



كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

**APPRECIATION DE LA CHARGE LESIONNELLE INITIALE A L'IRM
DIAGNOSTIQUE CHEZ LES PATIENTS SCLEROSE EN PLAQUES
MAROCAINS**

(A propos de 30 cas)

Mémoire présenté par

Docteur : MARIAM JILLA

Née le : 26 mai 1987

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE

Spécialité : NEUROLOGIE

Sous la direction du Professeur : MOHAMMED FAOUZI

BELAHSEN

Session Mai 2019

Sommaire

Sommaire	2
Résumé	5
I. Introduction :	8
II. Matériels et Méthodes:	10
1. Evaluation clinique :	10
2. Imagerie cérébrale:	11
III. Résultats :	12
A. Données cliniques :	12
1. Age :	12
2. Sexe	14
3. Episodes neurologiques :	14
4. Clinique du 1er épisode neurologique :	14
5. Score EDSS :	15
6. Traitement :	20
7. Appréciation de la charge lésionnelle par les deux neurologues et les deux radiologues :	52
8. Corrélation de la charge lésionnelle avec l'EDSS initial, l'EDSS actuel et l'index de progression selon l'appréciation de la charge lésionnelle par les 2 neurologues et les 2 radiologues:	56
9. Comparaison de l'appréciation de la charge lésionnelle entre les 4 experts	61
10. Taux de concordance entre les 4 experts :	62
IV. Discussion :	63
1. L'IRM dans la sclérose en plaques :	63
2. Corrélation entre la charge lésionnelle et l'handicap :	64
3. Charge lésionnelle au niveau de la substance blanche et de la substance grise:	68
4. Charge lésionnelle et pronostic :	69
5. Décision thérapeutique :	72

APPRECIATION DE LA CHARGE LESIONNELLE INITIALE A L'IRM DIAGNOSTIQUE CHEZ LES
PATIENTS SCLEROSE EN PLAQUES MAROCAINS

V. Conclusion :	74
VI. Perspectives :	74
Bibliographie :	76

Remerciements

À Mes Chers Professeurs,

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que nous avons l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot afin de rendre hommage à nos maitres qui nous ont guidé, et n'ont jamais épargné d'efforts pour notre apprentissage et notre formation, tant sur le plan théorique que pratique. Ces quelques lignes ne sauraient suffire pour vous exprimer, chers maitres, ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière. Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués...

Résumé

Introduction :

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de SEP.

L'objectif de ce travail est de faire une étude rétrospective des IRM diagnostic de 30 patients suivis pour une sclérose en plaques et d'apprécier la charge lésionnelle initiale par deux neurologues et deux radiologues marocains.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective des malades diagnostiqués sclérose en plaques, colligés de Janvier 2009 à Mars 2019 au sein du service de neurologie du CHU Hassan II de Fès.

On a utilisé dans notre étude une seule séquence, la séquence FLAIR, on a classé les 30 IRM qui ont été vu par deux neurologues (N1 et N2) et deux radiologues (R1 et R2), qui ont apprécié la charge lésionnelle de chaque IRM anonyme, en mentionnant dans un tableau : charge lésionnelle : discrète, modérée, importante ou très importante.

Résultats :

L'âge moyen de nos patients quand ils ont présenté le 1^{er} épisode neurologique est de 32 ans (16 – 55 ans), On a colligé 6 Hommes et 24 Femmes, avec un sexe ratio de 4 F/H. Dans notre série, 19 patients ont présenté un seul épisode neurologique avant la réalisation de l'IRM diagnostic, et 11 patients ont présenté 2 épisodes neurologiques. Dans notre série, il y avait une corrélation entre l'importance de la charge lésionnelle et l'importance du handicap au moment de la réalisation de l'IRM et actuel, évalué par le score EDSS.

Les taux de concordance entre N1 et N2 est de **53,3%** ; entre R1 et R2 (**63,3%**) ; entre N1 et R1 (70%), entre N1 et R2 (80%), entre N2 et R1 (40%), et entre N1 et R2 (63,3%).

Discussion :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'outil radiologique le plus performant dans la détection et le bilan d'évolution des scléroses en plaques. Les facteurs IRM de mauvais pronostic sont la charge lésionnelle importante (> 10 lésions sur des images pondérées T2), la présence de lésions rehaussées par le gadolinium, des lésions de la fosse postérieure, des lésions hypointenses sur des images pondérées en T1 (trous noirs), et l'atrophie cérébrale. Si ces signes sont retrouvés à l'IRM diagnostique, chez des patients naïfs de tout traitement, la décision thérapeutique doit tenir compte de cette gravité.

La décision thérapeutique est prise généralement par le neurologue traitant ou l'équipe de neurologues, elle dépend de l'évolution de la maladie, le score EDSS, l'index de progression et de l'IRM, la charge lésionnelle, l'activité des lésions après injection de gadolinium, et l'atrophie cérébrale.

Dans notre étude, le taux de concordance entre les 2 neurologues était de 53,3%; et de 63,3% entre les deux radiologues. Le taux de concordance entre les neurologues et les radiologues était de 40%. Ce taux faible retentit certainement sur la décision thérapeutique, en sous estimant ou en surestimant la charge lésionnelle, on peut mettre le patient sous un traitement insuffisamment efficace, ou un traitement plus agressif, avec des effets secondaires plus importants. Ceci pourrait priver le patient d'un traitement qui pouvait être efficace avec moins d'effets

secondaires, tout en gardant les autres alternatives thérapeutiques pour une phase ultérieure.

Conclusion :

La charge lésionnelle est appréciée d'une façon subjective, cette appréciation peut être discordante et retentir sur la décision thérapeutique et donc sur le pronostic à court et à long terme des patients.

I. Introduction :

La sclérose en plaques (SEP) est une affection inflammatoire destructrice de la myéline qui conduit à une dégénérescence des fibres nerveuses. Elle est en ce sens une maladie inflammatoire et dégénérative du système nerveux central, évolutive qui touche l'adulte jeune, elle représente la première cause d'handicap d'origine non-traumatique chez les trentenaires, elle prédomine chez la femme.

Elle est considérée comme une maladie auto-immune, c'est à dire liée à une auto-agression de certains constituants de la myéline par les cellules du système immunitaire, les lymphocytes. L'inflammation est consécutive à l'amplification de la réaction agressive de ces lymphocytes.

En France, une personne sur 1000 en est affectée, avec 2500 nouveaux cas chaque année.

Toutes les fonctions du système nerveux peuvent être atteintes à des degrés divers : vision, motricité, équilibre et coordination, sensations, contrôles sphinctériens, mémoire et capacités intellectuelles.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de SEP. Les lésions apparaissent sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en densité protonique et/ou en T2. Elles peuvent aussi apparaître en hyposignaux « trous noirs » en T1, mais avec une moindre sensibilité.

La séquence FLAIR a une sensibilité élevée. Elle est particulièrement utile pour détecter des lésions au niveau de la périphérie des hémisphères cérébraux, autour des citernes basales, dans le tronc cérébral, et dans la région périventriculaire. Ce

sont des sites où les artefacts du liquide céphalo-rachidien posent des problèmes de diagnostic avec la séquence conventionnelle T2.

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Le diagnostic de SEP répond à un faisceau d'arguments, clinique, radiologique (IRM) et biologique (LCR).

L'objectif de ce travail est de faire une étude rétrospective des IRM diagnostic de 30 patients suivis pour une sclérose en plaques et d'apprécier la charge lésionnelle par deux neurologues et deux radiologues marocains.

II. Matériels et Méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée chez des patients diagnostiqués sclérose en plaques, colligés de Janvier 2009 à Mars 2019 au sein du service de neurologie du CHU Hassan II de Fès.

Tous les patients ont eu une IRM cérébrale, sur un appareil Siemens

Magnetom Impact 1,5 Tesla, avec des séquences pondéré en T2 et T1 sans et avec injection de Gadolinium (axiale et sagittale), séquences FLAIR (axiale ou coronale).

Il s'agit d'analyser de façon rétrospective les premières IRM qui ont permis de poser le diagnostic, et d'en apprécier la charge lésionnelle de façon subjective, sur les séquences FLAIR.

Les critères d'inclusion dans cette étude :

- ✓ Patients suivis pour une sclérose en plaque rémittente récurrente.
- ✓ IRM diagnostic réalisée durant la 1^{ère} année d'évolution.
- ✓ ≤ 2 poussées depuis le début de la maladie.

1. Evaluation clinique :

Les données cliniques des malades sont recueillies selon une fiche d'exploitation : nom, âge, sexe, origine, nombre de poussées, syndromes neurologique, score EDSS au moment de la réalisation de l'IRM, score EDSS actuel, ainsi que l'index de progression.

2. Imagerie cérébrale:

IRM cérébrale :

On a utilisé dans notre étude une seule séquence, la séquence FLAIR, on a classé les 30 IRM en séquence FLAIR, de façon anonyme. Elles ont été analysées par deux neurologues et deux radiologues, qui ont apprécié la charge lésionnelle de chacune, en mentionnant dans un tableau s'il considéraient que la charge lésionnelle était discrète, modérée, importante ou très importante.

III. Résultats :

On a sélectionné 30 cas de sclérose en plaques parmi les 360 cas suivis au sein du service de neurologie entre Janvier 2009 et Mars 2019.

A. Données cliniques :

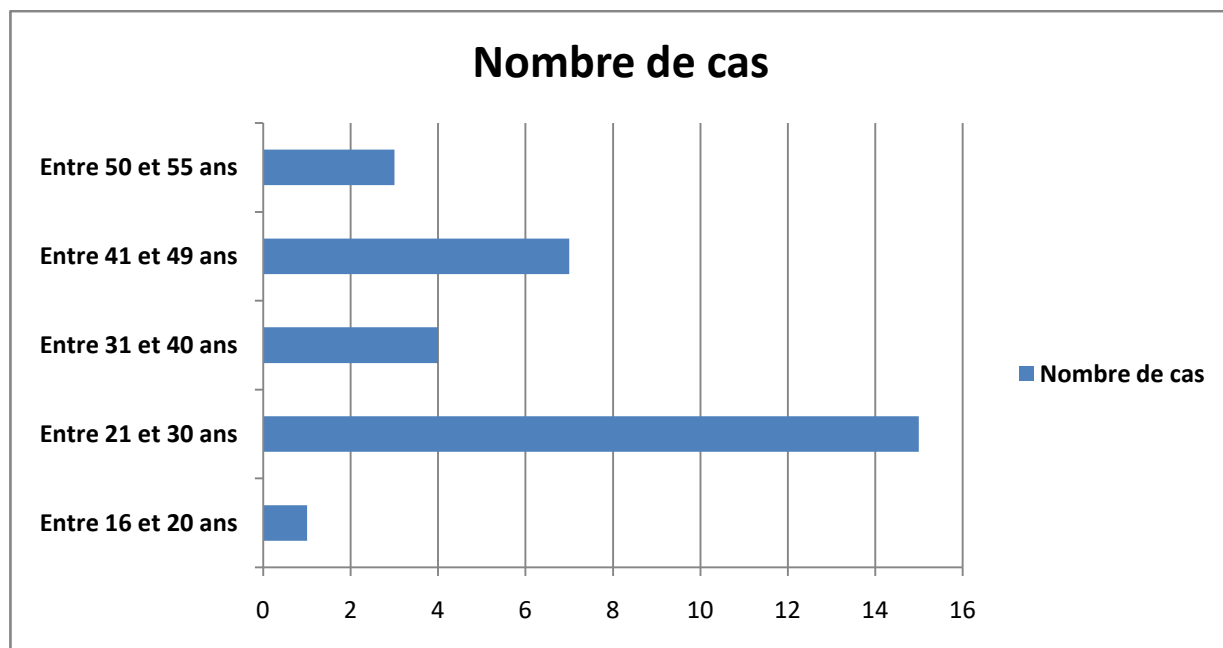
1. Age :

L'âge moyen de nos patients quand ils ont présenté le 1^{er} épisode neurologique est de 32 ans (16 – 55 ans), la tranche d'âge la plus fréquente est la 2^{ème} décennie. (Tableau 1)

Tableau 1 : représente les tranches d'âge des patients de notre série au moment de la réalisation de l'IRM diagnostique

Tranches d'âge	Nombre de cas
Entre 16 et 20 ans	1
Entre 21 et 30 ans	15
Entre 31 et 40 ans	4
Entre 41 et 49 ans	7
Entre 50 et 55 ans	3
Total	30 cas

APPRECIATION DE LA CHARGE LESIONNELLE INITIALE A L'IRM DIAGNOSTIQUE CHEZ LES
PATIENTS SCLEROSE EN PLAQUES MAROCAINS

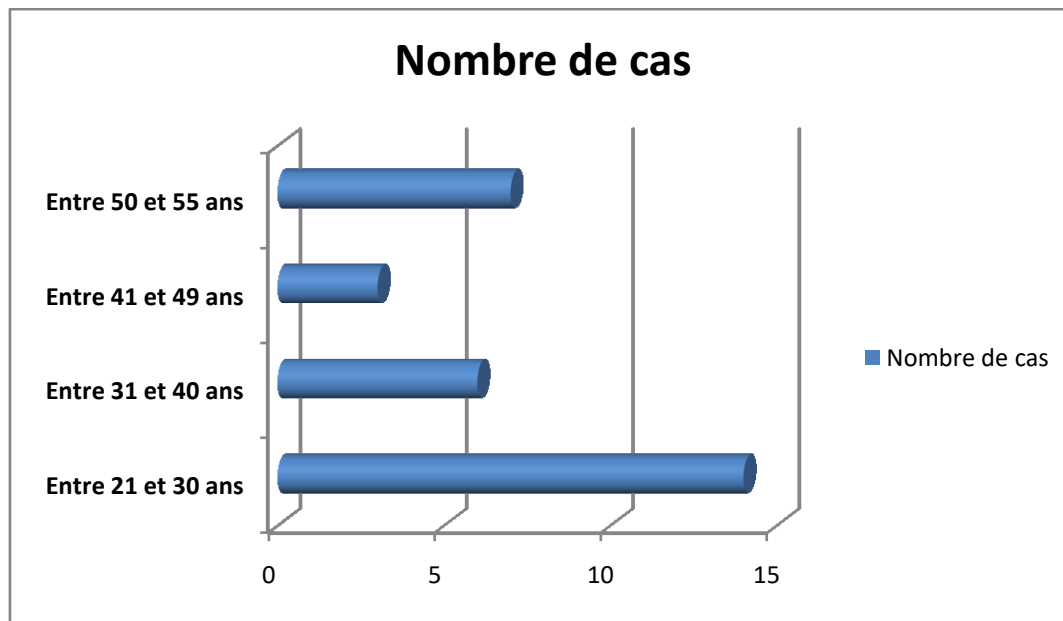


Graphique 1 : représente les tranches d'âge des patients de notre série au moment de la réalisation de l'IRM diagnostique

L'âge moyen actuel de nos patients est de 36,5 ans (21 – 59 ans), la tranche d'âge la plus fréquente est la 2ème décennie. (Tableau 2)

Tableau 2 : représente les tranches d'âge actuel des patients de notre série

Tranches d'âge	Nombre de cas
Entre 21 et 30 ans	14
Entre 31 et 40 ans	6
Entre 41 et 49 ans	3
Entre 50 et 55 ans	7
Total	30 cas



Graphique 2 : représente les tranches d'âge actuel des patients de notre série

2. Sexe

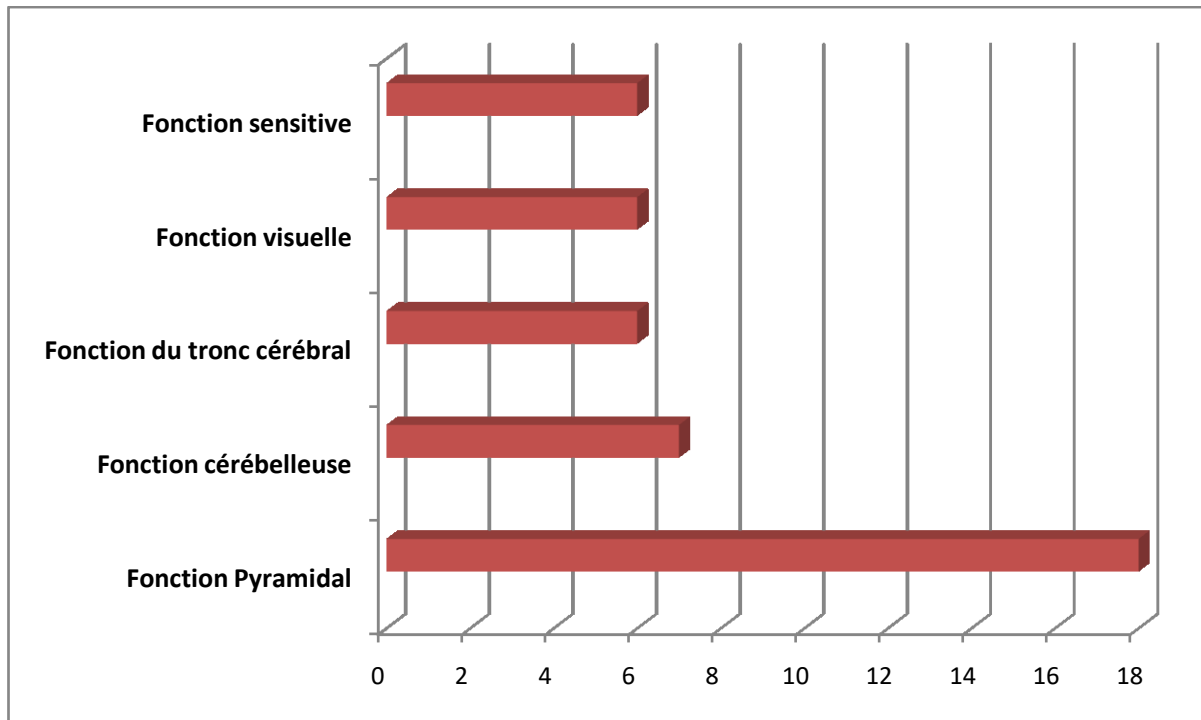
On a colligé 6 Hommes et 24 Femmes, avec un sexe ratio de 4 F/H.

3. Episodes neurologiques :

Dans notre série, 19 patients ont présenté un seul épisode neurologique avant la réalisation de l'IRM diagnostic, et 11 patients ont présenté 2 épisodes neurologiques.

4. Clinique du 1er épisode neurologique :

Le syndrome pyramidal est le plus fréquent, présent dans 60% des cas, suivi du syndrome cérébelleux dans 23% des cas, puis fonction du tronc cérébral dans 20% des cas, fonction visuelle dans 20% des cas, et fonction sensitive dans 20% des cas aussi. (Histogramme 3).



Graphique 3 : montrant la clinique du 1^{er} épisode neurologique

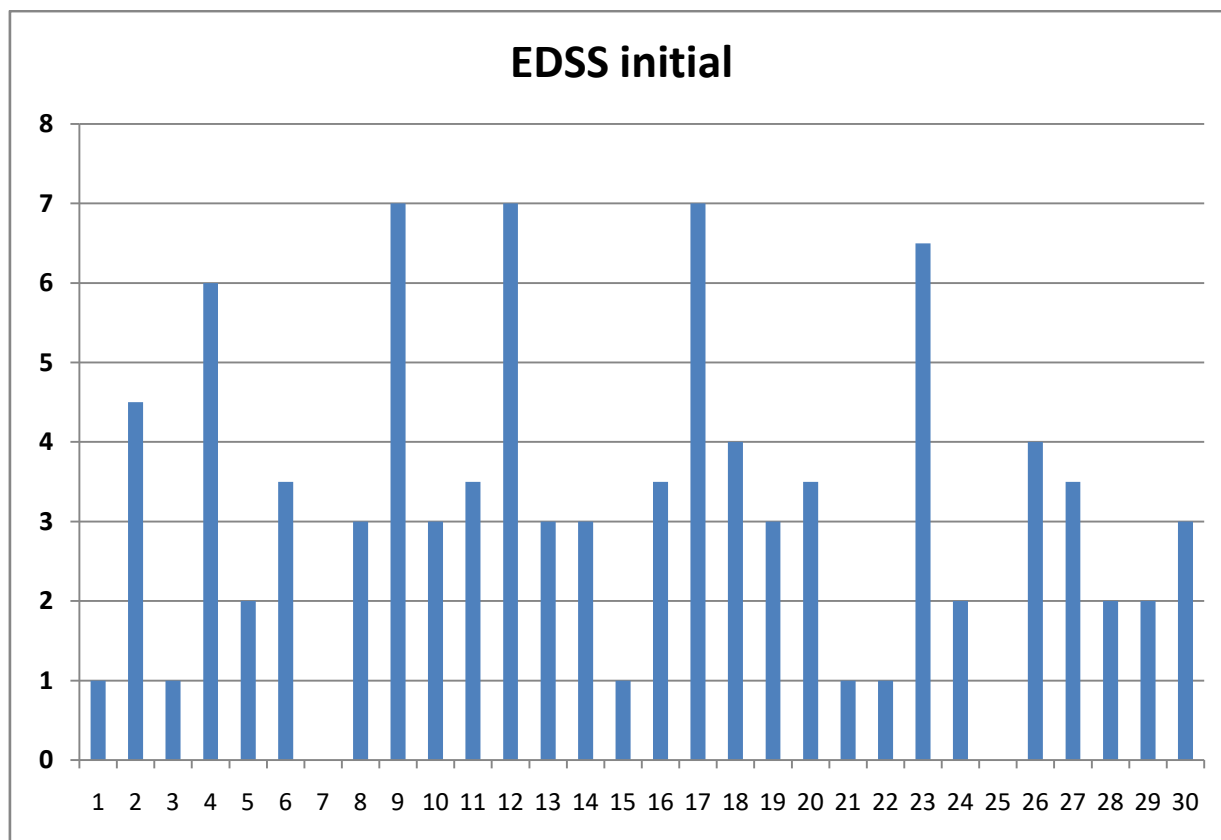
5. Score EDSS :

a) Score EDSS au moment de la réalisation de l'IRM :

Le score EDSS au moment de la réalisation de l'IRM varie dans notre série entre 0 et 7, avec un EDSS moyen de 3,15 ; (50%) des patients avaient un $EDSS \leq 3$, et (50%) avaient un $EDSS > 3$. (Graphique 4).

La moyenne du nombre d'années d'évolution est 3,8 ; avec des extrêmes (1 – 10).

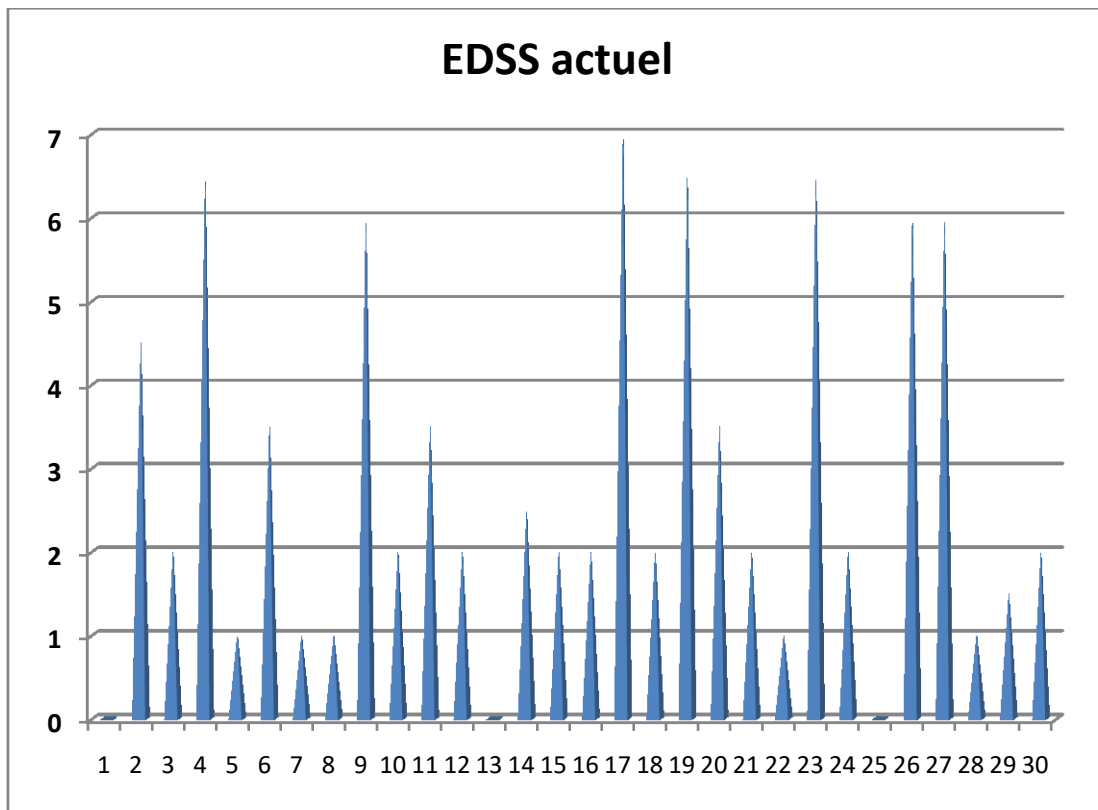
Le patient 17 a présenté un seul épisode neurologique, il y a une année, polysymptomatique fait d'un syndrome pyramidal, syndrome cérébelleux, troubles sensitifs et troubles visuelles, avec séquelles, score EDSS au moment de la réalisation de l'IRM était à 7, et il est toujours à 7, donc son index de progression est 7.



Graphique 4 : montrant les scores EDSS des patients au moment de la réalisation de l'IRM

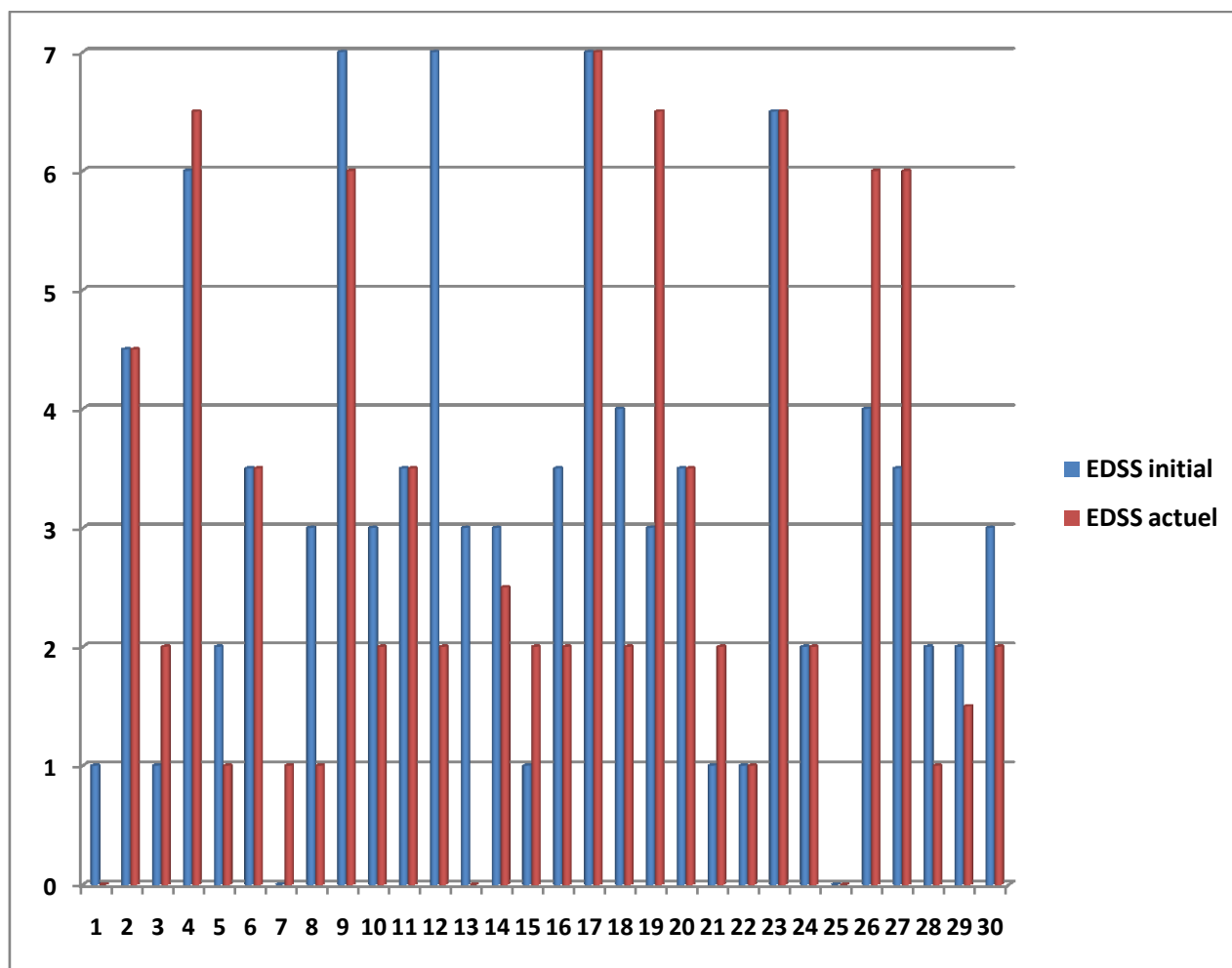
b) Score EDSS actuel :

Le score EDSS actuel varie dans notre série entre 0 et 7, avec un EDSS moyen de 2,85 ; (63,3%) des patients ont un $EDSS \leq 3$, et (36,7%) avaient un $EDSS > 3$. (Graphique 5).



Graphique 5 : montrant les scores EDSS actuel de nos patients

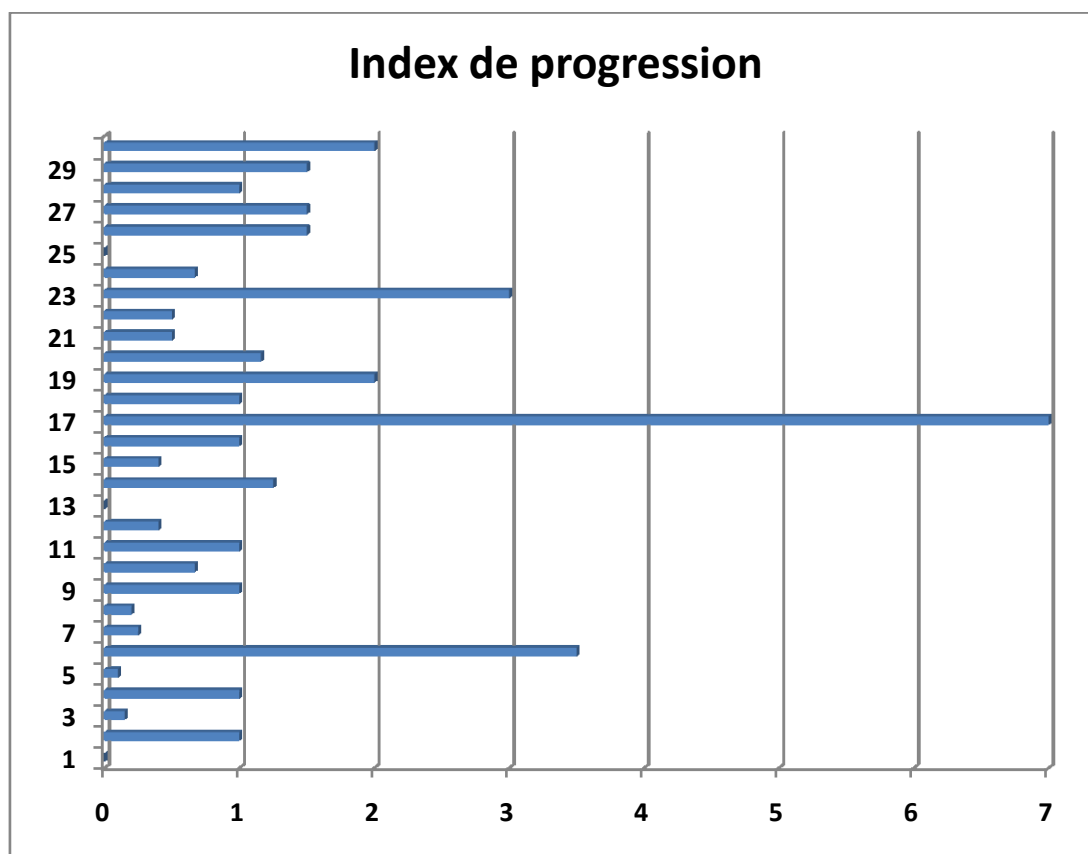
c) Comparaison de l'EDSS actuel avec l'EDSS initial des patients de notre série :



Graphique 6 : montrant la comparaison de l'EDSS initial avec l'EDSS actuel des patients de notre série

d) Index de progression :

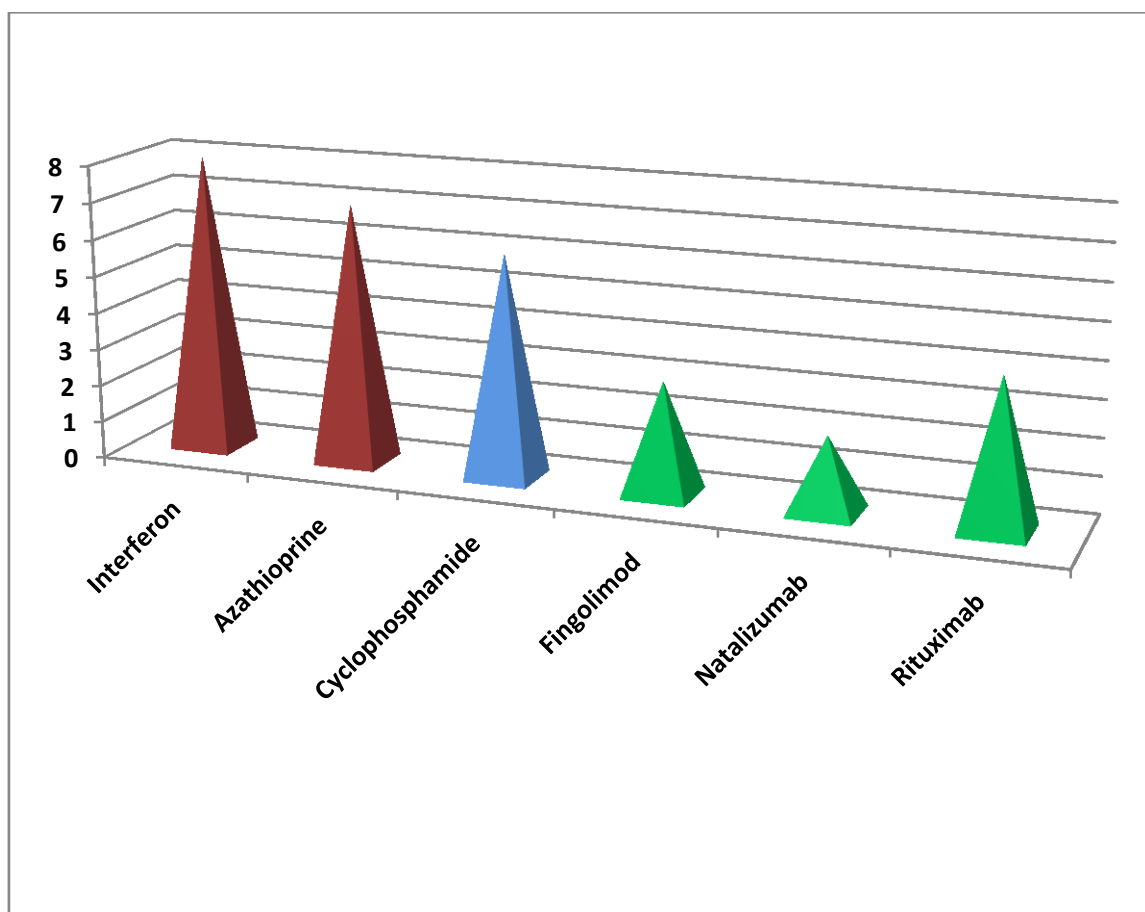
L'index de progression varie dans notre série entre 0 et 7, avec une moyenne à 1,24



Graphique 7 : montrant l'index de progression de nos patients

6. Traitement :

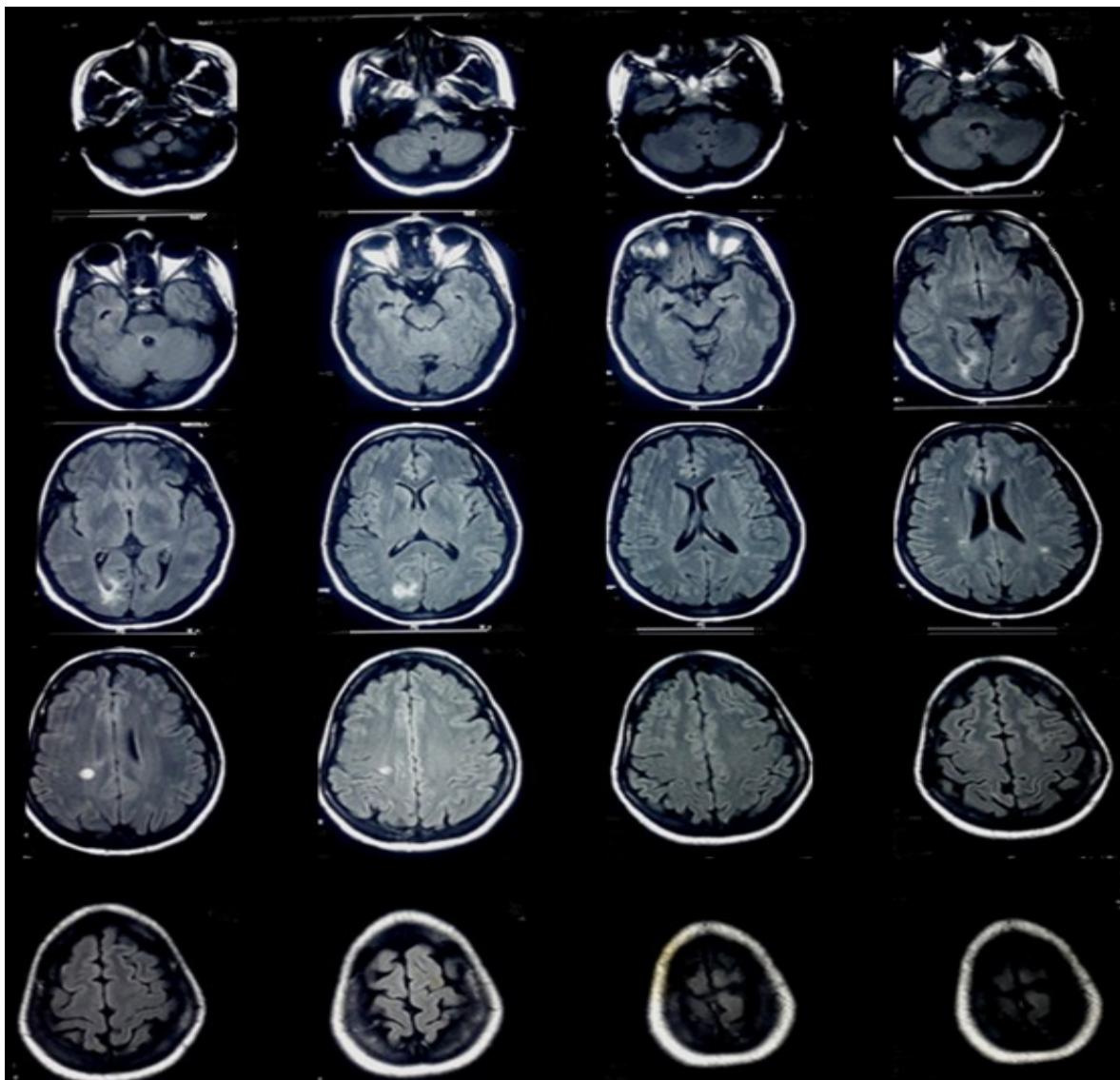
Dans notre série, 50% des patients sont sous un traitement de 1ère ligne, des patients sont sous un traitement de 2ème ligne, et des patients sont sous un traitement de 3ème ligne. (Histogramme 7 et Tableau 2).



Graphique 8 : montrant les traitements actuels des patients de notre série

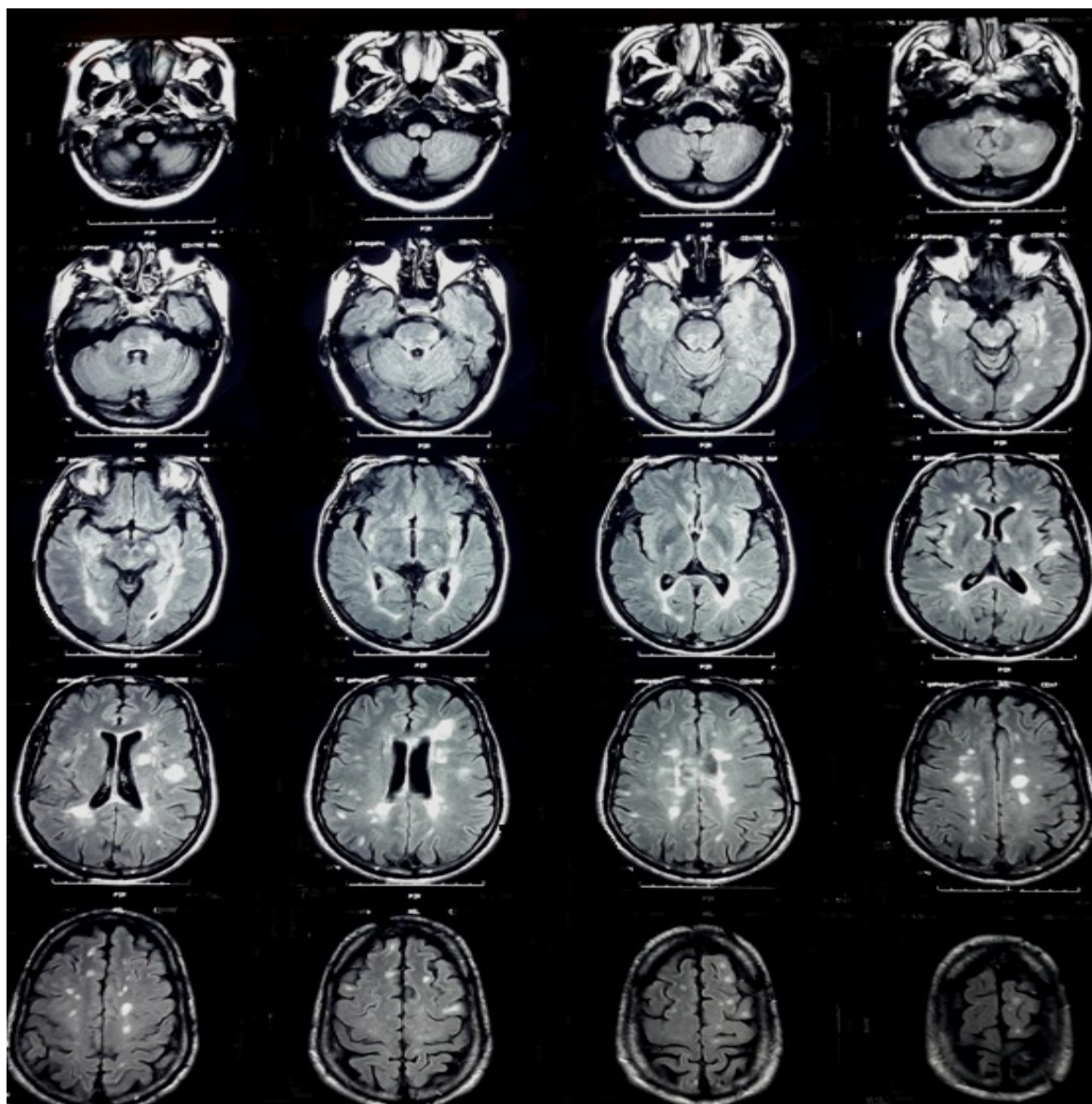
Tableau 3 : montrant les traitements actuels des patients de notre série

Traitement de 1^{ère} ligne	Interféron	8	15 (50%)
	Azatioprine	7	
Traitement de 2^{ème} ligne	Fingolimod	3	9 (30%)
	Natalizumab	2	
	Rituximab	4	
Traitement de 3^{ème} ligne	Cyclophosphamide	6	6 (20%)



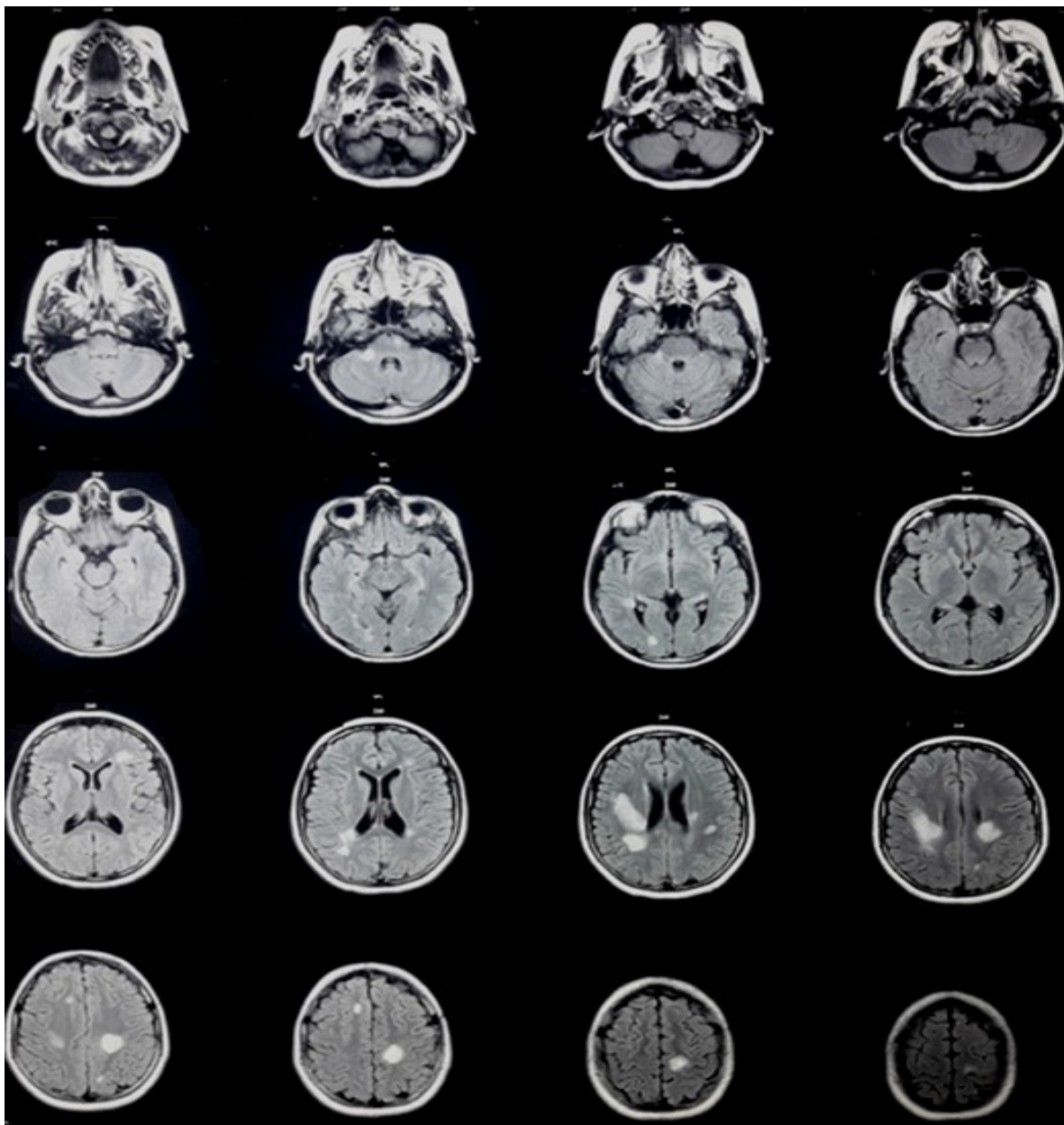
IRM 1 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 44 ans, ayant présenté 2 épisodes neurologiques, EDSS actuel à 0

N1	Modérée
R1	Modérée
N2	Discrète
R2	Discrète



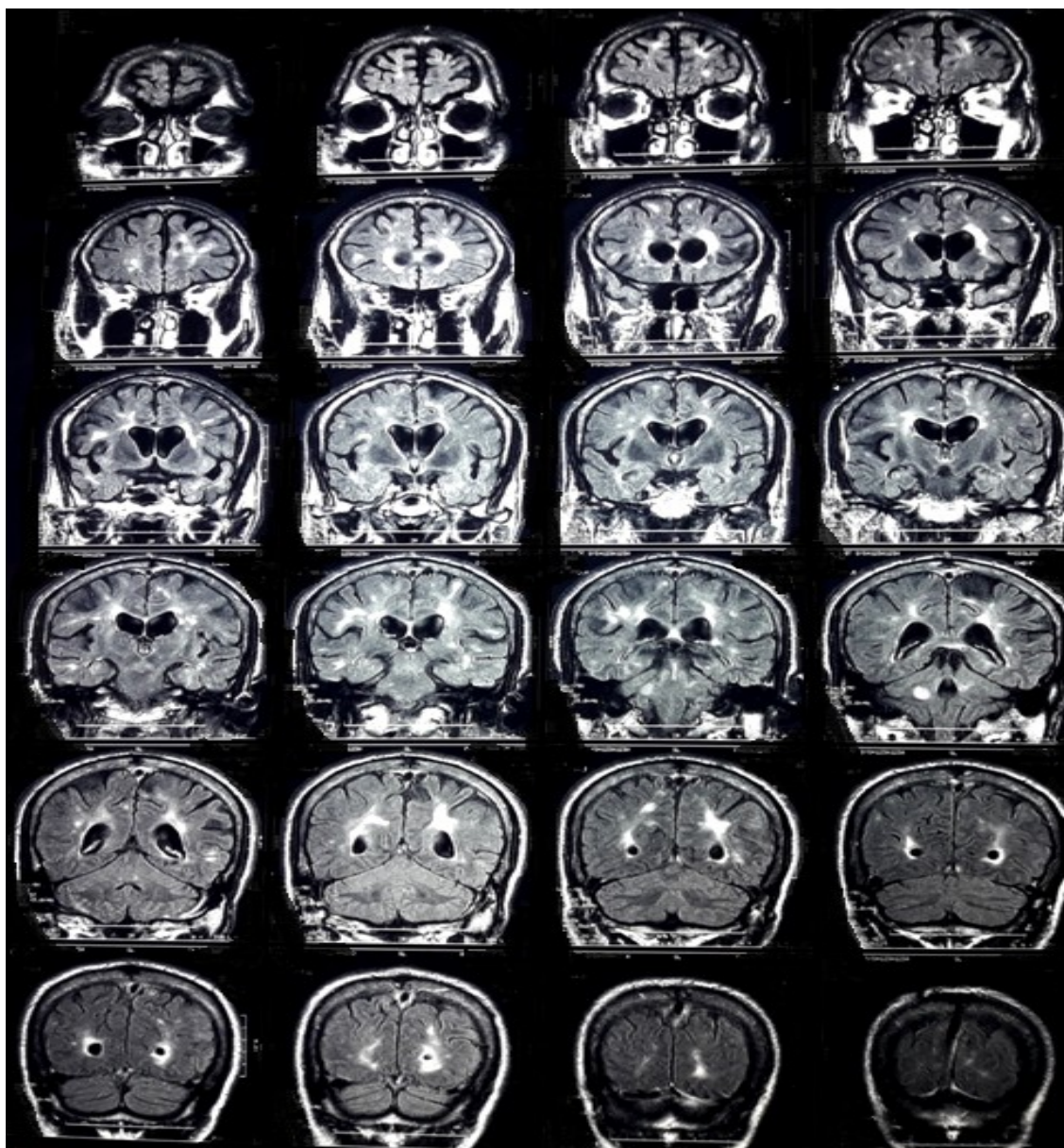
IRM 2 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'un patient de 40 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel 4,5

N1	Très importante
R1	Importante
N2	Très importante
R2	Très importante



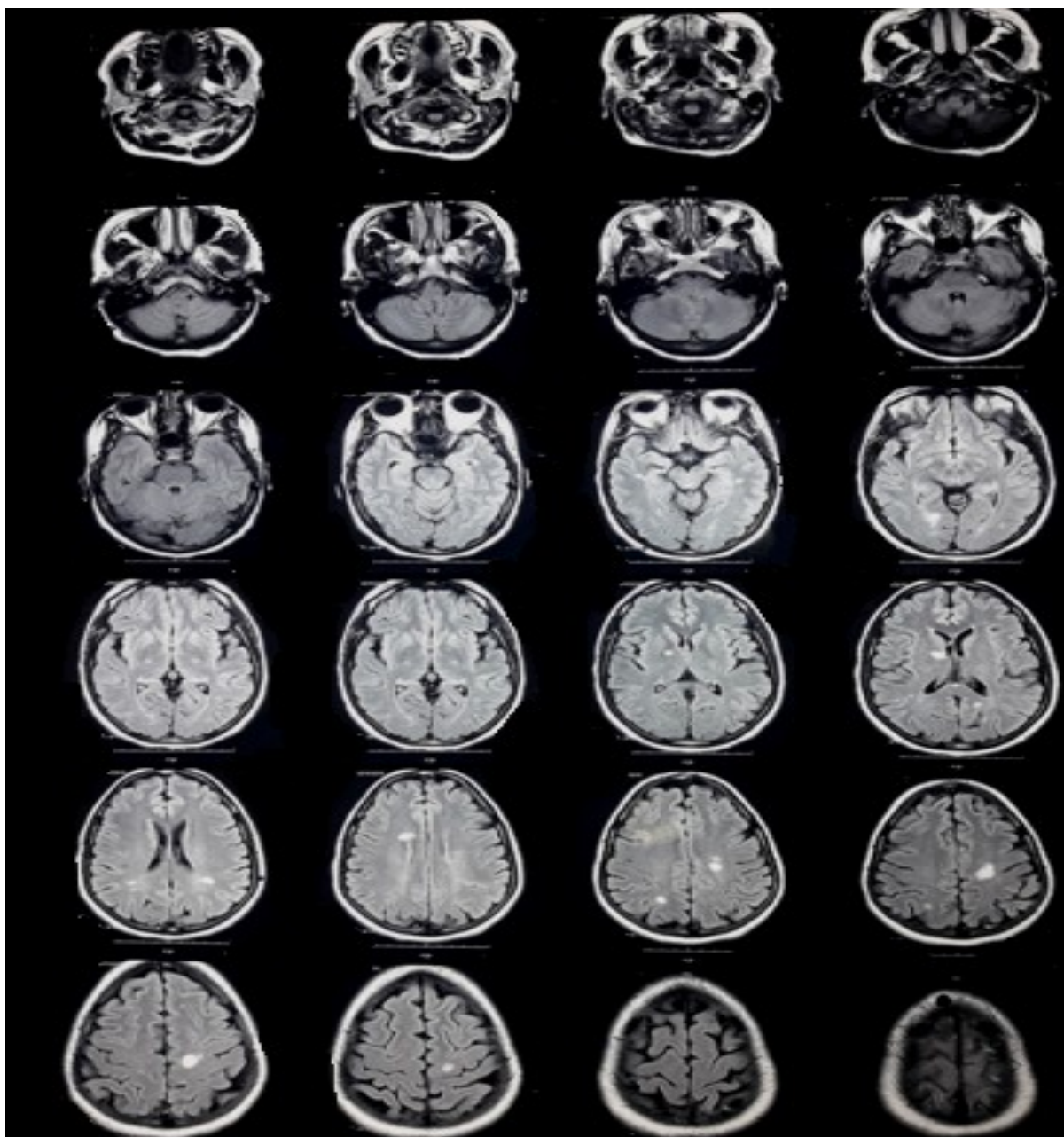
IRM 3: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 21 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 2

N1	Importante
R1	Modérée
N2	Importante
R2	Importante



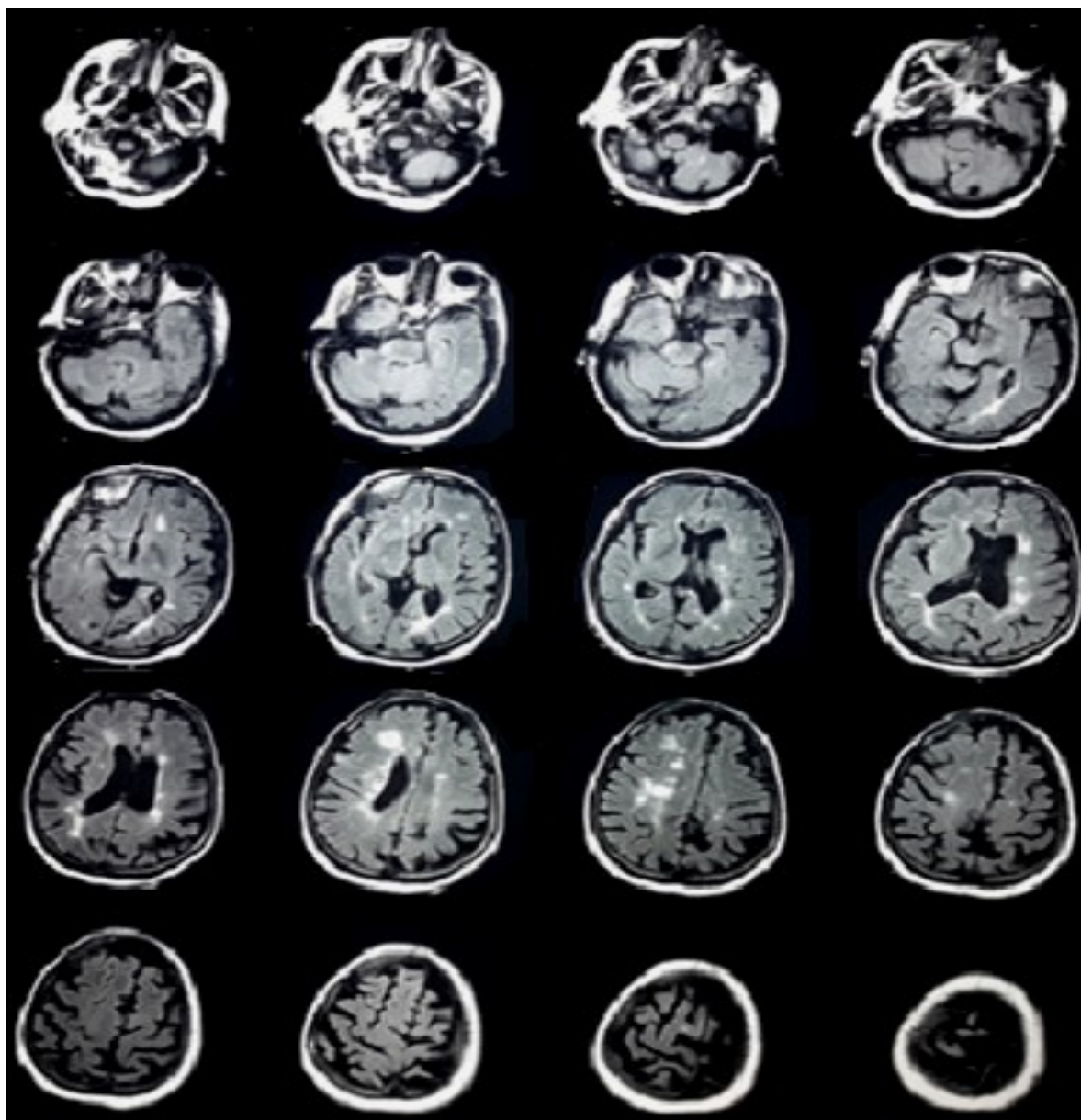
IRM 4 : coupes coronales FLAIR de l'IRM diagnostique d'un patient de 59 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel 6,5

N1	Importante
R1	Importante
N2	Très importante
R2	Très importante



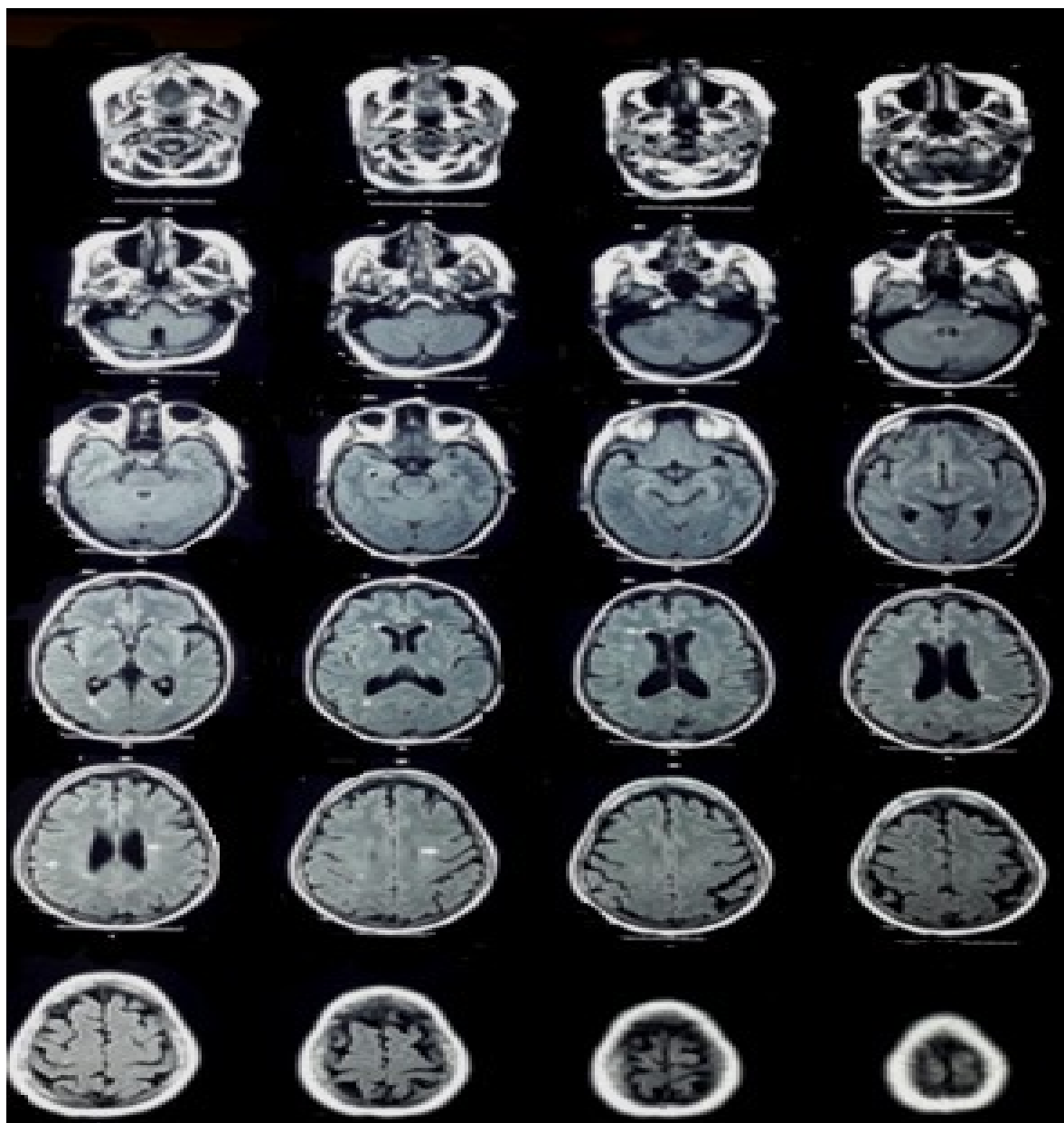
IRM 5 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'un patient de 51 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel 1

N1	Modérée
R1	Modérée
N2	Importante
R2	Modérée



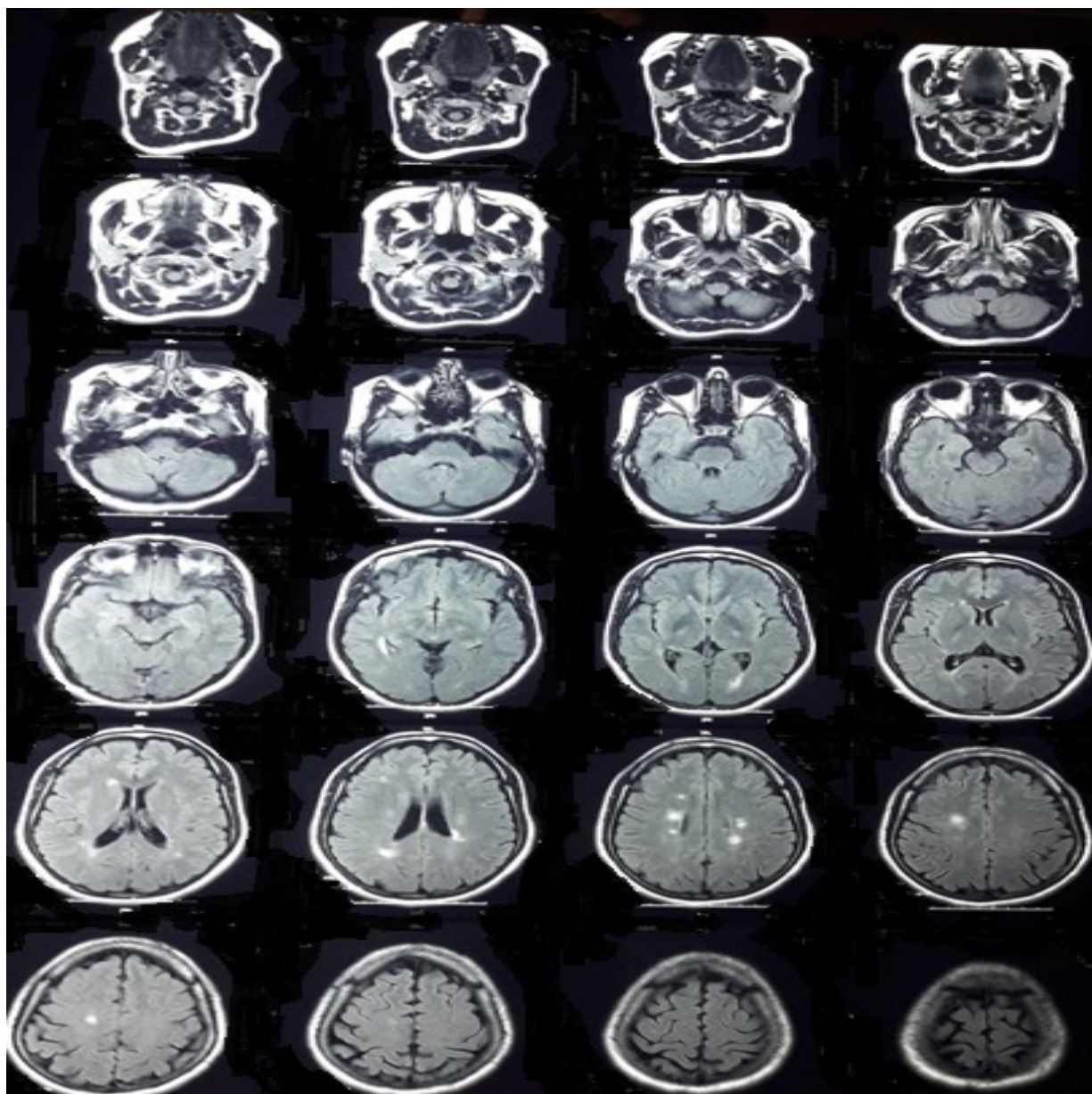
IRM 6 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 58 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel 3,5

N1	Importante
R1	Importante
N2	Très importante
R2	Très importante



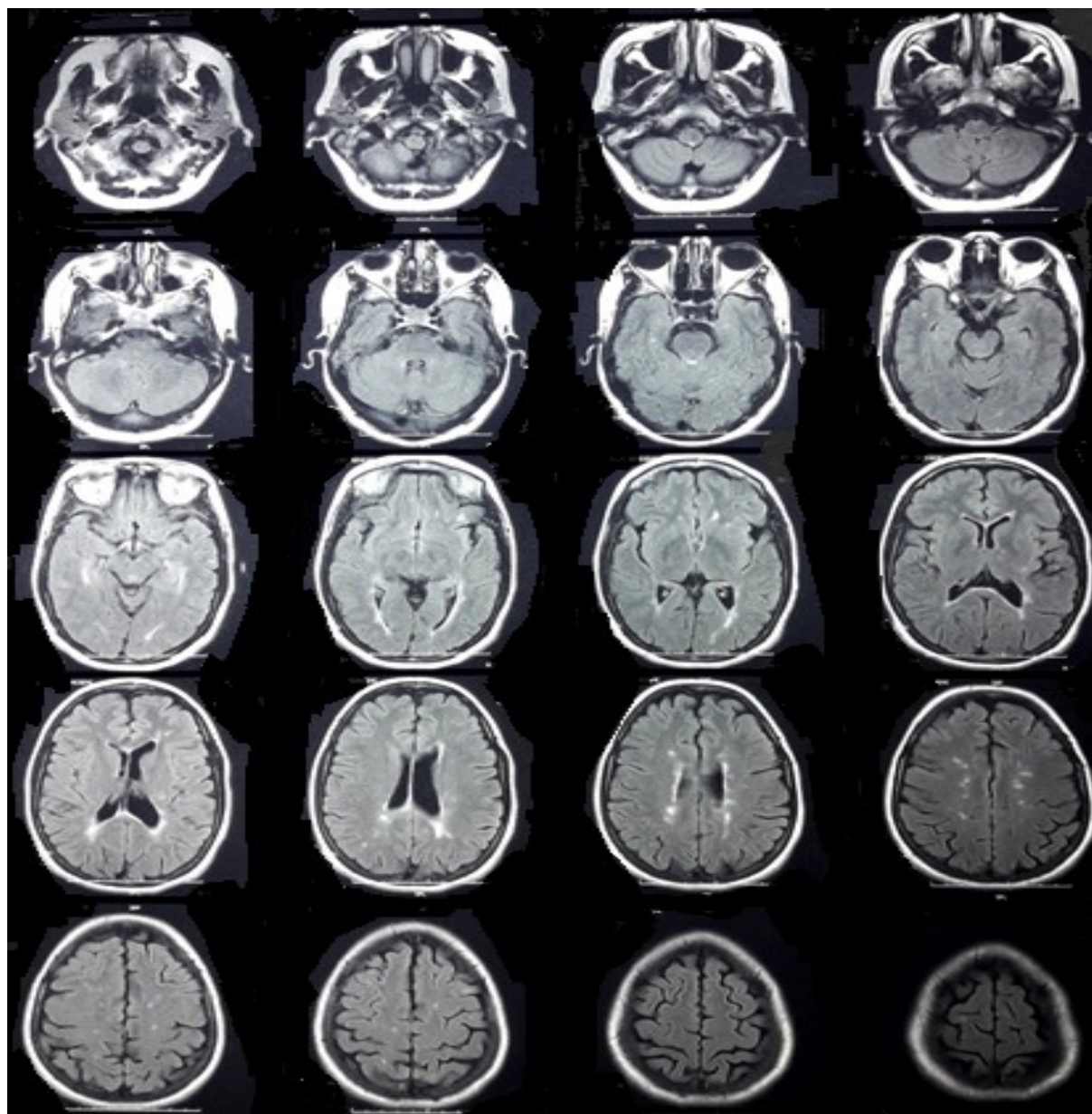
IRM 7 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 50 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel 1

N1	Modérée
R1	Discrète
N2	Discrète
R2	Modérée



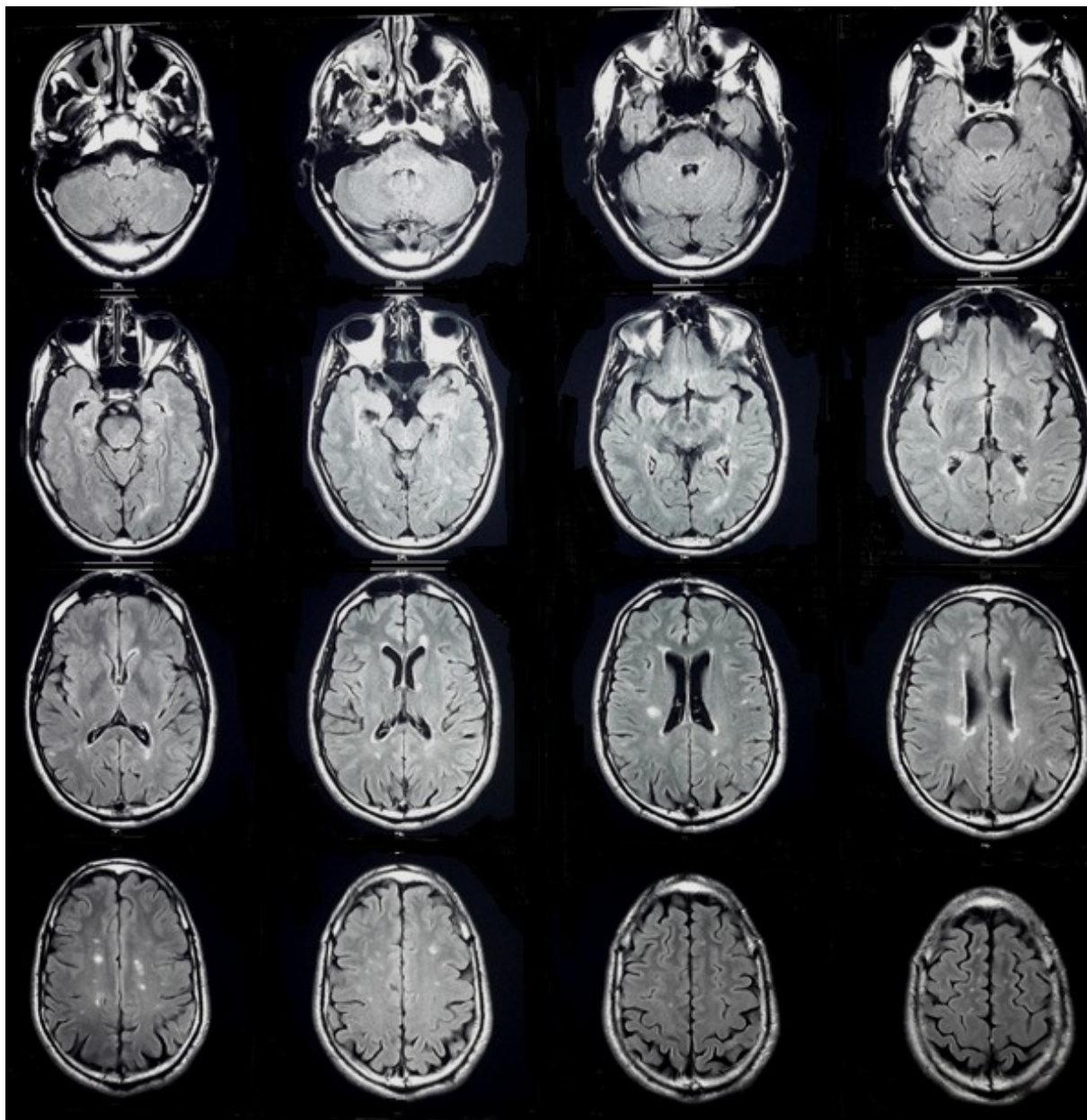
IRM 8 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 32 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 1

N1	Modérée
R1	Modérée
N2	Importante
R2	Modérée



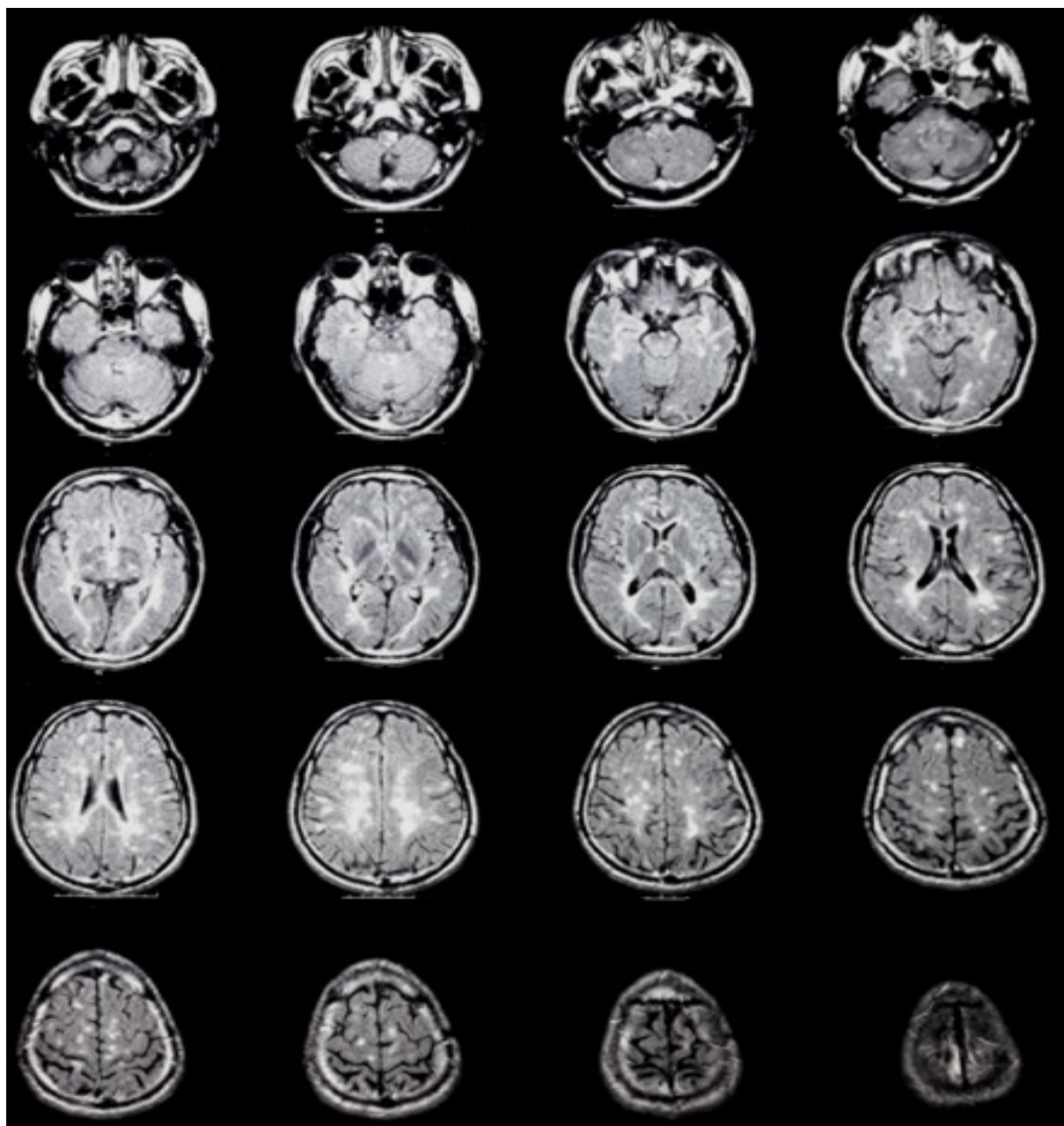
IRM 9 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 32 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 6

N1	Modéré e
R1	Modérée
N2	Importante
R2	Importante



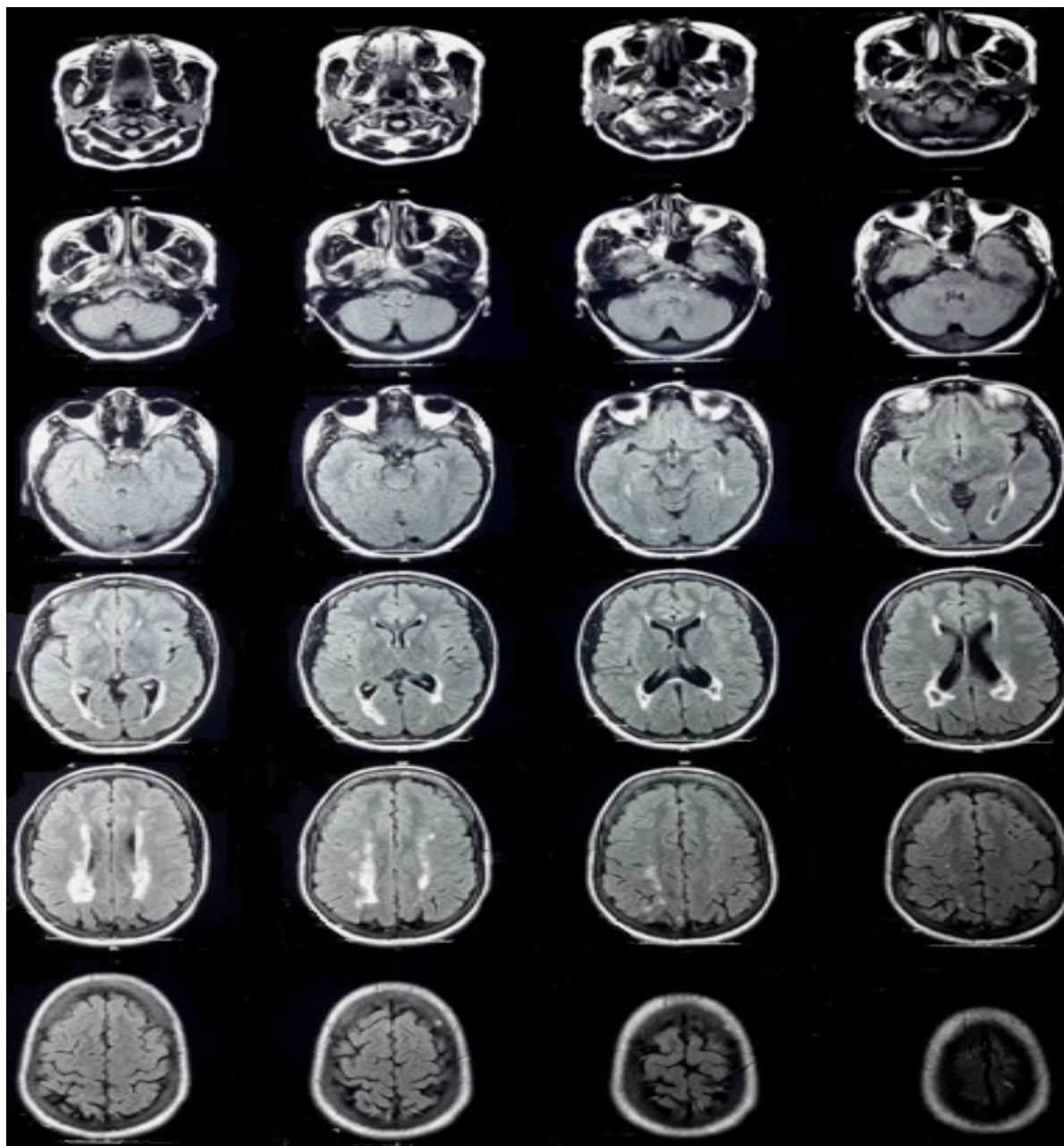
IRM 10 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'un patient de 27 ans, ayant présenté deux épisodes neurologique, EDSS actuel à 2

N1	Modérée
R1	Modérée
N2	Importante
R2	Modérée



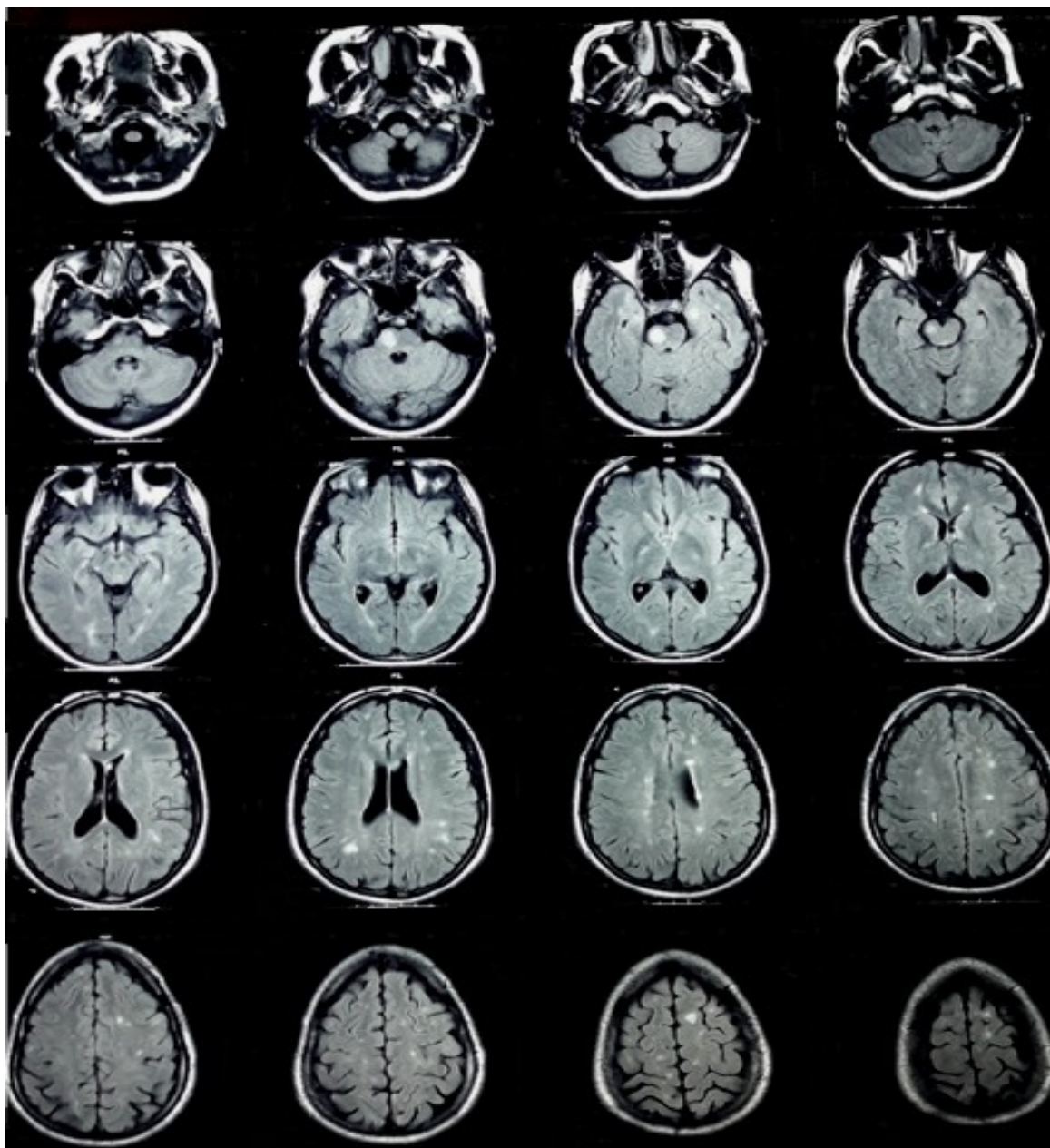
IRM 11 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'un patient de 30 ans, ayant présenté deux épisodes neurologique, EDSS actuel à 3,5

N1	Très importante
R1	Très importante
N2	Très importante
R2	Très importante



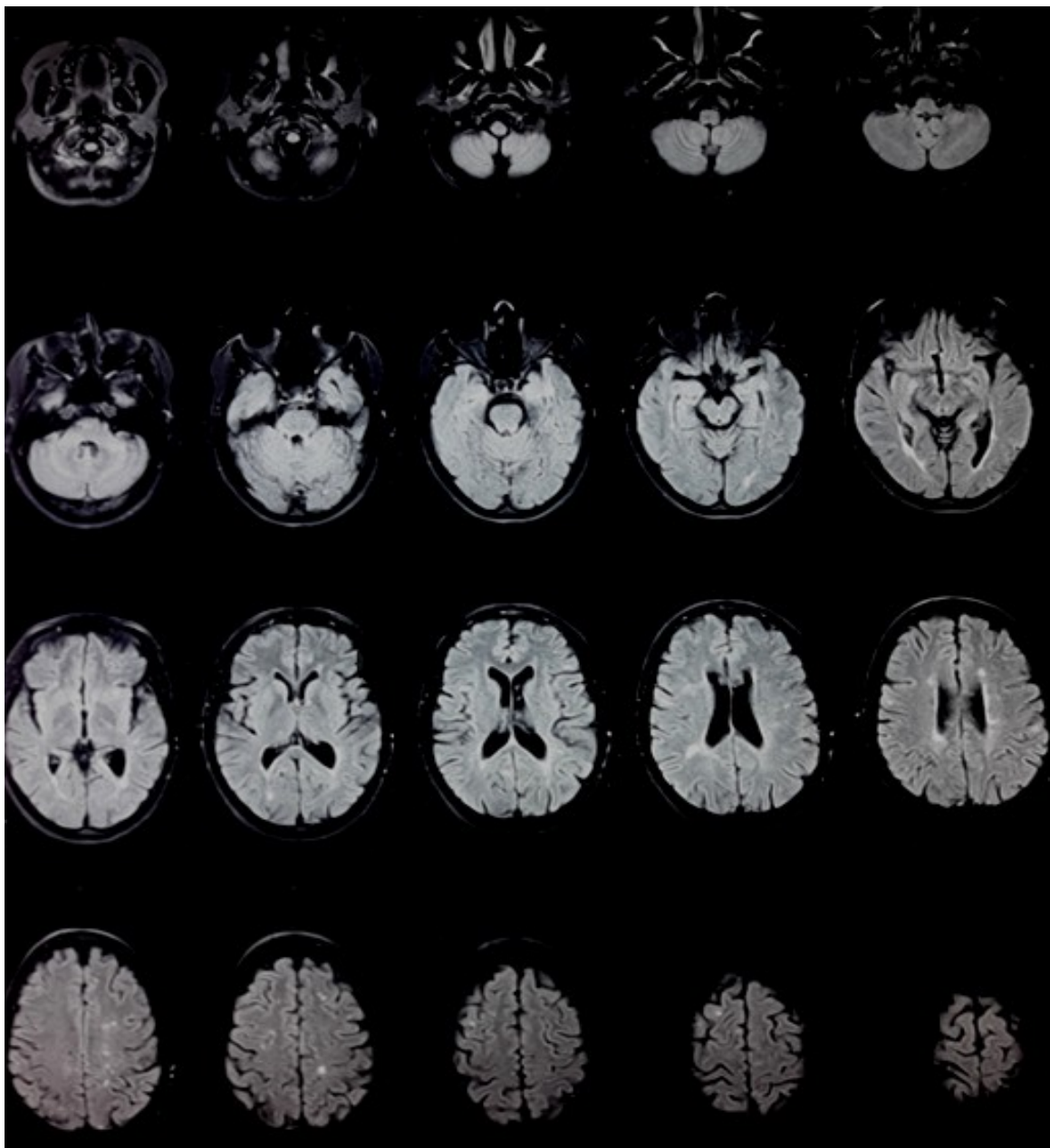
IRM 12: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 40 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 2

N1	Très importante
R1	Importante
N2	Très importante
R2	Importante



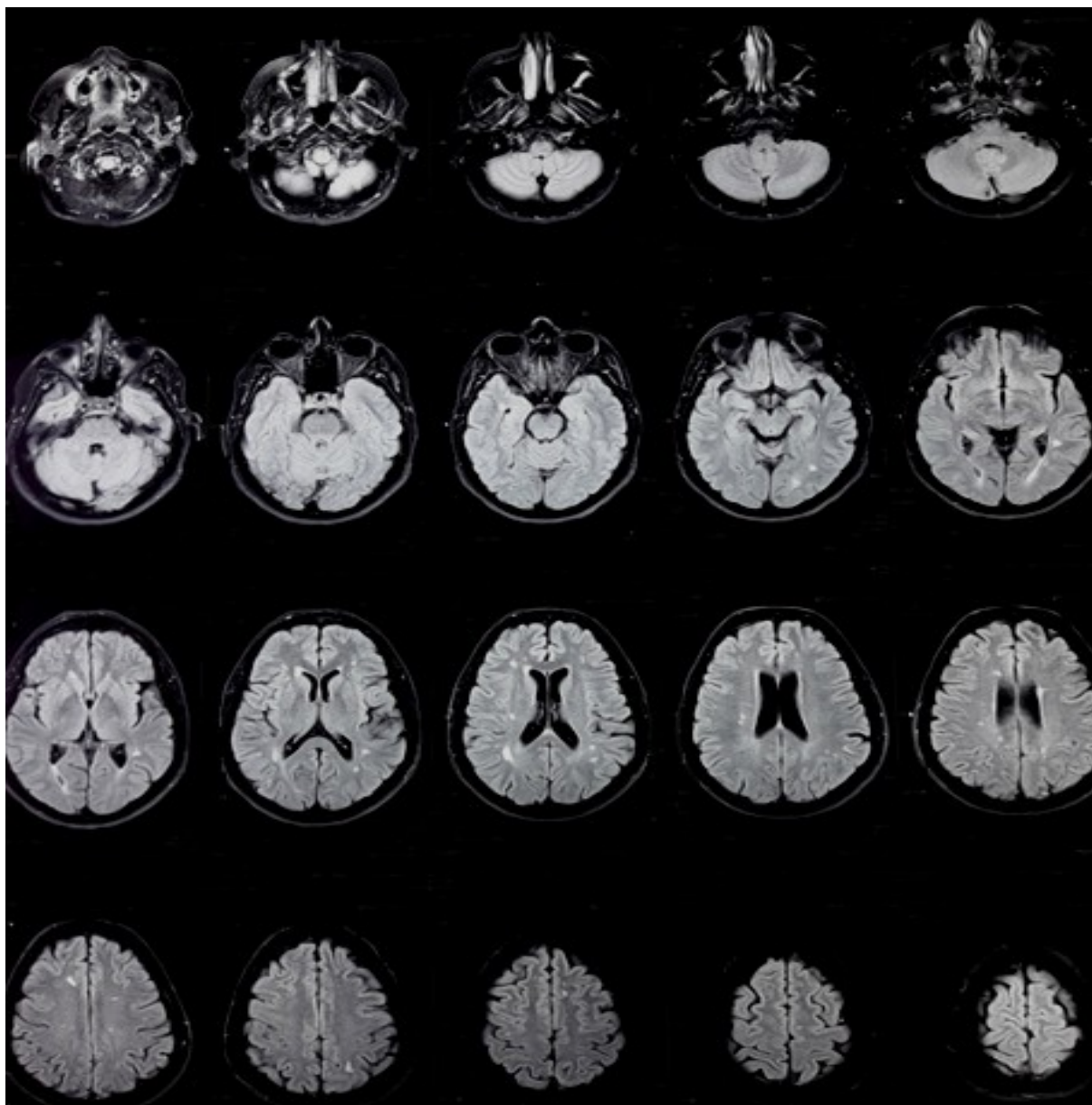
IRM 13: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 25 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 0

N1	modérée
R1	Importante
N2	Importante
R2	Modérée



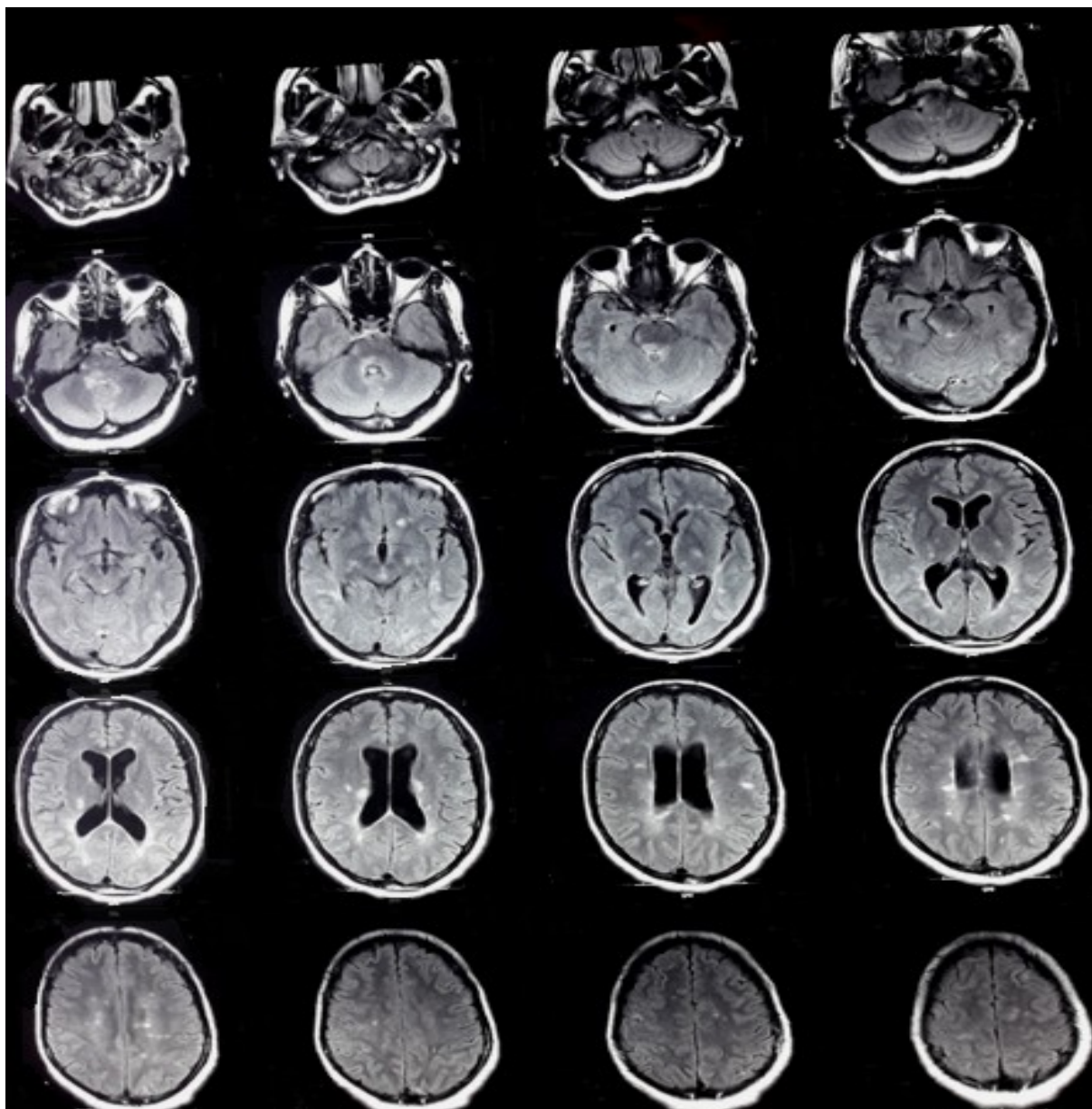
IRM 14: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 31 ans, ayant présenté deux épisodes neurologique, EDSS actuel à 2,5

N1	Importante
R1	Discrète
N2	Discrète
R2	Modérée



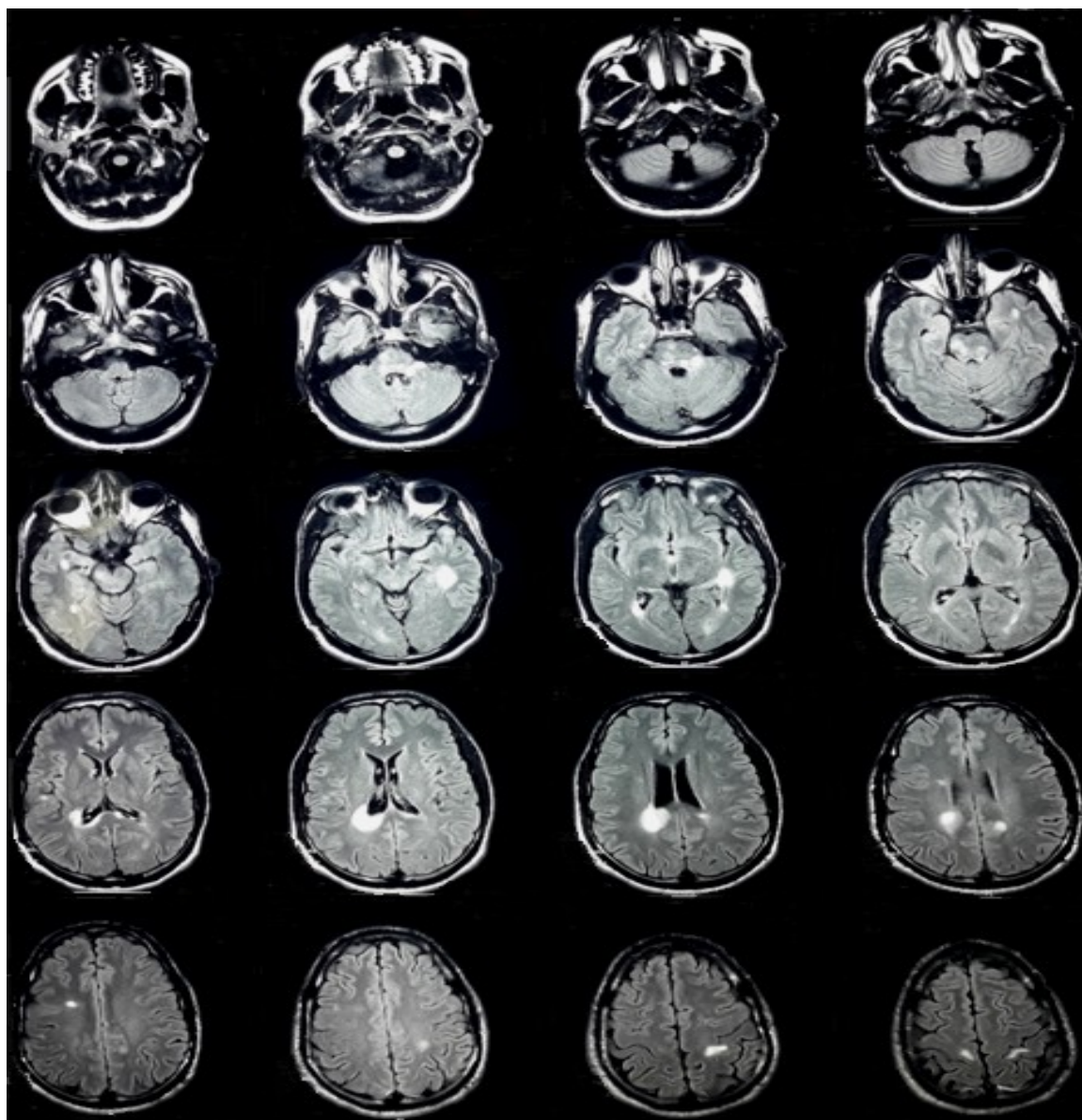
IRM 15: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostic d'une patiente de 52 ans, ayant présenté deux épisodes neurologique, EDSS actuel à 2

N1	Modérée
R1	Discrète
N2	Modérée
R2	Modérée



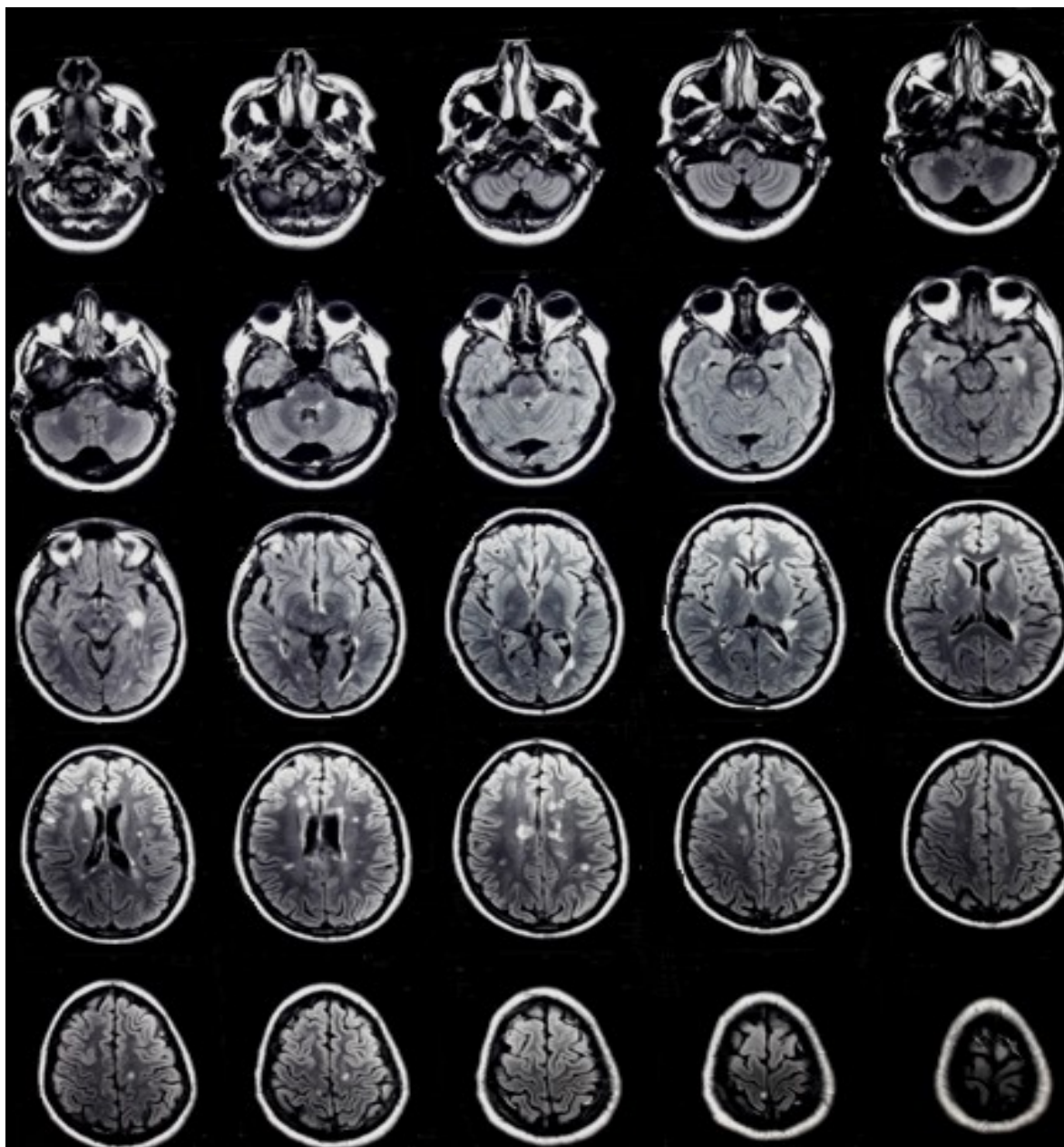
IRM 16: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 40 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 2

N1	Importante
R1	Modérée
N2	Importante
R2	Importante



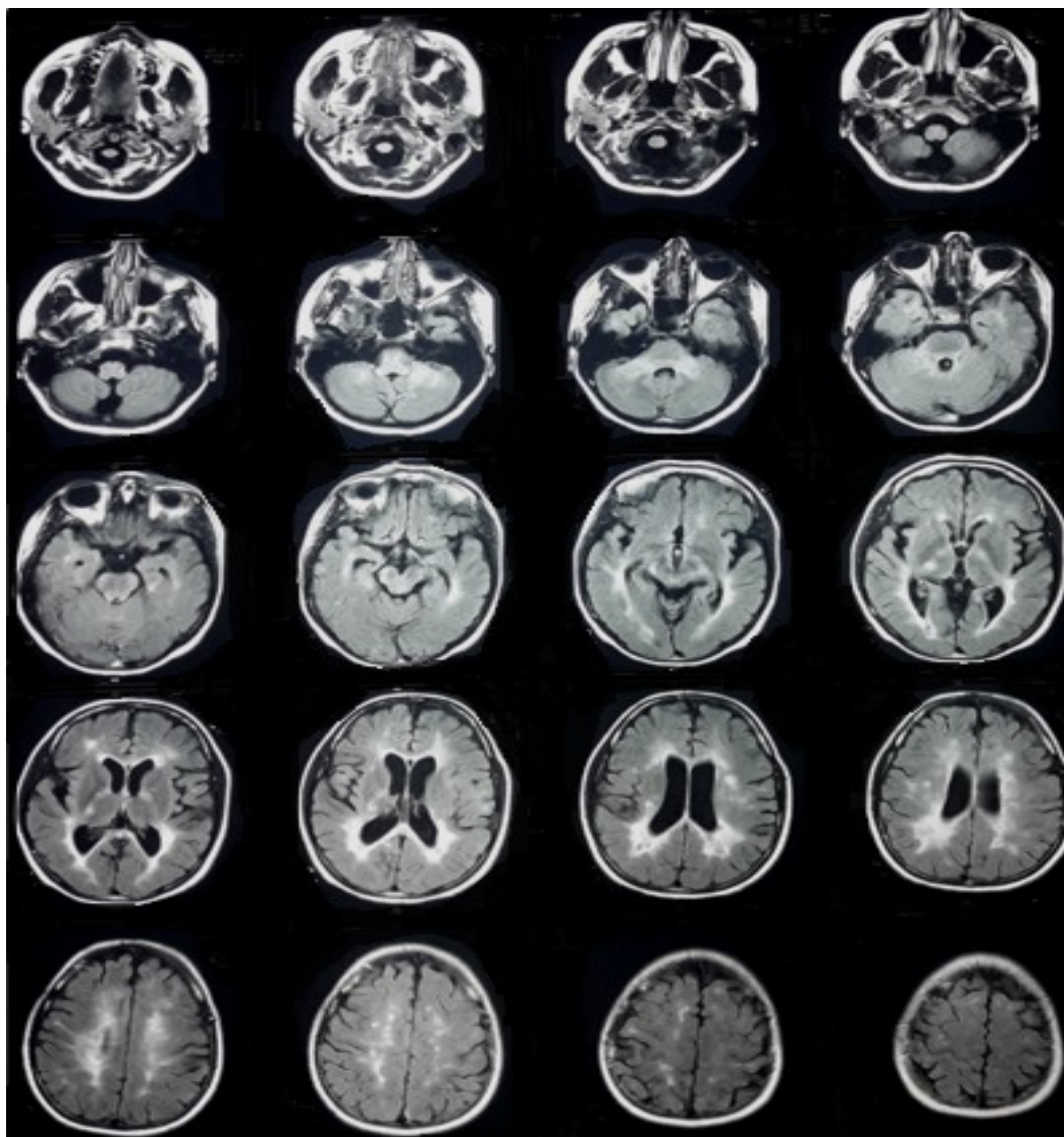
IRM 17: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'un patient de 40 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 7

N1	Importante
R1	Importante
N2	Importante
R2	Importante



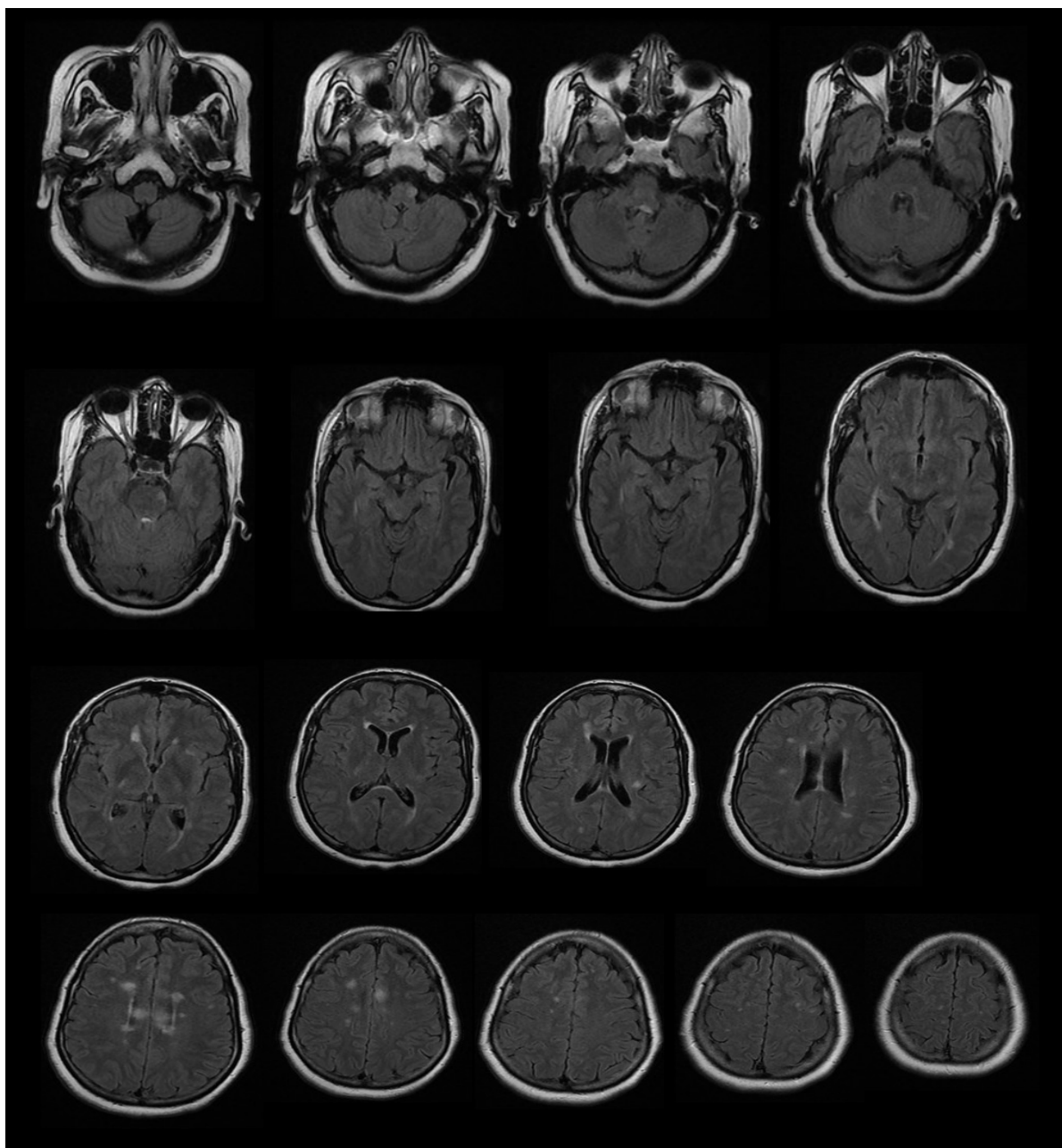
IRM 18: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'un patient de 25 ans, ayant présenté deux épisodes neurologique, EDSS actuel à 2

N1	Importante
R1	Importante
N2	Importante
R2	Importante



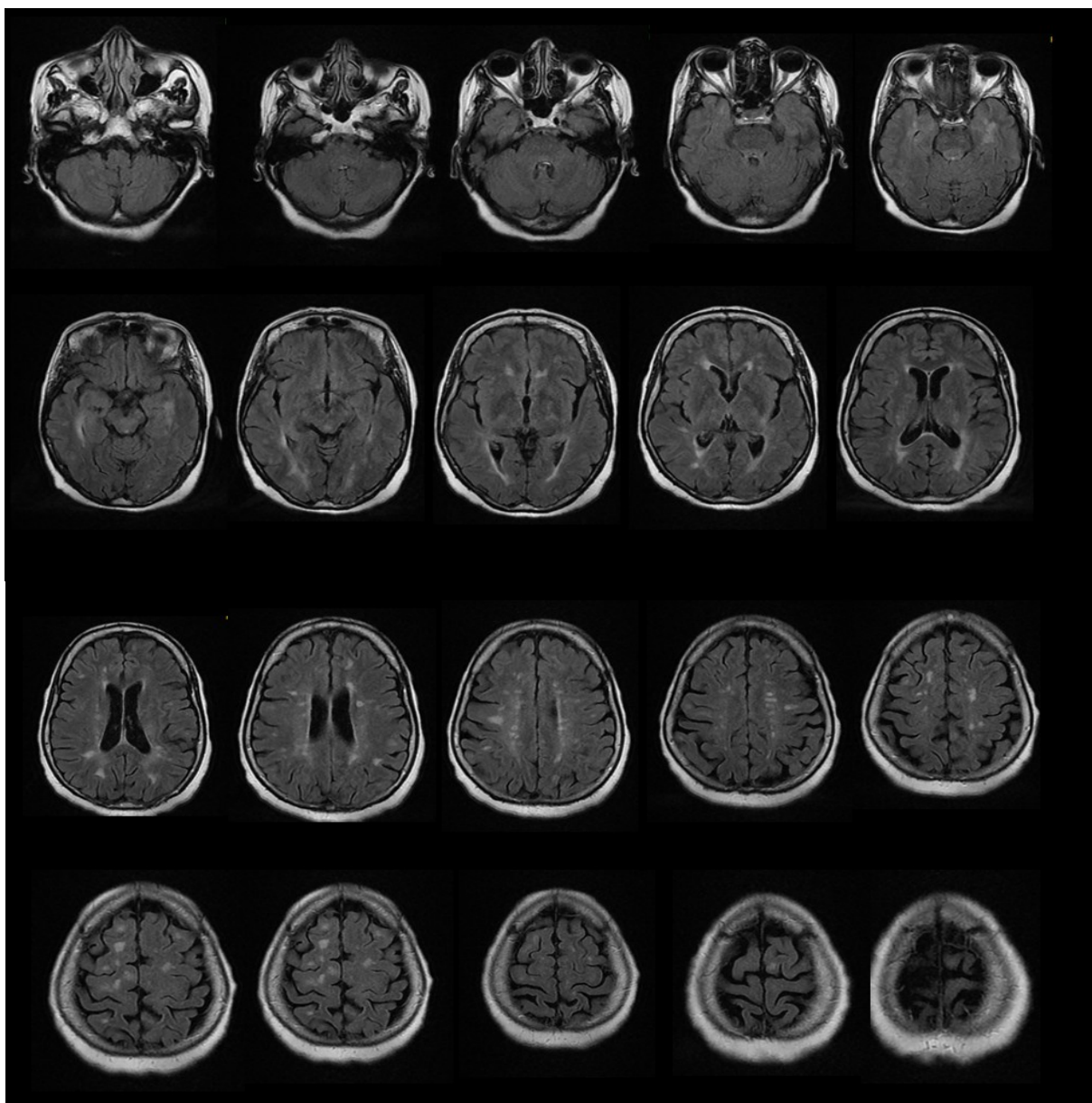
IRM 19: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostic d'une patiente de 29 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel 4,5

N1	Très importante
R1	Très importante
N2	Très importante
R2	Très importante



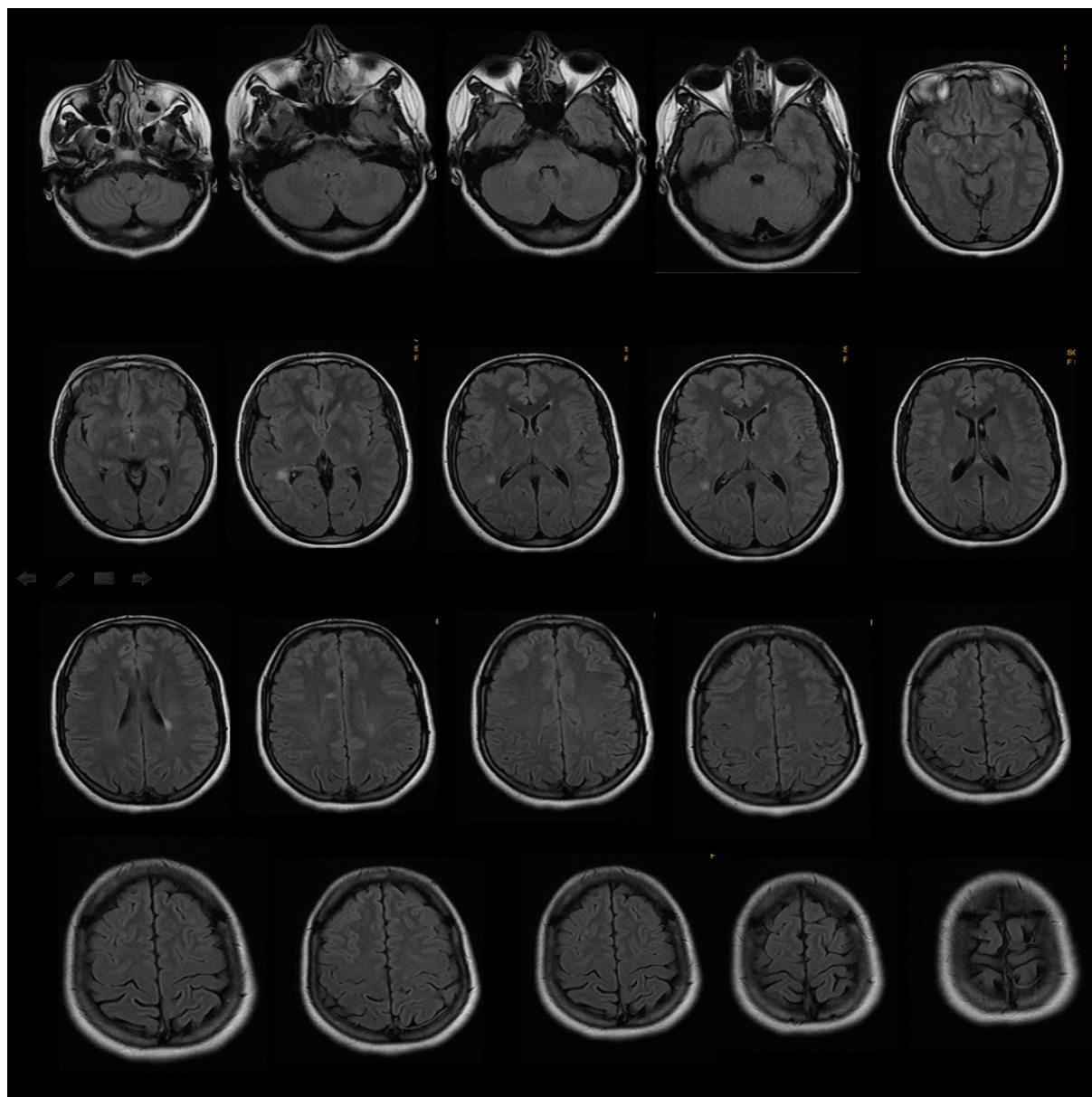
IRM 20: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 54 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 3,5

N1	Modérée
R1	Modérée
N2	Importante
R2	Modérée



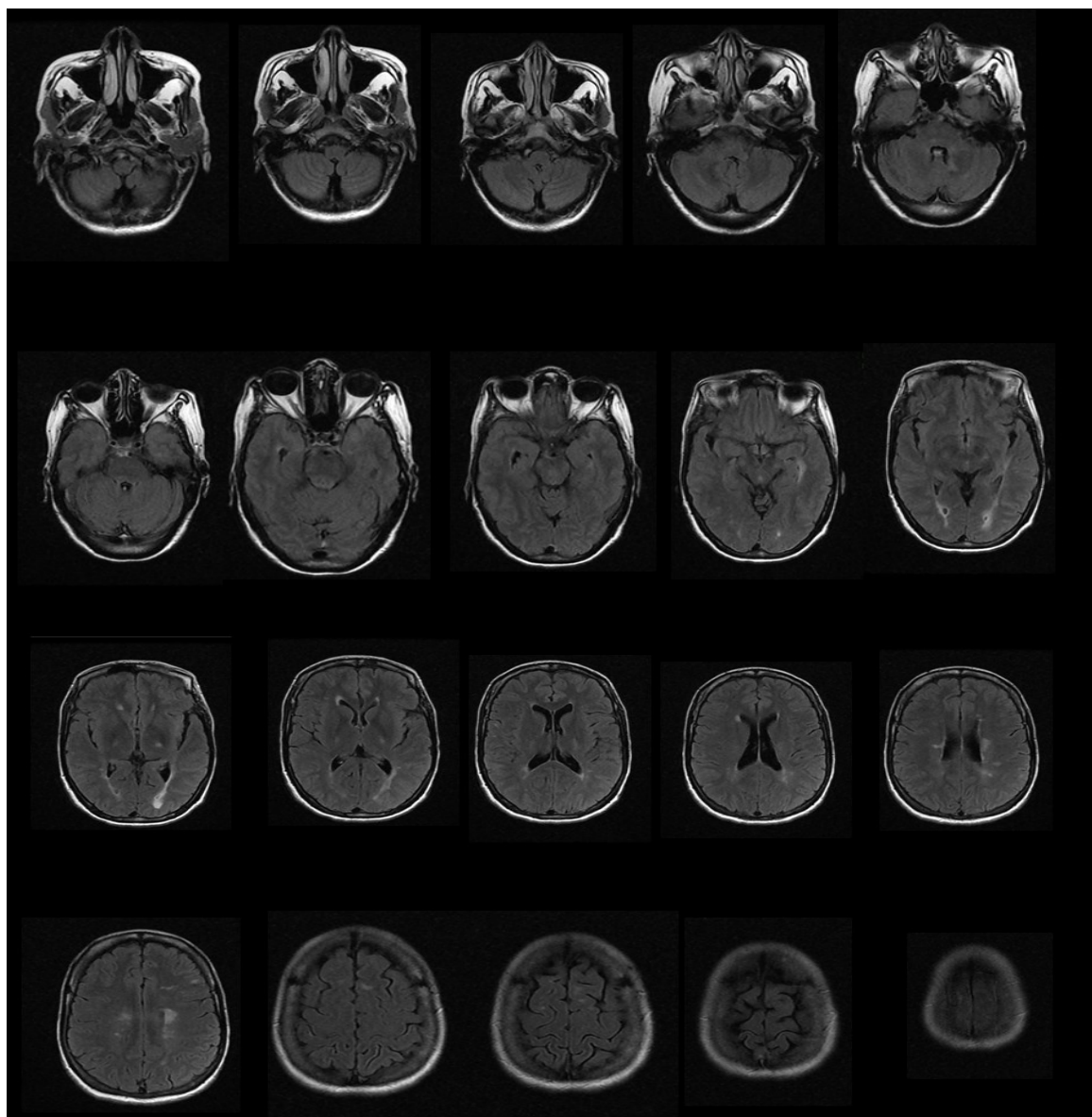
IRM 21: Coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostic d'une patiente de 59 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 2

N1	Importante
R1	Importante
N2	Très importante
R2	Importante



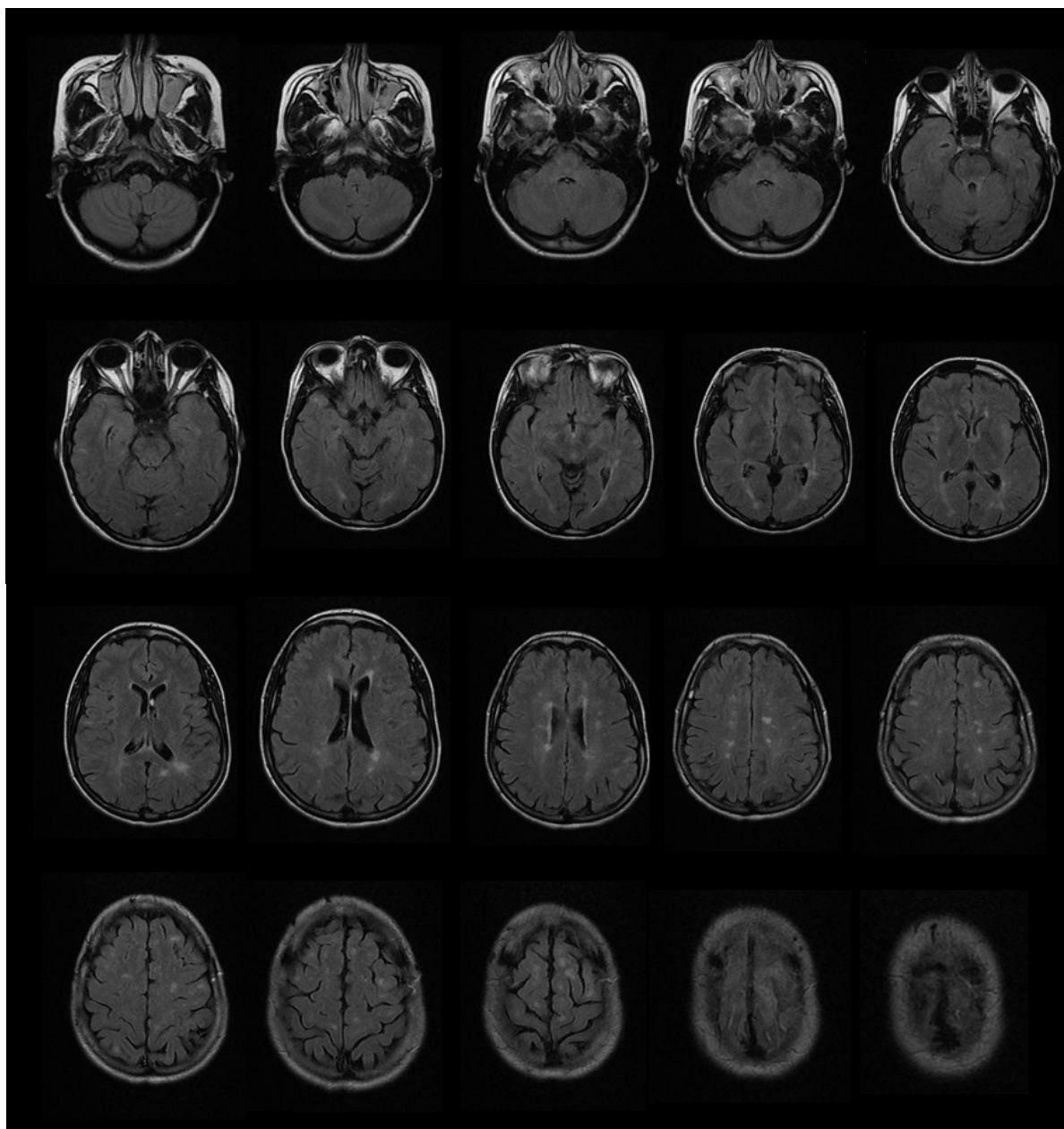
IRM 22: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 29 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 1

N1	Discrète
R1	Discrète
N2	Discrète
R2	Discrète



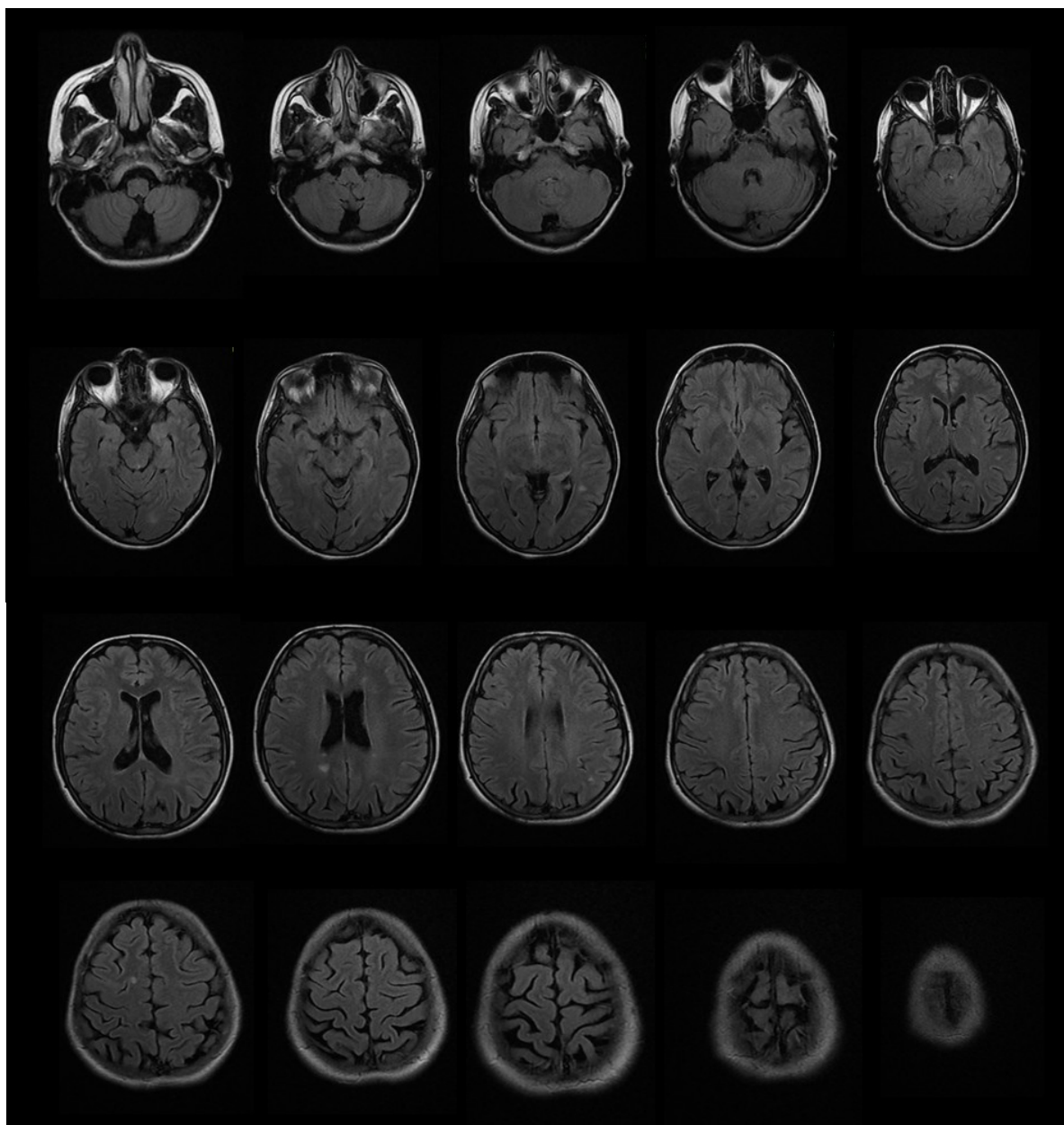
IRM 23: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 40 ans, ayant présenté deux épisodes neurologique, EDSS actuel à 6,5

N1	Modérée
R1	Modérée
N2	Modérée
R2	Modérée



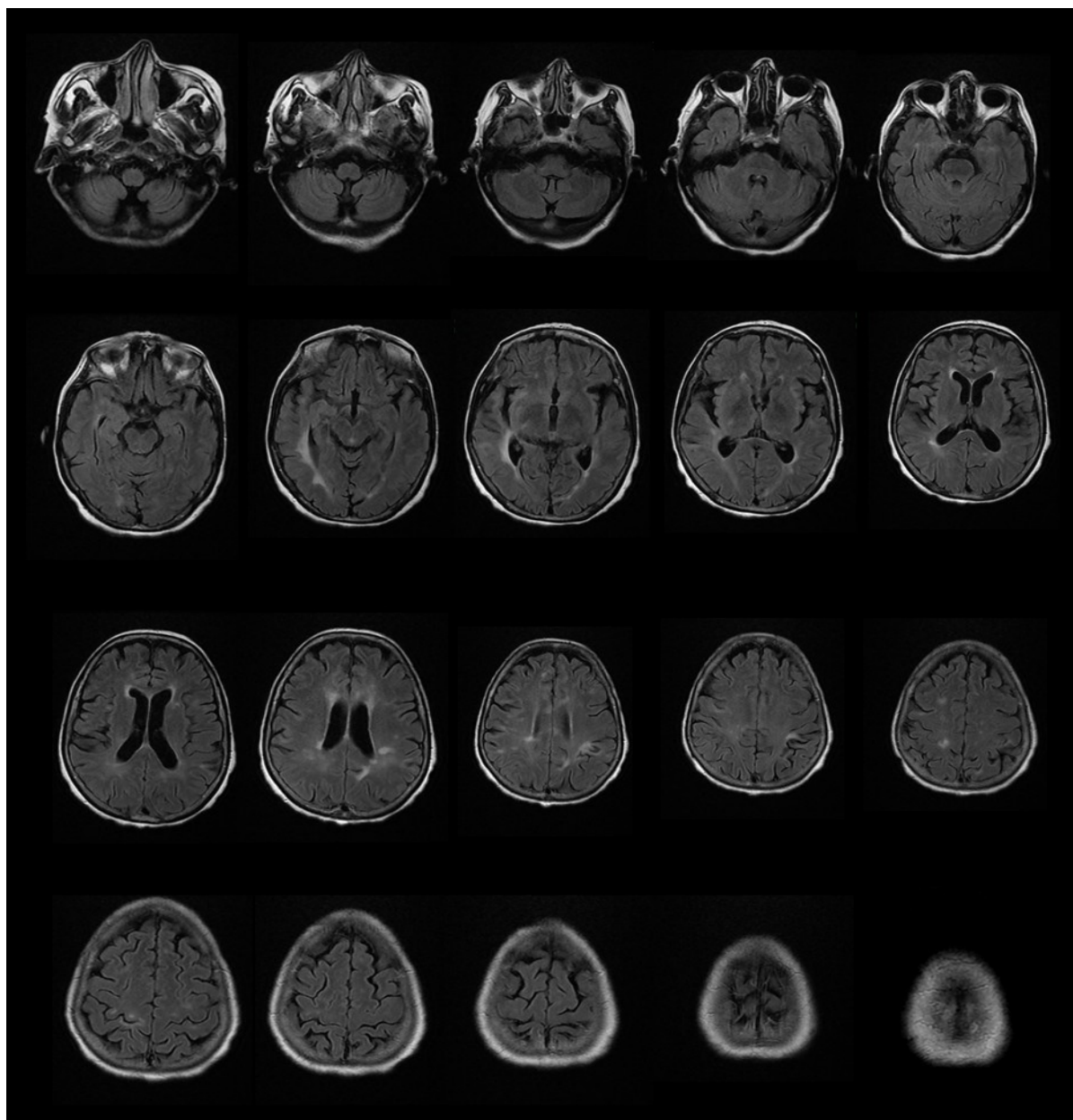
IRM 24: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 29 ans, ayant présenté deux épisodes neurologique, EDSS actuel à 2

N1	Importante
R1	Importante
N2	Importante
R2	Importante



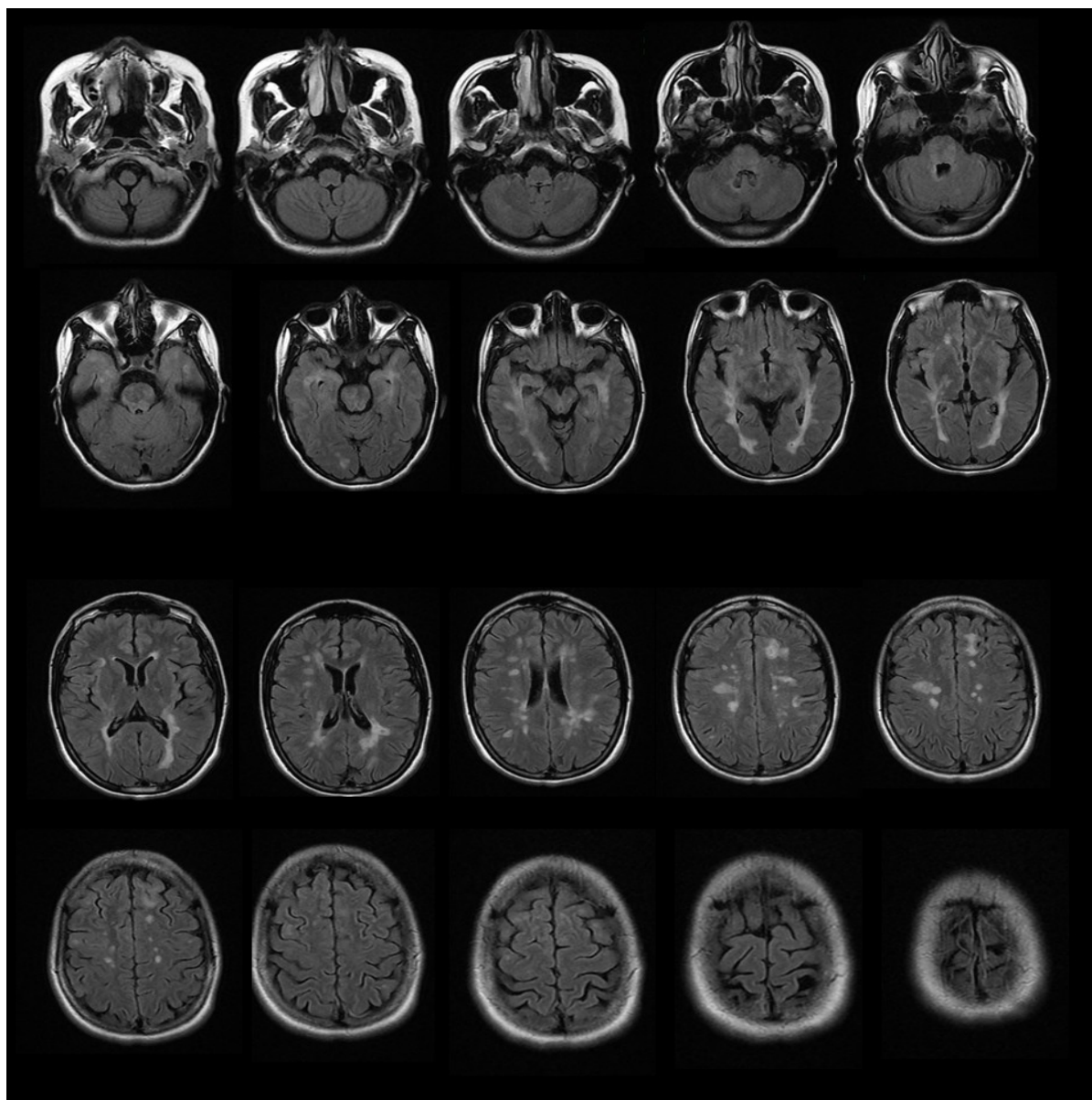
IRM 25: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 28 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 0

N1	Discrète
R1	Discrète
N2	Discrète
R2	Discrète



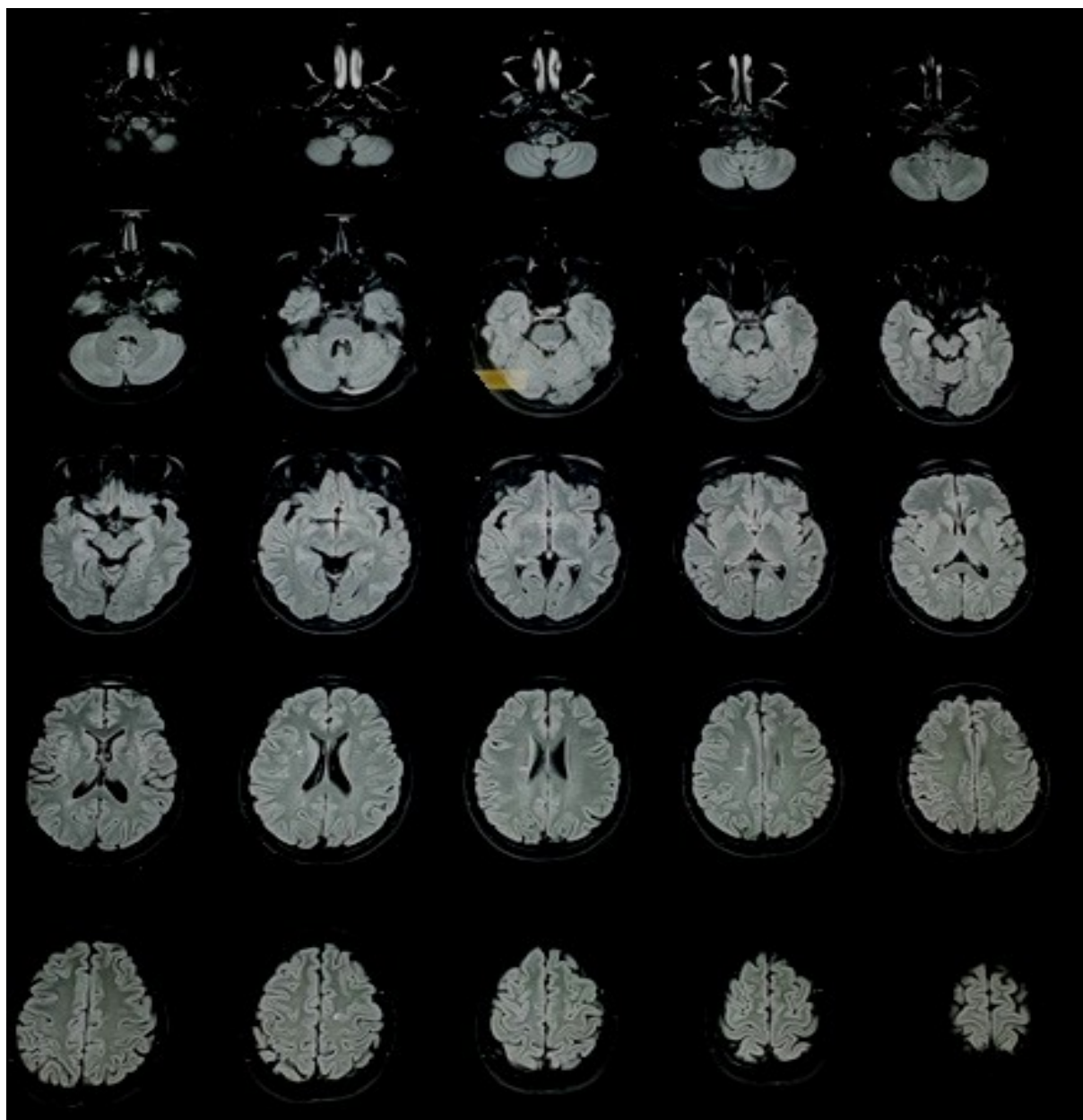
IRM 26: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 45 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 6

N1	Importante
R1	Modérée
N2	Importante
R2	Importante



IRM 27: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 28 ans, ayant présenté deux épisodes neurologique, EDSS actuel à 6

N1	Importante
R1	Importante
N2	Très importante
R2	Très importante



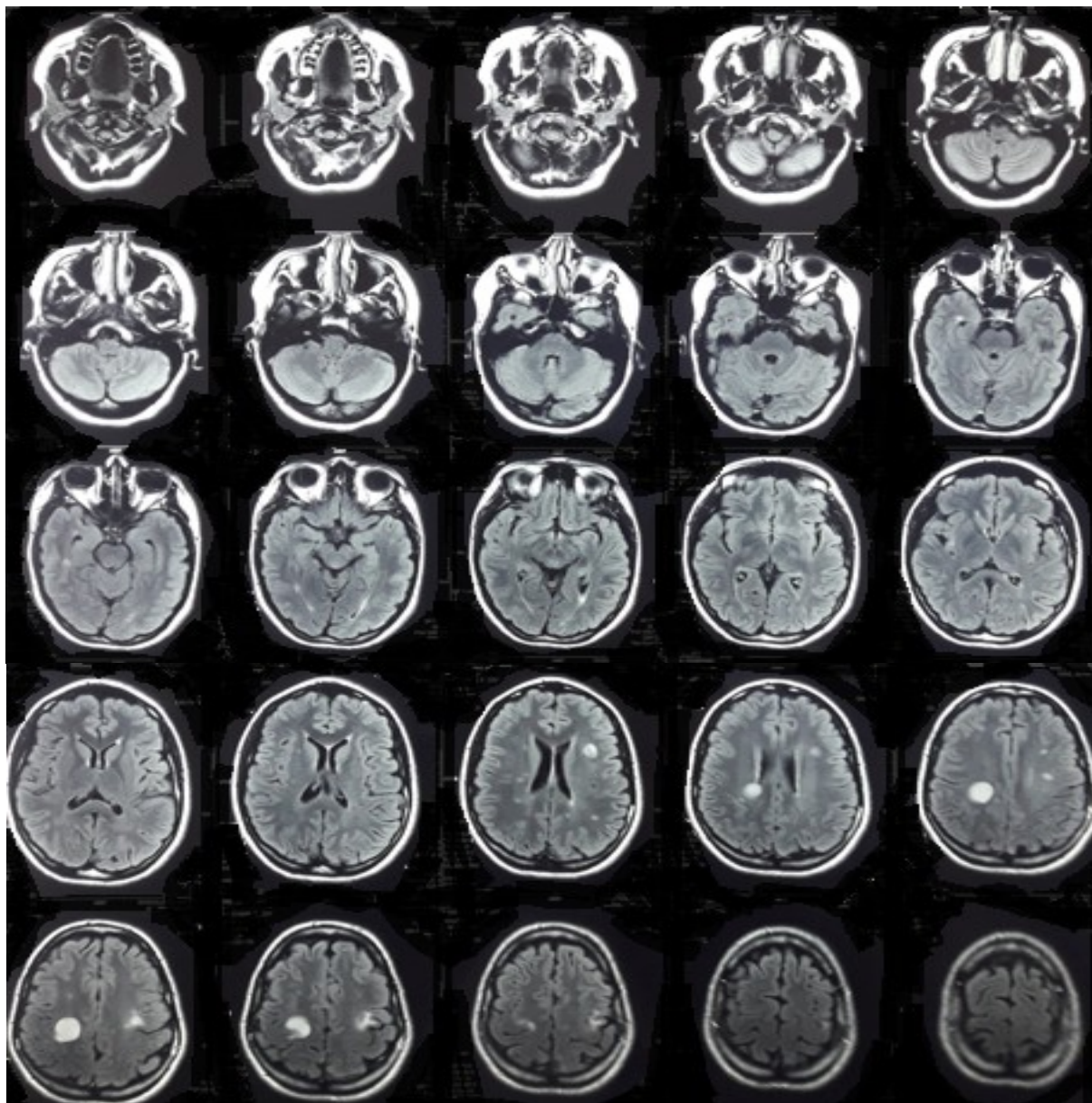
IRM 28: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'une patiente de 21 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 1

N1	Discrète
R1	Discrète
N2	Discrète
R2	Discrète



IRM 29 : coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostique d'un patient de 21 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 1

N1	Modérée
R1	Modérée
N2	Modérée
R2	Modérée



IRM 30: coupes axiales FLAIR de l'IRM diagnostic d'une patiente de 21 ans, ayant présenté un seul épisode neurologique, EDSS actuel à 1

N1	Importante
R1	Importante
N2	Modérée
R2	Importante

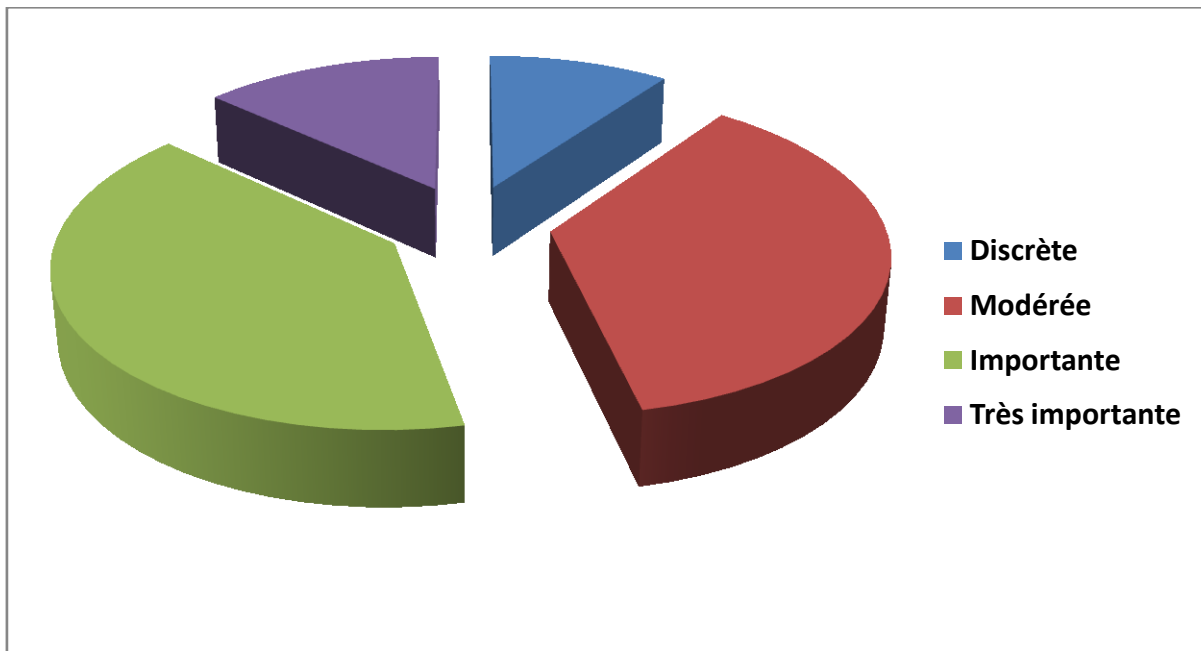
7. Appréciation de la charge lésionnelle par les deux neurologues et les deux radiologues :

a) 1^{er} neurologue : N 1 :

Pour le 1^{er} neurologue, 40% ont une charge importante, 36,7% ont une charge modérée, 13,3% ont une charge très importante, et 10% des IRM ont une charge lésionnelle discrète.

Tableau 4 : montrant l'appréciation par le 1^{er} neurologue (N1) de la charge lésionnelle à la séquence FLAIR de l'IRM diagnostic des patients de notre série

N1		Effectifs	Pourcentage
Charge lésionnelle	Discrète	3	10%
	Modérée	11	36,7%
	Importante	12	40%
	Très importante	4	13,3%



Graphique 9 : montrant l'appréciation de la charge lésionnelle par le 1^{er} neurologue :

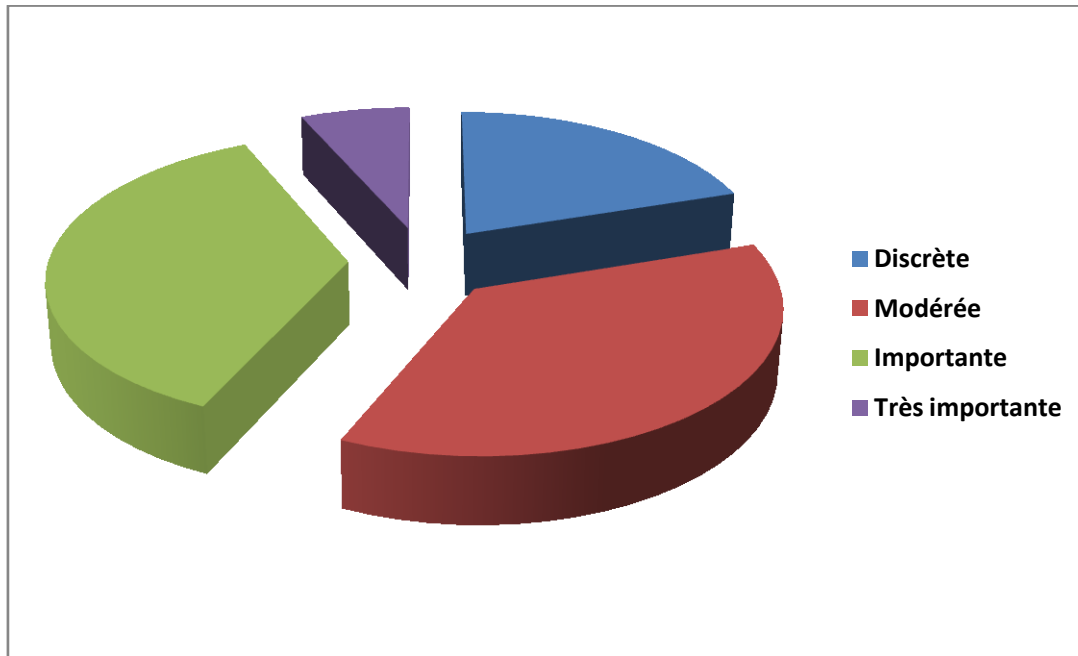
N1

b) 1^{er} radiologue : R1 :

Pour le 1^{er} radiologue, 36,66 % ont une charge importante, 36,66% ont une charge modérée, 20% des IRM ont une charge lésionnelle discrète, et 6,68% ont une charge très importante.

Tableau 5 : montrant l'appréciation par le 1^{er} radiologue, R2, de la charge lésionnelle à la séquence FLAIR de l'IRM diagnostic des patients de notre série

R1		Effectifs	Pourcentage
Charge lésionnelle	Discrète	6	20%
	Modérée	11	36,7%
	Importante	11	36,7%
	Très importante	2	6,7%



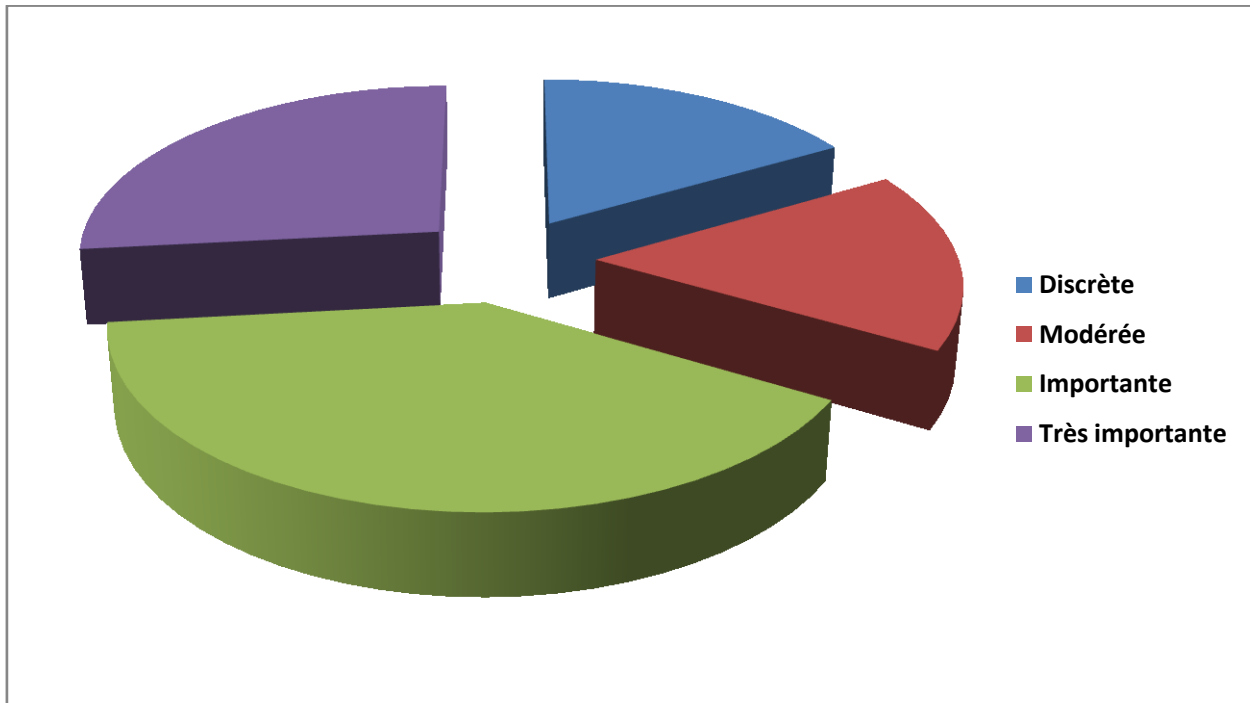
Graphique 10 : montrant l'appréciation de la charge lésionnelle par le 1^{er} radiologue : R1

c) 2ème neurologue: N2 :

Pour le 2^{ème} neurologue, N2, 40% ont une charge importante, 26,7% ont une charge très importante, 16,7% des IRM ont une charge lésionnelle modérée, et 16,7% ont une charge discrète.

Tableau 6 : montrant l'appréciation par le 2^{ème} neurologue, N2, de la charge lésionnelle à la séquence FLAIR de l'IRM diagnostic des patients de notre série

N2		Effectifs	Pourcentage
Charge lésionnelle	Discrète	5	16,7%
	Modérée	5	16,7%
	Importante	12	40%
	Très importante	8	26,7%



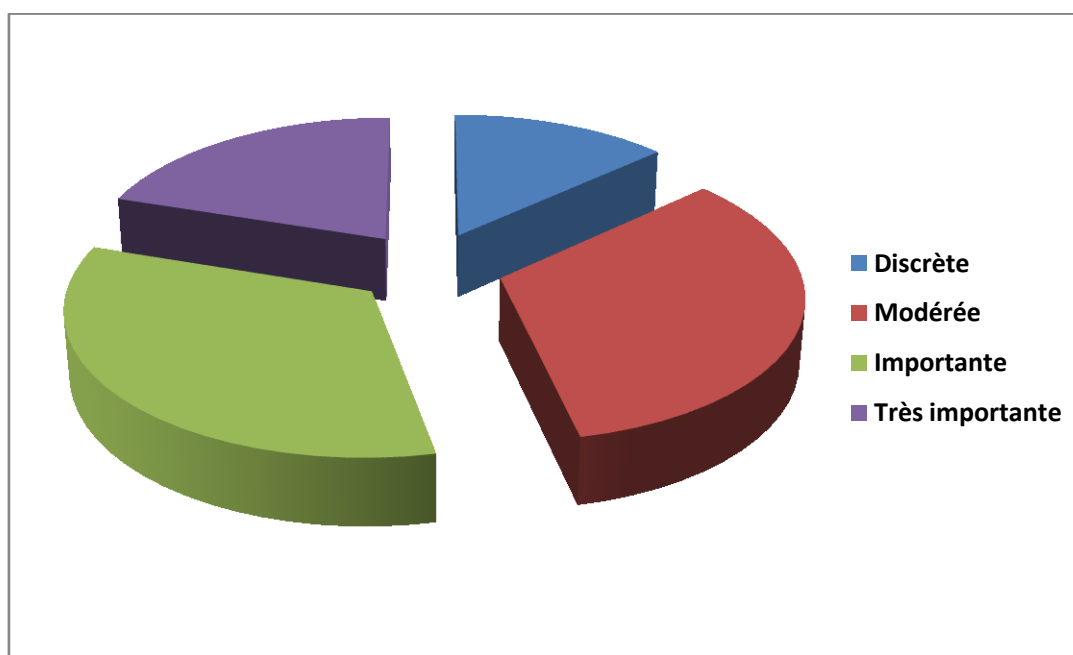
Graphique 11 : montrant l'appréciation de la charge lésionnelle par le 2^{ème} neurologue, N2

d) 2ème Radiologie : R2 :

Pour le 2ème radiologue, R2, 33,3% ont une charge importante, 33,3% également ont une charge modérée, 20% des IRM ont une charge lésionnelle très importante, et 13,4% ont une charge discrète.

Tableau 7 : montrant l'appréciation par le 2ème radiologue, R2, de la charge lésionnelle à la séquence FLAIR de l'IRM diagnostic des patients de notre série

R2		Effectifs	Pourcentage
Charge lésionnelle	Discrète	4	13,4%
	Modérée	10	33,3%
	Importante	10	33,3%
	Très importante	6	20%



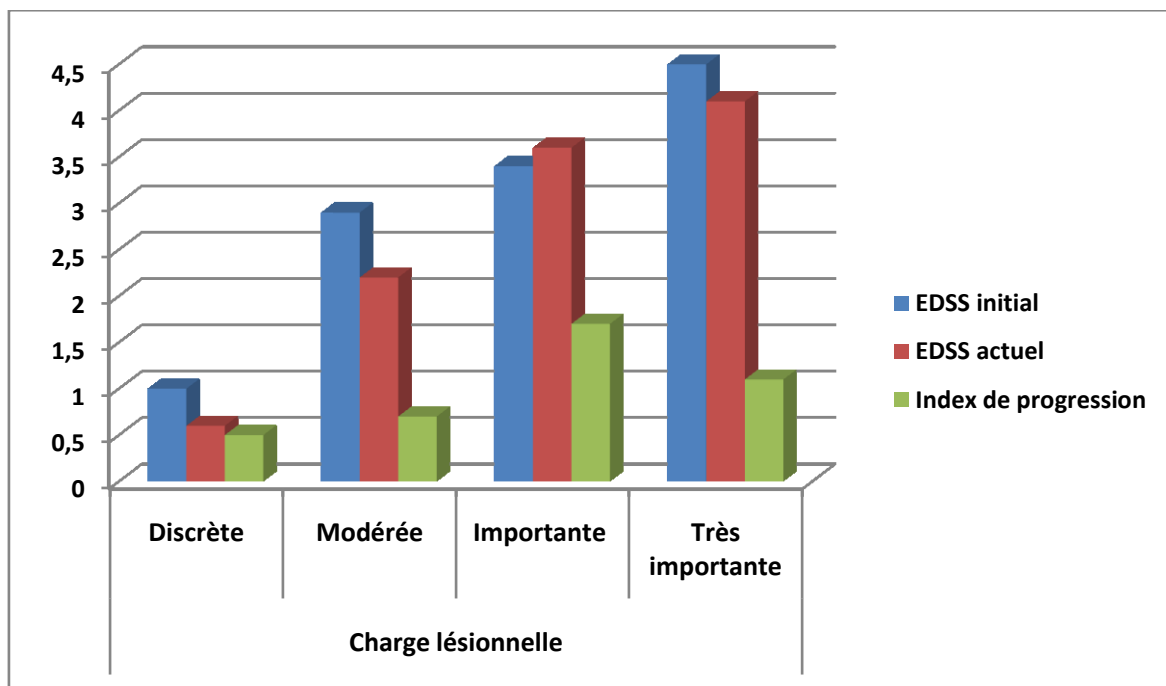
Graphique 12 : montrant l'appréciation de la charge lésionnelle par le 2ème radiologue, R2

8. Corrélation de la charge lésionnelle avec l'EDSS initial, l'EDSS actuel et l'index de progression selon l'appréciation de la charge lésionnelle par les 2 neurologues et les 2 radiologues:

a) N1:

Tableau 8 : montrant la corrélation de la charge lésionnelle appréciée par N1, et le score EDSS initial, le score EDSS actuel, et l'index de progression

N1		EDSS initial	EDSS actuel	Index de progression
Charge lésionnelle	Discrète	1	0,6	0,5
	Modérée	2,9	2,2	0,7
	Importante	3,4	3,6	1,7
	Très importante	4,5	4,1	1,1

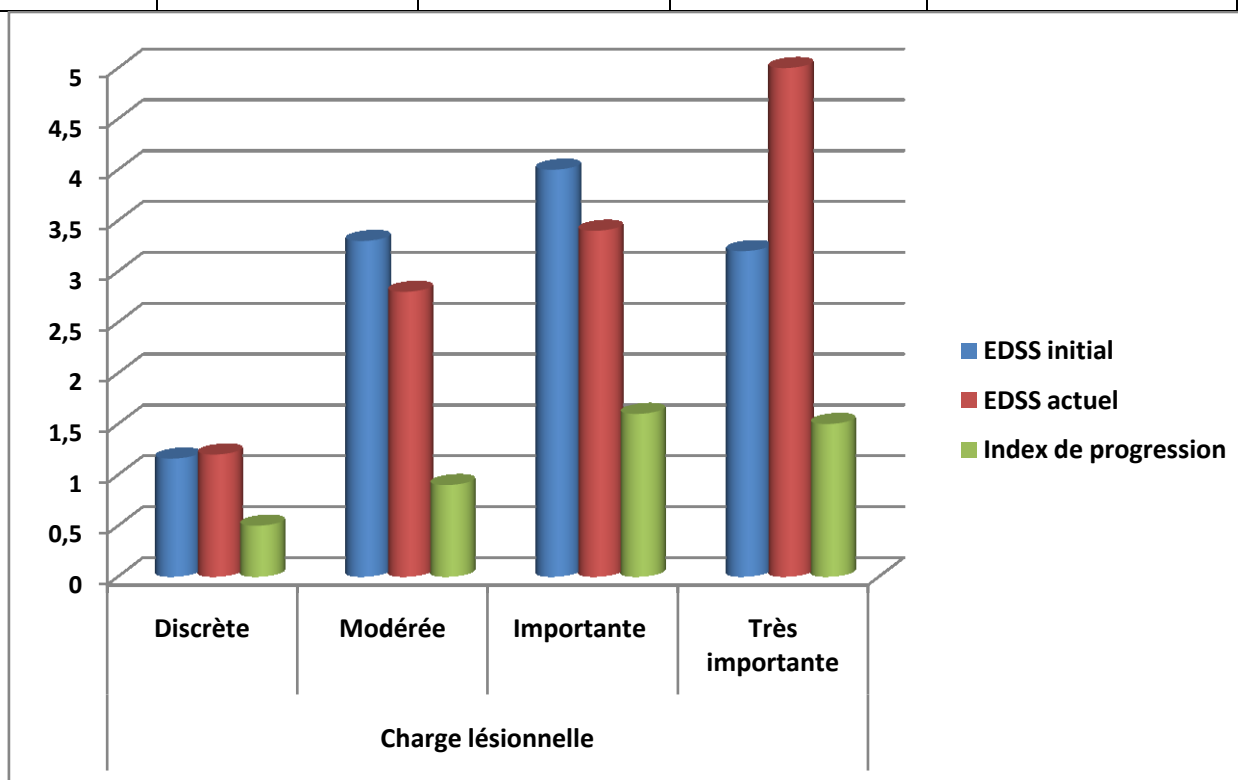


Graphique 13 : montrant la corrélation de la charge lésionnelle appréciée par N1, et le score EDSS initial, le score EDSS actuel, et l'index de progression

b) R1 :

Tableau 9 : montrant la corrélation de la charge lésionnelle appréciée par R1, et le score EDSS initial, le score EDSS actuel, et l'index de progression

R1		EDSS initial	EDSS actuel	Index de progression
Charge lésionnelle	Discrète	1,16	1,2	0,5
	Modérée	3,3	2,8	0,9
	Importante	4	3,4	1,6
	Très importante	3,2	5	1,5

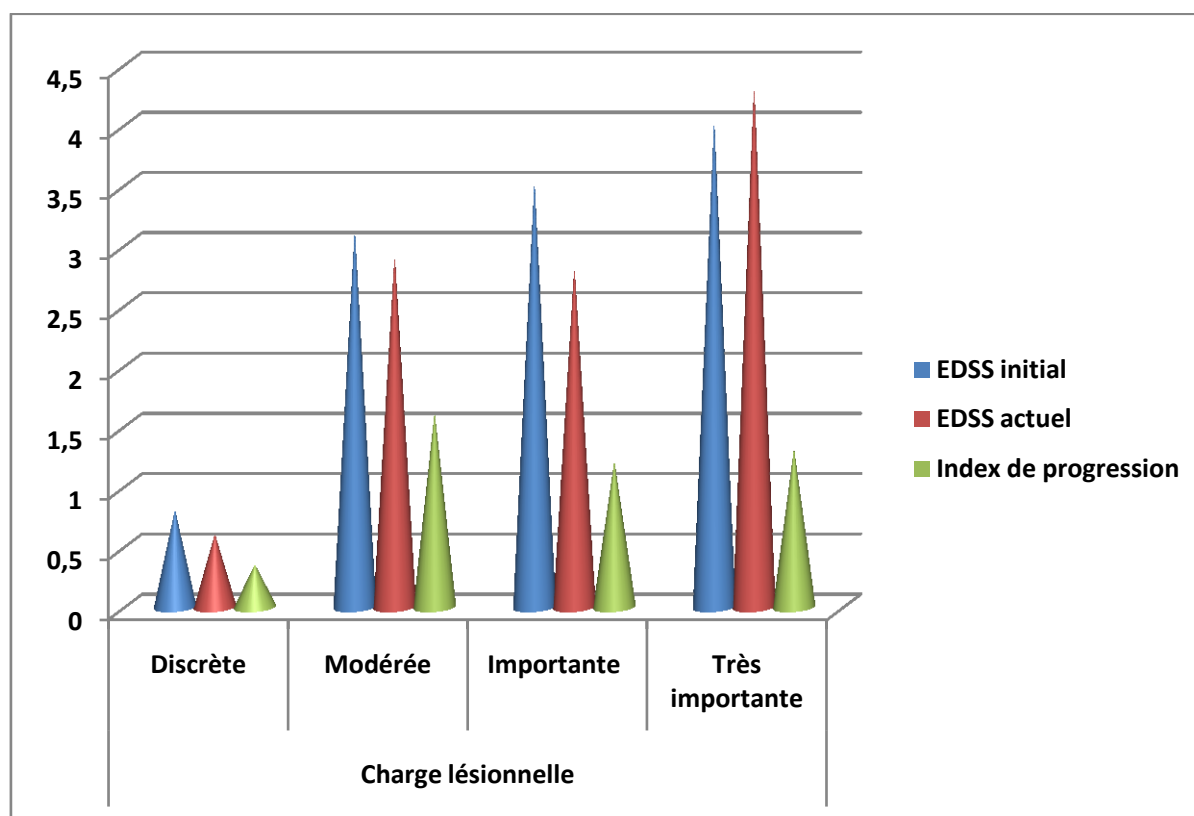


Graphique 14 : montrant la corrélation de la charge lésionnelle appréciée par R1, et le score EDSS initial, le score EDSS actuel, et l'index de progression

c) N2 :

Tableau 10 : montrant la corrélation de la charge lésionnelle appréciée par N2, et le score EDSS initial, le score EDSS actuel, et l'index de progression

N2		EDSS initial	EDSS actuel	Index de progression
Charge lésionnelle	Discrète	0,8	0,6	0,35
	Modérée	3,1	2,9	1,6
	Importante	3,5	2,8	1,2
	Très importante	4	4,3	1,3

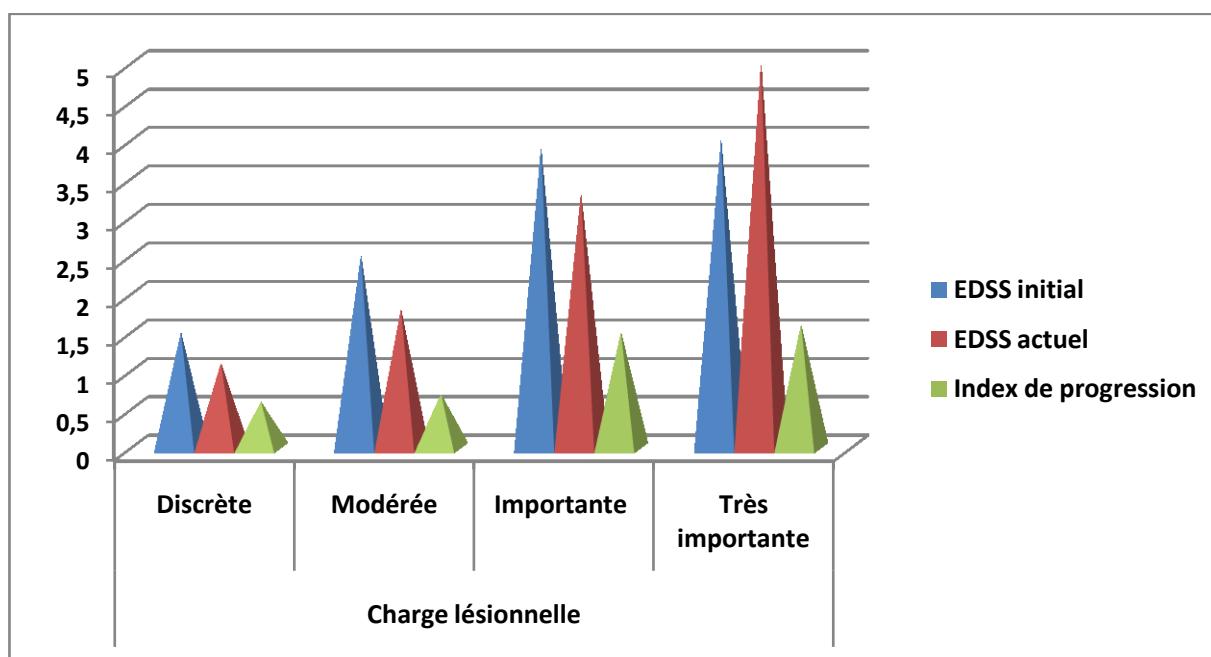


Graphique 15 : montrant la corrélation de la charge lésionnelle appréciée par N2, et le score EDSS initial, le score EDSS actuel, et l'index de progression

d) R2 :

Tableau 11 : montrant la corrélation de la charge lésionnelle appréciée par R2, et le score EDSS initial, le score EDSS actuel, et l'index de progression

R2		EDSS initial	EDSS actuel	Index de progression
Charge lésionnelle	Discrète	1,5	1,1	0,6
	Modérée	2,5	1,8	0,7
	Importante	3,9	3,3	1,5
	Très importante	4	5	1,6

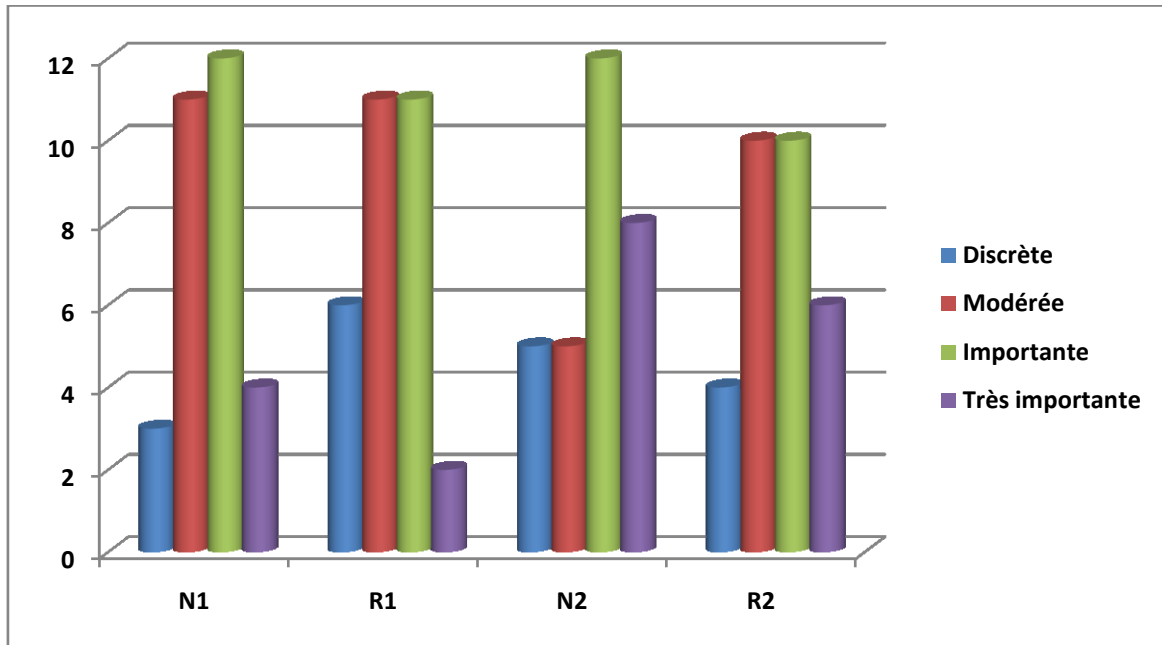


Graphique 15 : montrant la corrélation de la charge lésionnelle appréciée par R2, et le score EDSS initial, le score EDSS actuel, et l'index de progression

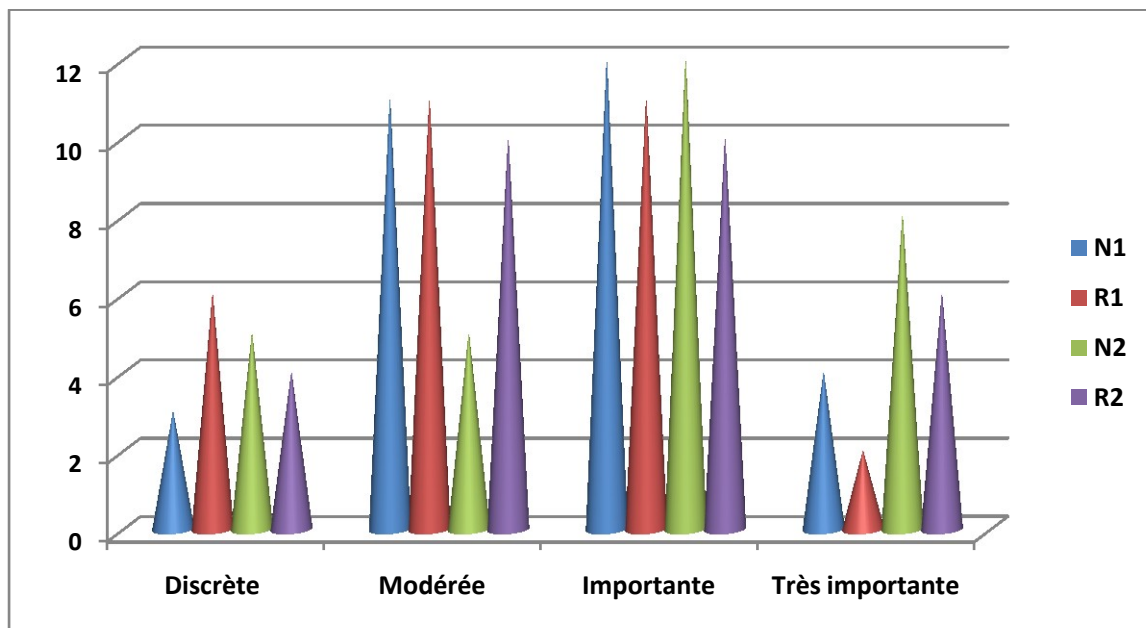
Dans notre série, il y'avait une corrélation entre l'importance de la charge lésionnelle et l'importance de l'handicap au moment de la réalisation de l'IRM et actuel, évalué par le score EDSS. (Tableaux 7, 8, 9, 10 et graphiques 11, 12, 13, 14).

9. Comparaison de l'appréciation de la charge lésionnelle entre les 4 experts

On remarque dans les graphiques ci-dessous qu'il y a des discordances entre les 4 experts dans l'appréciation de la charge lésionnelle.



Graphique 16 : montrant la comparaison de l'appréciation de la charge lésionnelle par les 4 experts



Graphique 17 : montrant la comparaison de l'appréciation de la charge lésionnelle par les 4 experts

10. Taux de concordance entre les 4 experts :

a) Taux de concordance entre neurologue–neurologue :

Taux de concordance entre 1^{er} neurologue N1 et le 2^{ème} neurologue N2 est de
53,3%

b) Taux de concordance entre radiologue–radiologue :

Taux de concordance entre le 1^{er} radiologue R1 et le 2^{ème} radiologue R2 est de
63,3%

c) Taux de concordance entre neurologues et radiologues :

Tableau 12 : montrant les taux de concordance entre les 4 experts

	R1	R2
N1	70%	80%
N2	40%	63,3%

Concordance à 100% : 10 IRM soit **(33,4%)**

Discordance à 1° : 19 IRM soit **(63,3%) :**

Discrète– modérée : 4 soit (13,3%)

Modérée– Importante : 10 soit (33,4%)

Importante– très importante : 5 soit (16,7%)

Discordance à 2° : une seule IRM soit **(3,3%)**

IV. Discussion :

1. L'IRM dans la sclérose en plaques :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'outil radiologique le plus performant dans la détection et le bilan d'évolution des scléroses en plaques. Les plaques de démyélinisation sont iso- à légèrement hypointense en pondération T1 et hyperintense en T2.

L'IRM a considérablement amélioré la visualisation des du système nerveux central (SNC). Concernant la SEP, elle permet notamment de quantifier les lésions d'un patient de manière non invasive (1). Ces lésions correspondent à des zones de l'image en hyposignal ou hypersignal en fonction de la séquence IRM choisie. Le nombre des lésions, le volume de chaque lésion va définir la charge lésionnelle.

Les lésions sont particulièrement visibles sur la séquence FLAIR axiale. Sur cette séquence, on peut mettre en évidence des lésions périventriculaires, ovoïdes, hyperintenses, perpendiculaires au grand axe des ventricules latéraux, qui sont fortement évocatrices d'une SEP.

Les lésions actives se rehaussent après injection intraveineuse de gadolinium. Les lésions les plus anciennes restent hypointenses après injection de contraste.

L'imagerie par résonance magnétique permet donc de démontrer la présence de multiples lésions de topographies et d'âges différents. Or, cette dissémination des lésions dans le temps et l'espace est précisément une des caractéristiques de la SEP.

Un examen d'IRM est couramment réalisé en cas de suspicion de sclérose en plaques (SEP) chez un patient ou lors du suivi de cette maladie. D'un point de vue

clinique, celui-ci se base sur les critères de McDonald (2) qui permettent de prendre en considération l'ensemble des examens pour poser le diagnostic. Concernant l'IRM, cet examen est suggestif (pouvant correspondre à un patient atteint de SEP) s'il répond aux critères de Barkhof (3). Le diagnostic de SEP peut ainsi être supposé à partir des images IRM. L'absence de parallélisme radio-clinique fait qu'un patient avec un tableau clinique initial discret ou monofocal pourrait avoir des lésions multiples à l'IRM et une charge lésionnelle importante. Cette importance de la charge lésionnelle pourrait avoir des implications thérapeutiques majeures.

2. Corrélation entre la charge lésionnelle et l'handicap :

Il existe une forte complexité entre les observations IRM et le niveau de handicap du patient (4, 5). Pour l'expliquer nous reprenons tout d'abord un article de 2001 de J. Grimaud (6). Celui ci résume et explique ces liens ou plutôt cette absence de lien. Selon J. Grimaud, la corrélation entre cet handicap, mesuré à l'aide de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale (7) et la charge lésionnelle observée en IRM T2 est trop faible pour avoir un intérêt clinique, contrairement à notre étude, où on a trouvé une corrélation entre l'importance de la charge lésionnelle sur la séquence FLAIR et l'handicap mesuré par le score EDSS initial et ultérieur. De même, il n'existe aucune corrélation entre la charge des lésions actives obtenue sur une séquence T1 réhaussée par le gadolinium et le handicap (8, 9).

J. Grimaud al. (6) et précisent qu'il existe diverses explications plausibles de ce paradoxe :

- l'imperfection de l'échelle EDSS (prise en compte des troubles moteurs et non des troubles cognitifs)

- l'absence de prise en compte de l'âge du patient (i.e. le nombre d'hypersignaux d'origine vasculaire augmente en T2 avec l'âge du patient, induisant un biais de mesure au niveau de la charge lésionnelle)
- l'absence de prise en considération de la vitesse d'apparition des lésions – l'imprécision des segmentations (notamment du contour) des lésions (variabilité intra et inter-expert, fluctuation naturelle des lésions IRM, résolution et type de séquence d'acquisition des images, taille des lésions à segmenter, effet de volume partiel, ...)
- la présence de lésions remyélinisées ou de nouveaux axones se formant pour permettre à l'information de contourner l'obstacle (dans ces deux cas une lésion reste visible à l'IRM même s'il n'y a pas de conséquence fonctionnelle)
- le fait que les lésions observées ne constituent qu'une partie des anomalies engendrées par la SEP.

Pour toutes ces raisons, il semble improbable de pouvoir augmenter la corrélation entre la charge lésionnelle et le handicap du patient avec les échelles de mesure actuelles.

Les lésions observées sur les IRM conventionnelles ne sont que la partie visible de l'iceberg et sont peu corrélées avec le handicap du patient (10, 11, 9, 12, 13, 14, 15). Cependant, dans le cas du premier syndrome clinique isolé (première poussée), la charge lésionnelle a une valeur pronostique du handicap à plus long terme (16, 17, 18).

Des changements de charge lésionnelle observés à l'IRM pendant la première année d'un traitement à l'interféron- β semblent aussi pouvoir indiquer une évolution forte du handicap pendant l'année suivante (19).

En outre, une étude suggère qu'il existe une limite supérieure de la charge lésionnelle (volume entre 13 000 et 17 000 mm³) (20), lorsque le score EDSS est élevé (> 4.5). Dans ce contexte, les nouvelles séquences IRM permettent de mettre en évidence des anomalies plus diffuses (ne touchant pas seulement la substance blanche mais aussi la substance grise) et microscopiques par l'analyse des temps de relaxation, par le transfert d'aimantation, par l'imagerie de diffusion (21).

De même, l'IRM fonctionnelle (IRMf) aide à la compréhension des phénomènes de remyélinisation (22). Il faut noter que ces anomalies peuvent aussi se situer dans la substance grise. La spectroscopie par résonance magnétique fournit, par exemple, une mesure du taux de n-acetyl aspartate (NAA), marqueur des axones fonctionnants.

En effet, une diminution de ce taux reflète une perte des axones (23). Ce taux est également un bon indicateur de l'évolution du volume cérébral après 18 mois (24). D'autres mesures sont aussi possibles avec la spectroscopie telle que l'évaluation du métabolisme énergétique selon la quantité de phosphocréatine et de créatine ou la sensibilité à la démyélinisation active en calculant la quantité de lipides libres (25).

La SEP n'est pas exclusivement une maladie de la substance blanche se révélant par des lésions focales. C'est une maladie diffuse produisant des inflammations et de la neurodégénérescence. Ces effets ne sont pas corrélés entre eux mais sont tous les deux présents dès le début de la maladie (26).

Dans le cas où uniquement des séquences IRM conventionnelles sont disponibles, il semble donc nécessaire pour caractériser l'évolution de la maladie de mesurer la charge lésionnelle ainsi que l'atrophie.

Dans une étude Bulgare (27), ils ont mesuré le volume du cerveau, de la substance grise et blanche et de structures sous-corticales chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente et évalué les corrélations entre volumes et incapacité, représentées par le score EDSS de chaque patient.

Dans la littérature les chercheurs ne soutiennent pas l'hypothèse de relations entre l'invalidité et la charge lésionnelle et l'atrophie cérébrale.

Dans certaines études, l'accent a été mis sur la relation entre handicap : EDSS uniquement avec les lésions axonales, entraînant une atrophie (28), dans d'autres, le volume des lésions T2 est le seul composant évalué et présente des corrélations significatives avec l'invalidité (29).

La clarification de ces relations est d'une grande importance car les deux phénomènes, réduction du volume cérébral et accumulation des lésions, résultent de deux processus pathologiques qui déterminent l'évolution clinique de la SEP: neurodégénérescence et démyélinisation.

Sur la base des résultats de l'étude bulgare, montrant une corrélation significative entre le score EDSS et le volume du cerveau et la charge lésionnelle, ils soutiennent la théorie que les deux processus pathologiques jouent un rôle important dans l'invalidité causée par la SEP, et qu'aucun d'entre eux ne doit être négligé.

Ces résultats sont conformes à ceux rapportés par Popescu et al. (30), Kearney et al. (31) et d'autres auteurs qui considèrent l'atrophie et la charge lésionnelle

comme des prédicteurs de l'invalidité à long terme. Les futures études analysant ces paramètres aideraient certainement à résoudre le problème de la détermination des procédures standard de surveillance de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement pharmacologique (32).

3.Charge lésionnelle au niveau de la substance blanche et de la substance grise:

Dans une étude longitudinale d'une durée de 5 ans, plus de 300 patients atteints de sclérose en plaques avec différents phénotypes cliniques ont été évalués à l'aide d'un protocole d'acquisition IRM avancé, comprenant des séquences non conventionnelles pour étudier la pathologie de la substance grise. (Massimiliano et al.).

L'analyse de régression par étapes a révélé que les lésions de la substance blanche et de la substance grise sont des prédicteurs indépendants de l'aggravation de l'EDSS.

Cependant, bien que l'invalidité ne soit que légèrement associée au volume des lésions de la substance blanche dans la population rémittente récurrente et à la fraction de la substance grise dans la population progressive chronique, elle est davantage associée aux lésions corticales dans tous les phénotypes de la sclérose en plaques.

Cela serait conforme aux études précédentes menées avec différentes méthodologies d'IRM et chez des populations de patients relativement petites (Agosta *et al.* , 2006 ; Rovaris *et al.* , 2006 ; Roosendaal *et al.* 2011 ; Tur *et al.* 2011 ; Calabrese *et al.* , 2012). Lorsque l'état cognitif a été défini comme résultat clinique, la durée de la maladie, le volume des lésions corticales, la fraction

de matière grise et le volume des lésions de la substance blanche ont été retenus comme prédicteurs indépendants.

Au cours des dernières années, il a été démontré que le déficit cognitif était plus liée à l'atrophie cérébrale qu'à la charge lésionnelle chez des patients SEP avec un handicap léger (33, 34). Les lésions de la substance blanche semblent jouer également un rôle important dans le développement du déficit cognitif (35, 36).

Cela concorde avec les résultats suggérant que l'atrophie de la substance grise corticale et sous corticale pourrait être associée à la charge lésionnelle de la substance blanche (37). Cependant, le processus physiopathologique reste mal compris (38).

4.Charge lésionnelle et pronostic :

Une vaste étude multicentrique (39) souligne la valeur complémentaire de l'atrophie cérébrale et des volumes de lésions pour prédire l'invalidité à long terme liée à la sclérose en plaques.

Bien que des facteurs prédictifs de la progression clinique à court et à moyen terme aient été identifiés, la valeur pronostique clinique à long terme des mesures de l'atrophie cérébrale et des volumes de lésions a été étudiée de manière moins approfondie.

Un certain nombre de facteurs pronostiques péjoratifs ont été identifiés pour une évolution rapide de la maladie ou pour une conversion en sclérose en plaques définie à partir d'un syndrome cliniquement isolé.

Ces facteurs sont essentiellement : (40, 41)

- ✓ L'âge de début de la maladie supérieur à 40 ans
- ✓ Le sexe masculin

- ✓ L'origine ethnique (asiatique ou afro-américain)
- ✓ La présentation clinique initiale avec des signes moteurs, cérébelleux, des troubles vésico-sphinctériens, ou de façon plus générale une atteinte polysymptomatique
- ✓ La récupération incomplète de la première manifestation clinique ou des poussées pendant les cinq premières années
- ✓ Le nombre de poussées pendant la première année
- ✓ Un intervalle court entre les deux premières poussées
- ✓ L'augmentation rapide du handicap mesuré par l'EDSS
- ✓ Un mode d'entrée progressif
- ✓ La constatation initiale d'un déficit cognitif et **une charge lésionnelle élevée** ou de nombreuses prises de contraste sur l'IRM initiale.

Si un patient a plus de 10 lésions au départ cela est généralement considéré comme une charge lésionnelle élevée.

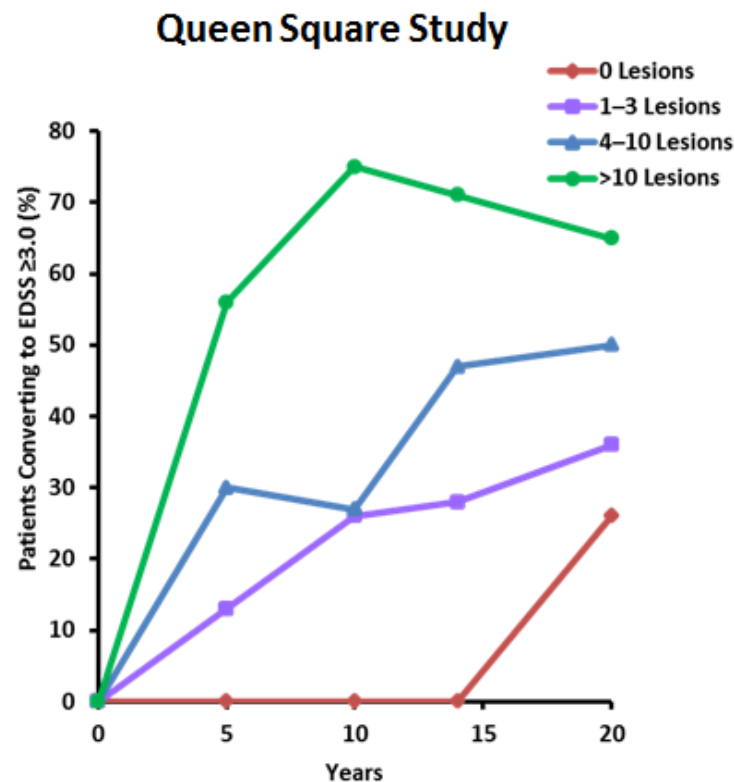
Certaines lésions sont plus destructrices que les autres; les lésions destructives laissent des trous noirs sur la séquence T1. De même, les lésions de la fosse postérieure qui causent plus d'invalidité que ceux que les lésions sustentorielles. Lésions actives, avec prise de GADO ont un moins bon pronostic par rapport aux lésions inactives.

Facteurs IRM de mauvais pronostic : (42, 43)

- Charge lésionnelle importante (> 10 lésions sur des images pondérées T2)
- Présence de lésions rehaussées par le gadolinium
- Lésions de la fosse postérieure
- Lésions hypo intenses sur des images pondérées en T1 (trous noirs)

- Atrophie cérébrale

Baseline number of brain lesions predicts progression to EDSS Score ≥ 3.0



The data presented for years 5, 10, 14, and 20 were obtained from different publications based on the same longitudinal study.:

1. Fisniku LK et al. *Brain*. 2008;131:808-817
2. Morrissey SP et al. *Brain*. 1993;116:135-146
3. O'Riordan JI et al. *Brain*. 1998;121:495-503
4. Brex PA et al. *N Engl J Med*. 2002;346:158-164.

Il faut noter également que si l'IRM diagnostique a un mauvais profil pronostic la décision thérapeutique devra en tenir compte.

5. Décision thérapeutique :

La décision thérapeutique est prise généralement par le neurologue traitant ou l'équipe de neurologues, elle dépend de l'évolution de la maladie, le score EDSS, l'index de progression et de l'IRM : la charge lésionnelle, l'activité GADO, et l'atrophie cérébrale.

Le neurologue clinicien a du apprendre à poser la bonne indication de switch thérapeutique ou d'initiation d'emblée de thérapeutique plus agressive. Il a du apprendre à prévenir et à gérer la survenue d'effets secondaires rares. Cette récente décennie a certainement été une des plus passionnantes dans l'évolution de la prise en charge des patients atteints de SEP rémittente. Si l'arsenal thérapeutique dans les traitements dits de première ligne et les traitements de seconde/troisième ligne s'élargit, le choix aussi se complexifie.

Bon pronostic

- Caucasian
- Monofocal onset
- Onset with optic neuritis or isolated sensory symptoms
- Low relapse rate first 2 – 5 years
- Long interval to second relapse
- No or low disability at 5 years
- Abnormal MRI
Low lesion load

Mauvais pronostic

- Afro-American
- Multifocal
- Onset with motor, cerebellar, or bladder/bowel symptoms
- High relapse rate first 2 – 5 years
- Short inter-attack latency
- Disability at 5 years
- Abnormal MRI
≥2 contrast lesions
≥ 9 T₂ lesions

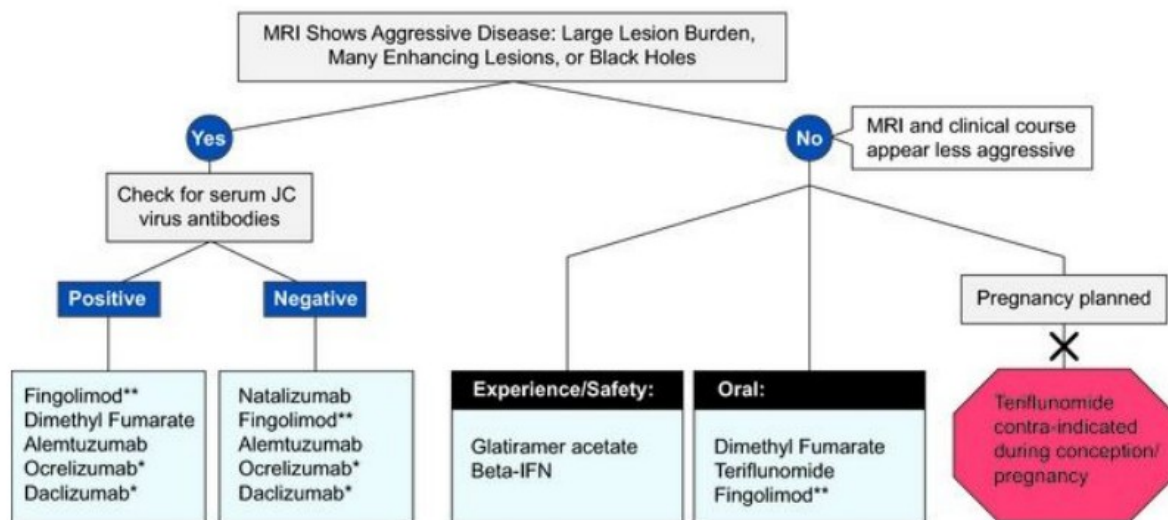
Miller DH, et al. *J Manag Care Pharm* 2004;10:S4 – S11;
Kantarci O, et al. Prognostic Factors in Multiple Sclerosis. In: *Handbook of Multiple Sclerosis* (3rd ed). Cook SD, editor. New York: Marcel Dekker. 2001. pp 449 – 463.



La charge lésionnelle est jusqu'au moment appréciée d'une façon subjective dans différents centres dont on fait parti.

Dans notre étude il y'avait une de grandes discordances entre les deux neurologues 46,7% ; entre les deux radiologues 36,7%, et entre les neurologues et les radiologues jusqu'à 60%, cette discordance retentit certainement sur la décision thérapeutique, en sous estimant la charge lésionnelle, on peut mettre le patient sous un traitement non efficace, ce qui va retentir sur le pronostic à cours et à long terme, et en la surestimant on peut mettre le patient sous un traitement plus fort par excès, avec des effets secondaires plus importants, et priver le patient d'un traitement qui pouvait être efficace avec moins d'effet secondaire, tout en gardant les autres alternatifs thérapeutique pour une phase ultérieure.

ECTRIMS 2017



*Not yet approved, still in clinical trials

**Approved in Europe as a second line therapy or first-line in patients with rapidly evolving severe MS

V. Conclusion :

L'IRM est un outil indispensable pour le diagnostic et le suivi de la SEP, elle a également une valeur pronostique.

Dans notre étude il y avait une corrélation entre la charge lésionnelle initiale et l'handicap initial, et ultérieur des patients de notre série.

Le taux de concordance entre les neurologues et les radiologues était faible arrivant jusqu'à 40%, ce qui peut retentir sur la décision thérapeutique et donc sur le pronostic des patients.

VI. Perspectives :

1 – Mesure de la charge lésionnelle par un logiciel numérique :

De nombreux outils de segmentation et d'évaluation de la charge lésionnelle sont présents dans la littérature (exp : SEPINRIA). Cependant, peu sont disponibles gratuitement (au moins académiquement) sous forme de logiciels ou sous forme de web-services d'une grille de calculs.

➤Premièrement, le fait de rendre ces algorithmes disponibles permet de les comparer à d'autres. C'est l'un des enjeux prioritaires notamment concernant la segmentation des lésions. De plus, chacune de ces méthodes peut dépendre de la résolution des images. Les tester sur un nombre maximum de cas semble donc une priorité pour mieux définir les limites de chacune d'elles.

➤Deuxièmement, il est particulièrement intéressant de tester ces logiciels dans le domaine clinique, ça permet également de suivre plus facilement l'évolution entre deux séquences IRM espacées dans le temps.

2- Etablir un score simplifié pour mesurer la charge lésionnelle :

Ce score sert à compter le nombre de lésions de la fosse cérébrale postérieure et de lésions sustentorielles, et de donner une note à chaque lésion selon son diamètre, et puis faire la somme, qui va refléter la charge lésionnelle. C'est un score qu'on va étudier en calculant la concordance entre les personnes après son utilisation, et en cherchant ces difficultés et ces limites.

Lésions sustentorielles	
Taille de la lésion	points
< 1	0,5
1 – 2	1
2 – 3	1,5
>3	2

Lésions de la fosse postérieure	
Taille de la lésion	points
< 0,5	0,5
0,5 – 1	1
1 – 1,5	1,5
1,5 – 2	2
2 – 2,5	2,5
2,5 – 3	3

Bibliographie :

- 1– Fred Lublin. History of modern multiple sclerosis therapy. J Neurol, vol. 252 Suppl 3, pages III/3 – III/9, September 2005.
- 2– Cohen J.A. et Chataway J. The new MS criteria, ECTRIMS 2017, Paris, 26/10/2017
- 3– F Barkhof, M Filippi, D H Miller, P Scheltens, A Campi, C H Polman, G Comi, H J Ader, N Losse et J Valk. Comparison of MRI criteria at rst presentation to predict conversion to clinically denite multiple sclerosis. Brain, vol. 120 (Pt 11), pages 20, 59–69, November 1997.
- 4– F Barkhof. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). Mult Scler, vol. 5, no. 4, pages 283–6, August 1999.
- 5– M Tintore, A Rovira, M J Martinez, J Rio, P Diaz–Villoslada, L Brieva, C Borrás, E Grive, J Capellades et X Montalban. Isolated demyelinating syndromes : comparison of dierent MR imaging criteria to predict conversion to clinically denite multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol, vol. 21, no. 4, pages 7026, April 2000.
- 6– J Grimaud, N Pageot et M Rovaris. Parallels between clinical aspects and MRI in multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris), vol. 157, no. 8–9 Pt 1, pages 88490, September 2001
- 7– J F Kurtzke. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). Neurology, vol. 33, no. 11, pages 144452, November 1983.

- 8- J H Simon, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol, vol. 43, no. 1, pages 79-87, January 1998.
- 9- J I O'Riordan, M Gawne Cain, A Coles, L Wang, D A Compston, P Tofts et D H Miller. T1 hypointense lesion load in secondary progressive multiple sclerosis : a comparison of pre versus post contrast loads and of manual versus semi automated threshold techniques for lesion segmentation. Mult Scler, vol. 4, no. 5, pages 40812, October 1998.
- 10- E Giugni, C Pozzilli, S Bastianello, C Gasperini, A Paolillo, T Koudriavtseva, M Frontoni, D Farina et L Bozzao. MRI measures and their relations with clinical disability in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler, vol. 3, no. 4, pages 2215, August 1997.
- 11- G J Nijeholt, M A van Walderveen, J A Castelijns, J H van Waesberghe, C Polman, P Scheltens, P F Rosier, P J Jongen et F Barkhof. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. Brain, vol. 121 (Pt 4), pages 68797, April 1998.
- 12- P Dastidar, T Heinonen, T Lehtimäki, M Ukkonen, J Peltola, T Erila, E Laasonen et I Elovaara. Volumes of brain atrophy and plaques correlated with neurological disability in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Sci, vol. 165, no. 1, pages 3642, May 1999.
- 13- G J Nijeholt, M A van Walderveen, J A Castelijns, J H van Waesberghe, C Polman, P Scheltens, P F Rosier, P J Jongen et F Barkhof. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI

- parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain*, vol. 121 (Pt 4), pages 68797, April 1998.
- 14– M A van Walderveen, G J Lycklama A Nijeholt, H J Ader, P J Jongen, C H Polman, J A Castelijns et F Barkhof. Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging : relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, vol. 58, no. 1, pages 7681, January 2001.
- 15– W Rashid, G R Davies, D T Chard, C M Gri-n, D R Altmann, A J Thompson et D H Miller. Relationship of triple dose contrast enhanced lesions with clinical measures and brain atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis : a two-year longitudinal study. *Mult Scler*, vol. 13, no. 2, pages 17885, March 2007.
- 16– Peter A Brex, Olga Ciccarelli, Jonathon I O'Riordan, Michael Sailer, Alan J Thompson et David H Miller. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*, vol. 346, no. 3, pages 15864, January 2002.
- 17– Tijmen Korteweg, Mar Tintore, Bernard Uitdehaag, Alex Rovira, Jette Frederiksen, David Miller, Kryshani Fernando, Massimo Filippi, Federica Agosta, Maria Rocca, Franz Fazekas, Christian Enzinger, Paul Matthews, Allyson Parry, Chris Polman, Xavier Montalban et Frederik Barkhof. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes : a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol*, vol. 5, no. 3, pages 2217, March 2006.

- 18– L Kappos, C H Polman, M S Freedman, G Edan, H P Hartung, D H Miller, X Montalban, F Barkhof, L Bauer, P Jakobs, C Pohl et R Sandbrink. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*, vol. 67, no. 7, pages 12429, October 2006.
- 19– J Rio, A Rovira, M Tintore, E Huerga, C Nos, N Tellez, C Tur, M Comabella et X Montalban. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, vol. 14, no. 4, pages 479484, May 2008.
- 20– D K B Li, U Held, J Petkau, M Daumer, F Barkhof, F Fazekas, J A Frank, L Kappos, D H Miller, J H Simon, J S Wolinsky et M Filippi. MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis : a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology*, vol. 66, no. 9, pages 13849, May 2006.
- 21– Robert Zivadinov et Rohit Bakshi. Role of MRI in multiple sclerosis I : inflammation and lesions. *Front Biosci*, vol. 9, pages 66583, January 2004.
- 22– Massimo Filippi, Marco Rovaris et Maria A Rocca. Imaging primary progressive multiple sclerosis : the contribution of structural, metabolic, and functional MRI techniques. *Mult Scler*, vol. 10 Suppl 1, June 2004.
- 23– Frederik Barkhof. Assessing treatment effects on axonal loss evidence from MRI monitored clinical trials. *J Neurol*, vol. 251 Suppl 4, September 2004.
- 24– A J Coles, M G Wing, P Molyneux, A Paolillo, C M Davie, G Hale, D Miller, H Waldmann et A Compston. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, vol. 46, no. 3, pages 296304, September 1999.

- 25– G. Bruneteau, R. Guillevin, A. Tourbah, C. Papeix, J. Chiras et C. Pierrot-Deseilligny. Contribution of proton magnetic resonance spectroscopy to the diagnosis of Balo's concentric sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*, vol. 161, no. 4, pages 4558, April
- 26– Massimo Filippi et Maria Assunta Rocca. MRI evidence for multiple sclerosis as a diuse disease of the central nervous system. *J Neurol*, vol. 252 Suppl 5, October 2005.
- 27– Ivan Dimitrov, Radoslav Georgiev, Ara Kaprelyan, Nataliya Usheva, Margarita Grudkova, Kalina Drenska, Borislav Ivanov, *Journal of IMAB – Annual Proceeding (Scientific Papers) 2015*
- 28– Budde MD, Kim JH, Liang HF, Russell JH, Cross AH, Song SK. Axonal injury detected by in vivo diffusion tensor imaging correlates with neurological disability in a mouse model of multiple sclerosis. *NMR Biomed.* 2008 Jul;21(6):589–597
- 29– Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiet KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008 Mar;131(Pt 3):808–817.
- 30– Popescu V, Agosta F, Hulst HE, Sluimer IC, Knol DL, Sormani MP, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Oct;84(10):1082–1091.
- 31– Kearney H, Rocca MA, Valsasina P, Balk L, Sastre-Garriga J, Reinhardt J, et al. Magnetic resonance imaging correlates of physical disability in relapse onset multiple sclerosis of long disease duration. *Mult Scler.* 2014 Jan;20(1):72–80.

- 32– Rocca MA, Anzalone N, Falini A, Filippi M. Contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Radiol Med*. 2013 Mar;118(2):251–264.
- 33– Deloire MS, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B. MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology*. 2011
- 34– Zivadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing–remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70(6):773–80.
- 35– Benedict RH, Weinstock–Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol*. 2004; 61(2):226–30.
- 36– Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock–Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006; 63(9):1301–6.
- 37– Bendfeldt K, Blumhagen JO, Egger H, Loetscher P, Denier N, Kuster P, et al. Spatiotemporal distribution pattern of white matter lesion volumes and their association with regional grey matter volume reductions in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2010; 31(10):1542–55.
- 38– Tozer DJ, Chard DT, Bodini B, Ciccarelli O, Miller DH, Thompson AJ, et al. Linking white matter tracts to associated cortical grey matter: a tract extension methodology. *Neuroimage*. 2012; 59(4):3094–102
- 39– *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*

- 40– Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059–69.
- 41– Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005
- 42– Jacques FH, Lublin FD. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2015
- 43– Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015 Feb