contrôle absolu à long terme de la maladie reste pour le moment un but non atteint.

Evaluation du handicap : Expanded Disability Status Scale (EDSS)

L'échelle la plus communément utilisée, à l'échelle mondiale, que ce soit en pratique clinique courante ou lors des essais thérapeutiques, est l'EDSS de Kurtzke.(7)

Elle utilise la cotation de 8 scores fonctionnels (SF), correspondant aux principaux systèmes fonctionnels neurologiques : pyramidal, sensitif, cérébelleux, tronc cérébral, sphinctérien, visuel, mental, et autres (comprenant toute autre perturbation imputable à la SEP). Ces différents scores sont ensuite intégrés dans un score total allant de 0.0 à 10, et évoluant par 0.5 à l'exception du premier palier, ne comprenant pas de demi-point (0.0, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5...etc). On retrouve également plusieurs bornes remarquables : le score de 0.0 correspond à un examen neurologique normal, sans aucune perturbation secondaire à la SEP, 4.0 à une

limitation du périmètre de marche à 500m, 6.0 correspond à l'utilisation permanente et indispensable d'une aide unilatérale à la marche, 7.0 correspond à l'utilisation du fauteuil roulant, 9.0 à un patient grabataire, et 10 au décès secondaire à la SEP.

Bien que largement utilisée, cette échelle reste critiquable. D'une part par l'intégration quasi-virtuelle des fonctions cognitives dans sa cotation, alors même que la dégradation cognitive est responsable d'une diminution de la qualité de vie des patients (8); d'autre part, par les difficultés de reproductibilité inter-observateurs, notamment dans les paliers les plus faibles, par la subjectivité intrinsèque à la cotation (atteinte légère/modérée/sévère).

Cependant, bien que perfectible, l'EDSS permet de rendre compte de manière quasi-uniforme de la sévérité clinique de la maladie, et en reste un reflet fiable.

Critères diagnostiques : critères McDonald 2005

Les critères diagnostiques de la SEP s'appuient sur le concept de dissémination spatiale et temporelle des lésions, ainsi que sur l'élimination des diagnostics différentiels. La démonstration de cette dissémination peut se faire cliniquement, par la présence de 2 poussées cliniques, isolées, séparées dans le temps, et atteignant 2 territoires anatomo-cliniques différents, mais elle peut aussi être aidée par l'IRM conventionnelle.

Dans notre étude, le diagnostic de SEP a été posé grâce aux critères diagnostiques McDonald révisés en 2005. Sur l'IRM, la dissémination temporelle se fait soit par la présence de plusieurs lésions rehaussées ou non, soit par le suivi mettant en évidence l'apparition de nouveaux hypersignaux. La dissémination spatiale repose sur les critères de Barkhof : présence de 9 ou plus hypersignaux T2/FLAIR dont au moins une sous-tentorielle (incluant les lésions médullaires), une juxta-corticale et au moins trois péri-ventriculaires. Le diagnostic positif s'appuie également sur l'étude du LCR qui mettra en évidence la synthèse intra-thécale

d'immunoglobulines avec la présence de bandes oligoclonales ou index IgG élevé, bien que celui-ci ne soit pas obligatoire.(9)

Les critères diagnostiques ont été récemment modifiés et simplifiés, en 2011, avec notamment l'utilisation des critères dits de Swanton pour les critères IRM de dissémination temporo-spatiale.(10)

Présentation clinique :	**Données supplémentaires requises pour le diagnostic :**
≥ 2 poussées et signes cliniques en faveur de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées et signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination dans l'espace : • Critères IRM de dissémination dans l'espace • LCR positif et 2 lésions IRM ou plus compatibles avec SEP • Poussée impliquant un site différent de la première
1 poussée et signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Dissémination dans le temps : • Critères IRM de dissémination dans le temps • Deuxième poussée
1 poussée et signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination dans l'espace : • Critères IRM de dissémination dans l'espace • LCR positif et 2 lésions IRM ou plus compatibles avec SEP **ET** dissémination dans le temps : • Critères IRM de dissémination dans le temps • Deuxième poussée

Tableau 1. Critères diagnostiques selon McDonald 2005 (9)

SEP et biomarqueurs

De nombreux marqueurs biologiques ont été étudiés dans la SEP, que ce soit pour comprendre la physiopathologie, ou pour évaluer leur valeur pronostique. Dans l'étude qui suit, nous nous intéresserons plus précisément à une famille de protéines, que nous présentons ci-après : métalloprotéinases.

Métalloprotéinases

Les métalloprotéinases (MMPs), sont une famille regroupant plus de 20 protéines différentes. Ce sont des endopeptidases Zn-dépendantes, et elles sont sécrétées au sein du SNC par la microglie et les cellules neuronales. Leur rôle dans le remodelage de la matrice extra-cellulaire, et par extension, de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est important dans les pathologies inflammatoires du SNC. Elles favorisent la migration des cellules inflammatoires dans le SNC (11). La chaîne d'activation et de contrôle des MMPs est complexe, et fait intervenir la cascade de cytokines pro- et anti-inflammatoires (TNF, IL…)

Agrawal et al, dans une revue publiée en 2008, a résumé dans le schéma suivant les différents rôles physiologiques des MMPs (12):

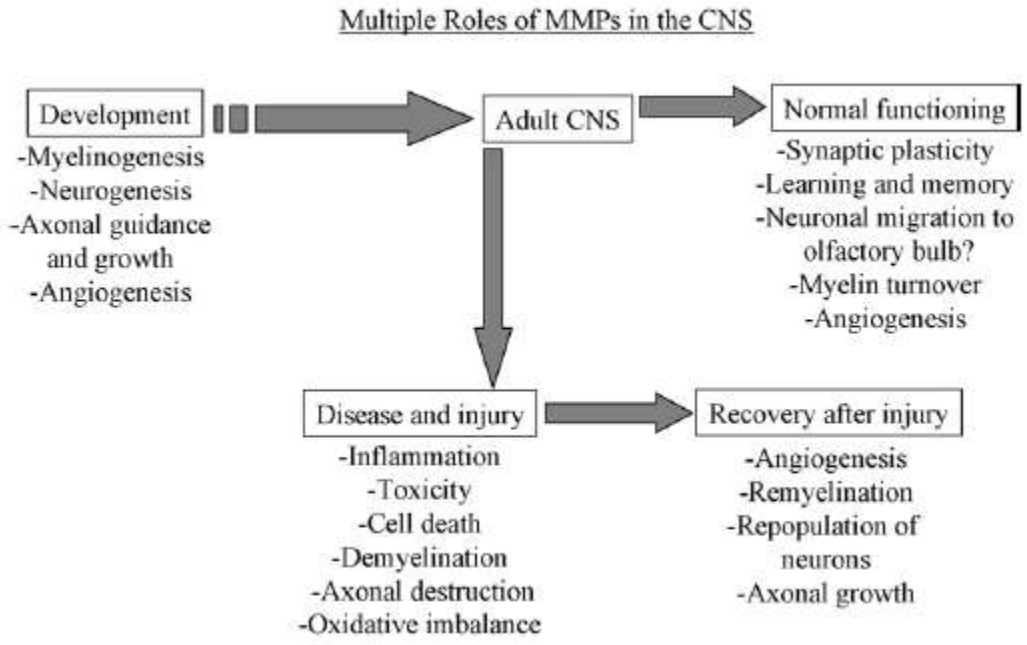


Figure 2. Rôles des MMPs au sein du SNC, d'après Agrawal et al.(12)

Les TIMPs (tissue inhibitors of MMPs) sont les inhibiteurs endogènes spécifiques des MMPs. Elles forment un complexe avec une MMP et inhibent alors leur activité protéolytique.(11)

Dans les différentes études réalisées sur les MMPs dans la SEP, et son pendant animal, l'encéphalomyélite allergique expérimentale, il a été principalement étudié une famille de MMPs, représentée par les MMP-9, dont l'inhibiteur spécifique est le TIMP-1. Les différents résultats rapportés ci-après se concentreront donc essentiellement sur ce couple de protéines.

Les MMPs sont produites sous forme inactive. Elles sont activées via la cascade inflammatoire, et pourront exercer leur activité de protéolyse après activation. Il a été récemment rapporté la présence de 2 isoformes différentes de la MMP-9, dont l'activité physiopathologique est différente. Ces 2 isoformes se distinguent par leur poids moléculaire. L'isoforme de 82 kDa est le principal sous-type, sur lequel la TIMP-1 exerce une activité de régulation, tandis que l'isoforme de 65kDa est « résistant » à l'activité d'inhibition de la TIMP-1. La MMP-9 résistante a été retrouvé dans le sérum de patients, atteints de pathologies

neurologiques, inflammatoires ou non, mais avec un taux plus important chez les patients atteints de SEP. Par ailleurs, il a été mis en évidence une corrélation entre la présence de l'isoforme résistante avec l'activité inflammatoire en IRMc (prise de contraste après injection), sans corrélation clinique avec le handicap ou le nombre de poussées.(13)

Le taux plasmatique des MMPs est significativement plus élevé chez les patients SEP que chez les sujets contrôles(14), ou les patients souffrant d'autres pathologies neurologiques (15,16). Chez les patients traités par IFN, la population de non répondeurs présente un taux significativement plus élevé de MMP que les patients répondeurs(14). Bien que ce résultat ne soit pas confirmé dans une seconde étude, cette dernière retrouvera une augmentation significative du taux de TIMP-1, chez les patients répondeurs à l'IFN-b, sans corrélation retrouvée sur le ratio MMP-9/TIMP-1.(17)

Le taux plasmatique de MMPs est corrélé au nombre de lésions rehaussées par le Gadolinium lors du suivi IRM(18,19). Cela s'explique facilement par leur rôle dans la fragilisation de la BHE, dont la prise de contraste en imagerie reste le reflet macroscopique(20). De la même façon, le taux observé lors d'une phase de poussée, inflammatoire, est plus important qu'en période de « rémission »(16).

Concernant le couple MMP-9/TIMP-1, on observe un taux plus faible de TIMP-1 dans la SEP (16), en faveur d'un déséquilibre de la balance activation/inhibition des MMPs.

Ainsi, les MMPs, et leur inhibiteurs, sont un biomarqueur intéressant de l'activité inflammatoire et donc de rupture de BHE, comme le souligne Waubant dans une revue publiée en 2006 (20).

SEP et cognition

Les troubles cognitifs sont une conséquence connue de la SEP. Ils peuvent être présents dès le diagnostic, ou apparaître dans l'évolution. La présence de troubles cognitifs a également été rapportée dans le cadre de syndromes cliniquement isolés (CIS), avec l'augmentation important de leur fréquences durant les cinq premières années de suivi (passant de 29% à 53%)(21). Bien que leur fréquence exacte soit difficile à mettre en évidence, du fait de la disparité des études (sur les populations de patients, sur la batterie de tests utilisées…), on estime que 43 à 70% des patients sont concernés, soit plus de la moitié.

Nous allons détailler ci-après les différents tests utilisés dans le cadre de notre étude. Chaque test est influencé par le niveau d'éducation du sujet, il est donc nécessaire de prendre en compte le niveau socio-culturel du patient dans l'étude des résultats.

Weschler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R)(22)

C'est le test utilisé pour déterminer le quotient intellectuel global (QI). Nous avons utilisé sa version abrégée, qui comprend 7 tests :

- Epreuve d'information : comprenant des questions de culture générale.
- Epreuves d'empans de chiffres endroit et envers : le sujet doit répéter une série de chiffres donnée oralement par l'examinateur dans le même ordre dans un premier temps (empan endroit), dans l'ordre inverse dans un second temps (empan envers). Cette épreuve permet d'étudier la mémoire de travail, ainsi que la mémoire à court terme.

- Test d'arithmétique : résolution orale de courts problèmes mathématiques. Il est influencé par la vitesse de traitement de l'information, ainsi que la mémoire de travail, et le calcul.

- Test des similitudes : le sujet doit retrouver la ressemblance entre deux items (banane et orange par exemple). Il explore les fonctions exécutives.

Cette première partie permet d'évaluer le quotient verbal du patient.

- Test des cubes : consistant à réaliser un dessin en juxtaposant des éléments colorés donnés par l'examinateur. Il permet d'apprécier les capacités visuo-spatiales et fonctions exécutives du patient.

- Test de complètement d'images : durant lequel le patient doit retrouver l'élément manquant d'un dessin, parmi une liste d'items proposés par l'examinateur. Il explore également les capacités visuo-spatiales et les fonctions exécutives.

- Test des codes : le sujet devant associer un chiffre et un symbole selon un code donné par l'administrateur. Il explore la vitesse de traitement de l'information.

Cette seconde partie évalue le quotient de performance. Chaque test de cette partie comporte des sous-tests de difficulté croissante, et permettant la cotation.

Epreuve de Grober et Buschke (ou RL-RI 16)(23)

Ce test est composé de 16 mots de catégories sémantiques différentes, et présentés successivement au sujet sur des fiches, quatre par quatre. Lors de la première phase, dite d'encodage, l'examinateur fait lire les mots au patient selon la catégorie sémantique (quel est le mot représentant un poisson ?), et est suivie d'une phase de rappel indicé immédiat, répété

jusqu'à ce que l'encodage des 16 mots soit complet. Lors de la seconde phase, dite de rappel libre (RL), le sujet doit donner tous les mots dont il se souvient, après réalisation d'une tâche distractive de 20 secondes. Cette étape est répétée trois fois, et les intrusions (mots donnés par le sujet, qui n'étaient pas présents dans la liste de 16 mots) sont relevées. A la troisième phase, de rappel indicé (RI), l'examinateur fournit au patient des indices catégoriels afin de l'aider à retrouver les items manquants lors du rappel libre. La quatrième étape, de reconnaissance, consiste à demander au sujet de reconnaître les items dans une liste de 48 mots, comportant des distracteurs sémantiques. Les fausses reconnaissances sont notées. Enfin, une nouvelle étape de rappel libre et indicé est effectuée après une tâche distractive de 20 minutes.

Ce test très fréquemment utilisé lors des évaluations neuropsychologiques permet d'apprécier les capacités mnésiques en mémoire épisodique verbale, et les capacités d'apprentissage.

Figure de Rey

Il s'agit d'une figure géométrique complexe, que le sujet recopie dans un premier temps, puis qu'il doit dessiner sans modèle, après 3 puis 20 minutes. Pour chaque étape, on attribue un indice de performance en fonction de l'exactitude du dessin, mais également de la planification lors de la copie initiale du modèle.

Ce test permet d'explorer en grande partie les fonctions exécutives de planification, l'organisation, les capacités visuo-spatiales, et également la mémoire épisodique visuelle.

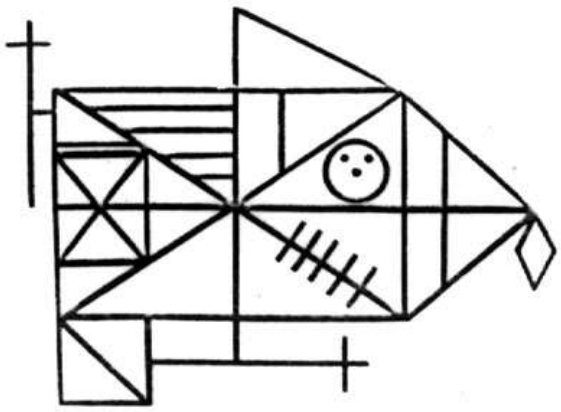


Figure 2. Figure de Rey

Test de dénomination orale (DO 80)

La dénomination orale d'images (80 items) permet d'explorer le langage, et d'explorer les difficultés d'accès au langage : troubles sémantiques, capacité d'accès au lexique…

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) (24)

Lors de ce test, on demande au sujet d'additionner les deux derniers items d'une série de chiffres présentés à une fréquence régulière (toutes les 3 ou 5 secondes). Il permet d'évaluer la vitesse de traitement de l'information, ainsi que la mémoire de travail, et les capacités attentionnelles.

Fluences verbales

L'épreuve de fluences verbales consiste à demander au patient le plus grand nombre de mots selon un indice sémantique (production spontanée de mots correspondant à une catégorie donnée) ou phonémique (production spontanée de mots débutant par une lettre donnée).

Les fonctions exécutives sont évaluées par ce test, ainsi que la mémoire sémantique.

Test de Stroop

Ce test comporte trois parties. Le sujet donne la couleur d'une série de rectangles, puis lit une liste de mots représentant des couleurs, et enfin, on lui présente la même grille de mots, écrits en couleur différente de celle symbolisée par le mot (ex : VERT), et il doit donner la couleur de l'encre, en s'affranchissant du mot.

Ce test évalue les fonctions exécutives : capacité d'inhibition, résistance à l'interférence, flexibilité mentale ; et la vitesse de traitement de l'information.

Trail-Making Test (TMT)

La partie A du TMT consiste à relier des chiffres disposés aléatoirement sur une feuille, dans l'ordre croissant. Elle évalue la vitesse de traitement de l'information.

Dans la partie B, le sujet relie alternativement des chiffres et des lettres, dans l'ordre numérique croissant et alphabétique (ex : 1-A-2-B *etc*…). Cette partie explore plutôt les fonctions exécutives (flexibilité mentale, attention partagée).

Epreuve de Brixton (24)

Cette épreuve consiste à faire deviner le déplacement d'un cercle coloré parmi deux rangées de cinq cercles.

Elle permet d'analyser les capacités de raisonnement et déduction.

Les atteintes cognitives de la SEP

Le pattern des atteintes cognitives dans la SEP a pu être identifié, comme le rapporte Chiaravallotti et al, et concerne principalement (25):

- La mémoire à long terme, qui concerne la capacité à acquérir de nouvelles informations, et pouvoir les restituer à distance de l'encodage.

- La vitesse de traitement de l'information, c'est-à-dire la rapidité avec laquelle le patient absorbe les nouvelles données, et qui également intervient dans les capacités mnésiques, notamment dans la mémoire de travail.

- Les fonctions exécutives, regroupant les capacités attentionnelles, de planification, d'organisation.

Les difficultés cognitives dans la SEP sont néanmoins difficiles à identifier de façon précise, d'une part par le recoupement de ces différentes fonctions sur les tests proposés. En effet, aucun test n'effectue une évaluation pure de chaque fonction cognitive, d'autant qu'une tâche cognitive fera appel à de multiples fonctions pour sa réalisation. D'autre part, l'existence de nombreux facteurs confondants fréquemment présents chez les patients atteints de SEP peut rendre délicate l'interprétation des résultats :

- La fatigue : symptôme le plus fréquemment rencontré dans la SEP, et rapporté par 90% des patients, et gênant leurs capacités intellectuelles (26). Dans d'autres études, il n'a pas pu être mis en évidence de lien entre fatigue et troubles cognitifs (27,28)

- La dépression : présente chez 50% des patients. La dépression en elle-même est responsable de troubles de l'attention et de concentration, pouvant venir interférer avec les résultats des tests neuropsychologiques, sans qu'il soit aisé de faire la part de l'implication de la SEP ou de la dépression.

- Les handicaps neurosensoriels, interférant *de facto* avec la réalisation des tests (baisse d'acuité visuelle secondaire à une névrite optique rétrobulbaire et troubles visuo-constructifs…)

Enfin, un dernier facteur à prendre en compte, notamment lors de la réalisation d'études visant à évaluer les troubles cognitifs dans la SEP, est l'effet d'apprentissage ou effet test-retest. Un sujet soumis plusieurs fois à un test va améliorer ses performances (effet de l'apprentissage), et la sensibilité du test va en être diminuée.

FONCTION COGNITIVE EXPLORÉE	**TEST UTILISÉ**
Mémoire épisodique verbale	RL-RI 16, empan endroit (WAIS-R)
Mémoire épisodique visuelle	Figure de Rey
Mémoire de travail	PASAT, empan envers, épreuve d'arithmétique (WAIS-R)
Vitesse de traitement de l'information	Epreuves de codes (WAIS-R), TMT-A
Fonctions visuo-spatiales	Figure de Rey, épreuve des cubes (WAIS-R)
Langage	Fluences verbales, DO 80
Fonctions exécutives (fluences, inhibition, résistance à l'interférence, flexibilité mentale, planification)	Epreuves de similitudes (WAIS-R), Stroop, TMT-B, fluences verbales, épreuve de Brixton

Tableau 2. Récapitulatif des fonctions cognitives explorées par la batterie de tests utilisée dans notre étude.

SEP et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM a un rôle prépondérant dans le diagnostic et le suivi de la SEP. Les lésions de démyélinisation se traduisent radiologiquement par la présence d'hypersignaux en séquences pondérées FLAIR ou T2, de la substance blanche (médullaire, sous ou sus-tentorielle). L'activité inflammatoire de la maladie est repérée par un rehaussement des hypersignaux, visibles donc en séquence pondérée en T1 après injection de Gadolinium.

Les critères diagnostiques de McDonald, récemment révisés, s'appuient sur les critères radiologiques dits de Swanton (10). Ces critères permettent de s'appuyer sur l'IRM pour rechercher les critères de dissémination spatiale et/ou temporelle, selon l'évolution des lésions précédemment décrites. Cependant, lors du suivi, il n'est pas rare d'observer une discordance clinico-radiologique, preuve de la faible sensibilité et spécificité de l'IRM dans la SEP. Ainsi, dans une méta-analyse menée par Kappos et al, la présence de lésions rehaussées n'était que faiblement reliée à un risque augmenté de poussées, et sans lien statistique avec l'aggravation clinique (EDSS) à 1 ou 2 ans (29). De même, bien que la présence d'une charge lésionnelle importante au diagnostic, son évolution n'est que faiblement corrélée à une aggravation du score EDSS (30).

D'autres outils d'imagerie ont été étudiés dans la SEP, nous vous présentons les deux outils utilisés dans l'étude ci-après :

IRM en séquence de diffusion

La séquence en tenseur de diffusion en IRM s'appuie sur les mouvements browniens des molécules d'eau soumises à différents champs magnétiques. Dans un milieu homogène, dit isotrope, par exemple le liquide céphalo-rachidien (LCR), le déplacement des molécules est libre, et la fraction d'anisotropie (FA) est faible, proche de 0. Au contraire, dans un milieu

hétérogène, dit anisotrope – comme c'est le cas au sein de la substance blanche – le déplacement des molécules d'eau est soumis à l'organisation interne du milieu, et la FA est élevée, proche de 1.

Le principe de la technique repose sur l'évaluation de la diminution de l'amplitude du signal, due aux mouvements de diffusion des molécules. Cette chute de signal existe sur toutes les séquences d'IRM, mais habituellement trop faible pour être détectée. En appliquant de façon successive des gradients de diffusion, on enregistre les phases successives de déphasage/rephasage des molécules d'eau, qui ne seront jamais strictement superposables, et les modifications de signal reflèteront donc les mouvements de ces molécules au sein du cerveau. L'IRM de diffusion ne mesure pas directement le coefficient de diffusion, mais le déplacement moyen des molécules d'eau dans chaque voxel. Le coefficient de diffusion apparent (ADC) est une mesure permettant d'évaluer le degré de mobilité des molécules d'eau. En extrapolant ces calculs dans les trois dimensions de l'espace, vecteurs de déplacement des molécules d'eau, il est possible de modéliser les faisceaux de substance blanche (tractographie). Les différentes données utilisées sont :

- La FA, calculée à partir des amplitudes des trois vecteurs propres obtenus par diagonalisation de la matrice. La fraction d'anisotropie permet donc de quantifier l'organisation microstructurale des fibres et de refléter leur intégrité, sans pour autant préjuger du processus physiopathologique sous-jacent.

- La diffusivité moyenne (MD – mean diffusivity), correspondant à la moyenne des trois vecteurs de déplacement des molécules d'eau, qui est une valeur quantitative de la diffusion de l'eau (31). Elle est indépendante des valeurs de la FA. On subdivise la diffusion moyenne en diffusion axiale (AD – axial diffusivity), correspondant à la

moyenne des vecteurs parallèles aux faisceaux de substance blanche, et transversale (RD – radial diffusivity), correspondant à la moyenne des deux vecteurs perpendiculaires aux faisceaux de substance blanche

L'IRM en séquence de diffusion permet de refléter *in vivo* l'intégrité des structures fonctionnelles du cerveau. Lors d'une étude animale, avoir provoqué une ischémie rétinienne sur une série de souris, il a été observé une diminution significative de l'AD sans modification de la RD trois jours après. L'autopsie a alors détecté des dégénérescences axonales marquées sans atteinte de la myéline associée. Lorsque l'autopsie était réalisée cinq jours après, une augmentation de la RD a été constatée et corrélée avec l'apparition de démyélinisation en histologie (32). De façon schématique, la FA et l'AD reflèterait la perte axonale, tandis que la MD et la RD reflèterait le processus de démyélinisation. Cependant, ces valeurs ne sont qu'un reflet de l'architecture cérébrale à un instant *T*, et ne présage pas du caractère dynamique d'un processus lésionnel associé. D'autres études animales ont démontré la même corrélation entre les marqueurs de diffusivité et l'atteinte axonale ou myélinique, notamment dans le modèle expérimental de SEP (encéphalomyélite autoimmune expérimentale, EAE)(32–34).

Différentes techniques d'analyse des données de l'imagerie en tenseur de diffusion sont utilisées, avec des caractéristiques diverses en terme de sensibilité ou de reproductibilité. Nous avons choisi dans notre étude une nouvelle approche statistique afin d'atténuer les problèmes d'alignement rencontrés avec l'analyse par voxel : la tractographie basée sur des statistiques spatiales (tract-based spatial statistic ou TBSS).(35) TBSS est un des logiciels appartenant à la FMRIB Software Library (FSL, http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Les données, dérivées du tenseur de diffusion de chacun des sujets étudiés, sont projetées dans un espace commun sans avoir besoin d'obtenir un alignement non linéaire parfait au préalable. Les données de chaque sujet sont ensuite alignées sur un atlas de référence. Les données

quantitatives du tenseur (FA par exemple) sont ensuite projetées au sein d'un espace invariant représentant les fibres de faisceaux de substance blanche centrales et communes à l'ensemble des sujets étudiés (appelé squelette moyen de FA par exemple ou mean FA skeleton). Ce procédé peut être appliqué aux différents paramètres de la technique de diffusion. Aucun lissage spatial des données n'est alors nécessaire lors du traitement d'images, ce qui permet ainsi de minimiser les erreurs d'alignement d'images entre plusieurs sujets et par conséquent les biais.

Comparativement à des sujets sains, la cartographie réalisée grâce à l'imagerie en tenseur de diffusion retrouve des anomalies des valeurs de FA (et MD), notamment concernant les principaux faisceaux de substance blanche (faisceau cortico-spinal, FCS, au sein du corps calleux, les radiations thalamiques), et de façon bilatérale (36). Dans cette même étude, la diminution de la FA était corrélée de façon inversement significative au score EDSS. Concernant les valeurs de diffusion, la RD était corrélée à l'EDSS, contrairement à l'AD, au sein du corps calleux pour l'EDSS global, et au sein des faisceaux pyramidaux pour les SF cérébelleux et pyramidaux.

Peu d'études ont observé les modifications dans le temps de ces paramètres. Giorgio et al n'ont pas mis en évidence de changement significatif des valeurs de FA, après un suivi de 2 ans (37).

Les études en diffusion ont permis d'approfondir le concept de substance blanche en apparence normale (NAWM : normal-appearing white matter). Des anomalies diffuses de la substance blanche sont retrouvées, en s'affranchissant de la présence de lésion en hypersignal T2 ou des trous noirs en séquence pondérées T1 (37). En comparaison avec des coupes neuropathologiques post-mortem, des corrélations entre les paramètres d'imagerie en tenseur

de diffusion (notamment la FA) et des marqueurs d'atteinte axonale et myélinique dans la NAWM sont également constatées (38).

Le principal faisceau moteur, le FCS, est le plus souvent modélisé et étudié dans la SEP. Il a été retrouvé à plusieurs reprises, une corrélation significative de la FA au sein du FCS et le score EDSS global (31), et moteur, mais non significative sur le score sensitif (39). Concernant les fonctions cognitives, il a été décrit à plusieurs reprises une corrélation entre atteinte cognitive et atteinte des paramètres de diffusion au sein du corps calleux et des radiations thalamiques (31).

Volumétrie en IRM

Par ailleurs, l'évolution récente de la physiopathologie de la SEP met en évidence l'importance de l'atteinte de la substance grise. De nombreuses recherches se sont donc attachées aux mesures du volume de l'atrophie cérébrale globale ou focale. Ainsi, Jacobsen et al ont démontré le lien significatif entre la progression clinique et la progression de l'atrophie globale, et dans une cohorte suivie 5 ans, du lien avec l'atteinte du putamen, et du volume cortical (40). Schoonheim et al ont démontré la relation entre l'atteinte cognitive et l'atteinte des noyaux gris centraux, notamment concernant le thalamus (41).

L'évaluation de la trophicité cérébrale permet de rendre compte de la part neurodégénérative dans l'évolution de la SEP. La progression clinique (via le score EDSS) utilisé comme critère de jugement dans les essais thérapeutiques, est corrélée à la fois à la progression de l'atrophie et à la progression de la charge lésionnelle. Les effets des traitements sur la progression clinique sont donc en lien avec leurs effets propres sur ces mécanismes de dégénérescence (atrophie) et inflammation (charge lésionnelle) (42).

Concernant l'efficience cognitive, la charge lésionnelle semble faiblement corrélée à la présence de troubles cognitifs, contrairement à la mesure du volume du néocortex qui est également corrélée à la majoration du déficit (43).

L'IRM reste donc un outil intéressant dans le suivi des patients, puisque la corrélation radio-clinique, bien qu'imparfaite, est présente.

Conclusion

Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie de la SEP-RR ont entraîné des modifications majeures dans la prise en charge des ces patients. La SEP est une maladie inflammatoire du SNC, dont l'atteinte est plus diffuse qu'aux lésions visibles sur les séquences IRM conventionnelles, atteignant à la fois la substance blanche et la substance grise, associant une atteinte inflammatoire et dégénérative.

L'augmentation de l'arsenal thérapeutique, à la fois en nombre mais aussi en risque, incite les praticiens à sélectionner les différents traitements et les patients éligibles.

Différents outils ont été étudiés afin d'affiner la prise en charge et d'identifier les patients plus à risque d'une évolution défavorable à court terme. Les bilans cognitifs, les marqueurs biologiques, les différents techniques d'imagerie permettent d'apporter chacun différents éléments indispensables à une prise en charge optimisée des patients. Malheureusement, ces outils souffrent de leur imperfection et des lacunes persistantes dans notre connaissance de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet. 2008 Oct 25;372(9648):1502–17.

2. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain J Neurol. 2006 Mar;129(Pt 3):606–16.

3. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):254–60.

4. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387–401.

5. Jacques FH, Lublin FD. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2015 Mar 3;84(9):963.

6. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol. 2015 Feb;72(2):152–8.

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

8. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. Neurology. 1991 May;41(5):692–6.

9. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." Ann Neurol. 2005 Dec;58(6):840–6.

10. 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. 2011 Feb;69(2):292–302.

11. Leppert D, Lindberg RL, Kappos L, Leib SL. Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis. Brain Res Brain Res Rev. 2001 Oct;36(2-3):249–57.

12. Agrawal SM, Lau L, Yong VW. MMPs in the central nervous system: where the good guys go bad. Semin Cell Dev Biol. 2008 Feb;19(1):42–51.

13. Trentini A, Manfrinato MC, Castellazzi M, Tamborino C, Roversi G, Volta CA, et al. TIMP-1 resistant matrix metalloproteinase-9 is the predominant serum active isoform associated with MRI activity in patients with multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2015 Feb 6;

14. Fernandes KS da S, Brum DG, Palei AC, Sandrim VC, Guerreiro CT, Tanus-Santos JE, et al. Functional MMP-9 polymorphisms modulate plasma MMP-9 levels in multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol. 2012 Aug 15;249(1-2):56–9.

15. Ozenci V, Rinaldi L, Teleshova N, Matusevicius D, Kivisäkk P, Kouwenhoven M, et al. Metalloproteinases and their tissue inhibitors in multiple sclerosis. J Autoimmun. 1999 Jun;12(4):297–303.

16. Lee MA, Palace J, Stabler G, Ford J, Gearing A, Miller K. Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis. A longitudinal clinical and MRI study. Brain J Neurol. 1999 Feb;122 (Pt 2):191–7.

17. Comabella M, Río J, Espejo C, Ruiz de Villa M, Al-Zayat H, Nos C, et al. Changes in matrix metalloproteinases and their inhibitors during interferon-beta treatment in multiple sclerosis. Clin Immunol Orlando Fla. 2009 Feb;130(2):145–50.

18. Miller A, Glass-Marmor L, Abraham M, Grossman I, Shapiro S, Galboiz Y. Bio-markers of disease activity and response to therapy in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg. 2004 Jun;106(3):249–54.

19. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases biomarkers in multiple sclerosis. Lancet. 2005 Apr 9;365(9467):1291–3.

20. Waubant E. Biomarkers indicative of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. Dis Markers. 2006;22(4):235–44.

21. Reuter F, Zaaraoui W, Crespy L, Faivre A, Rico A, Malikova I, et al. Frequency of cognitive impairment dramatically increases during the first 5 years of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 Jan 10;82(10):1157–9.

22. Kaufman AS. Test Review: Wechsler, D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale, Revised. New York: Psychological Corporation, 1981. J Psychoeduc Assess. 1983 Jan 9;1(3):309–13.

23. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. Neurology. 1988 Jun;38(6):900–3.

24. Wiens AN, Fuller KH, Crossen JR. Paced Auditory Serial Addition Test: adult norms and moderator variables. J Clin Exp Neuropsychol. 1997 Aug;19(4):473–83.

25. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008 Dec;7(12):1139–51.

26. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. Arch Neurol. 1988 Apr;45(4):435–7.

27. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. Neurology. 2000 Oct 10;55(7):934–9.

28. Schwartz CE, Coulthard-Morris L, Zeng Q. Psychosocial correlates of fatigue in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 1996 Feb;77(2):165–70.

29. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet. 1999 Mar 20;353(9157):964–9.

30. 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.

31. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. Mult Scler Int. 2013;2013:671730.

32. Song S-K, Sun S-W, Ju W-K, Lin S-J, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. NeuroImage. 2003 Nov;20(3):1714–22.

33. Budde MD, Kim JH, Liang H-F, Russell JH, Cross AH, Song S-K. Axonal injury detected by in vivo diffusion tensor imaging correlates with neurological disability in a mouse model of multiple sclerosis. NMR Biomed. 2008 Jul;21(6):589–97.

34. Sun S-W, Liang H-F, Schmidt RE, Cross AH, Song S-K. Selective vulnerability of cerebral white matter in a murine model of multiple sclerosis detected using diffusion tensor imaging. Neurobiol Dis. 2007 Oct;28(1):30–8.

35. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. NeuroImage. 2006 Jul 15;31(4):1487–505.

36. Onu M, Roceanu A, Sboto-Frankenstein U, Bendic R, Tarta E, Preoteasa F, et al. Diffusion abnormality maps in demyelinating disease: correlations with clinical scores. Eur J Radiol. 2012 Mar;81(3):e386–91.

37. Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, Smith SM, Ropele S, Fuchs S, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging JMRI. 2010 Feb;31(2):309–16.

38. Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, Ransohoff AJ, Lee J-C, Fox R, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations. Ann Neurol. 2011 Nov;70(5):764–73.

39. Tovar-Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, Auh S, Chen C, Ehrmantraut M, et al. Diffuse and Focal Corticospinal Tract Disease and Its Impact on Patient Disability in Multiple Sclerosis. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 2014 Oct 16;

40. Jacobsen C, Hagemeier J, Myhr K-M, Nyland H, Lode K, Bergsland N, et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Oct;85(10):1109–15.

41. Schoonheim MM, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. Neurology. 2012 Oct 23;79(17):1754–61.

42. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014 Jan;75(1):43–9.

43. Amato M, Portaccio E, Goretti B, et al. ASsociation of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch Neurol. 2007 Aug 1;64(8):1157–61.

DEUXIÈME PARTIE :

ARTICLE

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is not only an inflammatory disease affecting the central nervous system (CNS) myelin, but it is also responsible for axonal degeneration. The first is related to relapses, the other one leads to the chronic accumulation of disability. The two aspects interact, and the comprehension of both helps understanding the complexity of MS. As for the clinical evolution, the recent evolution of diagnostic criteria, according to McDonald's criteria (1), allows an earlier diagnosis, but at a certain point of disability, the evolution tends to be the same for all patients (2). The sooner we can identify prognostic factors, the better we can adapt therapeutic strategies.

The number of treatments is constantly increasing, and so, clinicians look forward to preserve a perfect clinical and radiological stable status in patients, characterizing the concept of "no-evidence of disease activity" (NEDA) (3,4). To achieve this goal, clinicians need accurate tools to help them in their decisions, as early predictors of pejorative or non-pejorative course. Some of the predictive factors are well known: male sex, age at initial course, incomplete recovery after the first relapse, close second relapse, ethnical origin...(5) But, at this time, no specific radiological or biological markers have been validated to predict the course of the disease.

As a CNS disease, MS affects white matter, and is responsible for destruction of myelin. The demyelinating plaques can be observed in conventional MRI, in T2-weighted hypersignal, with enhancement of the recent lesions with gadolinium. This aspect is one of the main diagnostic criteria (1), while some authors have underlined the clinico-radiological paradox (6–9). Other MRI techniques can be appealing in the comprehension of the pathophysiology of MS. In this study, we focused on diffusion-tensor imaging (DTI) that can

allow the representation of the white-matter tracts *in vivo*. Several studies have demonstrated the link between MS and DTI anomalies, while compared to control subjects, and the relation between clinical severity and DTI changes. The connectivity between the grey and white matter structures can be observed, and DTI can be useful to understand the cognitive aspects of MS. Cognitive dysfunction is indeed frequent in MS (10), and can be present at the earliest stages of the disease. The impact of cognitive dysfunction on quality of life is important, but neuropsychological evaluation is difficult to perform on standard follow-up.

As to understand the pathophysiology of MS, biomarkers have been studied. Metalloproteinases (MMP : matrix metalloproteinases) and their natural inhibitors (TIMP : tissue inhibitor of metalloproteinases) are enzymes implicated in the inflammation cascade, functioning as couples associating a MMP and a TIMP. MMPs have a proteolytic activity on the extracellular matrix (11) and then have an impact on the blood-brain barrier (BBB). Most-known in MS is the couple MMP9/TIMP1. Several studies have shown that MS patients have increased leves of MMP9 in serum and cerebrospinal fluid (CSF), and a decrease of TIMP1 amount, compared to control subjects (12–16). The imbalance between the enzyme and its inhibitor can help understand the inflammatory aspect of MS.

The main goal of this study was to evaluate the DTI predictive aspect on the clinical course at 6 years in recurrent-remittent MS (RRMS) patients. We also evaluated the impact of neuropsychological evaluation, and biological factors such as MMP-9 and TIMP-1 proteins on the NEDA concept.

Materials and methods

Subjects

Thirty-five patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) were recruited at the Centre Hospitalier Universitaire (CHU) in Nancy. The inclusion criteria were: age 18 or older, diagnosis of RRMS according to the 2005 McDonald criteria, Expanded Disease Status Scale (EDSS) < 5.0, no signs of relapses at the time of inclusion, and no corticosteroids treatment within the 30 days before the trial. All patients were treated by IFNβ1-A.

The patients were classified after a follow-up of six years into two groups namely "responders" and "non-responders". "Non-responders" were answering to at least one of the following criteria during follow-up: clinical relapses, increasing score on EDSS (≥1 point), one or more new T2-MRI lesion, enhancing lesions on T1-gadolinium weighted scan.

Clinical and neuropsychological evaluation

Clinical disability was assessed according to the EDSS at every consultation, by a neurologist, starting at inclusion, and on a yearly-basis thereafter.

The neuropsychological evaluation was performed by a trained neuropsychologist, at inclusion and at 3 year follow-up. The different tests used during evaluation are summarized in the table 1. Patients were considered impaired if the final score was inferior to the 5th percentile, except for the Grober and Buschke test in which four of ten subtests inferior to the 5th percentile was required to consider the patient impaired. For the subanalysis between cognitive impairment and DTI data, patients were separated into two groups, namely "severe cognitive impairment" and "no or mild cognitive impairment", by using the cognitive impairment index. Patients with normal cognitive performance or within the 1st or 2nd

standard deviation (≥ -1SD to ≤ -2SD) were classified into the "no or mild cognitive impairment" group, the ones with performance inferior to the 2nd standard deviation (≥-2SD) were included into the "severe cognitive impairment" group.

COGNITIVE FUNCTION	**NEUROPSYCHOLOGICAL TEST**
Verbal episodic memory	Gröber & Buschke, WAIS-R (digit span)
Visual episodic memory	Rey's figure
Working memory	PASAT, WAIS-R (backward digit span, arithmetic)
Processing speed	WAIS-R (digit-symbol coding), TMT-A
Visuo-spatial functions	Rey's figure, WAIS-R (block design)
Language	Verbal fluency task, oral denomination (DO 80)
Executive functions (abstract and conceptual reasoning, fluency, planning)	WAIS-R (digit-symbol coding), Stroop test, TMT-B, verbal fluency task, Brixton task

Table 1. Neuropsychological tests used in our study, and the corresponding cognitive function explored. WAIS-R : Weschler Adult Intelligent Scale – Revised ; PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test ; TMT : Trail Making Test.

MRI protocol

All MRI scans was performed on 1.5T GE MRI with an eight-channel phased array head coil. Twenty-seven patients underwent two scans, at inclusion, and at 6-year follow up. We used the same protocol for each patients, with T2 FLAIR-weighted fast spin echo and inversion/recovery (TE/TR/TI=160/10000/2300 ms, slice thickness = 4 mm, FOV = 240 X 240, matrix = 290 X 220 mm^2), T1-weighted fast spin echo (TE/TR=11/400 ms, slice thickness = 4 mm, FOV = 240 X 180, matrix = 320 X 220 mm^2) brain images. Diffusion tensor-imaging (DTI) were acquired using a single-shot, diffusion-weighted echo planar imaging sequence (TE/TR=90/8300 ms, slice thickness = 4 mm, FOV = 260 X 200, matrix = 130 X 130 mm^2), applied in 25 directions using a *b* factor of 1000s/mm^2.

To process the DTI data, we used the FMRI Software Library (FSL) 5.0 (http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). DTI data was analysed by using the TBSS tool of the FSL suite (17). All patients' images were realigned and computed to create a skeleton with the mean FA value of all subjects. The same process was applied to mean, axial and radial diffusivity (MD, AD, RD).

The relevant white-matter tracts were identified by using the Juelich histological atlas, available with the FSL suite.

Biological tests

Blood samples were collected at inclusion, 6-months, 12-months, 24-months and 36-months follow up. The activity of MMP-9 and TIMP-1 were detected in the serum using commercial ELISA tests for each protein (Biotrak MMP-9 Activity Assay System and TIMP-1 Human Biotrak ELISA System, (GE Healthcare), according to the manufacturer's instructions.

Statistical analysis

Image data processing was performed on a Linux workstation, using randomise, part of the FSL 5.0 software (http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Randomise is a voxelwise cross-patient longitudinal statistics analysis. Multiple paired t-tests were performed, by using the threshold-free cluster enhancement method (18). Significant group differences and correlations were assessed using permutation testing. Each relevant statistic was compared to a null distribution generated by randomly reassigning the original dataset 500 times. The level of significance was reached if p was lower than 0.05.

Statistical analysis among the clinical and biological data was obtained by Fischer test for qualitative variables, or Student test for quantitative variables. The level of statistical significance was a $p < 0.05$.

This study was approved by the regional Comité de Protection des Personnes (CPP), and was conducted in the centre of CHU of Nancy, Lorraine.

Results

Characteristics of the population

34 patients have been included in the study. One patient did not perform the first MRI and had therefore not been included.

At 6-years follow-up, 26 patients have been included in the non-responders group, and 8 patients in the responders group. There were no differences between the two groups regarding sex, disease duration and the initial EDSS (table 2)

	non-responders		responders		
	N=26 (76,5%)		N=8 (23,5%)		
	N	%/moy	N	%/moy	p**
Sex					0,4438
male	11	42,3	2	25	
female	15	57,7	6	75	
Disease duration	26	52,7	8	22,5	0,1258
Initial EDSS					0,8991
0.0	3	11,5	1	12,5	
1.0	7	26,9	2	25	
1.5	4	15,4	3	37,5	
2.0	4	15,4	1	12,5	
2.5	4	15,4	0	0	
3.0	2	7,7	1	12,5	
3.5	1	3,8	0	0	
4.0	1	3,8	0	0	

Table 2. Population characteristics: comparison between responders and non-responders. No significant difference between sex, disease duration and initial EDSS between the two groups.

Cognitive dysfunction

22 patients were included in this analysis, but only 18 performed the neuropsychological evaluation at year three. The patients who didn't come to the 3-year evaluation presented cognitive impairment at the first evaluation. 6 patients (33%) had stable cognitive status, 7 (39%) showed cognitive improvement, and 5 (28%) showed cognitive deterioration. Memory and speed processing were the main dysfunction observed.

No correlation was found between disease duration, or age at the first symptom, except for the Grober and Buschke test (correlation rank 0,48, $p<0.05$). EDSS was correlated to failure at Rey's figure.

No significant difference was found between DTI results, when the group with cognitive dysfunction and the group without cognitive dysfunction were compared. Significant decreasing of FA was found inside the corpus callosum (CC) and left dorsal cingulum, when the DTI data of the 3 most impaired patients was compared to the rest of the group, without associated alterations of MD or AD in the same regions or elsewhere (table 3).

	Severe cognitive impairment	No or mild cognitive impairment
FA Median : Minimum - Maximum	 0.3889 0.3097 – 0.3969	 0.4213 0.3679 – 0.4467
RD (mm^2/s) Median Minimum – Maximum	 $0.6316\ 10^{-3}$ $0.6263\ 10^{-3} – 0.8628\ 10^{-3}$	 $0.5934\ 10^{-3}$ $0.5577\ 10^{-3} – 0.6770\ 10^{-3}$

Table 3. DTI data in corpus callosum and left dorsal cingulum : significant difference between the 3 subjects the most impaired and the entire cohort ($p \leq 0.05$).

At three-year evaluation, significant decreasing of FA was found in prefrontal, associated motor, and primary motor radiations in CC, corticospinal tract (CST), left superior longitudinal tract and left uncinous tract ($p<0,05$), when compared to the first MRI scan. No related modification of MD, RD or AD was found.

Non-responders at three-year evaluation showed decreasing FA in corona radiata, superior longitudinal tract, uncinous tract, fronto-occipital tract in their insular portion, left postero-superior cingulum ($p \leq 0.05$). Correlated increase of MD and RD was found ($p \leq 0.05$), but with no modifications of AD. Otherwise, significant increasing of AD was found in the radiations of CC toward motor area, sensorimotor area, parietal, occipital and temporal cortex, and left postero-superior cingulum ($p \leq 0.05$).

		Median	Minimum - Maximum
FA	T0 T3	0.4185 0.3946	0.3454 – 0.4419 0.3117 – 0.4283
MD $10^{-3}\ mm^2/s$	T0 T3	0.7787 0.8056	0.7504 – 0.9034 0.7741 – 0.9630
RD $10^{-3}\ mm^2/s$	T0 T3	0.5891 0.6183	0.5678 – 0.7416 0.5865 – 0.8090
AD $10^{-2}\ mm^2/s$	T0 T3	0.1179 0.1303	0.1123 – 0.1254 0.1158 – 0.1303

Table 4. Descriptive data of analysis in DTI at inclusion (T0) and at three-year evaluation (T3). All data shows statistical significance, $p \leq 0.05$.

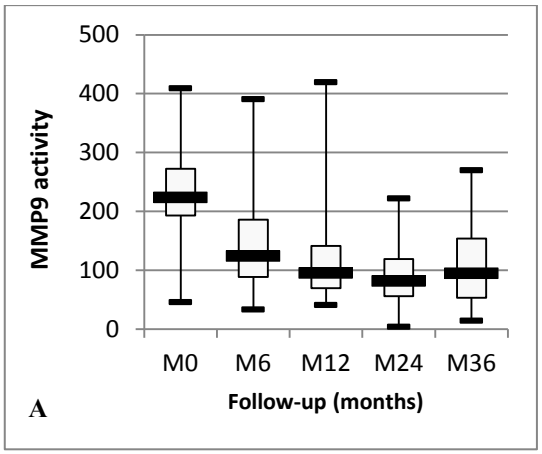
DTI and prognosis

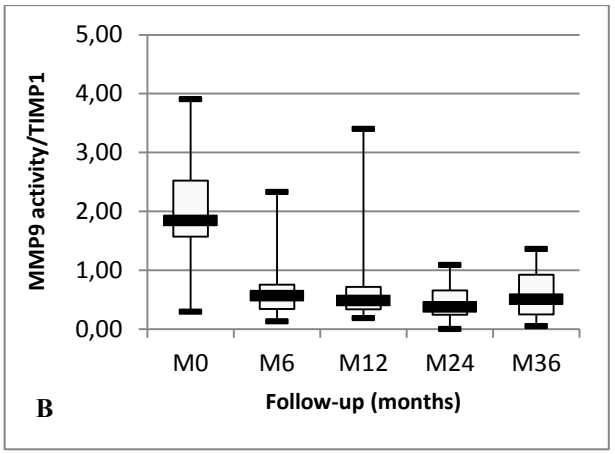
No significant difference was observed when DTI data (FA, MD, AD, RD) of responders and non-responders were compared on the first MRI basis. No significant result was found while comparing subgroups of non-responders to the cohort. Subgroups were defined by a) number of relapses > 2 b) increase of EDSS > 2 points c) progressive course of disease, during the 6-year follow-up.

FA was significantly decreased at 6-years MRI. Significant change was found upon the left and right CST, predominantly on the left one, and upon the frontal radiations of the CC. No significant change was found upon MD or AD during follow-up. RD was significantly increased in the bilateral subtentorial CST and subtentorial thalamic radiations.

Biological results

Serum levels of MMP9 activity decreased during follow-up, while all patients were initially treated by IFNβ1a (figure 1).





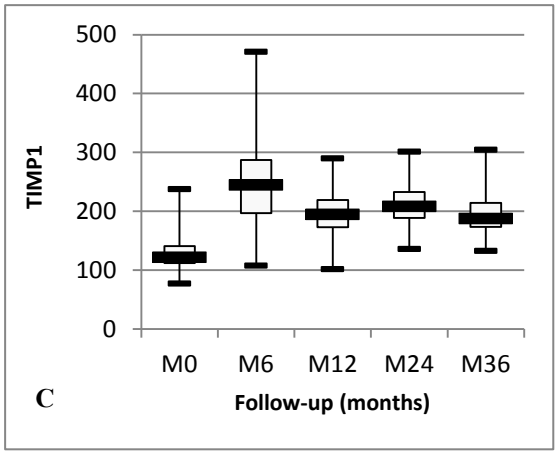


Figure 1. Biological measurements during time of follow-up. M0 : inclusion ; M6 : 6 month follow-up ; M12 : 12 months follow-up ; M24 : 24 months follow-up ; M36 : 36 months follow-up.
A. Level of MMP9 activity.
B. Level of TIMP1.
C. MMP9 activity/TIMP1 ratio

After follow-up, when the serum levels of MMP9 activity or TIMP1 was compared, we found no statistical difference between responders and non-responders (table 5).

	non-responders N=26 (76,5%)			responders N=8 (23,5%)			
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	p**
M0MMP9	26	227,8	74,8	8	258,6	76,9	0,3181
M6MMP9	26	140,5	80,4	7	157,6	128,3	0,6647
M12MMP9	26	127,3	86,9	8	94,1	54	0,3185
M24MMP9	20	89,3	52,6	7	76,4	36,9	0,5561
M36MMP9	20	118,3	65,4	8	72,3	49,3	0,0849
M0TIMP1	26	128,4	42,2	8	123,6	18,2	0,759
M6TIMP1	26	249,9	68,7	7	218,1	67	0,2827
M12TIMP1	26	194,8	44,2	8	187,6	28,3	0,6715
M24TIMP1	21	218,9	40,7	7	192,9	30,8	0,1355
M36TIMP1	21	198	40,4	8	199,3	26,7	0,9314
M0MMP9/TIMP1	26	2	0,9	8	2,2	0,9	0,5741
M6MMP9/TIMP1	26	0,6	0,5	7	0,9	1	0,2891
M12MMP9/TIMP1	26	0,8	0,7	8	0,5	0,3	0,3956
M24MMP9/TIMP1	20	0,4	0,3	7	0,4	0,2	0,8498
M36MMP9/TIMP1	20	0,7	0,4	8	0,4	0,3	0,1004

Table 5. Comparison of serum levels of MMP9, TIMP-1, and ratio MMP9/TIMP between the responders and non-responders groups. M0 : inclusion ; M6 : 6 month follow-up ; M12 : 12 months follow-up ; M24 : 24 months follow-up ; M36 : 36 months follow-up. *ET : ecart-type (standard deviation). **p obtained by Fischer's test.

Discussion

In this study, we followed a cohort of newly-diagnosed RRMS patients. They all performed DTI scans during their follow-up, but we found no evidence in this sequence that could predict the prognosis at 6 years. In a one-year follow-up study, Raz *et al* have failed to identify prognosis factors of conversion in CIS (19). However, while we compared the DTI data at inclusion and those at 6 years, we found significant changes in FA, and RD. The differences focus on the CST, both left and right, and on the radiations of the CC. The CST is one of the major white-matter tract of the brain, and it can be related to motor disability that patients accumulates during evolution of the disease. Several previous studies have been focused on the CST and DTI, and a significant correlation have been found between the EDSS and DTI values on the CST (20–22). DTI can be useful to understand the pathological process underlying MS compared to control subjects (23). However, DTI helps identify

microstructural changes that conventional MRI cannot identify (clinico-radiological paradox of MS). These changes are dynamic, and the cross-sectional study may not be the best way to point them out. Cerebral plasticity could also help hiding those damages at the initial phase of the disease, and the relevant damages would be found only when cerebral plasticity is overtaken. DTI reflects the white-matter architecture in vivo, but fails to predict the course of the disease.

No statistical association has been found between DTI and cognitive impairment, while cognitive-impaired and unimpaired patients have been compared. However, we found significant loss of FA while the most impaired patients have been compared to the others, in CC and left dorsal cingulum. Such observation has already been reported by Mesaros *et al* (24).

CC is found to be affected in both cognitive dysfunction and longitudinal analysis. It is one of the most concentrated white-matter part of the brain, and the anisotropy is high due to its compact structure. The CC is more susceptible to microstructural changes in its architecture that can be reflected by DTI parameters, and is found to be affected earlier than other structures in MS. In a study on secondary-progressive MS, Tian *et al* have found significant reduction of FA in CC during time, and a link between patients who have enhancing lesions on conventional MRI (25). The hypothesis is that FA in CC can be a good reflection of disease activity. This study (25) did not find correlation between DTI data and EDSS, but another with a cohort of RRMS did find one association (26).Another study have found DTI disturbances in a group of clinically-isolated syndrome. However, it focuses on the MD, and no data is found on FA (27). All this studies have compared one patients group to the control group, and no study have focused in the comparison of two subgroups of patients. The connectivity of CC with all cortical and subcortical structures can explain the damages

due to Wallerian degeneration centered in CC. Evangelou *et al* have found a great reduction in axonal fibers in CC in MS in a post-mortem study (28), that can be related to decrease in FA, due to loss of the axonal skeleton. Several animal studies have underlined the link between axonal pathology and FA (29–31).

The voxelwise-based analysis used in this present study is more reproducible than the other techniques known (17). However, by analyzing the whole skeleton, we may not be able to recognize small regions of interests that can be the eligible places of early damages in MS. It can be interesting in follow-up evaluation of the accumulative damages, but is not appropriate to detect the early microstructural changes that could predict for a pejorative course.

We confirm the bound between initiation of an IFN treatment and the serum levels of MMP9 and TIMP1, as it has been observed in previous studies (12,13,32,33) and in vitro (34). MMP9 is an inflammatory enzyme, and it has been reported higher level of MMP9 in patients serum as compared to the control group (13,35). The hypothesis of an imbalance between MMP9 and its inhibitory protein has been suggested. However, in our study, MMP9 activity and TIMP1 serum levels are not good indicators of prognosis at 6 years. No statistical difference has been observed between the two groups. However, the small number of steady patients can be responsible for the lack of statistical significance.

One of the main biases of our study is the lack of a control study. It can be delicate to be sure that the results are entirely imputable to MS, and not part of ageing process. Another bias of our study is the small population involved. It can explain the lack of statistical power, especially since the responders group is only of 8 patients. Previous studies have underlined the early differences between RR-MS and healthy subjects, at initial stage of the disease. Our

responders group could have been considered as the healthy group, but due to the small number of patients, failed to point out statistical differences. But our cohort is a homogenous cohort of newly-diagnosed and newly-treated patients, while most studies included both RR-MS and SP-MS, or patients with different kind of treatments. The relevance of our initial findings could be better though.

However, the cohort has been followed during 6 years, with radiological follow-up performed on the same device and same protocol. Rashid *et al* did not find any DTI change in two-year follow-up study (36). The longer the follow-up, the more anomalies could be found. But with no control groups, there is no certainty of the relation between the disease course and the damages found. The ageing process is also one of the factors to take part in white-matter disruptions. Previous studies on DTI in MS have no such a follow-up period, as the clinical trials using NEDA as en endpoint (37,38). So we see that while NEDA is an appealing goal to achieve, we still have a long way down to make it realistic and steady.

Bibliography

1. 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. 2011 Feb;69(2):292–302.

2. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain J Neurol. 2006 Mar;129(Pt 3):606–16.

3. Jacques FH, Lublin FD. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2015 Mar 3;84(9):963.

4. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol. 2015 Feb;72(2):152–8.

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

6. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. Curr Opin Neurol. 2002 Jun;15(3):239–45.

7. Filippi M, Paty DW, Kappos L, Barkhof F, Compston DA, Thompson AJ, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. Neurology. 1995 Feb;45(2):255–60.

8. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet. 1999 Mar 20;353(9157):964–9.

9. 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.

10. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2008 Dec;7(12):1139–51.

11. Agrawal SM, Lau L, Yong VW. MMPs in the central nervous system: where the good guys go bad. Semin Cell Dev Biol. 2008 Feb;19(1):42–51.

12. Comabella M, Río J, Espejo C, Ruiz de Villa M, Zayat H Al-, Nos C, et al. Changes in matrix metalloproteinases and their inhibitors during interferon-beta treatment in multiple sclerosis. Clin Immunol Orlando Fla. 2009 Feb;130(2):145–50.

13. Fernandes KS da S, Brum DG, Palei AC, Sandrim VC, Guerreiro CT, Tanus-Santos JE, et al. Functional MMP-9 polymorphisms modulate plasma MMP-9 levels in multiple sclerosis patients. J Neuroimmunol. 2012 Aug 15;249(1-2):56–9.

14. Lee MA, Palace J, Stabler G, Ford J, Gearing A, Miller K. Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis. A longitudinal clinical and MRI study. Brain J Neurol. 1999 Feb;122 (Pt 2):191–7.

15. Ozenci V, Rinaldi L, Teleshova N, Matusevicius D, Kivisäkk P, Kouwenhoven M, et al. Metalloproteinases and their tissue inhibitors in multiple sclerosis. J Autoimmun. 1999 Jun;12(4):297–303.

16. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases biomarkers in multiple sclerosis. Lancet. 2005 Apr 9;365(9467):1291–3.

17. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. NeuroImage. 2006 Jul 15;31(4):1487–505.

18. Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. NeuroImage. 2009 Jan 1;44(1):83–98.

19. Raz E, Cercignani M, Sbardella E, Totaro P, Pozzilli C, Bozzali M, et al. Gray- and white-matter changes 1 year after first clinical episode of multiple sclerosis: MR imaging. Radiology. 2010 Nov;257(2):448–54.

20. Gorgoraptis N, Wheeler-Kingshott CAM, Jenkins TM, Altmann DR, Miller DH, Thompson AJ, et al. Combining tractography and cortical measures to test system-specific hypotheses in multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2010 May;16(5):555–65.

21. Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, Smith SM, Ropele S, Fuchs S, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging JMRI. 2010 Feb;31(2):309–16.

22. Tovar-Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, Auh S, Chen C, Ehrmantraut M, et al. Diffuse and Focal Corticospinal Tract Disease and Its Impact on Patient Disability in Multiple Sclerosis. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 2014 Oct 16;

23. Kern KC, Sarcona J, Montag M, Giesser BS, Sicotte NL. Corpus callosal diffusivity predicts motor impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis: a TBSS and tractography study. NeuroImage. 2011 Apr 1;55(3):1169–77.

24. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, Kostic J, Copetti M, Stosic-Opincal T, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. Neurology. 2012 Mar 27;78(13):969–75.

25. Tian W, Zhu T, Zhong J, Liu X, Rao P, Segal BM, et al. Progressive decline in fractional anisotropy on serial DTI examinations of the corpus callosum: a putative marker of disease activity and progression in SPMS. Neuroradiology. 2012 Apr;54(4):287–97.

26. Sigal T, Shmuel M, Mark D, Gil H, Anat A. Diffusion tensor imaging of corpus callosum integrity in multiple sclerosis: correlation with disease variables. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 2012 Jan;22(1):33–7.

27. Ranjeva JP, Pelletier J, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Audoin B, Le Fur Y, et al. MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2003 Dec;9(6):554–65.

28. Evangelou N, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2000 Mar;47(3):391–5.

29. Song S-K, Sun S-W, Ju W-K, Lin S-J, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. NeuroImage. 2003 Nov;20(3):1714–22.

30. Sun S-W, Liang H-F, Schmidt RE, Cross AH, Song S-K. Selective vulnerability of cerebral white matter in a murine model of multiple sclerosis detected using diffusion tensor imaging. Neurobiol Dis. 2007 Oct;28(1):30–8.

31. Budde MD, Kim JH, Liang H-F, Russell JH, Cross AH, Song S-K. Axonal injury detected by in vivo diffusion tensor imaging correlates with neurological disability in a mouse model of multiple sclerosis. NMR Biomed. 2008 Jul;21(6):589–97.

32. Gilli F, Bertolotto A, Sala A, Hoffmann F, Capobianco M, Malucchi S, et al. Neutralizing antibodies against IFN-beta in multiple sclerosis: antagonization of IFN-beta mediated suppression of MMPs. Brain J Neurol. 2004 Feb;127(Pt 2):259–68.

33. Waubant E. Biomarkers indicative of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. Dis Markers. 2006;22(4):235–44.

34. Leppert D, Waubant E, Bürk MR, Oksenberg JR, Hauser SL. Interferon beta-1b inhibits gelatinase secretion and in vitro migration of human T cells: a possible mechanism for treatment efficacy in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1996 Dec;40(6):846–52.

35. Trentini A, Manfrinato MC, Castellazzi M, Tamborino C, Roversi G, Volta CA, et al. TIMP-1 resistant matrix metalloproteinase-9 is the predominant serum active isoform associated with MRI activity in patients with multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2015 Feb 6;

36. Rashid W, Hadjiprocopis A, Davies G, Griffin C, Chard D, Tiberio M, et al. Longitudinal evaluation of clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis with diffusion tensor imaging. J Neurol. 2008 Mar;255(3):390–7.

37. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. 2009 Mar;8(3):254–60.

38. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):387–401.

TROISIÈME PARTIE :

CONCLUSION

Conclusion

Dans cette étude, nous avons comparé au sein d'une même cohorte de patients atteints de SEP de forme rémittente-récurrente deux sous-groupes, répondeurs et non-répondeurs, à 6 ans de suivi. La comparaison selon les caractéristiques initiales des patients n'a pas mis en évidence de différence significative.

L'IRM est l'outil le plus utilisé dans le diagnostic et le suivi de la SEP. Certains auteurs ont relevé à plusieurs reprises le paradoxe clinico-radiologique de la SEP, devant le manque de correspondance entre la situation clinique et la charge lésionnelle détectée en IRM conventionnelle. Nous nous sommes intéressés dans notre étude à l'IRM de diffusion, et à la tractographie, technique permettant d'identifier des modifications microstructurelles au sein de la substance blanche, notamment au sein de la substance blanche en apparence normale en IRM conventionnelle. Aucune différence précoce n'a été mise en évidence entre les groupes de patients comparés, que l'évaluation se place selon la stabilité clinico-radiologique à 6 ans, ou les troubles cognitifs dépistés par un bilan neuropsychologique de suivi à 3 ans. Cependant, dans l'étude longitudinale, il a été retrouvé une augmentation de la FA au sein du corps calleux, soulignant le rôle de cette structure dense en substance blanche dans la physiopathologie de la SEP. Il a été également retrouvé des différences au sein du faisceau cortico-spinal, lors de la comparaison à 6 ans, en prenant en compte le handicap clinique (chiffré par l'EDSS).

Concernant le rôle des biomarqueurs sanguins, nous nous sommes intéressés à une enzyme protéolytique (MMP9) intervenant dans la cascade inflammatoire et jouant un rôle au cours de la rupture de barrière hémato-encéphalique, et à son inhibiteur naturel (TIMP1). Bien que l'on ait pu observer la décroissance des taux sanguins de MMP9 après introduction du

traitement par IFN-β1a, nous n'avons pas retrouvé de différences significatives en comparant les taux sériques des groupes répondeurs et non-répondeurs.

L'une des principales limites de notre étude est le petit nombre de patients inclus. Il est probable que le manque de puissance statistique ait pu limiter les conclusions de cette étude, bien que le faible nombre de sujets ait aussi facilité la mise en œuvre de l'étude avec un protocole IRM précis réalisé sur la même machine durant l'ensemble du suivi. Par ailleurs, nous avons utilisé une technique de tractographie récente, permettant de limiter le manque de reproductibilité inter-observateur, notamment sur le choix des régions d'intérêt.

L'IRM de diffusion est donc une technique intéressante dans la compréhension de la physiopathologie de la SEP. Il pourrait être intéressant de pouvoir l'évaluer sur des cohortes de plus grande échelle, avec l'appui d'une cohorte témoin, afin de pouvoir s'affranchir des données liées au vieillissement « normal ». L'intégration de données biologiques pertinentes pourrait permettre de créer un marqueur composite pouvant apprécier le pronostic individuel, et ainsi pouvoir adapter au mieux les ressources thérapeutiques à disposition à l'heure actuelle et à venir.

RÉSUMÉ

Objectifs de l'étude : Evaluer l'intérêt de l'IRM de diffusion comme marqueur pronostique précoce dans la sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente (SEP-RR). Etudier le lien entre l'IRM de diffusion et troubles cognitifs, et évaluer l'intérêt pronostique des métalloprotéinases.

Méthodes : Etude prospective incluant 35 patients atteints de SEP-RR à l'initiation d'un traitement de fond par interféron-bêta, avec un suivi de 6 ans. Evaluation clinique du nombre de poussées, de l'EDSS réalisée de façon annuelle ; évaluation neuropsychologique à 1 an et 3 ans ; réalisation d'une IRM cérébrale de diffusion à 1 an, 3 ans et 6 ans ; dosage sanguin de métalloprotéinases réalisé durant les 3 premières années de traitement.

Résultats : Aucune différence n'est mise en évidence dans la comparaison des données initiales d'IRM de diffusion, sur le devenir clinique à 6 ans ou l'évaluation neuropsychologique à 3 ans. Aucune différence n'est retrouvée sur la comparaison des données biologiques sur l'évolution clinique à 6 ans. En évaluation longitudinale, il est retrouvé une augmentation significative de la FA au sein du corps calleux, sur l'évaluation clinique et cognitive, en regard des faisceaux cortico-spinaux sur l'évaluation clinique, et en regard du cingulum dorsal gauche sur l'évaluation cognitive.

Conclusion : L'IRM de diffusion n'a pas permis d'identifier des marqueurs pronostiques précoces sur l'évolution clinique à 6 ans, ou sur l'évolution cognitive à 3 ans, dans un groupe de SEP-RR à l'initiation d'un traitement immunomodulateur. Les données biologiques concernant les métalloprotéinases n'ont pas retrouvé de différence entre les deux groupes de patients selon leur statut clinique à 6 ans. Cependant, il a été noté en évaluation longitudinale des modifications de la FA au sein de régions éloquentes, confirmant l'intérêt de l'imagerie en tenseur de diffusion dans la compréhension et la modélisation des anomalies microstructurelles de la SEP.

VU

NANCY, le **28 juillet 2015**
Le Président de Thèse

Professeur Marc DEBOUVERIE

NANCY, le **2 septembre 2015**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/7058

NANCY, le **11 septembre 2015**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,
Par délégation le Vice-Président

Martial DELIGNON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs de l'étude : Evaluer l'intérêt de l'IRM de diffusion comme marqueur pronostique précoce dans la sclérose en plaques de forme rémittente-récurrente (SEP-RR). Etudier le lien entre l'IRM de diffusion et troubles cognitifs, et évaluer l'intérêt pronostique des métalloprotéinases. **Méthodes** : Etude prospective incluant 35 patients atteints de SEP-RR à l'initiation d'un traitement de fond par interféron-bêta, avec un suivi de 6 ans. Evaluation clinique du nombre de poussées, de l'EDSS réalisée de façon annuelle ; évaluation neuropsychologique à 1 an et 3 ans ; réalisation d'une IRM cérébrale de diffusion à 1 an, 3 ans et 6 ans ; dosage sanguin de métalloprotéinases réalisé durant les 3 premières années de traitement. **Résultats** : Aucune différence n'est mise en évidence dans la comparaison des données initiales d'IRM de diffusion, sur le devenir clinique à 6 ans ou l'évaluation neuropsychologique à 3 ans. Aucune différence n'est retrouvée sur la comparaison des données biologiques sur l'évolution clinique à 6 ans. En évaluation longitudinale, il est retrouvé une augmentation significative de la FA au sein du corps calleux, sur l'évaluation clinique et cognitive, en regard des faisceaux cortico-spinaux sur l'évaluation clinique, et en regard du cingulum dorsal gauche sur l'évaluation cognitive. **Conclusion** : L'IRM de diffusion, et les données biologiques concernant les métalloprotéinases n'ont pas permis d'identifier des marqueurs pronostiques précoces sur l'évolution clinique à 6 ans, ou sur l'évolution cognitive à 3 ans, dans un groupe de SEP-RR à l'initiation d'un traitement immunomodulateur. Cependant, il a été noté en évaluation longitudinale des modifications de la FA au sein de régions éloquentes, confirmant l'intérêt de l'imagerie en tenseur de diffusion dans la compréhension et la modélisation des anomalies microstructurelles de la SEP.

TITRE EN ANGLAIS : Evaluation of diffusion tensor imaging and biomarkers as prognosis factors in recurrent-remittent multiple sclerosis.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS : sclérose en plaques ; tenseur de diffusion ; pronostic ; *no evidence of disease activity* ; troubles cognitifs ; biomarqueurs.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex