



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>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Neurologie

par

Basile WITTWER

le 22 septembre 2015

**ATROPHIE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET PROGRESSION
CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE AU COURS DE LA SCLEROSE EN
PLAQUES RECURRENTE REMITTENTE DE DIAGNOSTIC RECENT
ETUDE DE LA COHORTE ICOFA**

Examineurs de la thèse :

M. Marc DEBOUVERIE

M. Marc BRAUN

M. Jérôme DE SEZE

Mme Sophie PITTION

Mme Sophie PLANEL

Professeur Président

Professeur

Professeur

Docteur en Médecine

Docteur en Médecine



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 CHENUÉL

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 AUBREGÉ - 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)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} 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

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

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} 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

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

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

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

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

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

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

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} 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

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} 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

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

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

1^{ère} 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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD (stagiaire)

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} 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

66^{ème} 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 Würzburg (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 (VIËTNAM)
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)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Marc Debouverie

Professeur de Neurologie

Mon directeur de thèse, qui m'a permis de réaliser cette thèse. Vos connaissances techniques et scientifiques m'ont permis de me diriger tout au long de mon travail. Je suis ravi d'avoir travaillé en votre compagnie et vous remercie d'avoir été disponible pour me soutenir et me conseiller tout au long de l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jérôme De Sèze,

Professeur de Neurologie,

Qui m'a fait l'honneur de venir de Strasbourg pour faire partie de mon jury de thèse. Vos multiples travaux dans le domaine de la sclérose en plaques m'ont permis de découvrir et d'apprécier le domaine passionnant de la neurologie inflammatoire.

A Monsieur le Professeur Marc BRAUN,

Professeur d'anatomie,

Doyen de la faculté de médecine de Nancy,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse malgré ma sollicitation tardive. La qualité pédagogique de vos enseignements au cours de mes études médicales et lors de mon stage en neuroradiologie est sans doute l'une des raisons m'ayant poussé à choisir un sujet de thèse en rapport avec votre discipline.

A Madame le Docteur Sophie PITTION,

Travailler à tes côtés a toujours été un grand plaisir, grâce à ta bonne humeur et à ta gentillesse. Merci pour ce que tu m'as appris, tant d'un point de vue médical qu'humain.

A Madame le Docteur Sophie PLANEL,

Travailler avec toi m'a appris à être rigoureux. Les connaissances que tu m'as transmises me serviront à coup sûr dans ma pratique future de la neurologie.

Ce fut un plaisir de réaliser mon recueil de données au Centre d'investigation clinique et innovation technologique (CIC-IT) auprès notamment de Madame le Docteur Gabriela Hossu, dont le professionnalisme et la réactivité ont fortement contribué à la réalisation de cette thèse. Cela n'aurait pas été possible non plus sans le support de toute l'équipe informatique, et notamment Romain Cendre, Marc Fauvel et Emilien Micard pour ne citer qu'eux. Je remercie également Monsieur le Professeur Jacques Feblinger, responsable du CIC-IT.

Je tiens à dire un immense merci et toute ma reconnaissance à toute ma famille pour leur soutien sans faille tout au long de mes études.

A mes parents, dont la dévotion et l'abnégation depuis le début de mon cursus sont inégalables. Votre amour, votre énergie, et vos ravitaillements m'ont donné chaque jour la force nécessaire pour mener à bien, petit à petit, ce travail de thèse.

A ma sœur, Apolline, qui, au cours de nos études communes, m'a toujours poussé à avancer lorsque j'avais perdu la motivation.

A Marjorie, qui me supporte jour après jour, et sans qui rien n'aurait été possible. Ton soutien quotidien m'est indispensable et j'espère pouvoir t'apporter à l'avenir autant que tu m'as apporté.

Aux copains de Neuro : Mathieu, Guillaume, Maud, Camille, Jenifer, Claire, Anne-Laure, Nicolas, Thomas, Nolwenn, Noémie, Lisa, Gioia, Lavinia, Chifaou et aux un peu moins neuro : Anne-Charlotte, Raphaëlle et Celso : Merci pour tous ces bons moments partagés à l'hôpital et en dehors. Cette ambiance est l'une des choses qui risque le plus de me manquer.

Aux copains tout court : Clem, Beber, Fifi, Nico, Mel, Sev, Marc, Tara, Rirou, Laura, Vendredi, Gourdin, Marine, Mathieu, Marion, Christelle, Briquet, Pouyou, Chab, JEANNE : Les moments passés avec vous sont une véritable bulle d'oxygène, même si c'est parfois n'importe quoi ! Une petite pensée également pour Séraphin, dont l'absence se fait tous les jours ressentir.

Merci à tout le reste de l'équipe médicale et paramédicale des services de neurologie de Nancy et Metz, de neuroradiologie, mais également du centre de rééducation de Lay-Saint-Christophe, qui restera un des meilleurs souvenirs de mon internat.

SERMENT

« Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque ».

SOMMAIRE

I.	GENERALITES.....	21
A.	EPIDEMIOLOGIE.....	21
B.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
C.	FORMES EVOLUTIVES ET HISTOIRE NATURELLE.....	24
D.	PLACE DE L'IMAGERIE DU SNC.....	25
1.	PLACE DE L'IRM CONVENTIONNELLE.....	25
2.	PLACE DE L'IRM MULTIMODALE.....	26
E.	SEP ET ATROPHIE DU SNC.....	27
1.	IRM ET ATROPHIE DU SNC.....	27
2.	TRAITEMENT DE FOND ET ATROPHIE DU SNC.....	30
F.	CRITERES D'EVOLUTIVITE.....	32
G.	PRESENTATION DE LA COHORTE ICOFA.....	33
1.	DEFINITION DE L'ETUDE.....	33
2.	OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	34
3.	CRITERES D'INCLUSION.....	34
4.	CRITERES D'EXCLUSION.....	34
5.	DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	35
II.	INTRODUCTION.....	38
III.	MATERIAL AND METHODS.....	39
A.	STUDY DESIGN AND PATIENTS.....	39

B.	MRI PROTOCOL.....	41
C.	MR IMAGING ANALYSIS	41
1.	BRAIN IMAGING ANALYSIS.....	41
2.	SPINAL CORD IMAGING ANALYSIS	42
D.	STATISTICAL ANALYSIS	44
IV.	RESULTS.....	44
A.	REPRODUCIBILITY	44
B.	BASELINE PATIENTS CHARACTERISTICS.....	44
C.	EVOLUTION OF BRAIN VOLUME	45
D.	EVOLUTION OF SPINAL CORD VOLUME.....	45
E.	CLINICAL AND RADIOLOGICAL PROGRESSION	46
F.	RELATION BETWEEN ATROPHY AND EDSS	46
V.	DISCUSSION	47
A.	EVOLUTION OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL PARAMETERS	47
B.	STUDY LIMITS.....	49
VI.	CONCLUSION	51
VII.	BIBLIOGRAPHIE	56
VIII.	ANNEXES.....	65

I. GENERALITES

Depuis les descriptions cliniques initiales de Charcot et Vulpian au XIX^{ème} siècle, les connaissances concernant la sclérose en plaques se sont affinées grâce aux multiples travaux réalisés notamment ces dernières dizaines d'années [1]. Malgré cette évolution, la physiopathologie de cette maladie reste mal connue, à la fois sur le plan immunologique et neurobiologique [2-4]. Les lésions caractéristiques de la maladie semblent être la conséquence de l'association de deux processus : inflammatoire et neurodégénératif [5]. Les mécanismes impliqués dans l'atteinte inflammatoire, démyélinisante et axonale, ainsi que les rapports temporels entre ces différents facteurs restent difficiles à préciser. En effet, l'hypothèse initialement formulée était celle d'une dissociation temporelle entre ces phénomènes, avec une phase inflammatoire dans la phase précoce de la maladie et une phase neurodégénérative plus tardive, conséquence de l'agression chronique de la myéline par l'inflammation [6]. Cependant, de nombreux arguments plaident aujourd'hui en faveur d'une association étroite de ces deux processus à tous les stades de la maladie [7]. En effet, si le processus inflammatoire est à l'origine de la formation des plaques de démyélinisation prédominant à la phase précoce de la maladie, il est associé à des lésions et une perte axonale qui débiterait également précocément dans la maladie et pourrait survenir de façon indépendante [8]. Il apparaît alors prépondérant d'étudier ce processus neurodégénératif à la phase initiale de la maladie, se caractérisant radiologiquement par la survenue d'une atrophie progressive du système nerveux central (SNC), ainsi que son rapport avec la progression du handicap, dans le but d'adapter les stratégies thérapeutiques.

A. EPIDEMIOLOGIE

Les nombreuses études épidémiologiques réalisées dans la SEP ont permis d'estimer la prévalence de la maladie dans de nombreux pays, pour la plupart industrialisés et de l'hémisphère Nord. Cette prévalence varie entre 20 et 180 / 100 000 habitants dans ces pays.

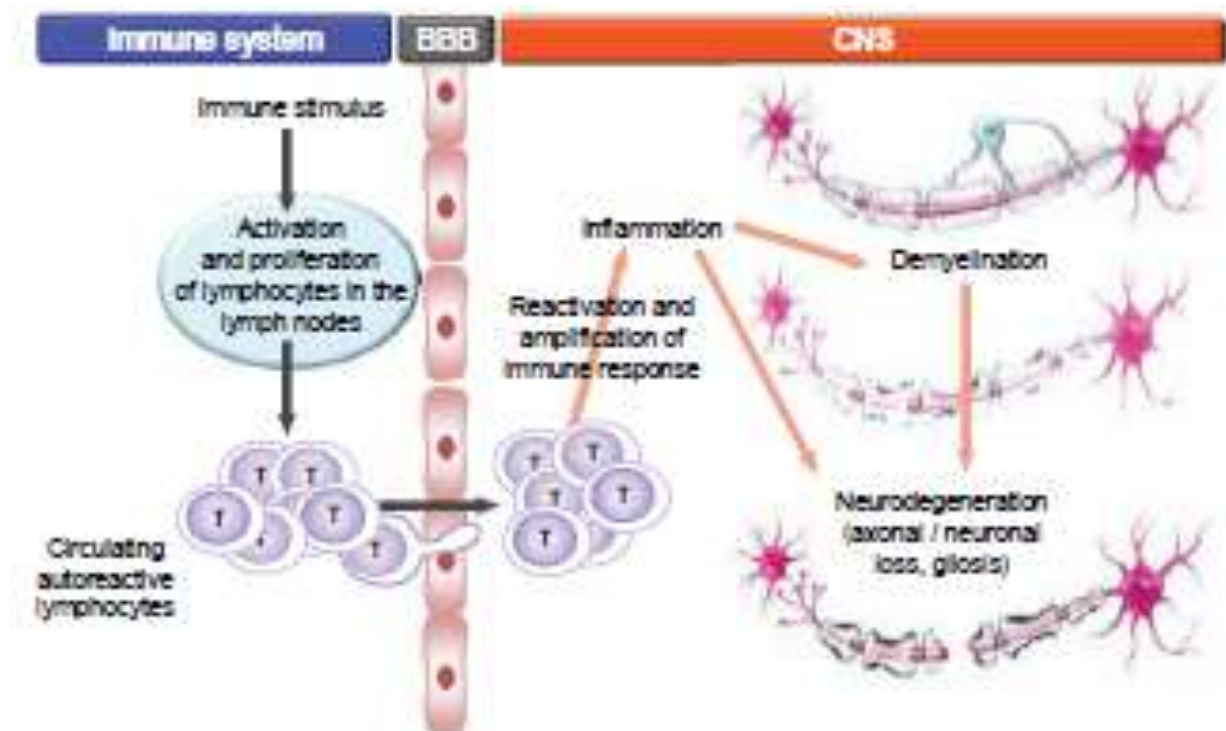
Depuis les 1ères études épidémiologiques en 1994 [9] a été mis en évidence l'existence d'un gradient Nord-Sud non seulement sur le plan international, mais également national selon plusieurs études réalisées en France [10 ; 11]. La présence de ce gradient de prévalence est un argument en faveur de facteurs génétiques et environnementaux. Les facteurs environnementaux dont les plus étudiés sont la carence en vitamine D, l'Epstein-Barr virus (EBV) et la consommation de tabac [12-14]. La présence de facteurs génétiques est corroborée par la susceptibilité féminine de la maladie ainsi que les études de prévalence dans les familles des patients atteints de SEP [15-17].

La prévalence en France est évaluée entre 60 et 143 pour 100 000 habitants, avec une prévalence plus importante au nord-est de la France [10]. Les taux d'incidence varient entre 4.1 et 8.2 pour 100 000 habitants en fonction des régions [18]. En Lorraine, l'incidence de la SEP a augmenté entre 1990 et 2002, notamment chez les femmes, passant de 4.5 pour 100 000 en 1990 à 9.8 pour 100 000 en 2002. Cette augmentation est cependant à pondérer devant l'amélioration des moyens diagnostiques et des méthodes épidémiologiques.

B. PHYSIOPATHOLOGIE

La sclérose en plaques est une pathologie traditionnellement décrite comme une maladie inflammatoire démyélinisante chronique touchant le système nerveux central et par conséquent responsable d'une altération de la conduction nerveuse. La sclérose en plaques est actuellement considérée comme une maladie dysimmune, notamment suite à l'étude des modèles animaliers d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE) mettant en évidence des lésions démyélinisantes périvasculaires [19]. Il est cependant connu depuis les 1ères études anatomopathologiques que des lésions et une perte axonales étaient non seulement présentes dans les régions atteintes [20], mais également corrélées à l'importance de l'inflammation

[21]. Cette dégénérescence axonale était initialement considérée comme une conséquence de l'inflammation chronique et donc d'apparition tardive dans la maladie.

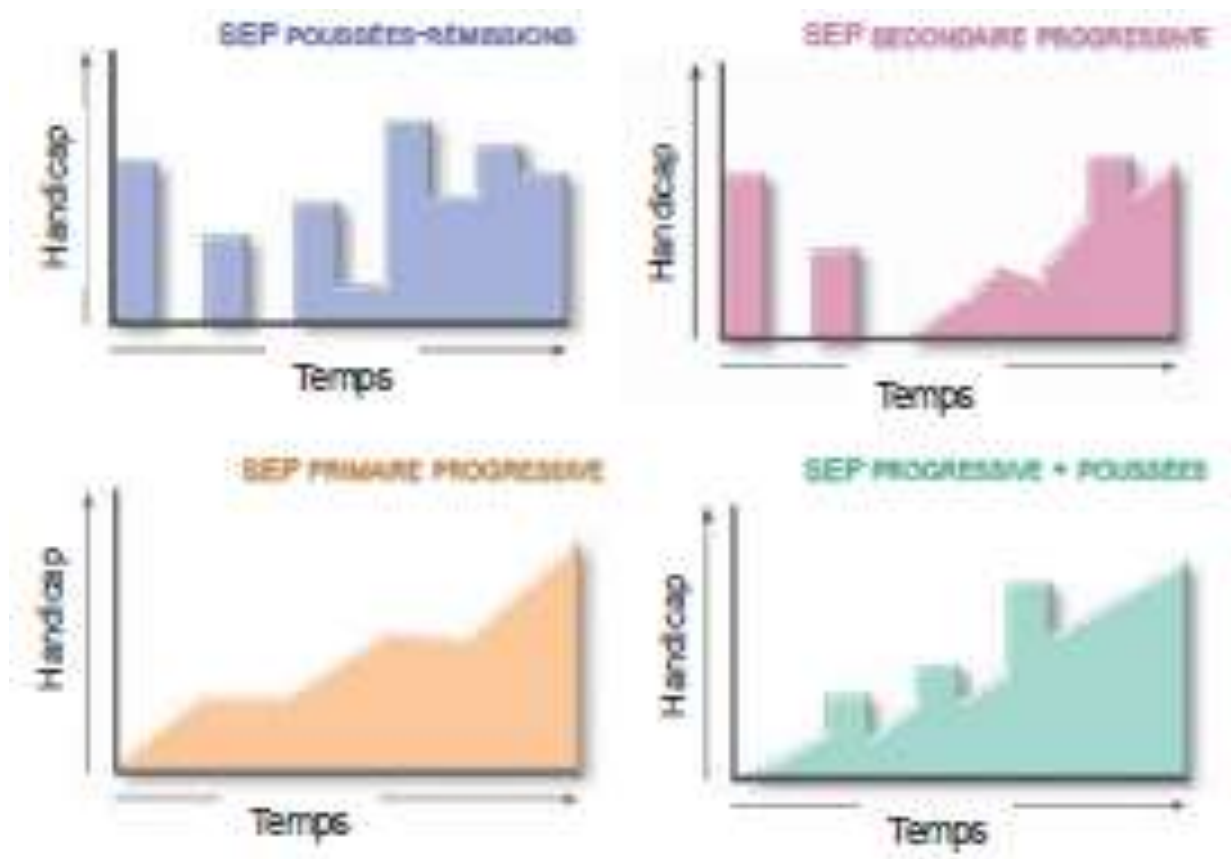


Cependant, de multiples études ont récemment mis en évidence la survenue précoce de cette atteinte axonale dans la maladie, dans les formes récurrente-rémittentes comme dans les formes primaires progressives. Cette théorie de dualité pathogénique, selon laquelle coexistent un processus inflammatoire démyélinisant et un processus neurodégénératif, se traduit à la fois sur le plan clinique et radiologique. Le processus inflammatoire démyélinisant correspondrait alors sur le plan clinique à la survenue de poussées et sur le plan radiologique à l'apparition de nouvelles lésions ou prises de contraste pathologiques. Le processus neurodégénératif, quant à lui, en lien avec la perte axonale, correspondrait sur le plan radiologique à la progression de l'atrophie du système nerveux central et sur le plan clinique à la progression du handicap et des troubles cognitifs. Il en découle que l'objectif des nouvelles thérapeutiques pourrait être plus axé sur la prévention de la perte axonale à la phase précoce de la maladie afin de prévenir la progression du handicap.

C. FORMES EVOLUTIVES ET HISTOIRE NATURELLE

La classification des formes évolutives de la maladie comprend traditionnellement 4 formes :

- La forme récurrente-rémittente, la plus fréquente, et caractérisée par la survenue de poussées et de rémissions avec ou sans séquelles.
- La forme secondairement progressive, caractérisée par une évolution progressive dans les suites d'une phase récurrente-rémittente. La survenue de poussées surajoutées est également possible.
- La forme primaire progressive, caractérisée par une évolution progressive d'emblée du déficit neurologique, sans poussée associée.
- La forme primaire progressive avec poussées, caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique associée à la survenue de poussées avec ou sans séquelles.



A ces 4 descriptions cliniques s'ajoutent 2 situations supplémentaires que sont le syndrome cliniquement isolé (CIS) et le syndrome radiologiquement isolés (RIS). Le CIS correspond à la survenue d'une poussée clinique authentifiée sans anomalie radiologique visible, dont l'exemple le plus caractéristique est la survenue d'une névrite optique rétro-bulbaire (NORB) isolée. Le RIS, entité plus récente et dont la prévalence augmente devant l'accessibilité accrue de l'IRM, notamment cérébrale, correspond à la découverte fortuite de lésions d'allure inflammatoire du SNC sans traduction clinique. Ces 2 dernières situations posent la question de la précocité d'instauration d'un traitement de fond lorsque le diagnostic de SEP n'est pas initialement posé.

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers une forme progressive chez la plupart des patients. La proportion de patients présentant une forme récurrente-rémittente évoluant vers une forme progressive est estimée à environ 50% à 10 ans, 70% à 20 ans et 90-95% au cours de leur existence. Ces chiffres sont à pondérer en fonction de l'âge au diagnostic qui est un facteur de mauvais pronostic concernant l'évolution vers une forme secondairement progressive de SEP.

D. PLACE DE L'IMAGERIE DU SNC

1. PLACE DE L'IRM CONVENTIONNELLE

La place prépondérante de l'IRM cérébrale et médullaire dans le diagnostic de SEP est reconnue depuis longtemps de par sa capacité à mettre en évidence la dissémination spatiale et temporelle des lésions inflammatoires mais également d'orienter vers certains diagnostics différentiels. Les critères de McDonald révisés en 2010 permettent d'ailleurs de poser régulièrement le diagnostic de SEP dès la réalisation de la 1^{ère} IRM cérébrale sous réserve de l'exclusion de tout autre diagnostic par la réalisation notamment d'une étude du liquide céphalo-rachidien. Sur le plan radiologique, la dissémination spatiale est prouvée par la

présence d'au moins une lésion asymptomatique en hypersignal T2 dans au moins deux des quatre territoires du SNC considérés comme caractéristiques de SEP, à savoir de localisation juxta-corticale, périventriculaire, sous-tentorielle et médullaire. La dissémination spatiale, quant à elle, est démontrée par l'apparition d'au moins une nouvelle lésion en T2 et/ou une lésion prenant le gadolinium sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM initiale ou par la présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment.

L'IRM du SNC et notamment cérébrale présente également un intérêt majeur dans le suivi des patients présentant une sclérose en plaques, et notamment de forme récurrente-rémittente. En effet, l'apparition de nouvelles lésions ou la majoration de lésions connues en hypersignal T2 ainsi que la mise en évidence de prises de contraste de certaines lésions prouvent une activité inflammatoire de la maladie. Cette progression radiologique peut en effet conditionner la prise en charge thérapeutique, et ce parfois en l'absence de toute symptomatologie clinique. Ainsi, la présence d'une activité inflammatoire asymptomatique sur l'IRM cérébrale et/ou médullaire est un facteur pronostic d'évolution clinique à court terme mais semble également avoir un impact sur les troubles cognitifs [22]. La progression radiologique en cours de traitement est également un facteur pronostic de mauvaise réponse au traitement et de progression du handicap, dans les formes RR définies comme dans les CIS [23 ; 24]. Enfin, les modifications IRM peuvent également être un argument en faveur des formes progressives de SEP, en montrant la prédominance du processus neurodégénératif, et l'absence d'activité inflammatoire majeure, bien que celle-ci puisse parfois persister.

2. PLACE DE L'IRM MULTIMODALE

En marge de ces techniques d'IRM « conventionnelles » ou « morphologiques » se sont récemment développées de nouvelles techniques d'IRM dites « non conventionnelles » ou « fonctionnelles », permettant d'envisager une approche différente du suivi des patients avec

la détection précoce de lésions non visibles en IRM conventionnelle, et ainsi de mieux comprendre les processus physiopathologiques survenant dans la phase précoce de la maladie. L'IRM de diffusion permet d'objectiver des perturbations structurales [25], le transfert d'aimantation explore l'organisation architecturale moléculaire, notamment au sein du tissu cérébral d'apparence normale [26], la spectrographie met en évidence des modifications biochimiques et l'IRM fonctionnelle la réorganisation fonctionnelle corticale. L'imagerie en tenseur de diffusion permet quant à elle l'analyse de l'intégrité des faisceaux de fibres blanches ou tractographie [27].

E. SEP ET ATROPHIE DU SNC

1. IRM ET ATROPHIE DU SNC

a) IRM et atrophie cérébrale

L'atrophie cérébrale dans la SEP est très répandue notamment dans les formes progressives de la maladie [28 ; 29] mais sa présence dans les premières années de la maladie a été plus tardivement mise en évidence [30 ; 31]. De nombreuses études ont donc exploré la corrélation de cette atrophie avec l'évolution du handicap [32 ; 33], les troubles cognitifs [34 ; 35] ou encore la fatigue. D'un point de vue technique, après les mesures manuelles ou semi-automatisées du volume cérébral global, le développement plus récent de logiciels automatisés a permis de réaliser ces analyses de façon plus précise et notamment de mesurer de façon indépendante les volumes de certaines structures cérébrales afin de mettre en évidence certaines corrélations anatomo-cliniques [36 ; 37]. L'utilisation de ces logiciels permet de garantir un niveau de précision et par-dessus tout une reproductibilité importantes [38].

La diminution annualisée du volume cérébral dans les formes récurrente-rémittentes de SEP est estimée entre 0.6 et 1.35% selon différentes études réalisées depuis 1999 [39].

L'importance de l'atrophie cérébrale globale a montré une corrélation avec la progression du handicap mais la mesure de l'atrophie de certaines structures cérébrales, comme les noyaux gris centraux ou le corps calleux [40] est également corrélée à certains symptômes de la maladie comme les troubles cognitifs ou la fatigue.

Les lésions observées au cours de la SEP sont préférentiellement retrouvées au niveau de la substance blanche sous-corticale notamment périventriculaire ou juxta-corticale ; lésions faisant actuellement partie des critères diagnostiques de McDonald modifiés en 2010. Cependant, il a été mis en évidence une atteinte de la substance grise, non seulement au niveau du cortex cérébral mais également des noyaux gris centraux [41-47], qui pourrait être relativement fréquente, et ce même à la phase précoce de la maladie [48]. Bien que la question d'une prépondérance de l'atrophie de la substance grise corticale ou sous-corticale dans le processus pathologique soit encore débattue, il est manifeste que l'atrophie globale de la substance grise joue un rôle majeur dans la détérioration cognitive et l'aggravation du handicap [49-55].

b) IRM et atrophie médullaire

L'atteinte médullaire est fréquemment mise en évidence au diagnostic ou au cours de l'évolution de la SEP et semble mieux corrélée à l'évolution clinique des patients et à l'évolution du handicap que l'atteinte cérébrale [56-60]. En effet, la symptomatologie en lien avec les lésions médullaires est souvent plus bruyante et, en raison de mécanismes adaptatifs de plasticité moins efficaces qu'au niveau cérébral, entraîne régulièrement une chronicisation de ces symptômes [61]. Malgré cela, bien que la présence d'une diminution progressive du volume du cordon médullaire soit régulièrement remarquée sur les IRM de suivi, la mesure quantitative de l'atrophie médullaire, notamment de façon prospective, a été beaucoup moins étudiée que celle de l'atrophie cérébrale. Pourtant, la présence d'une diminution du volume du cordon médullaire a également été mise en évidence aux stades précoces de la maladie [62-

63]. Les difficultés techniques liées à la réalisation des imageries médullaires en est la principale cause. En effet, le temps d'acquisition relativement long favorise la survenue d'artéfacts de mouvements, la présence du liquide céphalo-rachidien peut être la cause d'artéfacts de flux et la présence de nombreuses structures de signal différent favorise la survenue d'artéfacts de troncature en lien avec les zones de transition abruptes de signal, notamment au niveau cervical, siège privilégié des lésions inflammatoires de SEP. Ces difficultés peuvent être limitées grâce aux séquences d'acquisition rapide, aux bandes de présaturation et à la synchronisation cardiaque, permettant, avec l'évolution des techniques d'acquisition, de bénéficier d'un meilleur rapport signal/bruit.

D'un point de vue technique, plusieurs techniques ont été étudiées afin de quantifier l'atrophie médullaire au cours de l'évolution de la SEP. Il n'y a actuellement pas de logiciel complètement automatisé permettant d'avoir une estimation précise du volume du cordon médullaire, en raison des difficultés rencontrées par les algorithmes de diffusion pour définir les limites du cordon médullaire [64]. Après l'utilisation de mesures entièrement manuelles de la surface du cordon médullaire, limitées par un coefficient de variation relativement important, plusieurs méthodes ont été proposées afin d'estimer la surface et le volume moyens du cordon médullaire cervical [65-69]. L'estimation de la surface moyenne du cordon médullaire cervical (ou MUCCA = Mean Upper Cervical Cord Area) peut être obtenue en réalisant la moyenne arithmétique de la surface de plusieurs coupes axiales du cordon médullaire cervical. L'estimation du volume d'une portion ou de la totalité du cordon médullaire cervical a également été plus récemment étudiée et semble plus facilement reproductible [70]. La réalisation de séquences 3D phase sensitive inversion recovery (PSIR) semble également favoriser la reproductibilité de ces mesures [71].

Concernant la relation entre atrophie médullaire et évolution du handicap physique, elle semble plus forte que celle avec l'atrophie cérébrale [57 ; 72 ; 73]. Les études analysant

L'évolution du volume du cordon médullaire au début de la maladie sont peu nombreuses mais semblent en faveur, comme au niveau cérébral, d'une survenue précoce de l'atrophie, parfois même au stade pré-diagnostique, dans le cadre des CIS [74]. Cependant, nous connaissons peu à ce jour la relation entre l'atrophie cérébrale et l'atrophie médullaire [75], celle entre atrophie médullaire et paramètres cliniques et radiologiques, ainsi que l'impact des traitements médicamenteux de fond sur la survenue d'une atrophie médullaire [76].

2. TRAITEMENT DE FOND ET ATROPHIE DU SNC

Si l'atrophie du SNC est corrélée à l'évolution du handicap physique, mais aussi des troubles cognitifs et de la fatigue, il apparaît alors justifié de considérer sa prévention comme un objectif des stratégies thérapeutiques, notamment médicamenteuses, qualifiées de traitements modificateurs de la maladie. Ainsi, la plupart des traitements de fond actuellement utilisés dans le traitement de la SEP, mais également ceux en cours d'évaluation, ont bénéficié d'essais thérapeutiques prenant en compte la mesure du volume cérébral dans les critères d'efficacité thérapeutique [77-79].

Ainsi, les traitements de 1^{ère} ligne les plus anciens, à savoir l'interféron bêta (IFN- β) et l'acétate de glatiramère (GA), sont les plus étudiés mais ont parfois montré des résultats contradictoires. L'IFN- β a inconstamment montré une réduction de la diminution du volume cérébral dans le cadre du traitement des SEP RR, comparativement à des sujets témoins. Il semblerait que l'atrophie cérébrale soit plus importante la première année suivant l'instauration du traitement dans le groupe IFN- β puis montrerait une diminution de l'atrophie cérébrale comparativement au groupe témoins à partir de la 2^{ème} année. L'hypothèse que la présence de l'inflammation puisse être un facteur confondant a été avancée. En revanche, l'étude PRISMS, évaluant l'efficacité de deux doses d'IFN- β par voie sous-cutanée versus placebo dans le traitement des SEP RR, qui a mesuré l'évolution du volume cérébral sur un suivi d'une durée totale de 8 années n'a pas montré de différence significative entre les 2

groupes [80]. Concernant le GA, plusieurs études ont montré une diminution significative de l'atrophie cérébrale entre les groupes traité et témoin à 18 et 24 mois. Cette différence disparaissait cependant lors du suivi à plus long terme à 5 ans. Enfin, trois grandes études ont comparé l'IFN- β et le GA, montrant des performances similaires pour les deux traitements sur l'évolution clinique et radiologique. La mesure de l'atrophie cérébrale a été réalisée et il est à noter une réduction significative de l'atrophie cérébrale pour les patients traités par GA comparativement à l'IFN- β dans l'étude REGARD [81], non retrouvée sur les deux autres études [82 ; 83].

Concernant les traitements de fond par voie orale récemment mis sur le marché, les essais thérapeutiques de phase III ont évalué l'évolution du volume cérébral sur une période de deux années. Le diméthyl-fumarate administré deux fois par jour a montré une réduction significative de l'atrophie cérébrale comparativement au groupe placebo, significativité qui disparaît étonnamment avec une administration trois fois par jour dans l'étude DEFINE [84 ; 85]. Le tériflunomide administré aux doses de 7 mg et 14 mg n'a pas réussi à démontrer de différence significative concernant l'évolution de l'atrophie cérébrale comparativement au groupe placebo. Cependant, une réduction significative de l'atrophie de la substance blanche a été démontrée pour les deux doses de traitement [86].

Concernant les traitements de 2^{ème} ligne, le natalizumab et le fingolimod ont tous les deux démontré une réduction de l'atrophie cérébrale lors des essais cliniques de phase III avec une dynamique cependant différente. Le natalizumab n'a en effet réussi à montrer une réduction significative de l'atrophie cérébrale qu'à partir de la 2^{ème} année de traitement, les patients présentant même une atrophie plus marquée la 1^{ère} année suivant l'instauration du traitement dans le groupe natalizumab [87-89]. Les auteurs ont interprété ces données comme un effet de « pseudoatrophie » survenant la 1^{ère} année suivi d'un effet neuroprotecteur plus tardif. Le fingolimod, quant à lui, a également montré une réduction significative de l'atrophie cérébrale

entre 30 et 45% à partir de 6 mois suivant l'instauration du traitement, préférentiellement chez les patients sans prise de contraste sur l'IRM initiale. L'atrophie cérébrale était également moins importante pendant la 1^{ère} année de traitement comparativement au groupe traité par IFN- β [90], ce qui a été confirmé par l'étude TRANSFORMS, chez les patients changeant leur traitement par IFN- β pour du fingolimod [91].

Enfin, l'essai clinique de phase II de l'alemtuzumab a montré une réduction statistiquement significative de l'atrophie cérébrale comparativement à l'IFN- β durant les 3 années de suivi [92].

F. CRITERES D'EVOLUTIVITE

La SEP étant une pathologie chronique et évolutive, le suivi clinique et radiologique fait partie intégrante de la prise en charge globale. L'objectif des thérapeutiques actuelles est d'obtenir une stabilité parfaite de la maladie, actuellement représentée par les critères NEDA (No Evidence of Disease Activity) [93-96].

Sur le plan clinique, la stabilité de la SEP est d'abord représentée par l'absence de poussées confirmées. Une poussée de SEP est actuellement définie par la présence de nouveaux signes neurologiques, d'une durée supérieure à 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'infection, se manifestant au moins un mois après une précédente poussée. L'évolution de la maladie est également suivie par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale), la plus communément utilisée pour évaluer l'incapacité dans la SEP malgré les nombreuses critiques dont elle a fait l'objet. En effet, le principal point faible de cette échelle clinique est l'absence d'évaluation précise de la dimension cognitive des symptômes de la SEP. De plus, sa reproductibilité inter même parfois intra-observateur semble relativement faible [97].

Sur le plan radiologique, la surveillance de l'évolution de la SEP se fait par le biais de la réalisation d'IRM encéphaliques régulières, dont le rythme est variable en fonction de la

symptomatologie clinique et du traitement de fond en cours. La stabilité radiologique se juge sur l'absence d'apparition de nouvelles lésions en hypersignal T2 ou de majoration d'une lésion connue. La présence de prises de contraste n'entre pas en compte dans les critères d'évolutivité mais est en faveur d'une phase « active » de la SEP.

Cet objectif de NEDA est cependant encore controversé car certains auteurs lui reprochent d'être trop contraignant pour être réalisé en pratique courante mais également de ne pas avoir retenu de critère marqueur de la neurodégénérescence et donc corrélé au handicap [98]. De plus, le terme d'« absence » d'activité de la maladie impliquerait une fausse impression de sécurité pour les patients qui pourraient considérer leur pathologie comme guérie.

Récemment, il a été proposé d'ajouter un nouveau critère radiologique pour attester de l'absence d'activité de la maladie. L'importance de l'atteinte neurodégénérative, notamment au stade précoce de la SEP, ainsi que son impact sur la progression du handicap, font de la progression de l'atrophie du SNC, notamment au niveau cérébral, un objectif thérapeutique primordial. Par conséquent, il a été proposé de considérer une perte du volume cérébral annuelle supérieure à 0.4% comme un critère d'évolutivité de la SEP [99 ; 100]. Cela implique pour cela une banalisation de la mesure du volume cérébral lors des IRM de suivi, chose encore peu réalisée actuellement en pratique courante [101].

G. PRESENTATION DE LA COHORTE ICOFA

1. DEFINITION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude interventionnelle prospective, ouverte portant sur une population de patients suivis en milieu neurologique pour une sclérose en plaques récurrente. Cette étude est multicentrique puisqu'elle s'est déroulée au sein des centres de Nancy et de Metz. Cinq évaluations ont été réalisées par le médecin en 3 ans. Cette périodicité est conforme aux

habitudes de prise en charge de la sclérose en plaques récurrente. L'étude a duré 36 mois par patient. La durée de recrutement a été fixée à 1 an.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les modifications morphologiques en IRM (cérébrales et médullaires) en corrélation avec les troubles cognitifs et la fatigabilité dans une cohorte de patients récemment diagnostiqués et nécessitant la mise en place d'un traitement de fond.

L'objectif secondaire était l'étude de la corrélation entre les paramètres radiologiques, les données évolutives cliniques habituelles, les troubles cognitifs et la fatigue.

3. CRITERES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Peuvent être inclus dans l'essai des patients des deux sexes,
- Agés de 18 ans ou plus,
- Présentant une forme récurrente/rémittente de sclérose en plaques définie selon les critères de McDonald et al (2005),
- La dernière poussée est achevée ou en cours d'achèvement,
- Pour lequel le médecin observateur envisage la mise en route d'un traitement par interféron dans un délai de trois à quatre semaines
- Patient pour lequel le consentement éclairé et écrit est recueilli,
- Patient affilié à un régime de Sécurité Sociale,

4. CRITERES D'EXCLUSION

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Forme secondairement progressive de sclérose en plaques avec ou sans poussée,
- Patient en poussée aiguë,

- Patient traité précédemment par interféron,
- Patient ayant reçu un traitement corticoïde au cours des 15 derniers jours
- Patient présentant un épisode dépressif majeur isolé ou traité par antidépresseurs et/ou des idées suicidaires,
- Patient présentant une contre-indication au traitement par interféron selon les recommandations du RCP,
- Patient présentant une contre-indication à la réalisation d'une IRM (porteur d'un pace-maker ou d'un matériel métallique, claustrophobie),
- Patient présentant une contre-indication à l'injection de produit de contraste : grossesse, allaitement, antécédent de réaction allergique à l'injection du produit de contraste,
- Patient participant à un essai thérapeutique.
- Toute raison qui pourrait gêner la conduite de l'étude

5. DEROULEMENT DE L'ETUDE

Au cours de l'étude, les patients ont bénéficié d'un suivi neurologique et biologique habituel, c'est-à-dire sans visite supplémentaire par rapport à la prise en charge classique d'un patient sous Interféron, comprenant :

- Des consultations neurologiques (M0, M6, M12, M24 et M36)
- Des IRM (M0, M12, M24 et M36). Un délai de +/- un mois pour l'IRM par rapport à la consultation neurologique a été toléré.

La durée du projet avait été fixée à 4 ans (1 an d'inclusion et 3 ans de suivi). Le nombre de sujets nécessaires avait été évalué à 40 pour permettre d'avoir au moins 30 patients suivis sur une durée minimale de trois ans.

Les patients ont été informés du but de l'étude, des bénéfices et des contraintes inhérents à l'étude et ont signé un consentement éclairé.

L'exploration IRM a été pratiquée sur l'IRM 3T de Nancy Brabois. Cet examen était décomposé en deux parties séparées par un intervalle de temps compris entre 30 et 60 minutes. Le premier examen effectué était l'IRM cérébrale qui comprenait comme habituellement une injection de produit de contraste du type gadolinium. Etant donné la durée de l'examen cérébral, environ 45 minutes, l'examen médullaire (qui nécessitait une installation différente) était effectué après un délai d'au minimum 30 minutes et d'au maximum 60 minutes afin d'éviter une seconde injection. Pour ce dernier, une synchronisation cardiaque a été utilisée. Le délai mis en place entre les deux examens permettait alors aux patients de mieux les supporter tout en ayant qu'une seule injection de produit de contraste. L'exploration IRM se composait donc de deux examens (un cérébral et un médullaire) qui ont été effectués le même jour.

Les tests cognitifs ont été réalisés par les neuropsychologues du LORSEP, réseau lorrain pour la prise en charge de la SEP. Les tests de fatigue (auto questionnaires) ont été donnés lors de la consultation.

Le médecin investigateur a rempli un cahier d'observation standardisé incluant les données cliniques et permettant de reporter les événements indésirables graves et non-graves. Les cahiers d'observation seront gardés et saisis par l'investigateur et archivés durant 15 ans.

Les patients participant à l'étude, ont été traités par interféron Bêta-1a, par voie sous cutanée, à raison de 3 injections par semaine pendant 36 mois. L'injection était pratiquée par le patient lui-même après avoir reçu une éducation aux auto-injections par l'infirmière du LORSEP. Un suivi téléphonique auprès du patient a été réalisé par l'infirmière afin de s'assurer du bon déroulement des auto-injections.

Les patients se procuraient leurs traitements dans la pharmacie de leur choix grâce aux ordonnances libellées à chaque visite chez le neurologue.

Toute prescription ou modification de traitement était mentionnée sur le dossier standardisé en précisant le nom du produit, la posologie, la durée, les dates de traitement et l'indication de la prescription.

L'évaluation du handicap était réalisée à l'aide de l'échelle EDSS, cotée de 0 à 10, lors de chaque évaluation clinique.

II. INTRODUCTION

Multiple sclerosis is considered as a chronic inflammatory autoimmune disease leading to a deterioration of motor, sensitive and vegetative systems. Physiopathology involves complex and heterogeneous mechanisms classically divided into two major pathologic processes : inflammation and neurodegeneration. This last was considered during a long time as a consequence of chronic inflammation, but recent studies suggest that it could be an independent process, especially during late stages of the disease. However, the natural history of neurodegeneration, characterized by axonal loss, is still poorly understood, and seems to begin rather in the early stages of the disease, even in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

From a radiological point of view, as the inflammatory component is represented by new T2-weighted and contrast-enhancing lesions, the axonal loss is represented by brain and spinal cord atrophy. From a clinical point of view, central nervous system (CNS) atrophy has shown a strong correlation with permanent disability, specifically the spinal cord atrophy.

Concerning brain atrophy (BA), the rate of annual brain parenchymal loss in RRMS is estimated between 0.6% and 1.35% according to different studies since 1999. Many studies have shown that progression of BA is strongly correlated not only with permanent disability but also with cognitive impairment or fatigue and decreased quality of life. Fully-automated measurement methods have been developed and proved their accuracy and above all their reproductibility. Moreover, these methods permit to independently measure the volume of various regions in relation with MS clinical symptoms in order to bring to light anatomical- clinical correlation.

Spinal cord atrophy (SCA) has been less studied but has recently been the focus of growing interest, particularly following the discover of SCA in clinically isolated syndromes (CIS) and

early stages RRMS. Authors initially faced technical difficulties as spinal cord imaging is very sensitive to artifacts and requires a sufficient spatial resolution that can be reached with newer imaging modalities.

SCA has shown a better correlation with progression of disability than BA, which can be explained by the importance of functional damage caused by spinal cord lesions. Nevertheless, unlike SCA, MS spinal cord lesion load failed to show a strong correlation with progression of permanent disability.

Since the introduction of disease modifying agents, treatment effectiveness has been evaluated with clinical and radiological criterias. Whereas clinical proof of progression is represented by the presence of relapses, radiological criterias are represented by the presence of gadolinium-enhancing lesions or any new or newly-enlarging T2 hyperintense lesions. However, recent studies recommend the use of « No Evidence Of Disease » (NEDA-4) criterias, including a fourth criteria represented by an annual percentage of brain volume loss $< 0.4\%$.

The aim of this study is to evaluate the correlation between radiological parameters, particularly brain and spinal cord volumes and clinical parameters in a cohort of recently-diagnosed RRMS patients treated with interferon β -1a.

III. MATERIAL AND METHODS

A. STUDY DESIGN AND PATIENTS

This was an interventional, prospective, bicentric, open study covering a population of clinically definite RRMS followed by the neurological departments of Nancy and Metz hospitals.

Inclusion criterias were : (1) patients of both sexes (2) a diagnosis of MS according to the McDonald et al (2005) criterias ; (3) age \geq 18 years ; (4) last relapse finished or under way ; (5) with indication of starting treatment with Interferon within 3 to 4 weeks in accordance with the recommandations for clinical practice (RCP) ; (6) written informed consent obtained ; (7) patients with social welfare.

Exclusion criterias were : (1) secondary progressive MS with or without relapse ; (2) Relapse in progress ; (3) previously interferon-treated patients ; (4) use of corticosteroïds within 15 days prior to the visit ; (5) patients presenting with major depressive episode or treated with antidepressants and/or suicidal ideation ; (6) contraindication to treatment with interferon in accordance with the RCP ; (7) contraindication to perform MRI (pace-maker or metallic device, claustrophobia) ; (8) participation in ongoing trials ; (9) any reason keeping from the continuation of the trial.

Recruitment and follow-up duration were respectively set for a 1 and 3 years period. Clinical evaluation were performed at baseline (V1) and at months 12, 24 and 36 (V4). Disability was scored using the expanded disability status scale (EDSS). Fatigue was scored using the EMIF-SEP scale, french validated version of the fatigue impact scale (FIS). Neuropsychological tests were performed at baseline and at month 36, including paced auditory serial addition test-3 (PASAT-3). Other clinical parameters collected at baseline were the period between first symptoms of MS and inclusion, the period between the diagnostic of MS and inclusion, the number of relapses between the first symptoms of MS and inclusion, the number of relapses the year before inclusion and, of course, age and sex.

Patients were treated with interferon β -1a, administered subcutaneously at the rate of three injections a week during 36 months.

B. MRI PROTOCOL

All imaging was performed on a 3 Tesla machine (General Electric Milwaukee, Wisc, USA) at a unique centre (CHU Nancy, Hopital Brabois). The following sequences were acquired at 0, 12, 24 and 36 months :

For the brain : a T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence, 4-mm slice thickness in the axial plane ; a T2-weighted 4-mm slice thickness sequence in the sagittal plane ; a 3D T1-weighted sequence in the axial plane, pre- and post-contrast administration ; a T2-weighted fast spin echo 4-mm slice thickness sequence in the axial plane ; a diffusion tensor imaging with 30 directions in the axial plane and a monovoxel spectroscopy in the frontal white matter with short and long echo times (35 and 144 ms).

For the cervical spinal cord : a T2-weighted sequence in the sagittal plane ; a T1-weighted sequence in the sagittal plane ; a 3D T2-weighted sequence in the sagittal plane ; a diffusion tensor imaging with 30 directions in the axial plane centred on the C1-C3 level and a monovoxel spectroscopy with short echo time (35 ms) centred on the C1-C3 level. All these sequences were performed using cardiac-gating

C. MR IMAGING ANALYSIS

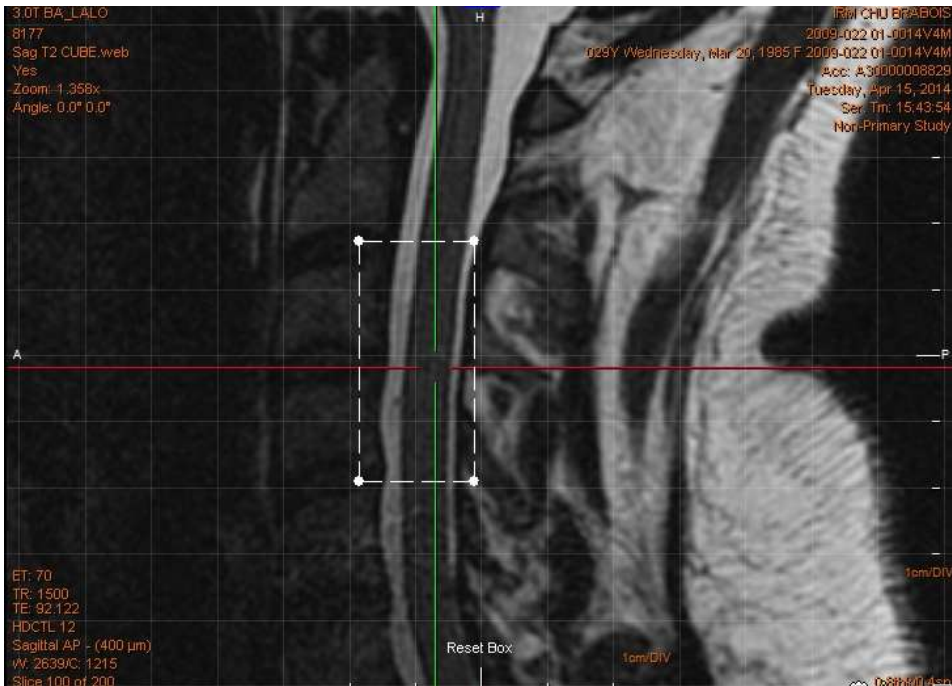
1. BRAIN IMAGING ANALYSIS

Assessment of brain volume was performed using FreeSurfer, a fully-automated segmentation tool. This software allows to segment a large number of anatomical structures and to generate their respective volumes. 3D T1-weighted sequence in the axial plane was used in order to generate white matter (WMV), gray matter (GMV) and brain parenchymal fraction (BPF) volumes at baseline and at month 36. The operator was blinded to subject identity and each

segmentation took approximately 6 hours to perform. Output images were then manually checked to verify compliance.

2. SPINAL CORD IMAGING ANALYSIS

Assesment of cervical spinal cord was performed using a semi-automatic software developped by the computer scientists of the clinical investigation center and technological innovation (CIC-IT) of Nancy. Two parameters were collected : the spinal cord volume C3-C4 (SCV) and the mean upper cervical cord area (MUCCA). 3D T2-weighted sequence in the sagittal plane was used in order to generate SPV and MUCCA. Operator had to select the volume box of cervical spinal cord by placing the upper boundary at the bottom edge of C2 vertebral body and the lower boundary at the bottom edge of C4 vertebral body. After defining the center of the spinal cord, the operator had to manually delineate the spinal cord in the axial plane. Thanks to the diffusion algorithm, the manual demarcation had to be performed every 3 or 4 slices. After a final check of the conformity of the spinal cord volume, the operator selectedaxial slices at 3 specific levels in order to estimate the MUCCA.



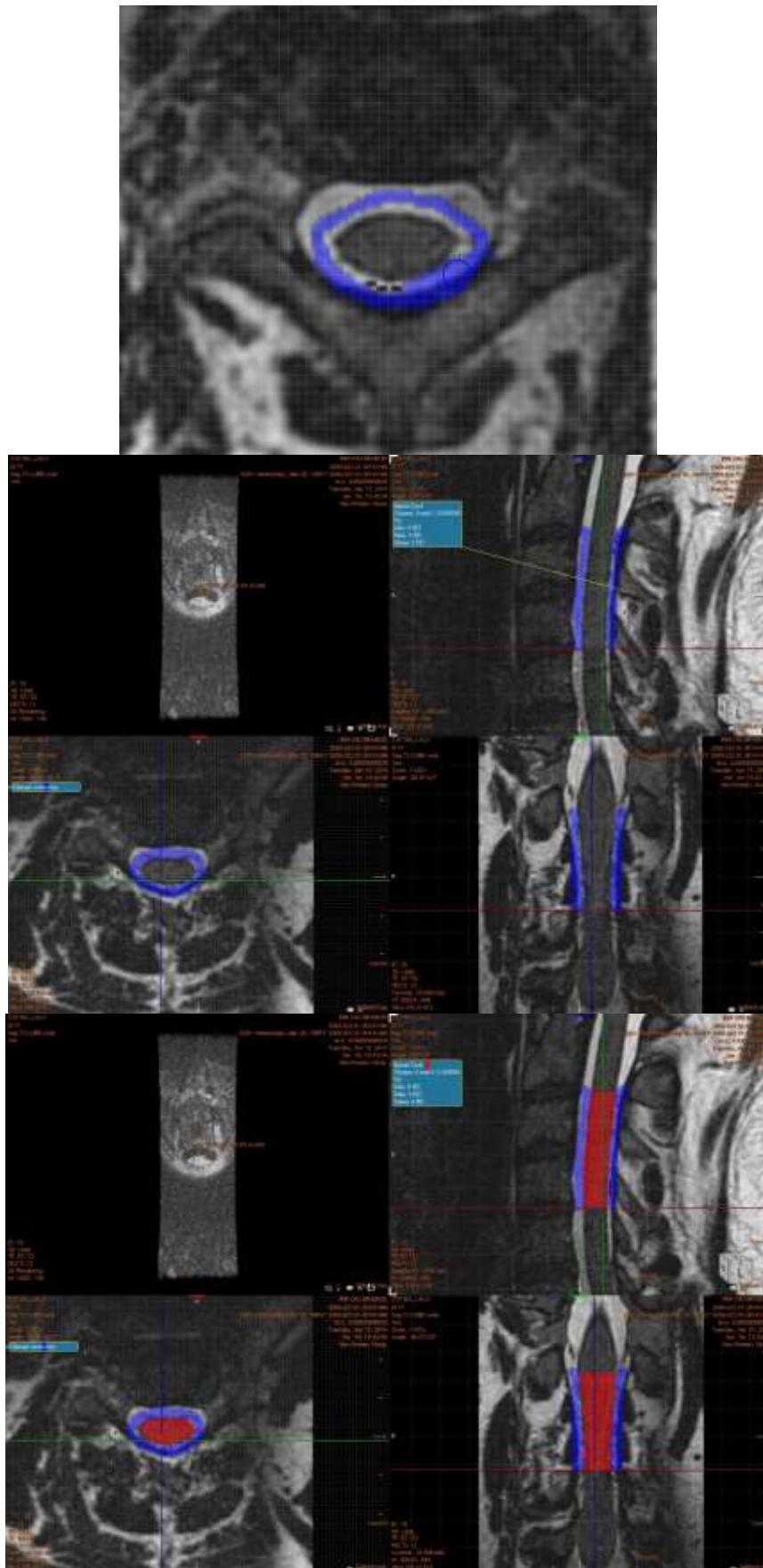


Figure 1-4 : Four successive steps of cervical spinal cord segmentation

D. STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using R software version 3.1.1. Comparison of groups at V1 and V4 were realized with Mann-Whitney rank sum test. Study of the null hypothesis between variables at V1 and V4 was realized using the Wilcoxon signed-rank test. p values < 0.05 were considered as statistically significant. Intraclass correlation coefficients (ICC) were calculated to assess inter-rater reliability of the semi-automated SCV and MUCCA measurements, using Bland Altman test.

IV. RESULTS

A. REPRODUCIBILITY

Inter-rater reliability for the SCV and MUCCA semi-automated measurements showed respective ICCs of 0.656 and 0.274.

B. BASELINE PATIENTS CHARACTERISTICS

Forty-one patients (35 women and 6 men) were included in this study between october 2010 and october 2011. Mean age was 34 years old (SD = 10.8 ; range : [19-57]) and sex ratio F/M was 5.8. Mean time since the diagnosis was 2.2 months (SD = 4 ; range : [0-19]) and mean time since the first symptoms was 24.9 months (SD = 31.7 ; range : [2-149]). Mean number of relapses during the year before inclusion was 1.1 (SD = 0.7 ; range : [0-3]) and mean total number of relapses was 2.7 (SD = 1.7 ; range : [1-4]). Mean EDSS at baseline was 1.6 (SD = 0.8 ; range : [0-3.5]). Mean PASAT at baseline was 41.0 (SD = 12.7 ; range : [10-58]) and mean EMIF was 70.7 (SD = 40.5 ; range : [0-156]). Twenty-nine patients benefited from

MRIs at baseline and V4 and 24 patients benefited from clinical assessment at baseline and V4.

C. EVOLUTION OF BRAIN VOLUME

Differences between V1 and V4 are summarized in table 1.

BPF, WMV and GMV were significantly different between V4 and baseline (with p values equal to 0.009 for WMV and < 0.001 for GMV and BPF). Mean volume loss was 3% (SD = 0.02 ; range : [-7% ; -0.7%]) for BPF, 2% (SD = 0.03 ; range : [-9% ; 6%]) for WMV and 4% (SD = 0.04 ; range : [-8% ; 0.3%]) for GMV.

D. EVOLUTION OF SPINAL CORD VOLUME

MUCCA and SCV were significantly different between V4 and baseline with p values respectively of 0.038 and < 0.001 . Mean volume loss was 9% (SD = 0.06 ; range : [-20% ; 1%]) for SCV, and 3% (SD = 0.1 ; range : [-30% ; 20%]) for MUCCA.

Table 1 : Differences and relative differences of clinical and radiological parameters at V1 and V4

	N	%/average	SD	min	Q1	med	Q3	max
EDSS	24	0.2	0.8	-1.0	0.0	0.0	0.5	2.0
EMIF	18	-9.2	31.7	-81.0	-27.8	-3.5	8.5	61.0
PASAT	16	2.1	8.5	-18.0	-3.0	1.5	7.5	15.0
SCV	29	-298.6	223.9	-881.0	-367.0	-285.0	-139.0	38.0
MUCCA	29	-5.6	16.9	-61.0	-13.0	-9.0	2.0	40.0
BPF	29	-36674.2	18552.1	-70118.0	-47800.0	-36752.0	-24996.0	-6903.0
WMV	29	-6806.8	12984.2	-40351.0	-14350.0	-6349.0	296.0	22935.0
GMV	29	-28860.9	15695.1	-57618.0	-40578.0	-29342.0	-15277.0	1986.0
RD EMIF	18	-0.09	0.7	-1.0	-0.4	-0.1	0.06	2.3
RD PASAT	16	0.06	0.2	-0.3	-0.06	0.03	0.1	0.5
RD SCV	29	-0.09	0.06	-0.2	-0.1	-0.09	-0.05	0.01
RD MUCCA	29	-0.03	0.1	-0.3	-0.08	-0.05	0.01	0.2
RD BPF	29	-0.03	0.02	-0.07	-0.04	-0.04	-0.02	-0.007
RD WMV	29	-0.02	0.03	-0.09	-0.03	-0.02	9,00E-04	0.06
RD GMV	29	-0.04	0.02	-0.08	-0.06	-0.04	-0.03	0.003

E. CLINICAL AND RADIOLOGICAL PROGRESSION

Thirteen out of the 24 patients (54.2%) who benefited from clinical assessment at baseline and V4 were considered as clinically stable. Eleven out of the 29 patients (37.9%) who benefited from MRIs at baseline and V4 were considered as radiologically stable. Five out of the 24 patients (20.8%) who benefited from both clinical and radiological assessments at baseline and V4 were considered as radiologically and clinically stable and none of them had statistically stable BPF and SCV. Mean EDSS at V4 was 1.8 (SD = 0.9 ; range : [0 ; 4.5]) corresponding to a progression of 0.2 (SD = 0.8 ; range : [-1 ; 2]) between V4 and baseline. Whereas parameters were comparable at baseline and V4 between clinically stable and non stable patients, there were statistically significant differences between radiologically stable and non stable patients for EDSS ($p = 0.02$) and PASAT ($p = 0.007$), without taking account of CNS volumetry. There was a trend to decrease comparing EMIF between V1 and V4 for radiologically stable and non stable patients, decreasing respectively by 24.3 and 1.7 but there was no statistically significant difference ($p = 0.2$). Concerning differences between both clinically and radiologically stable patients and others, there was only a statistically significant difference for EDSS ($p = 0.02$).

F. RELATION BETWEEN ATROPHY AND EDSS

No correlation was found between evolution of brain volumes (BPF, WMV, GMV) and EDSS or evolution of spinal cord volumes (SCV, MUCCA) and EDSS.

V. DISCUSSION

A. EVOLUTION OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL PARAMETERS

This study has failed to provide confirmatory evidence of a correlation between CNS atrophy and physical disability.

Mean BA was 3% over 3 years, or an annualized atrophy ratio of 1%, which is consistent with the literature databases [102-106]. It is interesting to observe that BA seems to predominate in the gray matter as GMV loss was 4% over 3 years whereas WMV loss is only 2% over the same period. Our study recruited, as hoped for, a population of recently diagnosed MS patients as mean time since diagnosis was 2.2 months. This confirms not only the early onset of BA in MS but also the predominant damage of gray matter in the first several years of the disease. Moreover, these results are in favour of the independent occurrence of gray matter atrophy which seems, as previously described, not to be secondary to tissue damage within white matter lesions.

The cervical spinal cord atrophy is estimated at 3% and 9% depending on the use of MUCCA or SCV, or an annualized atrophy ratio of 1 and 3%. The latter seems overestimated in comparison with data of the literature [107-110]. This difference is partly explained by the poor reproducibility of our spinal cord imaging techniques, in particular MUCCA. It is also known that the presence of focal lesions increases the coefficient of variation of SCA, whether it underestimates atrophy in case of acute swelling lesions, or overestimates it in case of chronic shrinking lesions.

Recent study of Biberacher et al. confirmed the early beginning of SCA in MS as it has been highlighted in CIS compared to healthy controls [111]. However, it is also well known that both BA and SCA are more and more important with disease progression and, as a consequence, more difficult to bring into light precociously. Furthermore, the low EDSS score at baseline and EDSS progression underline the relatively low disease severity in our population.

About one fifth of the patients were considered as clinically and radiologically stable, that is to say no confirmed relapses, no confirmed EDSS progression and no MRI activity, represented by new or enlarging T2 lesions. However, if we take into account the BA rate criteria recommended by NEDA-4, characterized by the absence of annual brain volume loss $> 0.4\%$, none of our patients can be considered as stable. This confirms the important stringency of these criterias that has recently become the subject of some controversy. Indeed, on one side, the application of NEDA-4 criterias as a treatment target may result in an overuse of « risky high-efficacy » therapies represented by immunosuppressive drugs, potential source of serious adverse reactions. On the other side, MS treatment goals are constantly evolving and this fourth criteria seems particularly pertinent now that we have therapies that have been shown to reduce the CNS atrophy and, as a consequence, progression of physical disability. As a proof of NEDA criterias usefulness, Rotstein et al. have shown that although a small percentage of patients can fulfil the NEDA criterias, it has a positive predictive value of almost 80% for the absence of progression of clinical disability at 7 years [112]. This last number could even be improved with the addition of the atrophy criteria.

Concerning cognitive impairment, our study showed divergent results. As a matter of fact, PASAT results were statistically better in radiologically unstable patients in comparison with

radiologically stable patients ($p = 0.007$). This result should be taken with precaution as only 16 patients benefited from PASAT at V4.

Concerning fatigue, our study did not show any statistically significant result. Nevertheless, there was a trend to decrease concerning EMIF for radiologically stable patients in comparison with radiologically unstable patients, decreasing respectively by 24.3 and 1.7 ($p = 0.2$). Multiple studies have shown by the past a correlation between fatigue and MRI abnormalities, particularly involving caudate nucleus, thalamus, corpus callosum, hypothalamus and brainstem regions [113-119].

B. STUDY LIMITS

The absence of statistically significant results concerning the study's main endpoint is mostly explained by the small size of the study population, which resulted in a lack of statistical power. Moreover, lost to follow-up patients and moderate increase of physical disability may have also contributed to the absence of established link between CNS atrophy and disability. Finally, it is well known that EDSS intrarater and interrater variability is generally important [120-121] and depends on the patient reliability concerning the walking range.

Our study brings at light the difficulties encountered developing a sensitive and reproducible method of measuring SCV. In MS, only a few clinical trials have used SCA as an exploratory endpoint, particularly in RR forms. Semi-automated methods necessarily imply more or less significant measurement bias. Moreover, those measures are dependant of imaging quality that can be easily deteriorated by different artifacts. In this study, 3D T2-weighted sequence in the sagittal plane was used in order to generate SPV and MUCCA. Other studies often showed that 3D phase sensitive inversion recovery (3D-PSIR) sequences seem to be the best

compromise between imaging quality and acquisition time [71]. As a matter of fact, PSIR has been shown to improve the signal-to-noise ratio and reduce partial volume averaging between spinal cord and CSF [122]. Kearney et al. compared 2 different methods for measuring spinal cord cross-sectional area on 3D-PSIR and 3D magnetization prepared rapid acquisition T1-weighted gradient echo (3D-MPRAGE) on 15 MS patients and 15 healthy controls. In this study, the combination of 3D-PSIR and a recent spinal cord rapid measurement method called Active Surface Model (ASM) yielded the highest intrarater reproducibility for CSA reported so far in MS (COV = 0.002%). However, the sample size at baseline (15 patients and 15 controls) and follow-up (9 patients and 9 controls) was small and those results should be confirmed by a larger study.

In conclusion, despite the absence of correlation between CNS atrophy and clinical disability in this study, we confirmed the early onset of spinal cord and brain atrophy, particularly concerning gray matter, playing a clear role in cognitive impairment and progression of clinical disability. Spinal cord volumetry needs highly reproducible acquisition and post-treatment techniques in order to be used in larger longitudinal studies or even in common practice.

VI. CONCLUSION

Notre étude confirme la survenue précoce de l'atrophie cérébrale et médullaire au cours des 1ères années de la maladie. En effet, la population de notre étude comprend des patients non seulement récemment diagnostiqués avec un intervalle moyen depuis le diagnostic de 2.2 mois (Ecart-type = 4 ; étendue : [0-19]), mais dont le début de la maladie semble également relativement récent puisque l'intervalle moyen depuis la survenue des 1ers symptômes était de 24.9 mois (Ecart-type = 31.7 ; étendue : [2-149]). De plus, 95% des patients inclus ont présenté les 1ers symptômes de la maladie moins de 5 ans avant l'inclusion, critère habituellement utilisé pour définir les SEP de diagnostic récent.

Concernant l'atrophie cérébrale, le taux annualisé d'atrophie cérébrale de 1% retrouvé dans notre population est comparable aux données de la littérature. Il est à noter que lorsque l'on sépare l'atteinte de la substance blanche et de la substance grise, la diminution du volume cérébral est deux fois plus importante concernant la substance grise, avec un taux annualisé d'atrophie estimé à 1.34% contre 0.67% pour la substance blanche. Cette observation est également retrouvée dans plusieurs essais cliniques ayant étudié l'évolution du volume cérébral dans les syndromes cliniquement isolés et les SEP RR cliniquement définies de diagnostic récent. En effet, bien que la SEP soit traditionnellement décrite comme une pathologie de la substance blanche, l'atteinte précoce de la substance grise corticale comme sous-corticale est désormais bien connue, notamment grâce aux techniques de segmentation automatisées. La relation entre troubles cognitifs et atteinte de la substance grise a été analysée par de nombreuses études alors que la corrélation avec le handicap physique a été beaucoup moins étudiée et notamment l'objet de résultats contradictoires [123-124]. Nous n'avons pas pu démontrer de relation entre évolution du volume de la substance grise, de la substance blanche ou du volume

parenchymateux total et handicap physique. Cette absence de résultat statistiquement significatif s'explique principalement par le manque de puissance de l'étude, en lien avec avec l'effectif relativement réduit de notre population, notamment lors de la 4^{ème} visite. Il est cependant manifeste que l'atteinte de la substance grise dans les phases précoces de la SEP diffère de l'atteinte de la substance blanche d'un point de vue physiopathologique, histologique, mais aussi et surtout de par leurs conséquences cliniques radicalement différentes [125]. Ces constatations récentes doivent justifier un dépistage et une prise en charge ciblés plus précocément sur les troubles cognitifs et la fatigue notamment, l'atteinte de la substance grise étant en effet plus susceptible d'entraîner cette symptomatologie, d'autant plus que les scores cliniques comme l'EDSS explorent mal ces fonctions.

Concernant l'atteinte médullaire, notre étude a principalement été limitée par les difficultés techniques en lien avec la mesure du volume du cordon médullaire cervical. Nous avons en effet utilisé un logiciel créé par le service informatique du centre d'investigation clinique et innovation technologique du CHU de Nancy. L'utilisation de ce logiciel semi-automatisé nous a permis de mesurer à la fois le volume du cordon médullaire sur deux segments vertébraux (SCV) ainsi que la surface moyenne du cordon médullaire cervical (MUCCA). L'étude de la reproductibilité inter-utilisateur est cependant relativement médiocre, notamment pour la MUCCA. Ces résultats peuvent être expliqués par plusieurs paramètres. Tout d'abord, l'étude du cordon médullaire cervical par IRM fait régulièrement l'objet d'importants artéfacts de flux, de troncature, mais également de mouvements en raison d'un temps d'acquisition relativement long [126]. Le protocole de l'étude comprenait pourtant l'utilisation d'une synchronisation cardiaque pour l'examen médullaire ainsi que la décomposition en deux parties de l'exploration IRM. Cependant, malgré ces précautions, plusieurs examens étaient de qualité

relativement médiocre avec un rapport signal sur bruit insuffisant pour délimiter le cordon médullaire cervical de façon précise. De plus, malgré l'utilisation d'un logiciel semi-automatisé utilisant un algorithme de diffusion, la partie manuelle de la délimitation du cordon médullaire restait cependant relativement longue (environ 15 minutes par examen) et par conséquent source d'un biais de mesure. Récemment, une nouvelle technique semi-automatisée décrite pour la première fois par Coulon et al., baptisée active surface model (ASM) permet une segmentation précise du cordon médullaire avec une intervention humaine minime [127]. C'est cette technique qui a d'ailleurs été dernièrement étudiée par Kearney et al. et comparée aux autres techniques plus traditionnellement utilisées. Les résultats de cette étude sont franchement en faveur de l'utilisation de la méthode ASM qui, combinée à l'utilisation des séquences PSIR, présente le coefficient de variation le moins important ainsi que le coefficient de corrélation intra-classe le plus proche de 1, en faveur de la meilleure reproductibilité intra et inter-utilisateur. Par ailleurs, la moins bonne reproductibilité a été retrouvée dans cette étude avec la méthode de détection des contours semi-automatisée, utilisée dans notre étude, combinée à l'utilisation de séquences MPRAGE. L'explication avancée est non seulement l'imprécision due au contourage partiellement manuel du cordon médullaire, mais également la valeur relative du contraste, représentée par le rapport contraste sur bruit, retrouvé 24 fois plus haut pour les séquences PSIR comparativement aux séquences MPRAGE (figure 1).

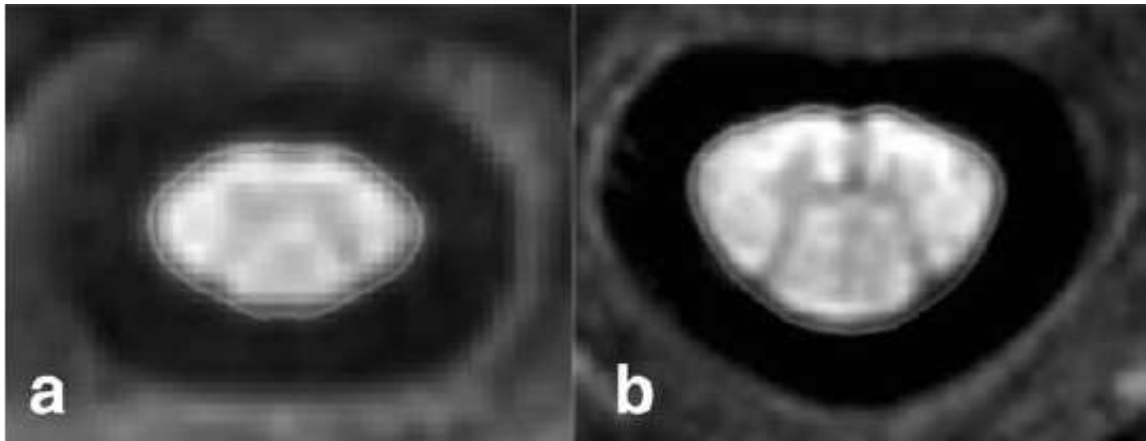


Figure 5 : IRM médullaire en coupes axiales et séquences (a) T1 MPRAGE (b) T1 PSIR

Enfin, les résultats de cette étude ont été l'occasion de rediscuter de la légitimité des critères NEDA, et notamment NEDA-4, en tant qu'objectif de la prise en charge thérapeutique actuelle. En effet, nous avons pu remarquer, de façon comparable au reste de la littérature récente, que ces critères sont relativement sévères et par conséquent, seule une minime part des patients sont capables de les remplir. Dans notre étude, environ 20% des patients remplissaient les critères NEDA après 3 ans de suivi, sans tenir compte de l'évolution du volume cérébral. Lorsque l'on rajoutait le 4^{ème} critère nécessitant un taux annuel d'atrophie cérébrale $< 0.4\%$, alors aucun de nos patients ne remplissait les critères NEDA-4. Nous n'avons cependant pas pris en compte l'effet de « pseudoatrophie » décrit dans la littérature, prédominant la 1^{ère} année suivant l'introduction du traitement et particulièrement sous Natalizumab. Certains auteurs critiquent la sévérité des critères NEDA, avançant que la « tolérance zéro » qu'ils impliquent serait responsable d'une escalade précoce vers les thérapeutiques de 2^{ème} ligne, exceptionnellement responsables d'effets indésirables potentiellement graves. D'un autre côté, la persistance de signes en faveur d'une activité inflammatoire, ainsi que la présence d'une atteinte neurodégénérative précoce dans la maladie responsable d'un handicap irréversible, sont actuellement en faveur d'un traitement plus agressif en début de maladie,

d'autant plus que nous avons désormais à disposition des molécules ayant faits leurs preuves dans la prévention de l'atrophie du SNC.

L'évaluation du volume du SNC pourrait donc faire partie intégrante du suivi radiologique et des critères d'activité de la SEP RR dans un futur proche. Cela impliquerait cependant d'avoir à disposition un outil hautement reproductible afin de l'utiliser en pratique courante.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Murray, T. J. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J. Neurol. Sci.* **277 Suppl 1**, S3–8 (2009).
2. Salou, M., Elong Ngono, A., Garcia, A., Michel, L. & Laplaud, D.-A. Adaptative immunity and pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Med Interne* **34**, 479–486 (2013).
3. Prat, A. & Antel, J. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* **18**, 225–230 (2005).
4. Lucchinetti, C. *et al.* Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* **47**, 707–717 (2000).
5. Brochet, B. “La Part de L’inflammation Dans La Pathogénie de La Sclérose En Plaques.” *Pratique Neurologique - FMC*,(March 2015): 156–59. doi:10.1016/j.praneu.2015.01.007.
6. DeLuca, G. C., Williams, K., Evangelou, N., Ebers, G. C. & Esiri, M. M. The contribution of demyelination to axonal loss in multiple sclerosis. *Brain* **129**, 1507–1516 (2006).
7. Frischer, Josa M., Stephan Bramow, Assunta Dal-Bianco, Claudia F. Lucchinetti, Helmut Rauschka, Manfred Schmidbauer, Henning Laursen, Per Soelberg Sorensen, and Hans Lassmann. “The Relation between Inflammation and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis Brains.” *Brain: A Journal of Neurology* 132, no. Pt 5 (May 2009): 1175–89. doi:10.1093/brain/awp070.
8. Maggs, F. G. & Palace, J. The pathogenesis of multiple sclerosis: is it really a primary inflammatory process? *Mult. Scler.* **10**, 326–329 (2004).
9. Dean, G. “How Many People in the World Have Multiple Sclerosis?” *Neuroepidemiology* 13, no. 1–2 (1994): 1–7.
10. Fromont, A., C. Binquet, L. Clerc, and T. Moreau. “[Epidemiology of multiple sclerosis: The special situation in France].” *Revue Neurologique* 165, no. 8–9 (September 2009): 671–75. doi:10.1016/j.neurol.2009.04.003.
11. Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., Roederer, T. & Guillemin, F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult. Scler.* **13**, 962–967 (2007).
12. Ascherio, A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* **13**, 3–9 (2013).
13. Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J. P. A. & Tzoulaki, I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* **14**, 263–273 (2015).
14. Vukusic, S. Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? *Revue Neurologique* **168**, 836–845 (2012).
15. Sawcer, S. & Compston, A. Multiple sclerosis: light at the end of the tunnel. *Eur. J. Hum. Genet.* **14**, 257–258 (2006).

16. Compston, Alastair. "Making Progress on the Natural History of Multiple Sclerosis." *Brain: A Journal of Neurology* 129, no. Pt 3 (March 2006): 561–63. doi:10.1093/brain/awl034.
17. Ebers, G. C. *et al.* Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* **363**, 1773–1774 (2004).
18. Debouverie, M., Rumbach, L. & Clavelou, P. Données épidémiologiques et analyse de l'offre de soins de la sclérose en plaques en France. *Revue Neurologique* **163**, 637–645 (2007).
19. Maggi, P. *et al.* The formation of inflammatory demyelinated lesions in cerebral white matter. *Ann. Neurol.* **76**, 594–608 (2014).
20. Kornek, B., and H. Lassmann. "Axonal Pathology in Multiple Sclerosis. A Historical Note." *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 9, no. 4 (October 1999): 651–56.
21. Minagar, A., Toledo, E. G., Alexander, J. S. & Kelley, R. E. Pathogenesis of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **14**, 5S–10S (2004).
22. Damasceno, A., Damasceno, B. P. & Cendes, F. Subclinical MRI disease activity influences cognitive performance in MS patients. *Mult Scler Relat Disord* **4**, 137–143 (2015).
23. Kinkel, R. P., Simon, J. H., O'Connor, P., Hyde, R. & Pace, A. Early MRI activity predicts treatment nonresponse with intramuscular interferon beta-1a in clinically isolated syndrome. *Mult Scler Relat Disord* **3**, 712–719 (2014).
24. Brex, P. A. *et al.* A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **346**, 158–164 (2002).
25. Zivadinov, R. *et al.* A pilot, longitudinal, 24-week study to evaluate the effect of interferon beta-1a subcutaneous on changes in susceptibility-weighted imaging-filtered phase assessment of lesions and subcortical deep-gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* **8**, 59–70 (2015).
26. Vaithianathar, L., Tench, C. R., Morgan, P. S. & Constantinescu, C. S. Magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord in multiple sclerosis--a quantitative T1 relaxation time mapping approach. *J. Neurol.* **250**, 307–315 (2003).
27. Steenwijk, M. D. *et al.* Unraveling the relationship between regional gray matter atrophy and pathology in connected white matter tracts in long-standing multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* **36**, 1796–1807 (2015).
28. Furby, J. *et al.* A longitudinal study of MRI-detected atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol.* **257**, 1508–1516 (2010).
29. Ukkonen, M., Dastidar, P., Heinonen, T., Laasonen, E. & Elovaara, I. Volumetric quantitation by MRI in primary progressive multiple sclerosis: volumes of plaques and atrophy correlated with neurological disability. *Eur. J. Neurol.* 10, 663–669 (2003).
30. Pelletier, D., Garrison, K. & Henry, R. Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **14**, 11S–19S (2004).
31. Anderson, V. M. *et al.* Cerebral atrophy measurement in clinically isolated syndromes and relapsing remitting multiple sclerosis: a comparison of registration-based methods. *J Neuroimaging* **17**, 61–68 (2007).
32. Zivadinov, R. & Bakshi, R. Central nervous system atrophy and clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **14**, 27S–35S (2004).

33. Sailer, M. *et al.* T1 lesion load and cerebral atrophy as a marker for clinical progression in patients with multiple sclerosis. A prospective 18 months follow-up study. *Eur. J. Neurol.* **8**, 37–42 (2001).
34. Sánchez, M. P., Nieto, A., Barroso, J., Martín, V. & Hernández, M. A. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* **15**, 1091–1099 (2008).
35. Benedict, R. H. B., Carone, D. A. & Bakshi, R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **14**, 36S–45S (2004).
36. Neacsu, V. *et al.* Agreement between different input image types in brain atrophy measurement in multiple sclerosis using SIENAX and SIENA. *J Magn Reson Imaging* **28**, 559–565 (2008).
37. Zivadinov, R. *et al.* Reproducibility and accuracy of quantitative magnetic resonance imaging techniques of whole-brain atrophy measurement in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **15**, 27–36 (2005).
38. De Stefano, N., Battaglini, M. & Smith, S. M. Measuring brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **17 Suppl 1**, 10S–15S (2007).
39. Bakshi, R., Dandamudi, V. S. R., Neema, M., De, C. & Bermel, R. A. Measurement of brain and spinal cord atrophy by magnetic resonance imaging as a tool to monitor multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **15**, 30S–45S (2005).
40. Klawiter, E. C. *et al.* Corpus callosum atrophy correlates with gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **25**, 62–67 (2015).
41. Fisher, E., Lee, J.-C., Nakamura, K. & Rudick, R. A. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Ann. Neurol.* **64**, 255–265 (2008).
42. Fisniku, L. K. *et al.* Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **64**, 247–254 (2008).
43. Antulov, R. *et al.* Regionally distinct white matter lesions do not contribute to regional gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **21**, 210–218 (2011).
44. Zivadinov, R. *et al.* Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. *AJNR Am J Neuroradiol* **34**, 1931–1939 (2013).
45. Zivadinov, R. *et al.* Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis. *Radiology* **268**, 831–841 (2013).
46. Bendfeldt, K. *et al.* Longitudinal gray matter changes in multiple sclerosis--differential scanner and overall disease-related effects. *Hum Brain Mapp* **33**, 1225–1245 (2012).
47. Zimmermann, H. *et al.* Putaminal alteration in multiple sclerosis patients with spinal cord lesions. *J Neural Transm* (2015). doi:10.1007/s00702-015-1406-4
48. Bergsland, N. *et al.* Subcortical and cortical gray matter atrophy in a large sample of patients with clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **33**, 1573–1578 (2012).
49. Tewarie, P. *et al.* Functional brain networks: linking thalamic atrophy to clinical disability in multiple sclerosis, a multimodal fMRI and MEG study. *Hum Brain Mapp* **36**, 603–618 (2015).

50. Horakova, D. *et al.* Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 5-year longitudinal study. *J. Neurol. Sci.* **282**, 112–119 (2009).
51. Rudick, R. A., Lee, J.-C., Nakamura, K. & Fisher, E. Gray matter atrophy correlates with MS disability progression measured with MSFC but not EDSS. *Journal of the Neurological Sciences* **282**, 106–111 (2009).
52. Baltruschat, S. A., Ventura-Campos, N., Cruz-Gómez, Á. J., Belenguer, A. & Forn, C. Gray matter atrophy is associated with functional connectivity reorganization during the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) execution in Multiple Sclerosis (MS). *Journal of Neuroradiology* **42**, 141–149 (2015).
53. Lansley, J., Mataix-Cols, D., Grau, M., Radua, J. & Sastre-Garriga, J. Localized grey matter atrophy in multiple sclerosis: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies and associations with functional disability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **37**, 819–830 (2013).
54. Jacobsen, C. O. & Farbu, E. MRI evaluation of grey matter atrophy and disease course in multiple sclerosis: an overview of current knowledge. *Acta Neurol. Scand., Suppl.c* 32–36 (2014). doi:10.1111/ane.12234
55. Bakshi, R., Benedict, R. H., Bermel, R. A. & Jacobs, L. Regional brain atrophy is associated with physical disability in multiple sclerosis: semiquantitative magnetic resonance imaging and relationship to clinical findings. *J Neuroimaging* **11**, 129–136 (2001).
56. Bernitsas, E. *et al.* Spinal cord atrophy in multiple sclerosis and relationship with disability across clinical phenotypes. *Mult Scler Relat Disord* **4**, 47–51 (2015).
57. Lukas, C. *et al.* Cervical spinal cord volume loss is related to clinical disability progression in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **86**, 410–418 (2015).
58. Schlaeger, R. *et al.* Spinal cord gray matter atrophy correlates with multiple sclerosis disability. *Ann. Neurol.* **76**, 568–580 (2014).
59. Lycklama à Nijeholt, G. J. *et al.* MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. *AJNR Am J Neuroradiol* **18**, 1041–1048 (1997).
60. Losseff, N. A. *et al.* Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* **119 (Pt 3)**, 701–708 (1996).
61. De Seze, J. *et al.* Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. *J. Neurol.* **248**, 297–303 (2001).
62. Rashid, W. *et al.* Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **77**, 51–55 (2006).
63. Liu, C., Edwards, S., Gong, Q., Roberts, N. & Blumhardt, L. D. Three dimensional MRI estimates of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **66**, 323–330 (1999).

64. Lin, X., Tench, C. R., Turner, B., Blumhardt, L. D. & Constantinescu, C. S. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis over four years: application of a reproducible automated technique in monitoring disease progression in a cohort of the interferon beta-1a (Rebif) treatment trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **74**, 1090–1094 (2003).
65. Liu, Z. *et al.* Cervical cord area measurement using volumetric brain magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* **4**, 52–57 (2015).
66. Horsfield, M. A. *et al.* Rapid semi-automatic segmentation of the spinal cord from magnetic resonance images: application in multiple sclerosis. *Neuroimage* **50**, 446–455 (2010).
67. Song, F. *et al.* Normalized upper cervical spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **18**, 320–327 (2008).
68. Zivadinov, R. *et al.* Comparison of three different methods for measurement of cervical cord atrophy in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **29**, 319–325 (2008).
69. Mann, R. S., Constantinescu, C. S. & Tench, C. R. Upper cervical spinal cord cross-sectional area in relapsing remitting multiple sclerosis: application of a new technique for measuring cross-sectional area on magnetic resonance images. *J Magn Reson Imaging* **26**, 61–65 (2007).
70. Hickman, S. J. *et al.* Application of a B-spline active surface technique to the measurement of cervical cord volume in multiple sclerosis from three-dimensional MR images. *J Magn Reson Imaging* **18**, 368–371 (2003).
71. Kearney, H. *et al.* Improved MRI quantification of spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* **39**, 617–623 (2014).
72. Valsasina, P., Rocca, M. A., Horsfield, M. A., Copetti, M. & Filippi, M. A longitudinal MRI study of cervical cord atrophy in multiple sclerosis. *J. Neurol.* **262**, 1622–1628 (2015).
73. Kearney, H. *et al.* Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. *Mult. Scler.* **20**, 72–80 (2014).
74. Brex, P. A. *et al.* Measurement of spinal cord area in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **70**, 544–547 (2001).
75. Bellenberg, B. *et al.* Cervical cord area is associated with infratentorial grey and white matter volume predominantly in relapsing-remitting multiple sclerosis: A study using semi-automated cord volumetry and voxel-based morphometry. *Mult Scler Relat Disord* **4**, 264–272 (2015).
76. Lin, X., Tench, C. R., Evangelou, N., Jaspán, T. & Constantinescu, C. S. Measurement of spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **14**, 20S–26S (2004).
77. Vidal-Jordana, A., Sastre-Garriga, J., Rovira, A. & Montalban, X. Treating relapsing-remitting multiple sclerosis: therapy effects on brain atrophy. *J. Neurol.* (2015). doi:10.1007/s00415-015-7798-0
78. Sormani, M. P., Arnold, D. L. & De Stefano, N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **75**, 43–49 (2014).

79. Rudick, R. A. Impact of disease-modifying therapies on brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **14**, 54S–64S (2004).
80. Kappos, L. *et al.* Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* **67**, 944–953 (2006).
81. Mikol, D., M. Lopez-Bresnahan, S. Taraskiewicz, P. Chang, J. Rangnow, and Rebiject Study Group. “A Randomized, Multicentre, Open-Label, Parallel-Group Trial of the Tolerability of Interferon Beta-1a (Rebif) Administered by Autoinjection or Manual Injection in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* **11**, no. 5 (October 2005): 585–91.
82. Lampl, Christian, Stefan Nagl, Barry Arnason, Giancarlo Comi, Paul O Connor, Stuart Cook, Douglas Jeffery, *et al.* “Efficacy and Safety of Interferon Beta-1b Sc in Older RRMS Patients--a Posthoc Analysis of the BEYOND Study.” *Journal of Neurology* **260**, no. 7 (July 2013): 1838–45. doi:10.1007/s00415-013-6888-0.
83. Lublin, Fred D., Stacey S. Cofield, Gary R. Cutter, Robin Conwit, Ponnada A. Narayana, Flavia Nelson, Amber R. Salter, Tarah Gustafson, Jerry S. Wolinsky, and CombiRx Investigators. “Randomized Study Combining Interferon and Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis.” *Annals of Neurology* **73**, no. 3 (March 2013): 327–40. doi:10.1002/ana.23863.
84. Kappos, L., G. Giovannoni, R. Gold, J. T. Phillips, D. L. Arnold, C. Hotermans, A. Zhang, V. Vigiotta, R. J. Fox, and DEFINE and CONFIRM study investigators. “Time Course of Clinical and Neuroradiological Effects of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis.” *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* **22**, no. 4 (April 2015): 664–71. doi:10.1111/ene.12624.
85. Vigiotta, Vissia, David Miller, Amit Bar-Or, J. Theodore Phillips, Douglas L. Arnold, Krzysztof Selmaj, Mariko Kita, *et al.* “Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Integrated Analysis of the Phase 3 Trials.” *Annals of Clinical and Translational Neurology* **2**, no. 2 (February 2015): 103–18. doi:10.1002/acn3.148.
86. Wolinsky, Jerry S., Ponnada A. Narayana, Flavia Nelson, Sushmita Datta, Paul O’Connor, Christian Confavreux, Giancarlo Comi, *et al.* “Magnetic Resonance Imaging Outcomes from a Phase III Trial of Teriflunomide.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* **19**, no. 10 (September 2013): 1310–19. doi:10.1177/1352458513475723.
87. Portaccio, E. *et al.* Natalizumab may reduce cognitive changes and brain atrophy rate in relapsing-remitting multiple sclerosis--a prospective, non-randomized pilot study. *Eur. J. Neurol.* **20**, 986–990 (2013).
88. Radue, Ernst-Wilhelm, William H. Stuart, Peter A. Calabresi, Christian Confavreux, Steven L. Galetta, Richard A. Rudick, Fred D. Lublin, *et al.* “Natalizumab plus Interferon Beta-1a Reduces Lesion Formation in Relapsing Multiple Sclerosis.” *Journal of the Neurological Sciences* **292**, no. 1–2 (May 15, 2010): 28–35. doi:10.1016/j.jns.2010.02.012.

89. Miller, D. H., D. Soon, K. T. Fernando, D. G. MacManus, G. J. Barker, T. A. Yousry, E. Fisher, et al. "MRI Outcomes in a Placebo-Controlled Trial of Natalizumab in Relapsing MS." *Neurology* 68, no. 17 (April 24, 2007): 1390–1401. doi:10.1212/01.wnl.0000260064.77700.f0.
90. Cohen, Jeffrey A., Frederik Barkhof, Giancarlo Comi, Hans-Peter Hartung, Bhupendra O. Khatri, Xavier Montalban, Jean Pelletier, et al. "Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis." *The New England Journal of Medicine* 362, no. 5 (February 4, 2010): 402–15. doi:10.1056/NEJMoa0907839.
91. Khatri, Bhupendra, Frederik Barkhof, Giancarlo Comi, Hans-Peter Hartung, Ludwig Kappos, Xavier Montalban, Jean Pelletier, et al. "Comparison of Fingolimod with Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomised Extension of the TRANSFORMS Study." *The Lancet. Neurology* 10, no. 6 (June 2011): 520–29. doi:10.1016/S1474-4422(11)70099-0.
92. CAMMS223 Trial Investigators, Alasdair J. Coles, D. Alastair S. Compston, Krzysztof W. Selmaj, Stephen L. Lake, Susan Moran, David H. Margolin, Kim Norris, and P. K. Tandon. "Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis." *The New England Journal of Medicine* 359, no. 17 (October 23, 2008): 1786–1801. doi:10.1056/NEJMoa0802670.
93. Giovannoni, G. *et al.* Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord* 4, 329–333 (2015).
94. Bevan, Carolyn J., and Bruce A. C. Cree. "Disease Activity Free Status: A New End Point for a New Era in Multiple Sclerosis Clinical Research?" *JAMA Neurology* 71, no. 3 (March 2014): 269–70. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5486.
95. Havrdova, Eva, Steven Galetta, Michael Hutchinson, Dusan Stefoski, David Bates, Chris H. Polman, Paul W. O'Connor, 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." *The Lancet. Neurology* 8, no. 3 (March 2009): 254–60. doi:10.1016/S1474-4422(09)70021-3.
96. Lublin, Fred D. "New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification." *European Neurology* 72 Suppl 1 (2014): 1–5. doi:10.1159/000367614.
97. Meyer-Moock, S., Feng, Y.-S., Maeurer, M., Dippel, F.-W. & Kohlmann, T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 14, 58 (2014).
98. Dadalti Fragoso, Yara. "Why Some of Us Do Not like the Expression „no Evidence of Disease Activity“ (NEDA) in Multiple Sclerosis." *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 4, no. 4 (July 2015): 383–84. doi:10.1016/j.msard.2015.06.009.
99. Radü, E. W., Bendfeldt, K., Mueller-Lenke, N., Magon, S. & Sprenger, T. Brain atrophy: an in-vivo measure of disease activity in multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly* 143, w13887 (2013).
100. De Stefano, N. *et al.* Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 28, 147–156 (2014).

101. Radue, E.-W. *et al.* Correlation between brain volume loss and clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis. *Neurology* **84**, 784–793 (2015).
102. Anderson, V. M., Fox, N. C. & Miller, D. H. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* **23**, 605–618 (2006).
103. Bonati, U. *et al.* Cervical cord and brain grey matter atrophy independently associate with long-term MS disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **82**, 471–472 (2011).
104. De Stefano, N. *et al.* Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* (2015). doi:10.1136/jnnp-2014-309903
105. Fisher, E. *et al.* Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* **59**, 1412–1420 (2002).
106. Pérez-Miralles, F. *et al.* Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult. Scler.* **19**, 1878–1886 (2013).
107. Bieniek, M. *et al.* Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**, 1036–1039 (2006).
108. De Seze, J. *et al.* [Spinal cord magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: importance of determining degree of atrophy as a marker of disease course]. *Rev. Neurol. (Paris)* **156**, 491–496 (2000).
109. Kidd, D. *et al.* Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* **43**, 2632–2637 (1993).
110. Rocca, M. A. *et al.* A multicenter assessment of cervical cord atrophy among MS clinical phenotypes. *Neurology* **76**, 2096–2102 (2011).
111. Biberacher, V. *et al.* Atrophy and structural variability of the upper cervical cord in early multiple sclerosis. *Mult. Scler.* **21**, 875–884 (2015).
112. Rotstein, D. L., Healy, B. C., Malik, M. T., Chitnis, T. & Weiner, H. L. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* **72**, 152–158 (2015).
113. Yaldizli, Ö. *et al.* The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* **20**, 356–364 (2014).
114. Engström, M., Flensner, G., Landtblom, A.-M., Ek, A.-C. & Karlsson, T. Thalamo-striato-cortical determinants to fatigue in multiple sclerosis. *Brain Behav* **3**, 715–728 (2013).
115. Filippi, M. *et al.* Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* **15**, 559–567 (2002).
116. Genova, H. M. *et al.* Examination of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging. *PLoS ONE* **8**, e78811 (2013).
117. Hanken, K. *et al.* On the relation between self-reported cognitive fatigue and the posterior hypothalamic-brainstem network. *Eur. J. Neurol.* (2015). doi:10.1111/ene.12815
118. Wilting, J. *et al.* Structural correlates for fatigue in early relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur Radiol* (2015). doi:10.1007/s00330-015-3857-2

119. Yaldizli, Ö. *et al.* Fatigue and progression of corpus callosum atrophy in multiple sclerosis. *J. Neurol.* **258**, 2199–2205 (2011).
120. Cohen, Y. C. *et al.* MS-CANE: a computer-aided instrument for neurological evaluation of patients with multiple sclerosis: enhanced reliability of expanded disability status scale (EDSS) assessment. *Mult. Scler.* **6**, 355–361 (2000).
121. Goodkin, D. E. *et al.* Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* **42**, 859–863 (1992).
122. Bernstein, M. A., Thomasson, D. M. & Perman, W. H. Improved detectability in low signal-to-noise ratio magnetic resonance images by means of a phase-corrected real reconstruction. *Med Phys* **16**, 813–817 (1989).
123. Dalton, C. M. *et al.* Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* **127**, 1101–1107 (2004).
124. Donohue, K. *et al.* No regional gray matter atrophy differences between pediatric- and adult-onset relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimaging* **24**, 63–67 (2014).
125. Van Munster, C. E. P., Jonkman, L. E., Weinstein, H. C., Uitdehaag, B. M. & Geurts, J. J. Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms.
126. Dietrich, O., Reiser, M. F. & Schoenberg, S. O. Artifacts in 3-T MRI: physical background and reduction strategies. *Eur J Radiol* **65**, 29–35 (2008).
127. Coulon, O. *et al.* Quantification of spinal cord atrophy from magnetic resonance images via a B-spline active surface model. *Magn Reson Med* **47**, 1176–1185 (2002).

VIII. ANNEXES

ANNEXE N°1 : ECHELLE EMIF-SEP

En raison de ma fatigue, au cours de ces 4 dernières semaines,

	C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
1. J'ai été moins attentif (ve) à ce qui se passait autour de moi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. J'ai eu l'impression de ne plus voir grand monde.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. J'ai dû diminuer ma charge de travail ou mes responsabilités.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Je me suis senti(e) d'humeur changeante, avec des hauts et des bas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. J'ai eu du mal à suivre très longtemps une conversation, une émission de télévision...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Je n'ai pas pu garder les idées claires.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. J'ai été moins efficace dans mon travail (à la maison, au travail...).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. J'ai dû plus compter sur les autres dans la vie de tous les jours.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. J'ai eu des difficultés à prévoir des activités de peur de ne pouvoir les réaliser.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. J'ai été maladroit(e) ou moins précis(e) dans mes mouvements.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. J'ai été distrait(e) ou étourdi(e).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En raison de ma fatigue, au cours des quatre dernières semaines,

	C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
12. J'ai été plus irritable et plus facilement en colère.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. J'ai dû faire attention dans le choix de mes activités physiques.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. J'ai eu moins envie de faire des efforts physiques.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. J'ai eu moins envie de sortir, de voir des amis...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. J'ai eu plus de mal à faire des choses qui m'obligeaient à sortir de chez moi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. J'ai eu du mal à faire des efforts physiques prolongés.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. J'ai eu du mal à prendre des décisions.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Je suis peu sorti(e) pour voir la famille, les amis...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. J'ai été stressé(e) par de petites choses.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. J'ai eu moins envie de commencer quelque chose qui m'obligeait à réfléchir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. J'ai évité les situations stressantes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23. J'avais moins de force dans les muscles.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24. J'ai été mal à l'aise physiquement.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25. J'ai eu du mal à faire face à des situations nouvelles.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26. J'ai eu du mal à terminer des choses quand il fallait réfléchir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

En raison de ma fatigue, au cours des quatre dernières semaines,

	C'est tout à fait vrai	C'est plutôt vrai	C'est ni vrai ni faux	C'est plutôt faux	C'est tout à fait faux
27. Je ne me suis pas senti(e) capable de répondre à ce qu'on attendait de moi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28. Je me suis senti(e) moins en mesure de subvenir à mes besoins matériels et à ceux de ma famille.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29. J'ai eu moins d'activité sexuelle.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30. J'ai eu du mal à organiser mes idées à la maison ou au travail...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31. J'ai eu du mal à terminer les choses qui demandaient un effort physique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32. J'ai été gêné(e) par l'impression que je donnais aux autres.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33. Je me suis senti(e) moins capable de faire face à mes émotions.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34. J'ai eu l'impression d'être plus lent(e) pour réfléchir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35. J'ai eu du mal à me concentrer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36. J'ai eu des difficultés à participer pleinement aux activités familiales.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
37. J'ai réduit les activités qui demandaient un effort physique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38. J'ai eu besoin de me reposer plus souvent ou plus longtemps.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39. Je n'ai pas été capable d'apporter à ma famille le soutien et l'affection nécessaires.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40. Je me suis fait(e) une montagne de la moindre difficulté.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

VU

NANCY, le **27 juillet 2015**

Le Président de Thèse
Médecine

Professeur Marc DEBOUVERIE

NANCY, le **28 juillet 2015**

Pour le Doyen de la Faculté de

Le Vice-Doyen,

Professeur Karine ANGIOI

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA
THÈSE /7028

NANCY, le **30**
juillet 2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE
LORRAINE,

Professeur Pierre
MUTZENHARDT

RESUME :

La survenue d'une atrophie cérébrale et médullaire est un évènement connu au cours de l'évolution de la sclérose en plaques (SEP). Toutefois, la précocité de la survenue de cette atrophie et surtout son évolutivité restent encore peu connues. De plus, établir un lien entre les paramètres de l'IRM médullaire et ceux de l'IRM cérébrale reste une priorité actuelle. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'évolution du volume cérébral et médullaire et sa corrélation avec les paramètres cliniques et radiologiques dans une cohorte de patients récemment diagnostiqués et nécessitant la mise en place d'un traitement de fond.

40 patients, recrutés Nancy et Metz, ont bénéficié de 5 évaluations neurologiques et de 4 IRM cérébrales et médullaires en 3 ans. Il s'agit de patients âgés de 18 ans ou plus, présentant une forme récurrente/rémittente de SEP définie selon les critères de McDonald et al (2005), pour lesquels une indication de traitement de fond par interféron a été retenue dans un délai de 3 à 4 semaines.

L'analyse des données cliniques et radiologiques pourrait permettre de confirmer la précocité de la survenue de l'atrophie du système nerveux central et de préciser les corrélations entre atrophie cérébrale, atrophie médullaire et évolution clinique.

TITRE EN ANGLAIS :

CENTRAL NERVOUS SYSTEM ATROPHY AND CLINICAL AND RADIOLOGICAL PROGRESSION IN RECENTLY DIAGNOSED RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE NEUROLOGIE – ANNEE 2015

MOTS CLES :

Sclérose en plaques ; atrophie cérébrale ; atrophie médullaire ; IRM ; handicap ;

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

FACULTE DE MEDECINE
UNIVERSITE HENRY POINCARE, NANCY 1
9, avenue Forêt de Haye
54505 Vandœuvre lès Nancy Cedex
