



**HAL**  
open science

# Évaluation de la perte du volume cérébral en IRM comme marqueur individuel de neurodégénérescence des patients atteints de sclérose en plaques.

Françoise Maingueneau Durand-Dubief

► **To cite this version:**

Françoise Maingueneau Durand-Dubief. Évaluation de la perte du volume cérébral en IRM comme marqueur individuel de neurodégénérescence des patients atteints de sclérose en plaques.. Autre [cond-mat.other]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10346 . tel-00741356

**HAL Id: tel-00741356**

**<https://theses.hal.science/tel-00741356>**

Submitted on 12 Oct 2012

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

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

N° d'ordre :

Année 2011

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

**L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

ECOLE DOCTORALE : INTERDISCIPLINAIRE SCIENCE SANTE

FORMATION DOCTORALE : INGENIERIE POUR LA SANTE

DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le mardi 20 décembre 2011

Par

**Françoise DURAND-DUBIEF**

TITRE

**Evaluation de la perte du volume cérébral en IRM comme  
marqueur individuel de neurodégénérescence des patients  
atteints de sclérose en plaques.**

Directeur de thèse : **Pr François COTTON**

JURY

<b>Christian CONFAVREUX</b>	Professeur, Lyon	
<b>Christian BARILLOT</b>	Directeur de Recherche, Rennes	Rapporteur
<b>Vincent DOUSSET</b>	Professeur, Bordeaux	Rapporteur
<b>Jean-François LEBAS</b>	Professeur, Grenoble	Rapporteur
<b>Jean-Paul ARMSPACH</b>	Ingénieur de Recherche, Strasbourg	
<b>François COTTON</b>	Professeur, Lyon	
<b>Dominique SAPPEY-MARINIER</b>	Maître de Conférences, Lyon	



## Remerciements

---

Je remercie très sincèrement l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de juger ce travail de thèse : Dr Christian BARILLOT, Pr Vincent DOUSSET, Pr Jean-François LEBAS, Dr Jean-Paul ARMSPACH, Pr Christian CONFAVREUX, Pr François COTTON, Dr Dominique SAPPEY-MARINIER.

Je remercie le Pr Christian CONFAVREUX de m'avoir proposé ce travail. Merci de m'avoir initiée à la neurologie et en particulier aux maladies inflammatoires du système nerveux. Merci de m'avoir donné l'opportunité tant attendue de travailler dorénavant à vos côtés. Bien d'accord avec vous, la vie est belle.

Je remercie le Pr François COTTON d'avoir accepté de reprendre la direction de cette thèse dans des conditions un peu délicates. Merci de m'avoir encouragée.

Je remercie le Pr Jean-Claude FROMENT qui a accompagné les débuts de ce travail.

Je remercie le Dr Dominique SAPPEY-MARINIER pour notre collaboration amicale au cours de ces dernières années et qui je l'espère se poursuivra à travers de nombreux travaux.

Je remercie le Dr Jean-Paul ARMSPACH d'avoir mis à ma disposition avec une très grande efficacité, sa connaissance et sa pratique de SIENA et SIENAX. Merci pour nos discussions passionnées sur la quantification de l'atrophie cérébrale.

Je remercie Boubakeur BELAROSSI et Chahin PACHAI, ainsi que toute l'équipe de BIOCLINICA pour tout le travail de traitement d'images effectué. J'espère que cette collaboration perdurera.

Je remercie Mme Isabelle MAGNIN, directrice du laboratoire CREATIS-LRMN, UMR5220 CNRS & U630 INSERM et les responsables de l'équipe 6 « Imagerie cérébrale » Dominique SAPPEY-MARINIER et Norbert NIGHOGHOSSIAN de m'avoir accueillie au sein de cette équipe.

Je remercie le directeur du Centre d'Etude et de Recherche Multimodale Et Pluridisciplinaire en Imagerie du vivant (CERMEP-Imagerie du vivant), le Pr Gérard GIMENEZ, pour son accueil dans cette structure de recherche.

Je remercie le Pr Sandra VUKUSIC, « ma professeur préférée ». Merci pour ton constant soutien, ton écoute attentive, tes conseils avisés, tes corrections pertinentes, les nombreux cafés dans ton bureau et tout le reste...

Je remercie toute l'équipe du service de neurologie A de l'hôpital Pierre Wertheimer pour son soutien au quotidien, en particulier le Dr Stéphanie ROGGERONE qui a

participé activement à ce travail lors de son Master et qui a dirigé d'une main de maître l'unité 101 au cours de ces derniers mois, me permettant de travailler sereinement.

Je remercie Marion DUFOUR pour son aide lors de cette analyse statistique pharaonique et pour son assistance informatique de dernière minute.

Je remercie Salem HANNOUN pour notre collaboration passée sur le thème de la diffusion, présente et à venir dans l'OFSEP.

Je remercie Sylvie MARTEL pour son aide logistique, son soutien et sa constante bonne humeur.

Je remercie toute ma famille et particulièrement mon époux Alexis et mes trois filles adorées, Chloé, Marie et Agathe pour avoir enduré la « légère » tension de ces derniers mois. Une nouvelle fois, je remercie mes parents et ma sœur Catherine de m'avoir transmis l'envie d'apprendre.

Je remercie tous mes amis d'avoir été là.

Et surtout, je remercie très vivement les quatre-vingt-dix patients qui ont accepté de participer à ce protocole. Ils ont enduré avec courage l'immobilité des heures d'acquisitions IRM et les tests cliniques dont le tant redouté test de la PASAT. Ce travail n'aurait pas été possible sans eux.

CAI BE - GEO LA - MON SA - TER AG - CHE AZ - GAB AN - LEV LA - TER SY -  
MIL CL - ARG SE - INE LA - BEA ST - MAR PH - LAR AD - AGG DJ - BOU VIN -  
AMI AL - LEB JE - OLI MU - PAR GE † - CHE MA - BEN DJ - LAN JA - BRU SY -  
JAC SE - AGN DE - GUI RO - GAL FR - GIM SO - WIN RO - GAL SO - FOI VA -  
DER NA - ALV VE - FRA NA - BUR NA - BON GE - SEV SA - PER VE - OEU SU -  
BOU CO - FAJ JE - PRE PA - GEI VA - JAU SY - THO PA - DUW CL - SCH NA - ALV  
CR - ORB MA - PRO MA - TRA ER - SIM LA - FON PI - ORT LY - GUY ER - VUL SY  
- PER BR - BEL YA - GAL BR - BAT AM - REF YA - GOE SY - FRA TH - MOS RA -  
PIE BR - CHA JE - SEM CH - KHA FA - CHE PA - GOS LA - MOU CA - GAR MA -  
MAU AN - DEG ZA - VER AD - LER CA - BRE LA - ELH KA - BEN NA - BEN MO -  
SPI KA - VEI SE - GUI MA - DUC FA - SPE RE - ARL WI - LEF JE - SEI CH

Ce travail a pu être réalisé grâce au soutien financier de l'ARSEP et d'un PHRC régional obtenu en 2004.

## Table des matières

---

<b>Remerciements</b>	<b>2</b>
<b>Table des Matières</b>	<b>4</b>
<b>Glossaire</b>	<b>8</b>
<b>Liste des Figures</b>	<b>10</b>
<b>Liste des Tableaux</b>	<b>13</b>
<b>Introduction</b>	<b>14</b>

---

<b>Partie I - Etat de l'art</b>	<b>18</b>
---------------------------------	-----------

---

<b>A - La Sclérose en plaques</b> .....	<b>20</b>
<b>1 – Etiopathogénie</b> .....	<b>22</b>
<b>2 – Clinique</b> .....	<b>23</b>
a – Les formes cliniques évolutives	24
b – Les symptômes cliniques	25
c – Les scores cliniques	25
<b>3 – Diagnostic</b> .....	<b>27</b>
a – La dissémination des événements dans le temps	27
b – La dissémination des événements dans l'espace	27
c – L'inflammation confinée au SNC	27
d - Absence de meilleure explication pour les anomalies cliniques et paracliniques.	28
<b>4 – Traitements de la SEP</b> .....	<b>29</b>
a – Les traitements de fond	29
b – Le traitement des poussées	30
c – Les traitements symptomatiques	30
<b>5 – Physiopathologie</b> .....	<b>31</b>
a - Anatomie-physiologie du cerveau	31
b - Anatomie-pathologie de la SEP	33
<b>6 – Pronostic</b> .....	<b>36</b>
<b>B - IRM et sclérose en plaques</b> .....	<b>40</b>
<b>1 – Introduction</b> .....	<b>42</b>
<b>2 – IRM conventionnelle</b> .....	<b>42</b>
a - Séquences pondérées T2 et en Densité de Proton	42
b - Séquence FLAIR	43
c - Séquence pondérée T1	43
d - Séquence pondérée T1 après injection de Gadolinium	44
e - IRM conventionnelle, anatomopathologie et SEP	45
<b>3 – IRM non conventionnelle</b> .....	<b>46</b>
a - Séquence après injection du USPIOs (Ultrasmall Particles of Iron Oxide)	46
b - Double Inversion Récupération ou Double-Inversion Recovery (DIR)	46
c - Atrophie et morphométrie	46
d - IRM de diffusion et de tenseur de diffusion : DWI (Diffusion Weighted Imaging)	48
e - Spectroscopie par résonance magnétique	50
f - IRM fonctionnelle	52

4

<b>C - Atrophie cérébrale et sclérose en plaques.....</b>	<b>54</b>
<b>1 - L'atrophie cérébrale dans la sclérose en plaques.....</b>	<b>56</b>
a - Atrophie cérébrale et formes cliniques	56
b - Atrophie de la substance blanche / substance grise	57
c - Atrophie cérébrale et charge lésionnelle	58
d - Atrophie cérébrale et handicap	59
<b>2 - Facteurs parasites de la mesure du volume cérébral.....</b>	<b>61</b>
a – Facteurs parasites liés au patient	61
b – Facteurs parasites liés à l'acquisition	61
<b>3 - Techniques de quantification de la perte du volume cérébral.....</b>	<b>64</b>
a – Introduction	64
b - Prétraitement des acquisitions	64
c - Quantification absolue du volume cérébral	
pour chaque point temporel	67
d - Quantification de la variation relative du volume cérébral	71
e - Comparaison des différentes techniques	78
f – Conclusion	80

---

## **Partie II - Travail de thèse** **82**

<b>A - Matériel et méthodes.....</b>	<b>84</b>
<b>1 – Matériel.....</b>	<b>85</b>
a - Population étudiée	85
b - Les acquisitions IRM	86
<b>2 – Méthode.....</b>	<b>88</b>
a - Analyse des données cliniques des patients	88
b - Analyse des acquisitions IRM	88
c - Analyse statistique	97
<b>B – Résultats.....</b>	<b>100</b>
<b>1 - Population étudiée.....</b>	<b>102</b>
a – Résultats des données démographiques	102
b – Résultats des données cliniques	102
c – Résultats des données thérapeutiques	103
<b>2 - Etude de reproductibilité.....</b>	<b>106</b>
a – Résultats des pourcentages de perte de volume cérébral	106
b - Variabilité inter-techniques	108
c - Variabilité inter-sites	118
<b>3 - Suivi longitudinal.....</b>	<b>121</b>
a - Résultats de perte du volume cérébral pour la population totale	
et par forme clinique	121
b - Résultats à un niveau individuel	121
<b>C – Discussion.....</b>	<b>136</b>
<b>1 - Etude de reproductibilité.....</b>	<b>138</b>
<b>2 - Suivi longitudinal.....</b>	<b>142</b>
<b>D – Perspectives.....</b>	<b>144</b>

<b>Conclusions</b>	<b>148</b>
<b>Références</b>	<b>154</b>
<b>Annexe 1</b>	<b>174</b>
<b>Annexe 2</b>	<b>180</b>
<b>Publications et Communications</b>	<b>197</b>





## Glossaire

---

<b>BHE</b>	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>BBSI</b>	Brain Boundary Shift Integral
<b>BET</b>	Brain Extraction Tool
<b>BOLD</b>	Blood Oxygenation Level Dependant Contrast
<b>BP</b>	Brain Parenchyma (Parenchyme Cérébral)
<b>BPF</b>	Brain Parenchymal Fraction (Fraction du parenchyme cérébral)
<b>Cho</b>	Choline
<b>CIS</b>	Clinically Isolated Syndrom (Syndrome cliniquement isolé)
<b>Cr</b>	Créatine
<b>DBM</b>	Deformation-Based Morphometry
<b>DWI</b>	Diffusion Weighted Imaging (Image de Diffusion)
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale
<b>FA</b>	Fraction d'Anisotropie
<b>FAST</b>	FMRIB's Automated Segmentation Tool
<b>FFD</b>	Free-Form Deformations
<b>FLAIR</b>	Fluid Attenuated Inversion Recovery
<b>FMRIB</b>	Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
<b>FSL</b>	FMRIB Software Library
<b>GFAP</b>	Protéine gliale fibrillaire acide
<b>Glu</b>	Glutamate
<b>ICC</b>	Cavité intracrânienne
<b>Ins</b>	Myoinositol
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>Lac</b>	Lactate
<b>LCS</b>	Liquide céphalo-spinal
<b>LEMP</b>	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive
<b>MD</b>	Diffusivité Moyenne
<b>MIDAS</b>	Medical Image Analysis Software
<b>MSFC</b>	Multiple Sclerosis Functional Composite
<b>NAA</b>	N-Acétyl-Aspartate

<b>NGC</b>	Noyaux gris centraux
<b>NORB</b>	Névrite optique rétro bulbaire
<b>PASAT</b>	Paced Auditory Serial Addition Test
<b>PP</b>	Forme clinique Progressive d'emblée
<b>PPMS</b>	Sclérose en plaques Progressive d'emblée
<b>PHRC</b>	Protocole Hospitalier de Recherche Clinique
<b>RR</b>	Forme clinique Rémittente
<b>RRMS</b>	Sclérose en plaques Rémittente
<b>SB</b>	Substance blanche
<b>SBNA</b>	Substance blanche d'apparence normale
<b>SDMT</b>	Symbol Digit Modality Test
<b>SEP</b>	Sclérose en plaques
<b>SG</b>	Substance grise
<b>SGNA</b>	Substance grise d'apparence normale
<b>SIENA</b>	Structural Image Evaluation using Normalization
<b>SIENAX</b>	Structural Image Evaluation using Normalization
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>SPM</b>	Statistical Parametric Mapping- based segmentation
<b>SP</b>	Forme clinique Secondairement Progressive
<b>SPMS</b>	Sclérose en plaques Secondairement Progressive
<b>TBM</b>	Tensor-Based Morphometry
<b>TBSS</b>	Tract-Based Spatial Statistics
<b>TE</b>	Temps d'écho
<b>TR</b>	Temps de répétition
<b>VBM</b>	Voxel-Based Morphometry
<b>3D</b>	Tridimensionnel
<b>2D</b>	Bidimensionnel

## Liste des figures

---

Figure 1 : Répartition géographique en France et par région de la prévalence de la SEP suivant la Mutualité Sociale Agricole en 2003 .....	23
Figure 2 : Formes cliniques évolutives de la SEP. ....	24
Figure 3 : Types de ramifications possibles d'un neurone .....	31
Figure 4 : Jonctions communicantes des astrocytes avec les capillaires d'une part et le corps cellulaire d'un neurone d'autre part. ....	32
Figure 5 : Oligodendrocytes myélinisant plusieurs axones. ....	32
Figure 6 : Cellules microgliales .....	33
Figure 7 : Schémas représentant les différents types de lésions en fonction des stades cliniques de la maladie. ....	35
Figure 8 : Représentation des pentes individuelles de progression du handicap dérivé d'un examen clinique quantifié suivi Fog et Linnemann .....	36
Figure 9 : Figure représentant les médianes de délai de survenue du handicap irréversibles, pour les formes de début rémittent et les formes progressives d'emblée.....	38
Figure 10 : Figure représentant les médianes d'âge de survenue du handicap irréversible, pour les formes de début rémittent et les formes progressives d'emblées .....	38
Figure 11 : Séquence pondérée en T2 (A) et en densité de proton (B) en coupe axiale.....	43
Figure 12 : Séquence FLAIR en coupe axiale. ....	43
Figure 13 : Séquence pondérée T1 après injection de Gadolinium. ....	45
Figure 14 : Représentation schématique du mouvement des molécules d'eau, défini par des vecteurs propres décrivant une forme d'ellipsoïde. ....	48
Figure 15 : Séquence FLAIR et de diffusion en coupe axiale. Mise en évidence de l'augmentation de la diffusivité au sein des lésions.....	49
Figure 16 : Informations métaboliques obtenues à partir d'un spectre RMN du proton cérébral in vivo à TE = 35 ms .....	50
Figure 17 : Spectres obtenus dans la SBAN (A) et au sein d'une lésion (B).....	52
Figure 18 : Vue sagittale, coronale et axiale des champs de distorsions liées aux gradients appliqué à une acquisition en séquence pondérée T1 chez un sujet témoin.....	62
Figure 19 : Fantôme réalisé à partir de Duplo (A) et images obtenues en séquence pondérée T1 avant et après correction des distorsions géométriques liées aux gradients (B).....	63
Figure 20 : Exemple de fonctionnement du Brain Extraction Tool. ....	66
Figure 21 : Exemple du processus de segmentation par SPM99. ....	69
Figure 22 : Résultats de la segmentation des différentes structures du cerveau réalisée par FreeSurfer. ....	70
Figure 23 : Profil d'intensités au niveau de la frontière du cerveau, de l'acquisition initiale ( $i_{base}$ ) et de l'acquisition ultérieure recalée ( $i_{reg}$ ). ....	72
Figure 24 : Etapes de mesure de la variation du volume cérébral par SIENA .....	73
Figure 25 : Principe de l'intégration Jacobienne. Application d'un champ de déformation permettant le recalage élastique de l'image 1 sur l'image 2. ....	75
Figure 26 : Résultats de l'Intégration Jacobienne d'une perte simulée du volume cérébral... 77	77
Figure 27 : Application de l'Intégration Jacobienne sur une lésion de SEP diminuant entre les images 1 et 2 (séquence T2). ....	78
Figure 28 : Exemple de segmentation du parenchyme cérébral à partir d'une séquence pondérée T1. ....	89
Figure 29 : Exemple de segmentation par l'algorithme FreeSurfer. Les différentes couleurs correspondent aux différentes structures cérébrales : SB, SG corticale sus et sous-tentorielles, thalamus, noyau caudé, putamen, pallidum, hippocampe, amygdale, tronc cérébral.....	90

Figure 30 : IRM coronale en séquence pondérée T1. La région frontière du cerveau (délimitée par les lignes blanche et noire) représente l'ensemble des voxels sur lesquels le BBSI est calculé. La région intérieure (entourée par les lignes noires) est utilisée pour la normalisation des intensités des voxels. ....	91
Figure 31 : Extrait du rapport final fourni par l'algorithme SIENA .....	92
Figure 32 : Extrait du rapport final fourni par l'algorithme SIENAX .....	93
Figure 33 : Visualisation des images obtenues par l'Intégration Jacobienne. ....	94
Figure 34 : Etapes de traitement des images lors de l'utilisation de l'Intégration Jacobienne. ....	95
Figure 35 : Répartition des niveaux de handicap suivant le score EDSS pour l'ensemble de la population étudiée. ....	103
Figure 36 : Répartition des niveaux de handicap suivant le score EDSS par forme clinique CIS, RR, PP et SP.....	103
Figure 37 : Graphe représentant les pourcentages d'atrophie obtenus à partir des IRM de Neuro et de la technique de Segmentation pour les patients numérotés de 1 à 9. ....	108
Figure 38 : Graphe représentant les pourcentages d'atrophie obtenus à partir des IRM de Neuro et de la technique FreeSurfer pour les patients numérotés de 1 à 9. ....	108
Figure 39 : Graphe représentant les pourcentages d'atrophie obtenus à partir des IRM de Neuro et de la technique BBSI pour les patients numérotés de 1 à 9. ....	109
Figure 40 : Graphes représentant les pourcentages d'atrophie obtenus pour les différentes techniques aux différents points temporels PT2 et PT3, à partir des données émanant des sites Neuro et CERMEP.....	111
Figure 41 : Graphes présentant les pourcentages obtenus par la Segmentation en fonction de ceux obtenus par la technique FreeSurfer pour les sites Neuro et Cermep. ....	112
Figure 42 : Graphes présentant les pourcentages d'atrophie obtenus par les techniques de Segmentation et FreeSurfer en fonction de ceux obtenus par la technique BBSI pour les sites Neuro et Cermep. ....	113
Figure 43 : Graphes présentant les pourcentages d'atrophie obtenus par les techniques BBSI, KN BSI, SIENA et IJ comparées deux à deux pour le site du Neuro. ....	114
Figure 44 : Graphes présentant les pourcentages d'atrophie obtenus par la Segmentation et SIENA en fonction de ceux obtenus par SIENAX. ....	115
Figure 45 : Graphes représentant les résultats de l'analyse de Bland et Altman obtenus pour la comparaison de la technique de Segmentation avec FreeSurfer pour les sites de Neuro et CERMEP. ....	115
Figure 46 : Graphes représentant les résultats de l'analyse de Bland et Altman obtenus pour la comparaison des techniques BBSI, KN BSI, IJ et SIENA.....	116
Figure 47 : Graphes représentant les résultats de l'analyse de Bland et Altman obtenus pour la comparaison de SIENAX avec les techniques de segmentation et SIENA. ....	117
Figure 48 : Graphes présentant les pourcentages d'atrophie obtenus par chacune des sept techniques, pour chaque site Neuro et CERMEP au point temporel 3 .....	119
Figure 49 : Graphes représentant les résultats de l'analyse de Bland et Altman pour la reproductibilité inter-sites pour chacune des techniques étudiées. ....	120
Figure 50 : Graphe illustrant le synopsis EDMUS de la patiente 1 .....	122
Figure 51 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 1. ....	122
Figure 52 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 2.....	123
Figure 53 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 2. ....	123
Figure 54 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 3.....	124
Figure 55 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 3. ....	124
Figure 56 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS du patient 4 .....	125

Figure 57 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 4. ....	125
Figure 58 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 5.....	126
Figure 59 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 5. ....	126
Figure 60 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 6.....	127
Figure 61 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 6. ....	127
Figure 62 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 7.....	128
Figure 63 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 7. ....	128
Figure 64 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 8.....	129
Figure 65 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 8. ....	129
Figure 66 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 9.....	130
Figure 67 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 9. ....	130
Figure 68 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS du patient 10. ....	131
Figure 69 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 10. ....	131
Figure 70 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS du patient 11. ....	132
Figure 71 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour le patient 11. ....	132
Figure 72 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 12.....	133
Figure 73 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 12. ....	133
Figure 74 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 13.....	134
Figure 75 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 13. ....	134

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) proposée par Kurtzke en 1983..	26
Tableau 2 : Critères IRM de dissémination dans l'espace et dans le temps en fonction des différentes classifications. ....	28
Tableau 3 : Paramètres d'acquisition des séquences 3D T1 millimétriques lors de leur réalisation dans l'IRM du site Hôpital Neurologique et du site du CERMEP. ....	87
Tableau 4 : Description des caractéristiques démographiques de la population. ....	102
Tableau 5 : Présentation des niveaux de handicap à l'inclusion pour l'ensemble de la population et par forme clinique. ....	103
Tableau 6 : Description du nombre de patients traités pour la population totale et en fonction de la forme clinique, à la première IRM ou au cours du suivi IRM. ....	104
Tableau 7 : Détail des traitements de fond en fonction des formes cliniques à la première IRM. ....	104
Tableau 8 : Détail des traitements de fond en fonction des formes cliniques à 2 ½ ans de suivi. ....	105
Tableaux 9 : Présentation des moyenne, écart-type et médiane des pourcentages d'atrophie entre les sept techniques pour les points temporels PT2 et PT3 pour les sites Neuro et Cermep. ....	107
Tableau 10 : Tableau représentant les résultats des analyses de Bland et Altman et les résultats de l'Erreur Standard de Mesure pour le point temporel 2 et pour le site du Cermep. ....	117
Tableau 11 : Tableau représentant les résultats des analyses de Bland et Altman et les résultats de l'Erreur Standard de Mesure pour le point temporel 2. ....	118
Tableau 12 : Pourcentages de perte du volume cérébral sur une période de 2 ½ ans. Les résultats sont présentés pour la population totale étudiée de 86 patients et par forme clinique CIS, RR, SP et PP. ....	121

## **Introduction**

---





La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante du système nerveux central. Elle est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Elle atteint environ une personne pour 1000, débute vers l'âge de 30 ans et aboutit à un handicap plus ou moins sévère. Elle peut présenter plusieurs formes évolutives. Dans 85% des cas, la maladie débute par une forme rémittente puis évolue vers une forme secondairement progressive. Dans 15% des cas, l'évolution est d'emblée progressive avec ou sans poussée surajoutée.

La SEP est caractérisée par une composante inflammatoire correspondant cliniquement à la survenue d'évènements cliniques, les poussées, et radiologiquement à la survenue de lésions inflammatoires focales en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), les plaques. Parallèlement elle comprend une composante neurodégénérative qui se traduit cliniquement par l'accumulation progressive du handicap. Cette neurodégénérescence est diffuse et chronique au sein du système nerveux central. Elle est précoce et évolue au cours de la maladie quelle que soit la forme clinique. Cette neurodégénérescence reste difficile à évaluer en IRM.

La SEP pose un problème majeur d'évaluation du pronostic à long terme. A ce jour, il n'existe aucun marqueur qu'il soit clinique, biologique, radiologique ou autre permettant de prédire son évolution au moment du diagnostic. Pourtant l'évolution est très variable d'un patient à l'autre, de la forme la plus bénigne à la plus foudroyante. Les nombreuses études épidémiologiques sur l'histoire naturelle de la maladie mettent en revanche en évidence un pronostic global très proche d'une cohorte à une autre. Ainsi une gêne définitive de la marche est présente en moyenne après 10 ans d'évolution, une canne est nécessaire après 20 ans et les patients sont dépendants d'un fauteuil roulant après 30 ans. Ces études d'histoire naturelle ont permis de décrire des concepts cliniques. Le concept « d'amnésie » correspond au fait qu'à partir de l'installation d'une limitation définitive du périmètre de marche, l'accumulation ultérieure du handicap n'est plus influencée par les caractéristiques cliniques précoces de la maladie. Le concept de « dissociation » correspond à l'absence d'association significative entre la survenue de poussées et l'accumulation progressive du handicap à long terme. Ces constatations épidémiologiques et statistiques restent cependant inapplicables à l'échelon individuel et, émettre un pronostic fonctionnel fiable pour un malade donné reste quasiment impossible (1; 2).

Au cours des vingt dernières années, l'IRM a transformé le diagnostic et le suivi de la SEP. La présence et/ou la survenue de lésions inflammatoires participent dorénavant à l'établissement du diagnostic définitif. Si l'IRM conventionnelle fournit des informations essentielles sur l'activité inflammatoire, l'évolution de cette activité et ses conséquences sur l'état clinique du patient restent faiblement corrélées, définissant le concept de paradoxe clinico-radiologique (3). Un des outils pronostiques potentiels pourrait être la mesure de la

perte du volume cérébral, considérée actuellement comme un des marqueurs reflétant le mieux la composante neurodégénérative de la maladie et le mieux corrélé à la progression du handicap. L'atrophie cérébrale correspond à une accélération du processus de perte du volume cérébral estimé à 0.6 à 1% par an chez les patients porteurs de SEP contre 0.1 à 0.3% par an dans la population générale (4). Ces quinze dernières années, de multiples techniques ont été développées pour la quantification de cette perte du volume cérébral. Ces techniques sont basées soit sur la segmentation, qui évalue chaque point temporel indépendamment du précédent permettant ainsi de suivre l'évolution du volume cérébral, soit sur le recalage, permettant d'étudier chaque point temporel par rapport à une IRM de référence.

Ce manuscrit se déclinera en deux grandes parties. L'état de l'art sera présenté concernant la SEP et l'intérêt de l'IRM conventionnelle et non conventionnelle dans cette pathologie. Plus particulièrement la problématique de l'atrophie cérébrale dans la SEP sera détaillée, permettant de mettre en perspective notre travail. Une deuxième partie sera consacrée au travail de thèse présentant les résultats d'une étude de reproductibilité inter-techniques et inter-sites et le suivi longitudinal de la perte du volume cérébral chez 90 patients porteurs de SEP.

## **Partie I - Etat de l'art**

---



## **A - La sclérose en plaques**

---



La SEP est une maladie inflammatoire, démyélinisante du système nerveux central, décrite initialement par Charcot et Cruveilhier (5; 6). Elle est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune en France. Elle atteint environ une personne pour 1000, débute vers l'âge de 30 ans et a abouti à un handicap plus ou moins sévère. Elle peut présenter plusieurs formes évolutives. Dans 85% des cas, la maladie débute par une forme rémittente puis évolue vers une forme secondairement progressive. Dans 15% des cas, l'évolution est d'emblée progressive avec ou sans poussée surajoutée.

La SEP est caractérisée par une composante inflammatoire correspondant cliniquement à la survenue d'évènements cliniques, les poussées, et radiologiquement à la survenue de lésions inflammatoires focales en IRM, les plaques. Parallèlement elle comprend une composante neurodégénérative qui se traduit cliniquement par l'accumulation progressive du handicap. Cette neurodégénérescence est diffuse et chronique au sein du système nerveux central. Elle est précoce et évolue au cours de la maladie quelle que soit la forme clinique. Cette neurodégénérescence reste difficile à évaluer en IRM.

## 1 - Etiopathogénie

---

L'origine de la sclérose en plaques reste inconnue, mais les différentes études épidémiologiques orientent vers une origine multifactorielle impliquant principalement des facteurs de susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux.

### **Facteurs génétiques :**

La répartition géographique mondiale de la sclérose en plaques touche préférentiellement des populations de type caucasien. Les formes familiales représentent 10% des scléroses en plaques. Le risque est plus important au sein d'une même fratrie (3%), chez les parents (2%) et chez les enfants (2%). Le risque est d'environ 30% chez les jumeaux monozygotes. Des gènes ont été impliqués dans la maladie sans toutefois que l'un deux ou une combinaison de différents gènes puissent fournir l'explication sur leur rôle précis dans la maladie. Ces éléments suggèrent une origine multi génique de la maladie (7; 8; 9).

### **Facteurs environnementaux :**

La répartition géographique mondiale de la sclérose en plaques suit un gradient pôle équateur, touchant préférentiellement la population d'Europe et d'Amérique du Nord. Les études de migration ont montré que chaque sujet conservait le risque du lieu de résidence de ses quinze premières années de vie. La présence de taux élevés d'anticorps chez les



patients atteints de sclérose en plaques par rapport au sujet témoin suggère l'implication de certains virus ou bactérie. Les virus de la rougeole, oreillons, rubéole, Chlamydia pneumoniae, d'Epstein Barr, herpes V6 ont particulièrement été mis en cause, sans qu'aucun de ces derniers n'aient pu être directement impliqués dans la pathogénie. De même, la répartition géographique des patients porteurs de sclérose en plaques étant calquée sur le taux d'exposition aux UV, le manque de soleil et la carence en vitamine D sont également suggérés comme potentiels facteurs pathogènes (Figure 1). D'autres facteurs environnementaux ont été évoqués, tel que l'alimentation, le géomagnétisme, la pollution atmosphérique, la radioactivité, le tabagisme sans que ces facteurs aient pu démontrer leur causalité (10; 11).

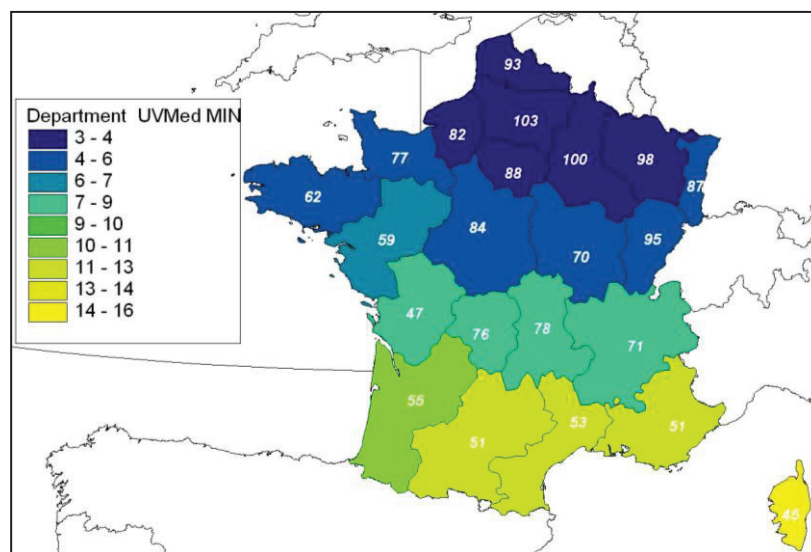


Figure 1 : Répartition géographique en France et par région de la prévalence de la SEP suivant la Mutualité Sociale Agricole en 2003. La prévalence est exprimée en taux pour 100 000 habitants (chiffres en blanc représentés dans chaque région). Répartition géographique en France et par région de la quantité moyenne de radiation UV B (Wh/m<sup>2</sup>) annuelle (Nina Jablonski, PennState University, PA, USA).

## 2 - Clinique

L'évolution clinique des patients porteurs de sclérose en plaques n'est pas homogène d'un patient à l'autre. Deux types d'évènements ponctuent l'évolution clinique :

**La poussée.** Cette dernière est définie comme la survenue de nouveaux symptômes d'installation subaiguë, qui durent au moins 24 heures, suivis souvent d'une phase de plateau puis une récupération qui peut être complète. Deux poussées successives doivent être séparées d'au moins 30 jours.

**La progression** correspondant à une aggravation continue des signes cliniques du patient, indépendamment des poussées, sur une période d'au moins six mois.

## a - Les formes cliniques évolutives

La survenue plus ou moins conjuguée de ces deux évènements cliniques a conduit à l'établissement de la classification de Lublin et Rengold (12). Les 4 formes évolutives sont les suivantes (Figure 2):

- **La forme rémittente (relapsing remitting multiple sclerosis, RR-MS)** : les poussées sont individualisées et séparées par une période de rémission plus ou moins complète au niveau du handicap résiduel. Absence de progression entre les poussées.
- **La forme secondairement progressive (secondary progressive multiple sclerosis, SP-MS)** : après une première phase rémittente, survenue d'une phase progressive avec ou sans poussée surajoutée.
- **La forme progressive d'emblée (primary progressive multiple sclerosis, PP-MS)** : accumulation progressive du handicap dès le début de la maladie avec parfois des périodes de stabilisation voire d'amélioration temporaire.
- **La forme progressive d'emblée avec poussée surajoutée (progressive relapsing multiple sclerosis, PR-MS)** : la phase progressive est présente dès le début de la maladie avec survenue de poussée surajoutée, de récupération plus ou moins complète, et persistance de la progression entre deux poussées.

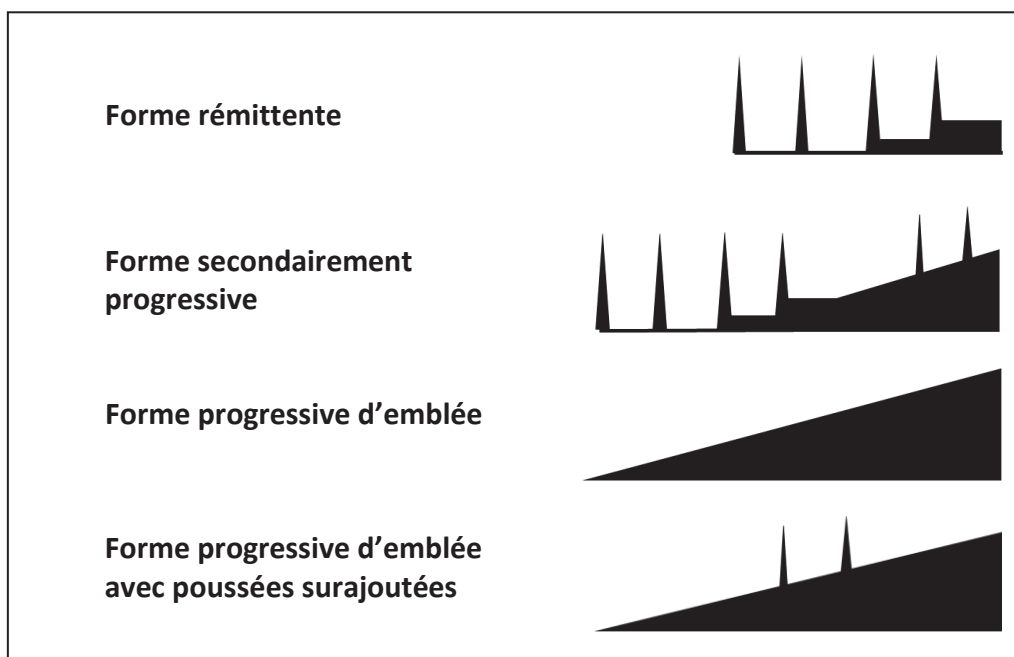


Figure 2 : Formes cliniques évolutives de la SEP.

## **b - Les symptômes cliniques**

Les symptômes pouvant survenir dans la sclérose en plaques sont extrêmement variables d'un patient à l'autre. Tous les tractus présentant une myéline centrale peuvent être affectés et entraîner une symptomatologie en rapport. Les symptômes peuvent être moteurs (syndrome pyramidal plus ou moins déficitaire d'un membre, spasticité), troubles de la sensibilité et plus particulièrement atteinte de la sensibilité lemniscale (douleurs, ataxie proprioceptive, signe de Lhermitte), troubles de la coordination (syndrome cérébelleux statique et cinétique), implication du tronc cérébral (dysarthrie, névralgie faciale, troubles oculomoteurs, diplopie, et plus particulièrement l'ophtalmoplégie internucléaire), neuropathie optique de type névrite optique rétro bulbaire (NORB), troubles sphinctériens et sexuels, troubles cognitifs (troubles attentionnels, syndromes dysexécutifs, troubles neuropsychiatriques), phénomènes paroxystiques. Certains symptômes sont plus inhabituels telle la survenue d'une aphasie, d'une épilepsie (présente dans 5% des SEP), d'une altération de la conscience, d'une hémianopsie latérale homonyme. Ils doivent faire éliminer, dans un premier temps, un autre diagnostic.

## **c - Les scores cliniques**

Le handicap dans la sclérose en plaques est généralement évalué par l'Expanded Disability Status Scale (EDSS) établi suite à un examen neurologique complet (13)(Tableau 1). Plus récemment, un score fonctionnel composite, le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) est utilisé dans des essais cliniques pour mesurer le handicap de la maladie (14). Le score MSFC mesure des éléments cliniques multi dimensionnels incluant une évaluation motrice de la marche et de la dextérité manuelle associée à une évaluation cognitive de l'attention, de la mémoire de travail et des processus de rapidité par une Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).

- 0.0.** Examen neurologique normal (tous scores à 0).
- 1.0.** Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score1) d'atteinte d'une des fonctions (cf supra la définition des fonctions)
- 1.5.** Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
- 2.0.** Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
- 2.5.** Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
- 3.0.** Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2 ; les autres à 0 ou 1).
- 3.5.** Totalement ambulateur ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
- 4.0.** Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction a 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions a des scores inférieurs a 4, mais supérieurs a ceux notes en 3.5. Le patient peut marcher 500m environ sans aide ni repos.
- 4.5.** Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : une fonction a 4, les autres a 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions a des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notes en 4.0. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300m environ.
- 5.0.** Peut marcher seul 200m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction a 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5.
- 5.5.** Peut marcher 100m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
- 6.0.** Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5.** Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20m sans s'arrêter.
- 7.0.** Ne peut marcher plus de 5m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12h par jour.
- 7.5.** Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8.0.** Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5.** Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9.0.** Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
- 9.5.** Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
- 10.** Décès lié à la SEP.

*Tableau 1 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) proposée par Kurtzke en 1983.*

## 3 - Diagnostic

---

Le diagnostic de SEP repose sur un faisceau d'arguments, cliniques, biologiques et IRM, parce qu'il n'existe pas à ce jour, de test diagnostique spécifique. Les principes du diagnostic de la sclérose en plaques reposent sur 4 éléments :

### **a - La dissémination des événements dans le temps**

La maladie étant une pathologie chronique, il faut confirmer l'élément de dissémination dans le temps, quelle que soit la forme clinique évolutive rémittente ou progressive. Du point de vue clinique, cette dissémination dans le temps peut être validé par la survenue de deux poussées à au moins 30 jours d'écart ou par la survenue d'une phase progressive avec ou sans poussée surajoutée sur une période d'au moins 6 mois. Les nouvelles classifications dont celles de Mc Donald, permettent de faire intervenir des critères IRM et de démontrer la dissémination radiologique dans le temps. Cette dernière correspond à la survenue soit de lésions prenant le Gadolinium, soit de nouvelles lésions en hyper signal T2 ou hypo signal T1.

### **b - La dissémination des événements dans l'espace**

Il faut démontrer l'atteinte d'au moins deux régions distinctes du système nerveux central impliquées dans le processus inflammatoire. D'un point de vue clinique, la dissémination dans l'espace est validée par la survenue de symptômes ne pouvant être expliqué par une seule et même lésion du système nerveux central. Les nouvelles classifications faisant intervenir les critères IRM permettent de démontrer la diffusion des lésions au sein du système nerveux central avec un nombre minimal de lésions nécessaires dans des localisations préférentielles suivant les classifications.

Les critères diagnostiques de (15) permettent un diagnostic clinique de certitude en faisant intervenir des critères cliniques de dissémination dans le temps et dans l'espace, les résultats des potentiels évoqués ainsi que les résultats de l'analyse du liquide céphalorachidien.

Avec la mise à disposition de l'IRM, des critères diagnostiques faisant intervenir des éléments radiologiques, ont été proposés, dans un premier temps par Paty et Fazekas (16; 17). Puis les critères de Mac Donald ont été utilisés à partir de 2001 (18). Ils font intervenir les critères radiologiques de Barkhof (19). Ces critères ont été révisés en 2005 (20) puis les critères de Swanton ont été proposés en 2006 en vue de simplifier l'utilisation des critères diagnostiques (21). Récemment les critères de Polman proposent une révision des critères de McDonald (22). Les critères successifs de dissémination dans l'espace et dans le temps sont résumés dans le Tableau 2.

## c - L'inflammation confinée au SNC

Cette inflammation se traduit principalement par une pléiocytose inconstante lors de l'analyse du LCS correspondant à des lymphocytes, des lymphoplasmocytes ou des lymphocytes hyper basophiles, ne devant pas dépasser 50 éléments blancs par mm<sup>3</sup>. Elle est démontrée par la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines se traduisant par une élévation de l'index d'IgG et une distribution oligoclonale des immunoglobulines en isoélectrofocalisation du liquide céphalorachidien. Il ne doit pas exister de syndrome inflammatoire général.

## d - L'absence de meilleure explication pour les anomalies cliniques et paracliniques.

Source	Dissémination dans l'espace	Dissémination dans le temps
<b>Critères diagnostiques de Mc Donald, 2001</b>	au moins 3 des critères suivants : 9 lésions T2 ou 1 lésion rehaussée par le Gadolinium ; au moins 3 lésions péri-ventriculaires ; au moins une lésion juxta-corticale ; au moins une lésion de la fosse cérébrale postérieure ; une lésion de la moelle épinière peut remplacer une lésion encéphalique.	présence d'une lésion rehaussée par le Gadolinium au moins 3 mois après le début du CIS ou survenue d'une nouvelle lésion T2 par rapport à une IRM précédente au moins 3 mois après le début du CIS.
<b>Critères diagnostiques Révisés, 2005</b>	au moins 3 des critères suivants : 9 lésions T2 ou 1 lésion rehaussée par le Gadolinium ; au moins 3 lésions péri-ventriculaires ; au moins une lésion juxta-corticale ; au moins une lésion de la fosse cérébrale postérieure ou de la moelle épinière ; une lésion de la moelle épinière peut remplacer une lésion infra-tentorielle. Chaque lésion de la moelle épinière peut être incluse dans le compte des lésions.	présence d'une lésion rehaussée par le Gadolinium au moins 3 mois après le début du CIS ou survenue d'une nouvelle lésion T2 par rapport à une IRM de baseline réalisée 30 jours ou plus après le début du CIS.
<b>Critères de Swanton, 2006</b>	au moins une lésion dans au moins deux des quatre localisations suivantes : péri-ventriculaire, juxta-corticale, fosse cérébrale postérieure, moelle épinière ; Si symptomatologie clinique de fosse cérébrale postérieure ou médullaire, les lésions symptomatiques n'interviennent pas dans le compte des lésions.	survenue d'une nouvelle lésion T2 lors d'une IRM de suivi, quelle que soit la durée par rapport à l'IRM de baseline.
<b>Critères diagnostiques révisés MAGNIMS, 2010</b>	au moins une lésion dans au moins deux des quatre localisations suivantes : péri-ventriculaire, juxta-corticale, fosse cérébrale postérieure, moelle épinière ; Si symptomatologie clinique de fosse cérébrale postérieure ou médullaire, les lésions symptomatiques n'interviennent pas dans le compte des lésions.	présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées par le Gadolinium ou survenue d'une nouvelle lésion T2 lors d'une IRM de suivi, quelle que soit la durée par rapport à l'IRM de baseline.

Tableau 2 : Critères IRM de dissémination dans l'espace et dans le temps en fonction des différentes classifications.

## 4 - Traitements de la SEP

---

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement curatif de la SEP. Les traitements de fond ont pour objectif d'espacer les poussées, d'en diminuer l'intensité et à plus long terme, de ralentir la progression du handicap. Le traitement des poussées par les corticoïdes est destiné à accélérer leur récupération. Enfin, les traitements symptomatiques permettent de diminuer l'intensité des symptômes ressentis par les patients.

### a - Les traitements de fond

Les traitements de fond sont habituellement classés en deux ou trois niveaux en fonction de leur efficacité et de leur profil de tolérance.

Des traitements de première ligne sont proposés dans la forme rémittente et pour certains d'entre eux, dans la forme secondairement progressive avec poussées surajoutées. Ces traitements peuvent être prescrits dès un premier événement neurologique si les critères de Mac Donald sont remplis. Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne se divisent en deux classes :

- Les interférons : deux interférons bêta-1a, AVONEX<sup>®</sup>, administré une fois par semaine en intramusculaire et REBIF<sup>®</sup> 22 et 44µg, en trois injections sous cutanées par semaine ; deux interférons bêta-1b, BETAFERON<sup>®</sup> et EXTAVIA<sup>®</sup>, en une injection un jour sur deux par voie sous-cutanée.
- La COPAXONE<sup>®</sup> (acétate de glatiramer), traitement en une injection par jour par voie sous cutanée.

Ces traitements ont démontré une efficacité similaire sur la réduction de la fréquence des poussées d'environ 30 à 40%. Leur utilisation au cours de ces 10 à 15 dernières années n'a pas révélé de risque majeur infectieux ou oncogène à long terme. Toutefois leur administration par injection rend l'observance thérapeutique contraignante et plus aléatoire.

Des traitements de deuxième ligne sont disponibles. Le TYSABRI<sup>®</sup> (natalizumab), anticorps monoclonal anti-VLA4, est administré par voie intraveineuse mensuelle. Il est indiqué en cas d'échec des thérapeutiques de première ligne ou en première intention lors d'une forme rémittente sévère de la maladie. Il réduit le taux de poussées de 60 à 70% en comparaison au placebo, le nombre de plaques actives à l'IRM de 90% et réduit significativement l'évolution du handicap à deux ans. Si la tolérance immédiate des perfusions est excellente, l'inconvénient majeur du Tysabri est le risque de survenue de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) estimé à environ 2/1000 patients traités, en particulier au-delà de 2 ans. Ce risque est augmenté par une utilisation antérieure de traitements immunosuppresseurs et chez les patients ayant une sérologie positive pour le virus JC. Le GILENYA<sup>®</sup> (fingolimod), a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la même indication que le Tysabri et devrait être disponible au début de l'année 2012. C'est le premier traitement par voie orale ayant démontré son efficacité dans la SEP. Il agit en modulant les récepteurs de la sphingosine-1 phosphate (S1P) bloquant la capacité des lymphocytes à sortir des ganglions lymphatiques et réduisant l'infiltration pathogène des

cellules lymphocytaires dans le système nerveux central. Ce traitement permet une réduction de 50% des poussées par rapport au placebo, mais également par rapport à l'AVONEX®. La tolérance au long cours et notamment les risques infectieux et oncogènes restent à déterminer.

D'autres thérapeutiques de fond considérées comme de deuxième ou troisième ligne sont disponibles telles des thérapeutiques comme la NOVANTRONE® ou ELSEP® (mitoxantrone). L'ENDOXAN® (cyclophosphamide) est également utilisé dans la maladie mais ce traitement n'a pas l'AMM dans la SEP. Ces thérapeutiques font partie de la classe des immunosuppresseurs, anti-néoplasiques cytostatiques. Ils sont utilisés dans la SEP mais sont réservées aux formes très agressives de la maladie.

Parallèlement des immunosuppresseurs oraux tels que l'IMUREL® (azathioprine) et CELLCEPT® (mycophénolate mofétil) sont historiquement utilisés hors AMM comme traitement immunosuppresseur per os dans la maladie. Seul l'IMUREL® a été testé au cours d'essais anciens, de méthodologie discutable et sans suivi IRM. Leurs résultats étaient non significatifs même sur les poussées probablement dû à un manque de puissance des essais. Ils peuvent être parfois proposés quand toutes les autres thérapeutiques ont été mal tolérées ou considérées comme insuffisamment efficaces ou quand il n'existe pas de thérapeutique de fond disponible dans la forme clinique évolutive du patient.

De nouvelles thérapeutiques devraient être disponibles dans les toutes prochaines années : des anticorps monoclonaux tels que l'alemtuzumab, anti CD52, le daclizumab, anti récepteur à l'IL2, l'ocrelizumab et le rituximab, anti CD20 ; des immunosuppresseurs par voie orale, comme le tériflunomide ou le temsirolimus ; des immunomodulateurs per os comme le fumarate ou BG12 et le laquinimod.

## **b - Le traitement des poussées**

Le traitement des poussées peut être proposé en cas de symptomatologie invalidante afin d'écourter la durée de la poussée. Cette prise en charge n'est pas obligatoire et reste à l'appréciation du médecin neurologue traitant. Le schéma d'administration de la corticothérapie a été codifié lors d'une conférence de consensus en juin 2011. Il est proposé un traitement par Méthylprednisolone par voie intraveineuse, 1 g par jour en trois heures pendant trois jours.

## **c - Les traitements symptomatiques**

Ils sont proposés pour réduire l'intensité des symptômes séquellaires des poussées ou de la progression du handicap résiduel afin d'améliorer la qualité de vie des patients et d'éviter notamment des complications notamment infectieuses. Des prises en charge médicamenteuses mais également kinésithérapeutique, ergothérapeutique ou prise en charge plus spécifique peuvent être proposées.



## 5 - Physiopathologie

### a - Anatomico-physiologie du cerveau

La sclérose en plaques implique uniquement le système nerveux central qui comprend l'encéphale ainsi que la moelle épinière. Le cerveau est composé de différentes classes de cellules :

**Les neurones** ou **cellules nerveuses** reçoivent et transmettent les informations codées sous la forme d'influx nerveux. Ces cellules sont constituées d'un corps cellulaire d'où partent des dendrites, multiples et courts, véhiculant l'influx nerveux vers le corps cellulaire. Le neurone présente un prolongement unique et très long, l'axone, qui transmet l'influx nerveux à partir du corps cellulaire jusqu'à ces cibles. Cet axone est entouré d'une gaine myéline, cette dernière étant à la fois protectrice et permettant d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux (Figure 3).

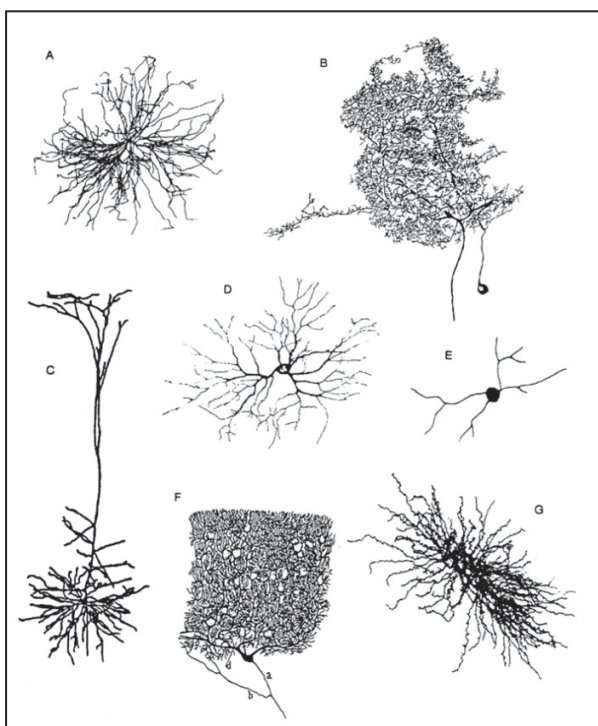


Figure 3 : types de ramifications possibles d'un neurone (<http://www.tpe.walrey.fr/cerveau/foncgen/neurone.html>)

**Les astrocytes** jouent pour certains un rôle actif dans le métabolisme énergétique du cerveau puisqu'ils constituent une réserve sous la forme de glycogène. Ces astrocytes peuvent jouer ce rôle grâce à leur pied astrocytaire en contact avec les capillaires sanguins. D'autres astrocytes entourent le neurone et la fente synaptique. Ils jouent un rôle dans la propagation du signal nerveux en agissant sur la dispersion et la recapture des différents neurotransmetteurs. Ils influent ainsi sur l'intensité et la durée de l'influx nerveux. Ces astrocytes ont une forme étoilée du fait de nombreux prolongements cytoplasmiques

diversement ramifiés. Ils sont caractérisés par l'abondance dans leur cytoplasme de la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) (Figure 4).

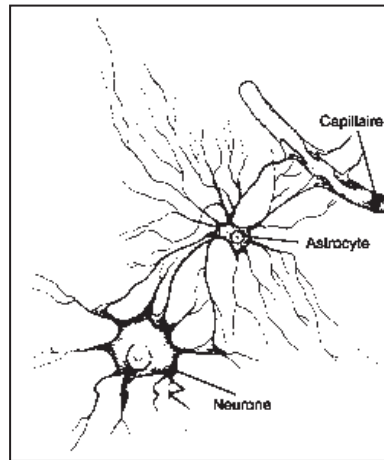


Figure 4 : Jonctions communicantes des astrocytes avec les capillaires d'une part et le corps cellulaire d'un neurone d'autre part.

**Les oligodendrocytes** sont des cellules du système nerveux central appartenant à la névroglie interstitielle (cellule de soutien). Dans la substance blanche, ces oligodendrocytes jouent le rôle de myélinisation axonale et forment la gaine de myéline par leurs prolongements enroulés autour des axones (Figure 5). Un même oligodendrocyte peut myéliniser plusieurs axones.

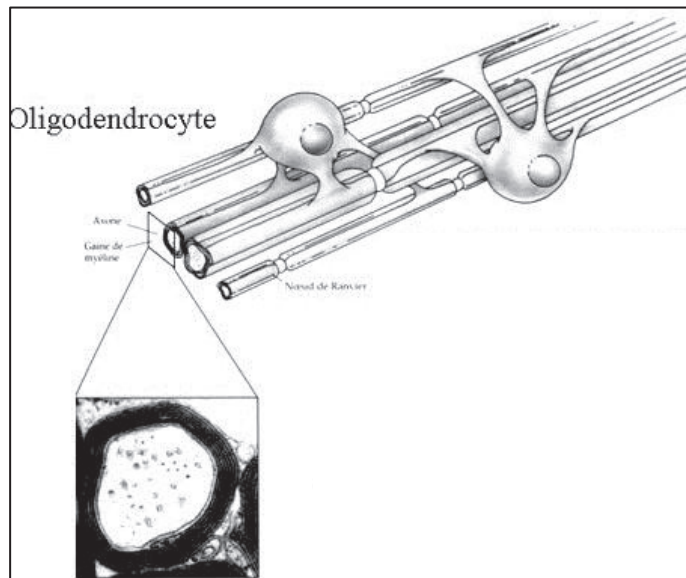


Figure 5 : Oligodendrocytes myélinisant plusieurs axones.

**Les cellules microgliales** ou **microglie** font partie d'un ensemble de macrophages du cerveau ou de la moelle épinière dont le rôle principal est de nettoyer les tissus. Leur origine est hématopoïétique contrairement aux cellules de la macroglie qui ont une origine neuro-

ectodermique. Ces cellules sont mobiles et présentent une forme étoilée (Figure 6). Les cellules microgliales peuvent proliférer et devenir présentatrice d'antigène lorsque des lésions surviennent dans le système nerveux central. Activées, elles secrètent de nombreuses cytokines et radicaux libres.

Dans les espaces extra-cellulaires persistants un gel protéique fluide est présent constituant la matrice extra-cellulaire. Cette matrice joue un rôle fondamental dans les échanges entre les diverses cellules.

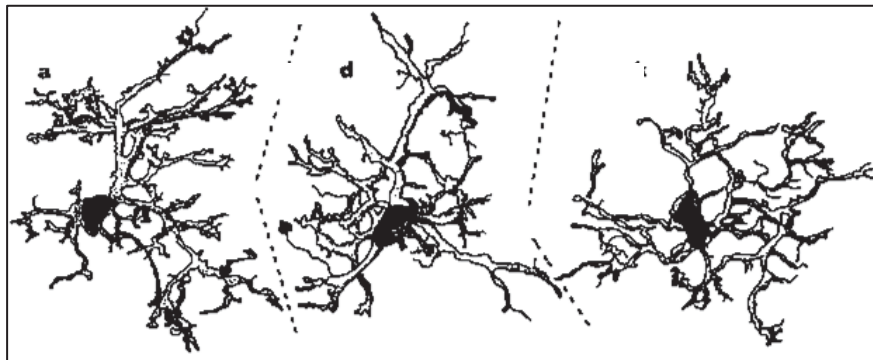


Figure 6 : Cellules microgliales (Represa et Niquet).

## **b - Anato-pathologie de la SEP**

La sclérose en plaques est une pathologie chronique inflammatoire du système nerveux central. Les études anatomopathologiques montrent que les cerveaux des patients porteurs de SEP sont atteints par trois processus différents dominant chacun en fonction de différents stades de la maladie.

Le premier phénomène correspond à la formation de **lésions démyélinisantes focales** réparties au sein de la substance blanche, quel que soit le stade de la maladie (23). Ces lésions démyélinisantes sont plutôt bien délimitées par rapport au tissu cérébral adjacent. Les lésions récentes voire actives, associent une destruction de la gaine de myéline, un œdème et un infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées (macrophages et cellules lymphoïdes) (24). La gliose est peu abondante. Elles prédominent dans les formes aiguës de SEP ou dans les formes RR. A l'inverse, les plaques de démyélinisation anciennes et chroniques présentent peu de macrophages et de cellules lymphoïdes mais sont le siège d'une gliose intense. Elles sont souvent associées à une raréfaction des axones. Elles prédominent dans les formes progressives de SEP, sont souvent inactives ou présentent une expansion lente de leur volume. L'étude anatomopathologique de Kutzelnigg ne montre pas de différence significative de charge lésionnelle de la substance blanche entre les différentes formes cliniques de SEP, bien que cette dernière soit un peu plus élevée dans les formes aiguës de SEP et SPMS par rapport aux formes PPMS (25).

Le deuxième processus correspond à une réaction inflammatoire diffuse modérée au sein de la **substance blanche d'apparence normale**, au-delà des lésions (24). Cette inflammation est significativement plus prononcée chez les patients SPMS et PPMS, que chez les patients présentant une forme aiguë de SEP ou une RRMS. Cette réaction inflammatoire diffuse correspond à l'infiltration périvasculaire par des cellules mononucléées et des lymphocytes T, associée à une activation de la microglie (25; 26). Il ne semble pas exister de franche démyélinisation. Des axones en cours de dégénérescence sont présents dans la substance blanche, souvent indépendamment de la présence de plaque de démyélinisation à proximité ou sans que ces axones soient, à un moment, atteint par une plaque (25). Dans les lésions chroniques ou dans la substance blanche d'apparence normale certains axones présentent une terminaison en bulbe (27).

Enfin des études histopathologiques ont montré la présence importante de **lésions** au sein de la **substance grise** (28; 24; 29). Ces lésions correspondent à une démyélinisation occasionnellement accompagnée d'une réaction microgliale. Il n'est pas retrouvé d'infiltration lymphocytaire (30; 31). Différentes classifications de ces lésions corticales ont été proposées en fonction de leur situation au sein du ruban cortical ou juxtacortical (32; 30; 31). La combinaison de démyélinisation et de dégénérescence neuro-axonale participent probablement à l'amincissement du ruban cortical (33; 34). Dans les SEP progressives, les lésions de la substance grise, principalement de type subpial sont accompagnées d'une pathologie plus diffuse de la substance blanche (32; 25).

Une inflammation des méninges en regard est également constatée à tous les stades de la maladie (25; 35). Le rôle de cette inflammation méningée avec la survenue des lésions parenchymateuses sous-jacentes et l'activation de la microglie est à définir.

Les résultats (25; 30; 32) suggèrent que ces phénomènes peuvent survenir de façon indépendante comme en témoigne la possible survenue d'une atteinte de la substance blanche diffuse alors que le patient présente une charge lésionnelle extrêmement faible.

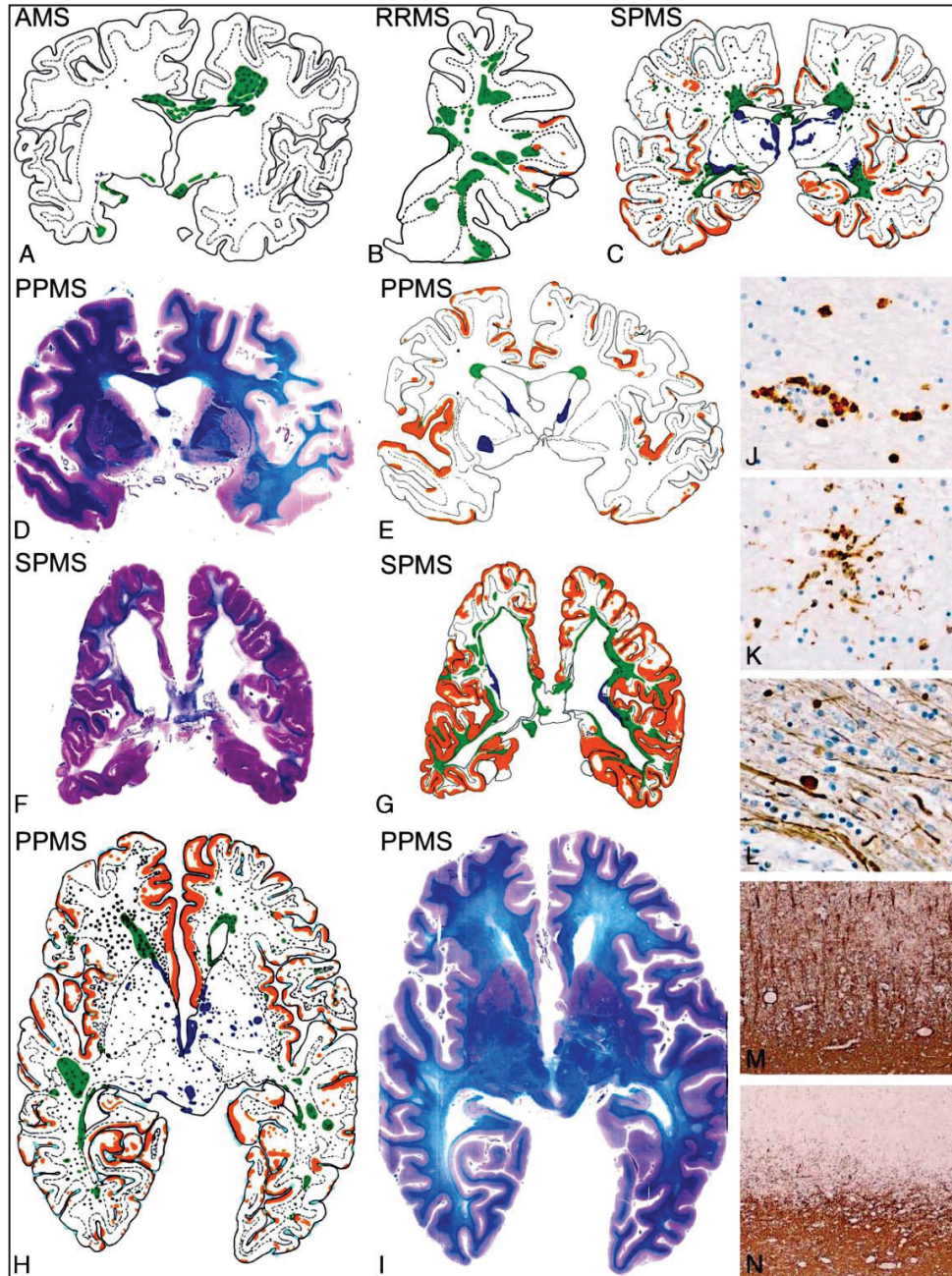


Figure 7 : Schémas représentant les différents types de lésions en fonction des stades cliniques de la maladie. Illustration proposée par Kutzelnigg en 2005 (25). Les lésions démyélinisantes focales au sein de la SB dominent dans les formes aiguës et les formes RR de SEP. L'atteinte corticale et l'inflammation diffuse de la SB sont des éléments caractéristiques des formes PP and SP.

A, B, C, E, G et H : schémas représentant la répartition des lésions de SEP. En vert, les plaques focales de démyélinisation au sein de la SB ; en rouge, la démyélinisation corticale ; en bleu, les lésions démyélinisantes au sein de la SG profonde ; les points bleus foncés, l'infiltration inflammatoire diffuse. A : encéphale d'une SEP aiguë ; B : encéphale d'une forme RR ; C : encéphale d'une forme SP ; D : coupe coronale anatomique d'encéphale avec coloration au Luxol fast blue lors d'une forme PP ; E : encéphale d'une forme PP avec présence d'une démyélinisation sévère au sein du cortex et une SB relativement préservée ; F et G : encéphale d'une forme SP en coloration au Luxol fast blue et schéma mettant en évidence une atteinte sévère de la SB et de la SG ; H et I : encéphale d'une forme PP représenté par un schéma et en coloration au Luxol fast blue. Atteinte diffuse de la SB avec un respect de la myéline sous-corticale et peu de lésions focales ; J : inflammation de la SBAN dans les formes PP ; Marquage immunohistochimique de CD8 ; K : activation de la microglie au sein de la SBAN dans les formes PP ; L : Marquage immunocytochimique des neurofilaments révélant une atteinte diffuse des axones mise en évidence par un aspect d'œdème axonal et par la présence de terminaisons en bulbes de certains axones au sein de la SBAN dans les formes PP ; M : Marquage immunocytochimique de la PLP montrant une myéline corticale d'aspect normal chez un patient SP ; N : Marquage immunocytochimique de la PLP d'une région corticale adjacente à M montrant une démyélinisation complète du cortex, sans atteinte de la myéline sous-corticale.

## 6 - Pronostic

Le pronostic de la SEP reste extrêmement difficile à prédire. L'expression clinique peut aller de la forme la plus bénigne parfois même asymptomatique et de découverte fortuite ou autopsique, jusqu'à la forme la plus agressive, aboutissant en quelques semaines ou mois à un handicap majeur, voire un risque vital.

L'apparente homogénéité d'évolution au sein d'importantes cohortes de patients (36; 1; 2; 37) contraste avec la grande hétérogénéité inter-individuelle. La médiane de survenue, à partir du début clinique de la maladie, d'un niveau définitif de handicap DSS 4 (limitation du périmètre de marche, mais marche d'une traite et sans aide supérieure à 500 mètres) est de 8 ans. La médiane de temps pour atteindre le niveau de handicap DSS 6 (utilisation d'une aide obligatoire pour la marche ou périmètre de marche inférieur à 100 mètres d'une traite) est de 20 ans. La médiane de temps pour atteindre le niveau de handicap DSS 7 (quelques pas avec une aide bilatérale, confinement au fauteuil roulant) est de 30 ans.

Ces intervalles de temps pour atteindre les différents niveaux de handicap sont des estimations pronostiques globales, masquant une grande étendue des délais de survenue du handicap au sein du groupe. La réalité pour un individu est différente. La sévérité de la maladie peut varier considérablement à l'échelon individuel. Tout le spectre de la maladie peut être observé. Un des premiers travaux ayant documenté et quantifié la variabilité inter individuelle de la sévérité a été réalisé par Fog et Linnemann en 1970 (38). Dans une étude prospective longitudinale de 73 patients suivis tous les trois mois pendant plusieurs années, les auteurs étaient capables d'identifier une pente de progression du handicap neurologique dérivée d'un examen clinique quantifié. Cette pente pouvait varier d'un patient à un autre.

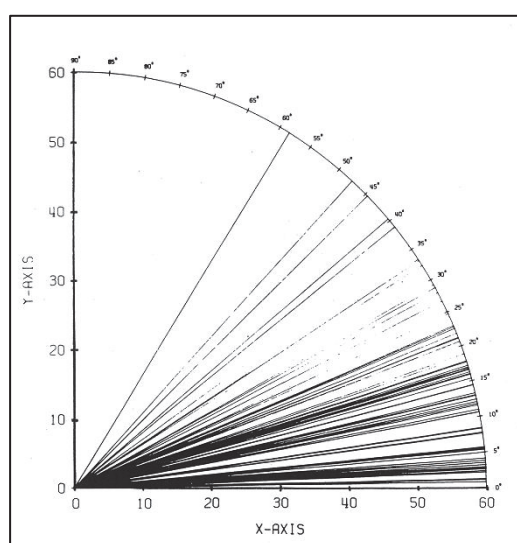


Figure 8: Représentation des pentes individuelles de progression du handicap dérivé d'un examen clinique quantifié suivi Fog et Linnemann (38).

Patzold a effectué le même travail à partir de données cliniques permettant, après régression linéaire, de définir une accumulation progressive du handicap individuel. Il était suggéré que cette droite permettait d'extrapoler l'évolution future de la maladie et pouvait être utilisée comme un indicateur pronostique à un niveau individuel. Toutefois, cette prédiction n'était possible qu'après plusieurs années d'évaluation apportant des éléments pronostiques a posteriori et ayant donc une application clinique limitée (39).

De nombreux travaux ont été réalisés pour déterminer la valeur pronostique de différents paramètres cliniques, radiologiques et biologiques, présents au début de la maladie, sur l'évolution du handicap à long terme. Le sexe a peu d'influence sur l'évolution de la maladie avec peut-être une tendance à un moins bon pronostic pour le sexe masculin (40). Un début clinique par la survenue d'une névrite optique rétro bulbaire est souvent associé à un délai plus long pour atteindre un niveau de handicap donné (41; 42). A l'inverse, un syndrome médullaire ou une atteinte motrice ou cérébelleuse est corrélé à un délai plus court pour atteindre un niveau de handicap donné. Un délai long entre la première et la deuxième poussée, un nombre faible de poussées au cours des premières années de la maladie et une récupération clinique complète des poussées sont des facteurs associés à un meilleur pronostic (41; 42).

L'âge de début clinique semble avoir un impact sur le pronostic. Plus les patients débutent tôt leur maladie, plus les niveaux de handicap seront franchis à des âges jeunes, indépendamment des signes cliniques initiaux (40; 43). Par contre, plus les patients débutent tard leur maladie, plus les délais pour atteindre les différents niveaux de handicap seront courts (44). Une évolution rémittente est également un facteur de meilleur pronostic qu'une évolution progressive. La différence de délai entre les formes rémittentes et les formes progressives depuis le début clinique de la maladie pour atteindre un niveau de handicap 4, 6 et 7 est respectivement de 11, 16 et 20 ans ( $p < 0,001$ ) (1; 2).

En revanche, une fois un certain seuil clinique de handicap irréversible, choisi à DSS 3 ou DSS 4, l'accumulation ultérieure du handicap irréversible ne semble plus être influencée par l'évolution initiale rémittente ou progressive de la maladie et d'une manière plus générale, par l'ensemble des facteurs cliniques identifiés comme ayant une valeur prédictive à compter du début de la maladie. L'accumulation du handicap semble donc être similaire à partir de ce seuil, quelle que soit la forme clinique de début (1; 2)(Figure 9).

Plus récemment, il a été montré que le handicap fonctionnel semble être conditionné plus par l'âge du patient que par la forme clinique de début (40). Ainsi quelle que soit la forme clinique de début, rémittente ou progressive, l'âge auquel le handicap survient en moyenne est le même (Figure 10).

Plus récemment, il a été montré que le handicap fonctionnel semble être conditionné plus par l'âge du patient que par la forme clinique de début (40). Ainsi quelle que soit la forme clinique de début, rémittente ou progressive, l'âge auquel le handicap survient en moyenne est le même (Figure 10).

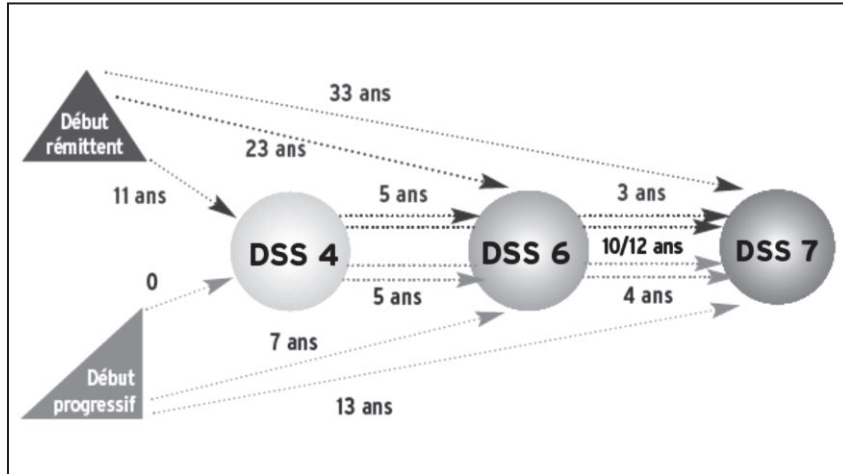


Figure 9 : Figure représentant les médianes de délai de survenue du handicap irréversible, pour les formes de début rémittent et les formes progressives d'emblée (45).

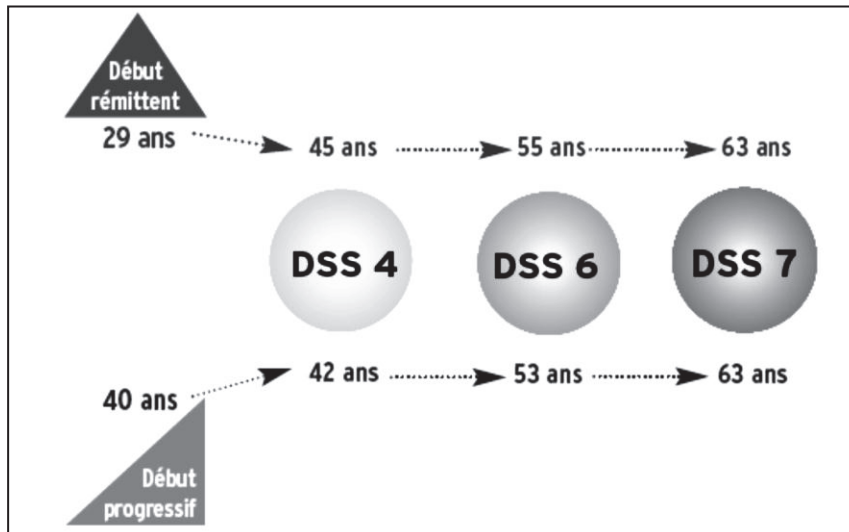


Figure 10 : Figure représentant les médianes d'âge de survenue du handicap irréversible, pour les formes de début rémittent et les formes progressives d'emblée (45).

Malgré des avancées indéniables sur la connaissance de la maladie à un niveau global, épidémiologique, la prédiction du handicap pour un individu reste impossible. Ces études ont toutefois permis de mieux comprendre les interrelations entre poussées et progression. Le handicap semble ainsi plus en lien avec l'âge du patient. L'hétérogénéité clinique sera peut-être mieux cernée par l'identification d'autres marqueurs par une approche plurimodale clinique et paraclinique.





## **B - IRM et sclérose en plaques**

---



## 1 - Introduction

---

L'IRM conventionnelle est devenue l'outil le plus sensible pour le diagnostic et le suivi de la SEP. Les données de l'IRM participent aux critères diagnostiques de la maladie et plus particulièrement pour les patients présentant un syndrome cliniquement isolé. Ces critères diagnostiques sont régulièrement actualisés. L'IRM permet d'effectuer des mesures objectives pour l'évaluation l'activité inflammatoire de la maladie. Toutefois l'IRM conventionnelle a ses limites et notamment d'un point de vue pronostique. Cet état de fait a conduit au développement de séquences d'IRM dites non conventionnelles, consistant en des acquisitions de tenseur de diffusion, spectroscopie, IRM fonctionnelle ou à l'utilisation d'IRM à haut champ. Ces techniques permettent in vivo une évaluation de l'hétérogénéité des caractéristiques pathologiques des lésions focales ou du parenchyme cérébral d'apparence normale. L'utilisation de ces séquences d'IRM non conventionnelles apportera, peut-être, à l'avenir une aide pour l'évaluation au cours des essais thérapeutiques et pour l'évaluation de la réponse individuelle d'un patient à un traitement.

## 2 - IRM Conventionnelle

---

L'IRM conventionnelle a une très grande sensibilité pour la mise en évidence des anomalies macroscopiques du parenchyme cérébral. Elle consiste en l'utilisation de séquences en pondération T2, T1, FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) et séquences pondérées T1 après injection de Gadolinium.

### **a - Séquences pondérées en T2 et en densité de protons**

Ces séquences ont une grande sensibilité pour la détection des lésions démyélinisante de SEP. Ces dernières apparaissent comme des plages focales de signal hyperintense. Les séquences en densité de proton sont acquises dans le même temps par une séquence unique de type spin écho rapide (Figure 11). Ces deux séquences fournissent des informations sur la topographie des lésions. Elles présentent l'inconvénient de mal différencier les lésions péri-ventriculaires qui ont souvent un signal similaire au liquide cérébro-spinal (LCS) adjacent. Les lésions mises en évidence ne sont pas spécifiques d'un phénomène physiopathologique unique et reflètent une grande hétérogénéité des caractéristiques pathologiques de chaque lésion. Elles reflètent ainsi l'inflammation, l'œdème, la démyélinisation ou la perte axonale.

La charge lésionnelle en séquence pondérée T2 augmente d'environ 5 à 10% par an chez les patients RRMS et SPMS (46). Elle est plus importante chez les patients SPMS que chez les patients CIS, RRMS et PPMS (47). Toutefois les corrélations avec le handicap reste très faible (48; 49; 50; 51).

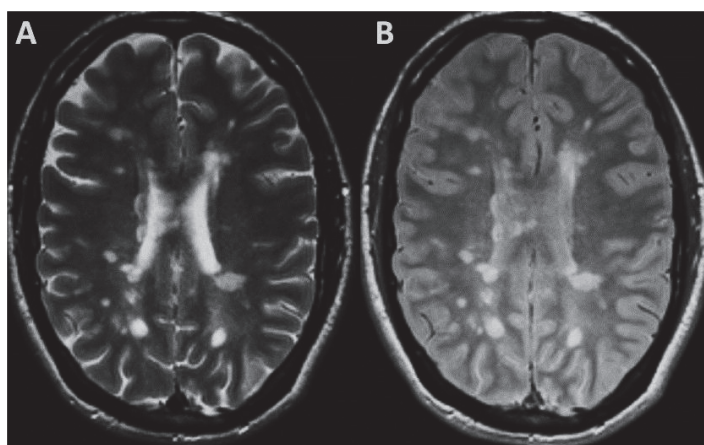


Figure 11 : Séquence pondérée en T2 (A) et en densité de proton (B) en coupe axiale.

### **b - Séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)**

La séquence FLAIR correspond à une séquence en hyperpondération T2 et suppression du signal du LCS. Cette séquence permet de mieux visualiser les lésions au sein du parenchyme cérébral, plus particulièrement les lésions corticales et sous corticales ainsi que de mieux individualiser les lésions aux pourtours des ventricules, le LCS apparaissant en noir sur ses séquences (52) (Figure 12). Cette séquence a l'inconvénient de manquer de sensibilité au niveau de la fosse cérébrale postérieure et de la moelle épinière. Elle ne doit donc pas être utilisée pour l'exploration de ces régions du Système Nerveux Central (SNC).

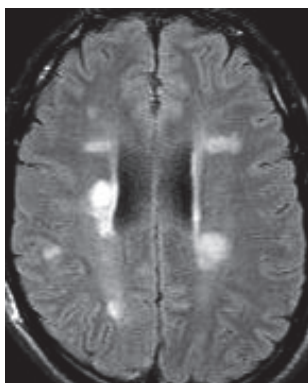


Figure 12 : Séquence FLAIR en coupe axiale.

### **c - Séquence pondérée en T1**

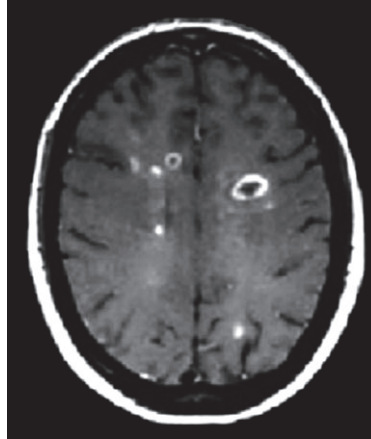
La séquence pondérée en T1 permet également de visualiser les lésions focales de SEP. Toutefois cette séquence est moins sensible à la mise en évidence de ces anomalies macroscopiques. Les lésions apparaissent en signal hypointense dans la substance blanche, plus ou moins réversibles (53) décrivant lorsque ces lésions sont fixes des trous noirs ou « black holes » (54). Ces trous noirs correspondent à une destruction tissulaire sévère associant des lésions de démyélinisation et de perte axonale.

### **d - Séquence pondérée en T1 avec injection de Gadolinium**

Cette séquence est une acquisition pondérée T1 effectuée idéalement 5 minutes après une injection de complexes de Gadolinium, injectée par voie intraveineuse à la dose standard de 0,1 mmol/kg. La prise de contraste est le témoin l'augmentation de la perméabilité de la BHE (55; 25) (Figure 13). Le pic de rehaussement est observé à 29 minutes après l'injection (56). Les lésions concernées par cette prise de Gadolinium sont dites « actives ». Elle est donc considérée comme étant le reflet de l'inflammation focale. La durée moyenne du rehaussement dépend de la taille des lésions et dure en moyenne deux à trois semaines (55). Elles donnent une information sur l'activité inflammatoire en cours de la maladie. Elle fournit des informations nécessaires aux critères diagnostiques établis lors de ces dernières années (57; 18; 19; 21; 22).

La plupart des études IRM s'accordent à dire que toute nouvelle lésion a présenté une prise de Gadolinium avant la survenue de troubles neurologiques. Le nombre de lésions prenant le Gadolinium varie en fonction du stade clinique de la maladie. Ces dernières sont plus fréquentes chez les patients RRMS que chez les patients SPMS et que chez les patients PPMS (58; 59; 60).

Cette IRM conventionnelle permet donc pour tout patient suspecte de SEP d'apporter des informations et notamment des critères diagnostiques pour apporter les éléments de dissémination dans l'espace et dans le temps. Elle permet lors de la démarche diagnostique d'éliminer les « drapeaux rouges » qui doivent alerter le clinicien sur un possible diagnostic différentiel. Par ailleurs, chez les patients n'ayant fait qu'un seul épisode neurologue, l'IRM conventionnelle apporte des éléments pronostiques quant au développement futur d'une SEP certaine (61; 62). Malgré la bonne sensibilité de l'IRM conventionnelle, une évaluation précise de tous les aspects physiopathologiques de la maladie manque encore, comme en témoigne l'absence ou les très faibles corrélations qui existent entre les différentes mesures en IRM conventionnelle et les différents paramètres cliniques utilisés pour évaluer le handicap des patients. Cet état de fait est probablement en lien avec le manque de spécificité de l'IRM conventionnelle par rapport aux phénomènes physiopathologiques et l'incapacité de l'IRM de pouvoir faire une estimation précise des dommages que ce soit au sein même des lésions ou de l'atteinte plus diffuse du parenchyme cérébral d'apparence normale.



*Figure 13 : Séquence pondérée T1 après injection de Gadolinium mettant en évidence des lésions se rehaussant, reflet de la rupture de barrière hémato-encéphalique.*

### **e - IRM conventionnelle, anatomopathologie et SEP**

Les études transversales et longitudinales en IRM montrent que la survenue de lésions de la substance blanche s'associe souvent à une prise de Gadolinium et apparaît de façon prédominante dans la phase rémittente de la maladie (55; 25). Dans la phase progressive de la maladie et plus particulièrement dans les formes PPMS, la survenue de nouvelles lésions de la substance blanche notamment prenant le Gadolinium est plus rare (59; 63) mais les anomalies de signal apparaissent dans la substance blanche d'apparence normale en parallèle d'une perte progressive de volume cérébral (64; 65). Cette atteinte diffuse est en partie expliquée par une destruction axonale au sein des plaques suivie d'une dégénérescence wallérienne secondaire (66; 67; 68). Cependant ces anomalies diffuses peuvent se développer de façon indépendante des lésions focales puisque l'on peut assister à une atteinte de la substance blanche diffuse avec notamment une perte axonale qui peut être très sévère malgré la présence de lésions focales petites et rares (69; 64; 70; 54).

### 3 - IRM non conventionnelle

---

L'IRM non conventionnelle permet d'obtenir d'autres types d'informations qu'elles soient structurales, biophysiques, métaboliques ou fonctionnelles. Ces acquisitions mettent à disposition de nouveaux marqueurs IRM, plus proches des phénomènes physiopathologiques de la maladie. Ces quinze dernières années, différentes techniques d'imagerie en IRM ont été développées et appliquées pour tenter d'améliorer la compréhension de l'évolution de la SEP et des mécanismes physiopathologiques responsables de l'accumulation progressive du handicap irréversible. Ces techniques ne sont pas recommandées en pratique clinique courante. En effet elles ont une meilleure spécificité par rapport aux phénomènes physiopathologiques de la SEP, mais nécessitent des appareillages IRM plus spécifiques, des protocoles d'acquisition plus complexes et plus longs en terme de temps machine, et de procédures de post-traitements plus sophistiquées. Elles manquent de standardisation en termes de protocole d'acquisition et d'analyse de post-traitement. De plus, ces techniques non conventionnelles bien qu'appliquées dans différents centres experts sont difficilement applicables à un niveau multicentrique du fait de l'hétérogénéité de leur utilisation.

#### **a - Séquence après injection du USPIOs (Ultrasmall Particles of Iron Oxide).**

Assez proche de l'IRM conventionnelle en termes d'acquisition, les séquences après injection de contraste par USPIOs ont été proposées pour évaluer les processus inflammatoires dans la SEP. Ces nano-particules super paramagnétiques sont absorbées par les cellules monocytaires et macrophagiques. Tout rehaussement après injection d'USPOs reflète en conséquence l'infiltration cellulaire liée à l'invasion macrophagique, venant en complément des informations apportées par le rehaussement après injection de Gadolinium (71; 72). Les premiers éléments montrent qu'il n'existe pas forcément de concordance entre le rehaussement des lésions après injection d'USPIO ou de Gadolinium, reflétant des processus inflammatoires distincts et parfois conjoints (72). Ces processus correspondent à la combinaison ou non d'infiltrats de cellules macrophagiques associés à une perméabilité anormale de la BHE (71; 73).

#### **b - Double Inversion Recuperation ou Double-Inversion Recovery (DIR).**

La séquence de double inversion récupération reste dans le cadre des séquences conventionnelles améliorées. Cette séquence a été mise au point afin de mieux visualiser l'implication de la substance grise par les phénomènes inflammatoires, plus particulièrement au niveau du cortex. Les lésions corticales ne sont pas visualisées lors des séquences en IRM conventionnelle du fait de leur relative petite taille et du manque de contraste (51). Elles sont également être mal visualisées du fait des effets de volume partiel. Les séquences de DIR permettent la suppression du signal de la substance blanche et du LCS. Leur utilisation a



nettement amélioré la détection des lésions corticales, qui apparaissent alors en signal hyperintense in vivo. La sensibilité de ces acquisitions est cinq fois supérieure aux séquences spin écho T2 (74). Ces lésions détectées quel que soit le stade de la maladie sont présentes dès le premier évènement neurologique (75; 76; 77). Les lésions en IRM en séquence double inversion récupération sont plus fréquentes dans les formes SPMS que dans les formes RRMS. Des corrélations ont été retrouvées entre la charge lésionnelle corticale et la progression du handicap lors d'études longitudinales sur deux à trois ans chez des patients présentant différents phénotypes de la maladie et plus particulièrement en lien avec le déficit cognitif (77; 78; 79; 80). Malgré l'apport de ces séquences en DIR, ces dernières ne détecteraient que environ 5% des lésions de la substance grise. Ces séquences gardent un signal un ratio de signal/bruit assez faible et sont soumises à de nombreuses artefacts en particulier liés aux flux rendant la détection des lésions difficiles.

### **c - Atrophie et morphométrie**

La quantification de l'atrophie cérébrale effectuée sur des séquences pondérée T1, permet d'estimer la part de destruction irréversible du cerveau chez les patients porteurs de SEP (4; 81). Quel que soit le phénotype clinique, la perte de volume cérébral est évaluée aux alentours de 0.7 à 1% par an en moyenne (4). Dans la population normale, chez l'adulte, l'atrophie est inférieure à 0,3% par an. Bien que l'atrophie cérébrale paraisse mieux refléter les différents processus physiopathologiques de la SEP que la mesure de la charge lésionnelle T2, elle reste faiblement voire moyennement corrélée avec la progression du handicap lors d'études dans les formes RRMS et SPMS (4; 82). Les corrélations clinico-radiologiques paraissent un peu plus forte lorsque l'on prend en compte le déficit neuro-psychologique et que l'on effectue un suivi longitudinal, et ce indépendamment de la forme clinique présentée par le patient (83; 84; 85; 86).

L'amélioration des techniques d'analyses permet d'évaluer l'atrophie de façon régionale ou plus spécifiquement de la substance grise et de la substance blanche. Des études transversales et longitudinales ont montré que l'atrophie impliquait la substance grise dès les premiers stades de la maladie (87; 88). et que cette atrophie est associée au handicap clinique et à la détérioration cognitive (89; 90; 91; 92; 93). Cette atrophie corticale va en s'accroissant en fonction des stades de la maladie avec des taux d'atrophie les plus faibles dans les CIS allant jusqu'au plus élevé dans la forme SPMS (94; 95). L'atrophie semble varier dans les différentes structures du cerveau en fonction des différents stades de la maladie comme le suggère les différentes études utilisant le Voxel-Bases Morphometry (VBM). Chez les patients présentant un CIS, l'atrophie de la substance grise est présente principalement dans le thalamus, l'hypothalamus, le putamen et le noyau caudé (96). Chez les patients RRMS, il semble que l'atrophie corticale affecte préférentiellement le lobe fronto-temporal (97). Chez les patients SPMS, l'atrophie de la SG touche les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, le cervelet et le cortex de façon diffuse (98). Plus récemment, des études suggèrent l'éventuelle relation entre l'accumulation de la charge lésionnelle T2 et la progression de l'atrophie dans les régions corticales en regard (99; 100).

## d - IRM de diffusion et de tenseur de diffusion : DWI (Diffusion Weighted Imaging)

Le phénomène de diffusion reflète le mouvement aléatoire des molécules sous l'effet de l'agitation thermique normale. Chacune des molécules d'eau agit indépendamment l'une de l'autre. Leurs collisions provoquent des déplacements aléatoires sans direction privilégiée. Au sein des tissus biologiques, le mouvement de l'eau est dirigé suivant l'architecture tissulaire qui l'entoure. En utilisant des séquences d'échoplanar et en appliquant des gradients de part et d'autre d'une impulsion de refocalisation à 180°, les images de diffusion permettent de mesurer le phénomène de diffusion des molécules d'eau et rendent disponibles des paramètres quantifiables telle la diffusivité moyenne (MD) et la fraction d'anisotropie (FA) (101) (Figure 14). Lorsque les gradients sont appliqués dans différentes directions, il est possible d'obtenir une image pondérée en diffusion et l'on obtient alors du tenseur de diffusion.

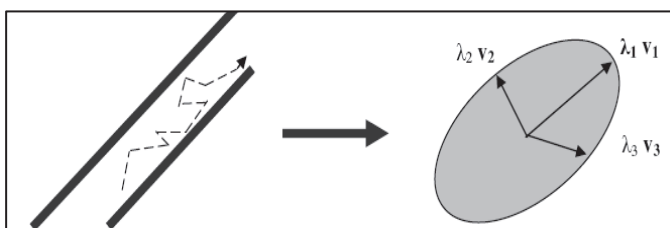


Figure 14 : Représentation schématique du mouvement des molécules d'eau, défini par des vecteurs propres décrivant une forme d'ellipsoïde.

Ces paramètres donnent des informations sur l'intégrité des axones et l'importance de la démyélinisation (102; 103). Ces séquences de diffusion ont permis d'apporter des données complémentaires concernant les lésions de démyélinisation. Elles ont surtout permis de mettre en évidence des anomalies de la substance blanche d'apparence normale (SBAN) et de la substance grise d'apparence normale (SGAN) ou au sein des lésions (104). Larsson et al. ont été les premiers à appliquer l'image de diffusion à la SEP, bientôt suivie par de nombreuses équipes (105; 106; 107; 108; 109; 110). Au sein des lésions, il a été démontré une augmentation de la diffusivité moyenne (MD) par rapport à la substance blanche adjacente. Cette augmentation de la diffusivité suggère que les atteintes inflammatoires et démyélinisantes modifient les valeurs de la diffusion de l'eau mesurée par DWI (Diffusion Weighted Imaging) (111; 112). Lors de lésions récentes ou actives, c'est-à-dire rehaussées après injection de Gadolinium, il existe une augmentation de la diffusivité moyenne par rapport à la substance normale d'apparence normale (109; 110) (Figure 15). Par contre, dans les lésions chroniques, les valeurs de diffusivité sont plus élevées (107; 108; 110). Ces lésions hypointenses ou black holes sont le reflet d'une moindre restriction de la diffusion de l'eau ce qui suggère une destruction tissulaire sévère et permanente (113). L'augmentation de la diffusivité est le reflet de la destruction tissulaire, de la démyélinisation par augmentation des espaces extracellulaires voire, pour certaines lésions, un œdème vasogénique extracellulaire.

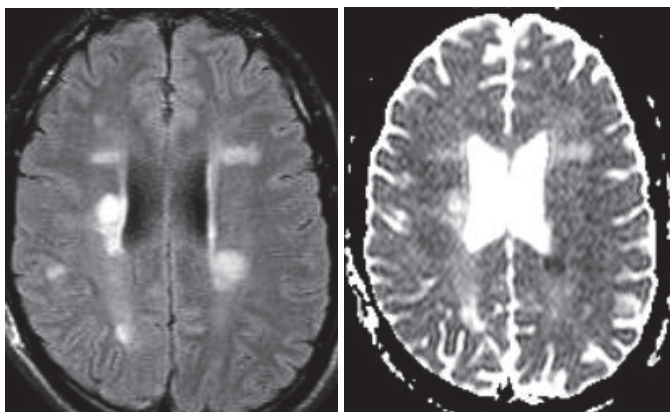


Figure 15 : Séquence FLAIR et de diffusion en coupe axiale. Mise en évidence de l'augmentation de la diffusivité au sein des lésions.

Les séquences de diffusion ont permis de mettre en évidence des anomalies de la substance blanche dite d'apparence normale (SBAN), cette substance blanche apparaissant macroscopiquement normale lors de la réalisation des séquences conventionnelles (image pondérée en T1, T2 et FLAIR) (114). L'analyse en DWI de la SBAN met en évidence une diminution de la FA et une augmentation de la MD par rapport au sujet contrôle (107; 108; 115; 116; 117; 118; 119). Les remaniements constatés au sein de la SBAN correspondent à des processus pathologiques entraînant des modifications microstructurales invisibles lors des examens conventionnels. Ces modifications sont liées à une perte myélinique et axonale diffuse et à la prolifération gliale secondaire (120). Ces modifications de la SBAN sont présentes dès le premier événement neurologique, de façon diffuse mais de façon prépondérante dans le corps calleux (121; 122; 119). Des corrélations clinico-radiologiques ont été effectuées mais restent modérées (123; 124; 125; 117; 126; 127).

Les séquences de DWI permettent d'apporter des informations complémentaires lors de l'exploration de la SG. Il a été constaté plus particulièrement dans les noyaux gris centraux, une plus grande diffusivité chez les patients atteints de sclérose en plaques par rapport à des sujets témoins (124; 128). Ces constatations sont plus marquées chez les patients SPMS. Il est à noter qu'au sein des noyaux gris centraux, les valeurs de MD et de FA sont respectivement plus élevées et plus faibles dans la substance grise que dans la substance blanche liées à la constitution anatomique même des tissus où il existe moins de fibres myélinées et où l'anisotropie est moins importante (125; 129). Ces résultats restent encore discutables et contradictoires en fonction des études (116). Ces constatations sont peut-être expliquées par la présence plus ou moins importantes de lésions de la substance grise encore invisible en IRM conventionnelle. Une dernière étude réalisant des séquences en Double Inversion Recovery et en Phase Sensitive Inversion-Recovery pour détecter les lésions de la substance grise a permis de démontrer des différences significatives de diffusivité dans les lésions corticales par rapport à des sujets témoins (130). Les résultats obtenus lors de cette étude montrent une augmentation de la FA au sein des lésions corticales. Cette modification est interprétée comme le reflet de l'augmentation de l'organisation tissulaire due à une réduction de l'arborisation dendritique ou à une augmentation de l'activation de la microglie dont la résultante est un engrainement du corps cellulaire des neurones et de leurs dendrites. La substance grise paraît impliquée dès les premiers stades de la maladie et son

atteinte paraît de plus en plus prononcée en fonction de l'augmentation de la durée de la maladie et du déficit neurologique (131) et ce, quelle que soit la forme clinique de la maladie, que se soit RRMS, SPMS ou PPMS (132; 133; 134; 135).

L'ensemble des publications suggère que les mesures en DWI reflétant les dommages au sein de la SBAN, puissent devenir un marqueur de la progression de la maladie. Toutefois les études mettent en évidence quelques discordances avec notamment l'absence de corrélation entre les mesures obtenues en DWI et les scores cliniques dans les formes PPMS contrairement aux patients SPMS (123; 117). Ceci peut refléter la complexité du processus neurodégénératif dans les formes PPMS, l'implication peut être plus marquée de l'atteinte de la moelle épinière ou de la substance grise, notamment corticale.

### e - Spectroscopie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique est basée sur l'imagerie du proton de l'atome d'hydrogène ( $^1\text{H}$ ). Les techniques de spectroscopie proton utilisent le même principe une fois le signal de l'eau, supprimé. La spectroscopie peut être effectuée sur une région d'intérêt ou dans le cadre d'une imagerie spectroscopique. Le signal RMN des protons alors obtenu fournit des renseignements sur les concentrations d'un certain nombre de métabolites. Les principaux métabolites détectables sont le N-Acétyl-Aspartate (NAA), marqueur de l'intégrité ou du fonctionnement axonal ; la Choline (Cho), marqueur du métabolisme phospholipidique et de la densité cellulaire ; la Créatine (Cr), marqueur du métabolisme énergétique cellulaire ; le Myoinositol (Ins), marqueur de l'inflammation et de la gliose ; le Glutamate (Glu), neurotransmetteur, indicateur de neurotoxicité ; le Lactate (Lac), indicateur de souffrance cellulaire liée à une ischémie, une hypoxie ou une réaction inflammatoire (Figure 16).

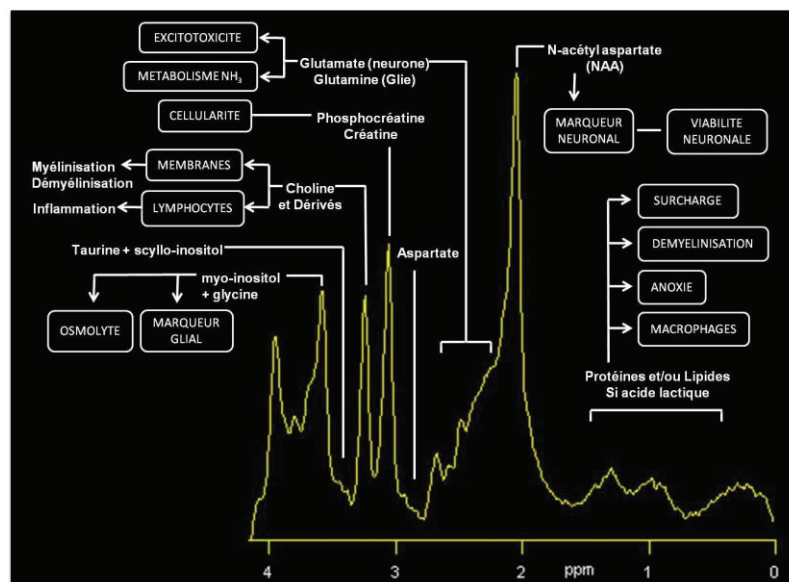


Figure 16 : Informations métaboliques obtenues à partir d'un spectre RMN du proton cérébral in vivo à TE = 35 ms (136).

Au sein des lésions aiguës, il est constaté une diminution des taux de NAA (pouvant diminuer de 30 à 80% en fonction des plaques) indiquant la dysfonction et/ou la perte

axonale (Figure 17). Parallèlement l'augmentation de la Choline, des Lactates et des Lipides reflète la libération de phospholipides membranaires et le métabolisme des cellules inflammatoires (137). Ces modifications tendent à retourner à la normale sur plusieurs semaines. La réduction du pic de NAA est le plus souvent réversible mais partiellement. Il peut remonter lorsque la plaque devient chronique, reflétant la récupération de la fonctionnalité de certains axones, mais également la résolution de l'œdème (138; 139).

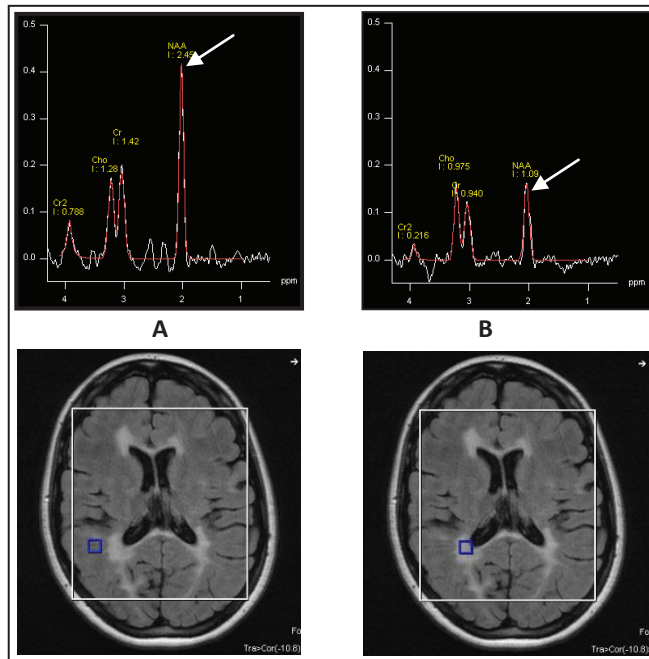


Figure 17 : Spectres obtenus dans la SBAN (A) et au sein d'une lésion (B). Constatation d'une diminution de - 55% de l'aire du pic de NAA reflétant une perte de l'intégrité axonale (flèches blanches).

Plusieurs études ont montré au sein de la SBAN et dans le cortex, des anomalies de ces différents métabolites : diminution du taux de NAA, de Choline, et augmentation des taux Myo-inositol (140; 141; 142; 143; 144; 145; 146) et ce, quel que soit le stade de la maladie, et notamment dans les CIS (147; 148). Chez les patients présentant un CIS, un taux élevé de Myo-Inositol au sein de la substance blanche a été rapporté, comme étant facteur prédictif péjoratif de la survenue d'une SEP et d'un handicap (149).

Une réduction de la concentration de glutamate-glutamine au sein du cortex a été retrouvée chez les patients PPMS corrélés significativement avec l'EDSS (150). Des corrélations ont également été identifiées entre la diminution du NAA dans les régions frontales et l'altération des fonctions exécutives (151) et également dans le locus caeruleus et les troubles attentionnels (152).

Des spectroscopies au sodium  $^{23}\text{Na}$  et au phosphore ( $^{31}\text{P}$ ) réalisées sur des IRM avec un champ de 3.0 Tesla sont également réalisables. Les premiers éléments ont été rapportés chez les patients RRMS. Il était constaté une augmentation de la concentration du sodium comparé à des sujets contrôle au sein des lésions, de la SBAN et de la SG.

## f - IRM fonctionnelle

En utilisant des séquences échoplanar, des acquisitions en IRM fonctionnelle peuvent être effectuées. La réalisation de différentes tâches permettent d'explorer les mécanismes de la réorganisation corticale chez les patients porteurs de SEP. Elle permet la visualisation

indirecte des réseaux neuronaux activés lors d'une tâche en comparaison avec une tâche de référence, pouvant être une tâche contrôle ou le repos. Les activations neuronales sont objectivées par l'augmentation locale du débit, du volume sanguin, de l'oxygénation de l'hémoglobine entre les deux états étudiés. La réponse hémodynamique locale correspond à l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent Contrast) qui repose sur la différence intrinsèque de contraste du sang capillaire entre l'activation et le repos. Dans les zones activées, l'augmentation de la consommation d'oxygène est surcompensée par une large augmentation du flux sanguin. Il en résulte une diminution du rapport déoxy-/oxyhémoglobine. La déoxyhémoglobine étant paramagnétique, lorsque sa concentration diminue, le signal augmente sur les images fonctionnelles.

Des remaniements fonctionnels corticaux ont été objectivés chez les patients porteurs de SEP, comparés à des sujets témoins et ce quel que soit le phénotype clinique de la maladie. Les corrélations retrouvées par la majorité des études entre les anomalies constatées en IRM fonctionnelle et les mesures en IRM conventionnelle (charge lésionnelle T1 T2), quel que soit le stade de la maladie, suggère qu'il existe une réorganisation fonctionnelle pouvant jouer un rôle d'adaptation, ce qui limiterait les conséquences cliniques de l'atteinte tissulaire constatée (153). Différentes études réalisées lors de tâches motrices montrent un recrutement augmenté des aires normales dédiées aux performances motrices dès le début de la maladie (cortex primaire sensorimoteur, aire motrice supplémentaire). Dans les formes plus avancées, l'activation de ces régions devient bilatérale et s'associe à un recrutement additionnel et diffus d'aires, physiologiquement recrutées lors de l'exécution de tâches nouvelles ou de tâches complexes (154; 155; 156; 157; 158; 159; 160). Lors d'études ciblées sur les troubles cognitifs, il est également objectivé une augmentation de différentes aires recrutées avec, toutefois, une inefficacité d'activation de certains réseaux en lien avec l'atteinte tissulaire (161). Enfin, chez des patients RRMS, l'augmentation des zones recrutées lors d'une tâche motrice impliquant le thalamus et le cingulum, a été suggérée comme pouvant expliquer la fatigue ressentie chez certains patients (162).

De futures études sur les relations entre l'atteinte structurelle du parenchyme cérébral et les anomalies constatées en IRM fonctionnelle permettront une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie comme déjà réalisé dans certaines études (160; 163).

Plus récemment, des études en IRM fonctionnelle de repos ont montré une augmentation de la synchronisation de la majorité des réseaux de repos chez les patients porteurs de CIS (164) et une réduction de l'activité de régions antérieures chez des patients présentant une forme progressive de SEP et un déficit cognitif (165).

## **C - Atrophie cérébrale et sclérose en plaques**

---





## **1 – L’atrophie cérébrale dans la sclérose en plaques**

---

La perte du volume cérébral est devenue ces dernières années un des marqueurs de la progression de la maladie et le reflet de l’atteinte parenchymateuse diffuse. L’évaluation de la perte du volume cérébral vient compléter les informations apportées par les techniques d’IRM non conventionnelles telles les images en tenseur de diffusion, l’évaluation en spectroscopie et les modifications de l’activation corticale constatée en IRM fonctionnelle.

Quelle que soit la technique de quantification utilisée, le volume du parenchyme cérébral est significativement diminué chez les patients porteurs de SEP par rapport au sujet contrôle du même âge (166; 167; 168; 169; 170; 171; 88; 90). De même l’atrophie cérébrale, objectivée lors d’études longitudinales, est plus marquée chez les patients porteurs de SEP comparé au sujet contrôle. Elle est détectée dès le début de la maladie (166; 87; 172; 173; 90; 174; 170), semble plus marquée chez les patients SPMS que chez les RRMS (89). Elle semble correspondre à un processus continu tout au long de la maladie (175).

### **a - Atrophie cérébrale et formes cliniques**

La mesure de l’atrophie cérébrale est un marqueur pertinent dans l’évaluation de la sclérose. Son évaluation en fonction de la forme clinique évolutive de la SEP est un peu moins connue. La majorité des études s’accorde à démontrer que les volumes cérébraux sont plus petits chez les patients SPMS que chez patients RRMS (166; 168; 174; 171), sans toutefois mettre en évidence de différence significative entre les volumes des patients RRMS et des patients PPMS.

Des études longitudinales pour la mesure de l’atrophie cérébrale ont également été effectuées. Initialement, il s’agissait de mesures linéaires des ventricules latéraux et du troisième ventricule sur des coupes en 2D (176; 177). Puis les techniques ont été appliquées à des piles de coupes centrées sur le 3<sup>ème</sup> ventricule et les ventricules latéraux avec extraction du parenchyme cérébral (178; 179). Par la suite, les équipes ont effectué des segmentations de tout le volume cérébral avec des mesures de BPF (168; 180) mettant en évidence des pourcentages entre 0.7 et 1.6% de perte de volume cérébral annuel (167). Des techniques basées sur le recalage ont également permis d’identifier des pertes du volume cérébral proche de 0.8% chez des patients RRMS, SPMS, PPMS comparés à des sujets témoins dont la perte du volume cérébral était estimé à 0.3% par an (181; 182). Le pourcentage annualisé de perte de volume cérébral chez les patients PPMS est généralement considéré comme un peu plus faible aux alentours de 0.6 % par an (181). On suppose que les patients RRMS présentant un taux d’atrophie plus important au début du suivi évolueront plus rapidement vers une forme SPMS et vers un handicap plus sévère et plus rapide (84). L’atrophie cérébrale est présente dès le début de la maladie notamment chez les patients CIS (183). Certaines études ont suggéré la possibilité de mesurer cette perte du volume cérébral sur une période de trois mois, faisant une estimation de la perte annuelle du volume cérébral de 1.1% chez 128

patients RRMS. Cette étude suggère que l'atrophie cérébrale serait détectée et pourrait être estimée sur un intervalle de temps très court (184).

Pour conclure, les pourcentages d'atrophie cérébrale sont légèrement différents en fonction des études et de la forme clinique évolutive. Les pourcentages annualisés d'atrophie cérébrale sont un peu plus importants dans les formes RRMS et SPMS mais sont également présents dans les formes CIS et PPMS. Les nombreuses études ont montré que les différences étaient non significatives suggérant un processus d'atrophie relativement indépendante de la forme clinique évolutive.

## **b - Atrophie de la substance blanche / substance grise**

Les avancées des techniques de post-traitement permettent de quantifier la substance grise (SG) et la substance blanche (SB) (4). Elles permettent ainsi de déterminer la contribution de chacun des tissus dans le processus d'atrophie cérébrale. Le rôle de l'atrophie de la SG a attiré plus spécifiquement l'attention suite aux études histopathologiques et en IRM ayant montré la présence de lésions corticales (25).

De nombreuses équipes ont travaillé principalement sur la quantification de la SG soit par une évaluation du volume de la SG, soit par une fraction relative au volume intracrânien, la fraction de SG. Toutes les études tendent à montrer les mêmes résultats : les patients porteurs de SEP présentent une atrophie de la SG par rapport aux sujets contrôles (87; 185; 169; 186; 170; 89). Ces études décrivent une atrophie quelle que soit la forme clinique de la maladie, avec une constatation d'une diminution de la SG dès les premiers stades de la maladie (87), avec des pourcentages pouvant aller de 2 à 7 % de réduction du volume de la SG. Toutefois, il faudra remarquer que la résolution des acquisitions pour certaines études correspondant à des acquisitions en coupe de 4 mm, entraînent des effets de volume partiel perturbant l'estimation du volume. Parallèlement, quelques équipes n'ont pas trouvé de différences significatives pouvant être expliquées soit par des problèmes techniques, soit par la petite taille de la cohorte étudiée (168; 167). Concernant l'atrophie de la SB, les différentes études décrivent une diminution du volume de la SB chez les patients porteurs de SEP par rapport aux sujets contrôles (87; 187; 188; 186; 89; 187; 170). Une étude réalisée chez les patients RRMS imputait la majorité de l'atrophie cérébrale à la diminution de la SB. D'autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence de différence de volume de la SB entre patients et témoins (120; 189). La quantification de la SB et de la SG de façon séparée reste toujours difficile à réaliser d'un point de vue technique. Toutefois, la quantification de la SG est mieux codifiée. De même la difficulté à mettre en évidence une atrophie au sein de la SB peut être partiellement expliquée par le fait que la perte axonale et myélinique peut être en partie compensée par la gliose et l'œdème (189).

Lors de suivis longitudinaux, les équipes montrent une perte du volume de la SG sans modification au sein de la SB bien que, par rapport à des sujets témoins, à un point temporel donné, le volume de SB soit plus petite que chez les sujets contrôles. Ainsi, à l'évaluation au baseline, alors que la SB apparaît déjà atrophiée, l'atrophie de la SG semble plus dynamique lors des périodes d'observation. Ceci est constaté dans toutes les formes cliniques et

notamment dès le premier épisode neurologique. Pour exemple, un suivi longitudinal sur trois ans chez des patients CIS mettait en évidence une diminution significative de la fraction de SG sans modification de la fraction de SB (190). Ces résultats suggèrent que l'atrophie de la SG peut être un marqueur plus sensible sur la progression de la maladie à un stade initial et suggère que l'atrophie de la SB est déjà présente au moment du diagnostic et précède l'atrophie de la SG. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents suggérés sont la dégénérescence neuronale par dégénérescence wallérienne rétro ou antérograde observée lors de transection axonale dans la SB (191; 4).

### **c - Atrophie cérébrale et charge lésionnelle**

Des études transversales ont tenté d'établir le lien entre la charge lésionnelle et l'atrophie cérébrale. Toutes ces études n'ont pas mis en évidence de corrélation entre l'atrophie cérébrale et la charge lésionnelle en T2 (87; 84; 184; 192; 90) ou la charge lésionnelle en T1 (166; 87; 84; 167; 192; 90). La majorité de ces études ont été effectuées chez des patients RRMS. D'autres études effectuées chez des patients RRMS et SPMS ont montré des résultats identiques, ne permettant pas d'identifier de corrélation entre atrophie et charge lésionnelle (166; 168).

Lors de suivi longitudinal, les résultats des études sont contradictoires. Certaines d'entre elles, réalisées sur cinq et huit ans, ont montré une corrélation significative entre la charge lésionnelle T1-T2 et l'atrophie cérébrale évaluée en BPF, chez des patients CIS ou RRMS (184; 84; 193; 190).

Les études montrent que la charge lésionnelle est principalement corrélée à l'atrophie de la SG, indépendamment de l'atrophie de SB (87; 187; 184; 193; 189; 194; 182; 90; 89; 190) et ce, chez des patients RRMS, SPMS et CIS. Cette atrophie de la SG en lien avec la charge lésionnelle a également été rapporté au sein du thalamus quels que soient les différents phénotypes de scléroses en plaques (195). Dans les formes PPMS, l'atrophie corticale semble peu corrélée à la charge lésionnelle (88). Cette diminution du volume de la SG serait en rapport avec une dégénérescence axonale étendue, antérograde et rétrograde des axones ayant subi une transection au sein des lésions de la SB. Ces corrélations entre charge lésionnelle et atrophie de la SG restent toutefois très faibles et l'importance de la charge lésionnelle ne peut prédire l'importance de l'atrophie corticale. Il est suggéré que l'atrophie de la SG ne peut pas être simplement la conséquence des dommages au sein de la SB mais les études suggèrent qu'il existe un processus plus diffus et indépendant de la charge lésionnelle entraînant une dégradation de la SG. L'atrophie de la SG pourrait éventuellement être en lien avec les lésions intra-corticales ou juxta-corticales (196; 197; 29; 25). Plus récemment, la mise au point de nouvelles séquences d'IRM développées pour améliorer la détection des lésions corticales devraient permettre une meilleure compréhension de la relation entre charge lésionnelle au sein de la SG ou juxta-corticale et atrophie corticale (74; 198). L'absence de corrélation entre charge lésionnelle et atrophie de la SB est principalement justifiée par la gliose réactionnelle, l'inflammation et l'œdème. Par contre l'atrophie de la SG profonde semble corrélée à la charge lésionnelle de la SB adjacente chez les patients CIS (199).

En résumé, la plupart des études s'intéressant aux corrélations entre l'atrophie cérébrale et la charge lésionnelle mettent en évidence que la charge lésionnelle contribue préférentiellement au développement de l'atrophie de la SG plutôt que de la SB.

### **d - Atrophie cérébrale et handicap**

Lors d'études transversales, des corrélations significatives ont été mise en évidence entre l'atrophie évaluée en BPF et le score EDSS (88; 172; 174), ou la durée de la maladie (166; 168; 184; 172; 174; 90). De même, Fischer et al (84) ont démontré que l'atrophie évaluée lors d'un suivi longitudinal sur les deux premières années, était corrélée au handicap évalué avec un score EDSS et MSFC à huit ans. Les auteurs ont conclu au caractère prédictif de l'atrophie sur le handicap à long terme. De même, les patients porteurs de SEP dite bénigne semble présenter des taux annualisés d'atrophie inférieurs (-0,16%/an) à ceux présenter par des patients porteurs de RRMS débutante (-0,46%/an). Ceci suggère un processus neurodégénératif moins prépondérant chez les patients porteurs de SEP dite bénigne. Les auteurs suggèrent qu'un taux d'atrophie plus faible pourrait être un indicateur de bénignité (200).

Par contre, d'autres études n'ont pu mettre en évidence de corrélation significative entre l'atrophie globale du cerveau et les scores fonctionnels (87; 201; 181; 187; 180; 189; 170). Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'absence de significativité : certaines de ces études ont inclus des patients avec un handicap modéré sur des suivis courts ce qui limite la possibilité de détecter des corrélations significatives (87; 180; 170). L'hétérogénéité de groupes de patients porteurs de SEP peut également expliquer l'absence de significativité (181). Il a également été suggéré que l'EDSS était mieux corrélé à l'atrophie de la moelle épinière (201), le score EDSS évaluant principalement un handicap locomoteur. Des corrélations ont été mises en évidence de façon significative entre l'atrophie de la moelle cervicale haute et le score EDSS (202). Certaines équipes se sont intéressées à la recherche de corrélation entre handicap et atrophie cérébrale régionale. Des corrélations significatives ont été retrouvées entre score EDSS et atrophie régionale estimée au sein des lobes frontaux et temporaux et, ce, pour des patients RRMS et SPMS. Plus particulièrement, il a été mis en évidence une corrélation avec l'affinement du cortex du gyrus précentral, du gyrus temporal inférieur et pour certaines équipes de la région cingulaire antérieure et pariétale (203; 204; 205; 206; 94). Plus récemment, les études sur la relation entre atrophie et handicap à long terme montrent que l'atrophie est principalement liée à l'atrophie de la SG (88; 207; 208; 209; 91; 90).

L'atrophie cérébrale semble liée au déficit cognitif (210). Des équipes ont mis en évidence des corrélations significatives entre les tests neuropsychologiques (PASAT), le score SDMT (Symbol Digit Modality Test) et l'atrophie cérébrale, quel que soit le stade la maladie (211; 212; 213; 214; 215). L'atrophie de la SG et notamment l'atrophie corticale semble corrélée à l'importance de la détérioration cognitive chez les patients (216; 92; 93). Ont également été impliquées l'atrophie des noyaux gris centraux et plus particulièrement l'atrophie du thalamus évaluée indirectement par l'élargissement du 3<sup>ème</sup> ventricule.

L'atrophie du thalamus montre des corrélations statistiques avec troubles cognitifs que ce soit en terme de vitesse de traitement et de mémoire visio-spatiale (195). Ces études suggèrent que l'atteinte des fonctions cognitives dans la SEP peut être liée à l'atteinte corticale mais également sous-corticale.

De nouveau, la SB ne semble pas présenter de différences de volumes en corrélation avec le handicap cognitif (217; 213; 218; 93). Une étude plus récente effectuée chez quarante patients RRMS et SPMS suggère que la perte de volume de la SB semble plus corrélée à la vitesse de traitement et à la mémoire de travail alors que la perte de volume de la SG est plus liée au déficit de la mémoire verbale (173).

Lors d'études régionales l'implication du lobe frontal, précentral, pariétal supérieur a été suggérée lors de corrélations avec des perturbations cognitives tel l'apprentissage verbal, l'apprentissage spatial, l'attention. La SB, quant à elle, ne mettait pas en évidence de corrélations significatives avec les performances cognitives (93; 213; 218; 93; 219). De même, la diminution du volume des hippocampes a été corrélée à de moins bonnes performances réalisées lors de tests mnésiques, sans retentissement sur les résultats obtenus lors des tests de la PASAT ou des tests de rapidité (220).

## **2 - Facteurs parasites de la mesure du volume cérébral.**

---

Quelle que soit la technique de quantification utilisée pour la mesure du volume cérébral et de l'atrophie chez les patients porteurs de SEP, il existe un certain nombre de facteurs pouvant entraîner une variabilité lors de l'évaluation du volume cérébral à un temps donnée. Ces facteurs de variabilité sont difficiles à éviter bien que des progrès aient été effectués ces dernières années pour réduire leur impact. Premièrement, les facteurs peuvent être liés au patient lui-même. La variabilité peut alors être induite par des facteurs physiologiques ou pathologiques en lien avec la pathologie et ses traitements. Deuxièmement, des facteurs parasites sont liés au temps de l'acquisition. Le type de machine, l'intensité et l'inhomogénéité de champs, les phénomènes de distorsions géométriques en lien avec les gradients, les upgrades et le repositionnement du patient dans l'IRM à chaque évaluation, sont autant de facteurs pouvant perturber les mesures. Enfin il existe des facteurs liés aux étapes de post-traitement. La variabilité est alors induite par l'algorithme utilisé. Cette variabilité est évaluée lors d'expériences de test-retest et d'évaluations de la variabilité inter- et intra-observateur.

### **a - Facteurs parasites liés au patient**

Le volume cérébral est sujet à des variations physiologiques significatives. Ces variations sont en lien avec l'âge du patient et son état d'hydratation (221; 222; 223). Plus particulièrement la variation de l'état d'hydratation peut entraîner une amplitude de variation jusqu'à 0,70% lors de la quantification du volume cérébral (224; 225) des fluctuations physiopathologiques du volume cérébral ont également été mises en évidence lors de consommation excessive d'alcool ou d'anorexie. Dans la SEP, l'activité inflammatoire de la maladie se traduit par la survenue de lésions aiguës qui peuvent présenter un œdème péri lésionnel et entraîner transitoirement une augmentation du volume cérébral (190). Les traitements par très hautes doses de corticoïdes administrées en cas de poussées cliniques peuvent significativement diminuer le volume cérébral dans les deux mois qui suivent le traitement (226; 227; 228; 229; 230). Ces variations physiopathologiques sont réversibles mais surviennent de façon aléatoire. Des études ont démontré que l'initiation de traitement de fond de la maladie peut augmenter temporairement la perte du volume cérébral pendant les premiers mois, créant ainsi une « pseudo-atrophie ». L'hypothèse est que l'instauration des traitements de fond diminue l'inflammation du cerveau et l'œdème qui y est associé (231). Toutes ces sources de variation du volume cérébral perturbent la mesure de ce dernier à un instant donné (81). Ces variations physiopathologiques sont très importantes à éviter ou au moins à atténuer au maximum puisqu'elles sont responsables de la majorité des variations obtenues lors d'expériences de test-retest (225).

### **b - Les facteurs parasites liés à l'acquisition**

Différents paramètres du temps de l'acquisition peuvent introduire un biais dans la mesure du volume cérébral. Les acquisitions IRM peuvent, en effet, être altérées par différents artefacts (232) qui affectent les résultats de l'analyse de la quantification

automatique. Certains de ces artéfacts sont directement reliés au temps d'acquisition et à la technique d'acquisition, d'autres sont liés à l'image « objet ». Tout d'abord l'impact de la machine et plus particulièrement du constructeur a été évaluée. La combinaison de données obtenues sur différentes plateformes IRM montre un biais important qui doit être pris en compte lors d'études multicentriques (223; 233). Lors d'acquisitions effectuées sur une même plateforme IRM, les épreuves de test-retest semblent montrer des mesures relativement reproductibles même après des upgrades (223; 233). Les différences d'intensité des champs magnétiques introduisent également des biais (223; 233). Les hétérogénéités de champs du champ B1 créent des distorsions d'intensité des images, altérant ainsi la fiabilité de la segmentation. Le travail de Sharma et al. en 2010, proposait une étude sur des atrophies cérébrales simulées, permettant d'étudier les performances de SIENA, SIENAX et BSI face à différentes sources d'erreurs (hétérogénéités de champs, bruit, distorsions géométriques et artéfacts d'interpolation). Les résultats ont montré que les hétérogénéités de champs et le bruit étaient responsables d'erreurs plus importantes dans la quantification de l'atrophie cérébrale que les distorsions géométriques et les artéfacts d'interpolation (234). Des procédures de correction de l'hétérogénéité du champ B1 ont été proposées mais ne semblent pas modifier de façon significative la mesure des volumes cérébraux (233). Toutefois la reproductibilité de la qualité de l'image et notamment des niveaux d'intensité est significativement améliorée lors de l'application de la procédure de correction de distorsion de champs et devrait être conseillée lors d'études multicentriques. Au-delà de l'hétérogénéité des champs des B0 et B1, il existe des distorsions géométriques liées aux gradients (Figure 18).

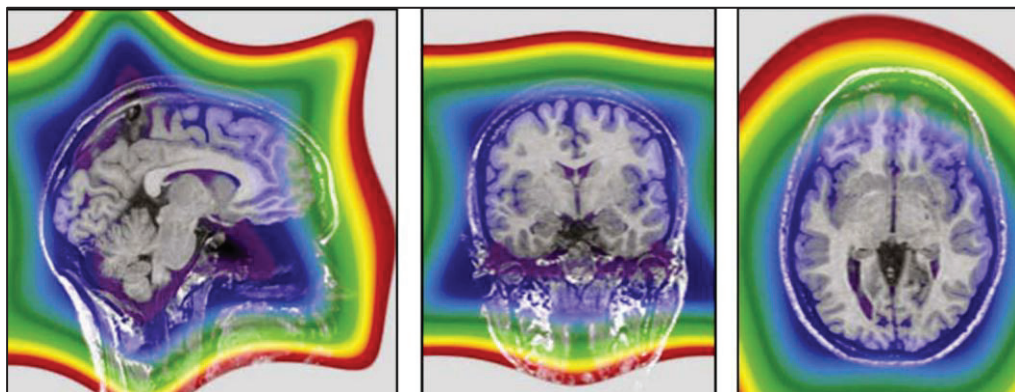


Figure 18 : Vue sagittale, coronale et axiale des champs de distorsions liées aux gradients appliqués à une acquisition en séquence pondérée T1 chez un sujet témoin (235).

Enfin le positionnement du patient dans l'IRM peut expliquer des différences au sein d'un même site ou lors d'évaluation multi sites (233; 235). Caramanos et al. confirment la variabilité induite par le Z positioning par rapport à l'iso centre magnétique que ce soit lors d'évaluation inter ou intra patients (235). Pour exemple le Z-shift a un effet sur l'analyse morphométrique et peut augmenter l'erreur moyenne absolue lors de l'utilisation de l'algorithme SIENA de 0,10 % à 0,40 % (235). Les auteurs proposent alors une procédure de correction de distorsions des gradients réduisant l'erreur absolue à 0,15% (Figure 19).



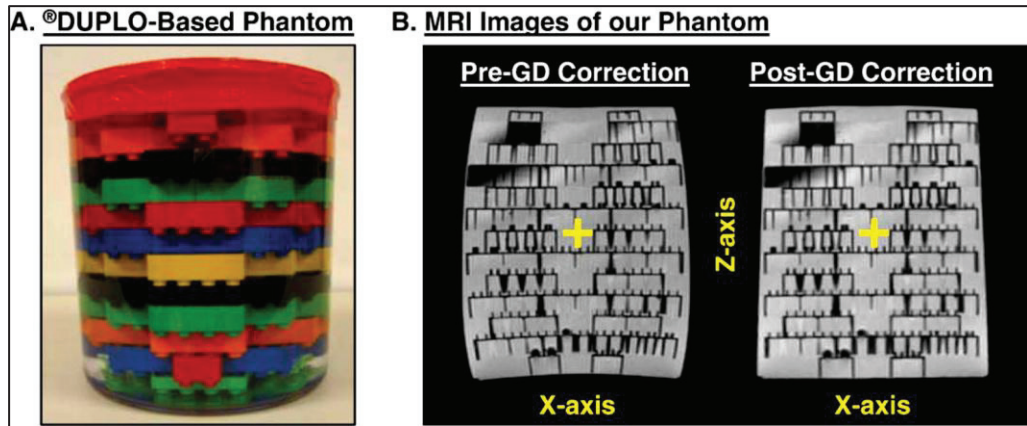


Figure 19 : Fantôme réalisé à partir de Duplo (A) et images obtenues en séquence pondérée T1 avant et après correction des distorsions géométriques liées aux gradients (B) (235).

## **3 - Techniques de quantification de la perte du volume cérébral**

---

### **a - Introduction**

L'IRM non conventionnelle permet d'obtenir des informations structurales, biophysiques, métaboliques ou fonctionnelles. Ces acquisitions mettent à disposition de nouveaux marqueurs IRM, telle la quantification de l'atrophie cérébrale qui permet d'estimer la part de destruction irréversible du cerveau chez les patients porteurs de SEP (81; 4). Quelle que soit la technique de quantification utilisée, la perte de volume cérébral est évaluée aux alentours de 0.7 à 1,5% par an comparée aux sujets témoins dont la perte de volume cérébral est estimée à 0.3% par an (4; 81; 87; 174; 172; 90; 170). Elle survient dès le début de la maladie, indépendamment du phénotype clinique et semble correspondre à un processus continu tout au long de la maladie (175). La perte de volume cérébral est devenue un des marqueurs de la progression de la maladie.

Ces quinze dernières années, différentes techniques de post-traitement ont été développées pour la quantification de l'atrophie dans la SEP et la recherche de corrélation avec l'accumulation progressive du handicap. Ces techniques ne sont pas recommandées en pratique clinique courante car elles nécessitent la maîtrise des facteurs parasites lors de l'acquisition et des procédures de post-traitement spécifiques et complexes. Elles doivent de plus obtenir une reproductibilité inter-, intra-observateur et scan-rescan idéalement inférieure aux pourcentages d'atrophie habituellement mesurés.

Parmi toutes les techniques développées, il faut opposer les techniques semi-automatiques qui améliorent la précision de la mesure et les techniques automatiques qui réduisent le temps consacré au post-traitement et améliorent la reproductibilité (236). Il faut également opposer les techniques basées sur la segmentation à celles basées sur un recalage rigide ou élastique. Les techniques basées sur la segmentation permettent de mesurer le volume cérébral à un point temporel. La comparaison des volumes obtenus à chaque point, fournit le pourcentage de changement du volume cérébral. Les techniques basées sur le recalage mesurent la variation de volume cérébral entre deux points temporels. Quelle que soit la technique utilisée, la segmentation reste une étape obligatoire. L'absence de gold standard reconnu provient de la recherche du meilleur compromis entre précision de la mesure et temps consacré au post-traitement (237).

### **b - Prétraitement des acquisitions**

Les acquisitions natives sont prétraitées avant d'être analysées par l'une des techniques de quantification. Les images doivent subir un certain nombre de prétraitements.

La détection de la cavité intracrânienne est un processus obligatoire à toute étape de segmentation. Plusieurs algorithmes de détection de la cavité intracrânienne sont disponibles. Par exemple, BET issu de la bibliothèque FSL (FMRI Software Library) (238), a été mis au point par Smith (239). Il réalise un histogramme des intensités puis transforme l'image en un masque binaire (objet / fond), dont il définit le centre de gravité. A partir de ce point, une structure en mosaïque croissante aboutit à une modélisation de la surface cérébrale (Figure 20). Il est ensuite possible d'appliquer un masque cérébral de probabilité sur cette surface afin de vérifier que certaines structures (comme l'orbite) ont bien été enlevées, mais cette étape optionnelle n'est pas incluse dans l'algorithme de base (240). BET réalise également une segmentation de la boîte crânienne avec création d'un masque de la table externe du squelette.

Une étape de correction des artefacts d'acquisitions est habituellement proposée. Plusieurs algorithmes de correction sont disponibles. Une correction des inhomogénéités de champs est proposée par des logiciels de normalisation d'intensités. Les logiciels les plus utilisés sont SUSAN et N3 (Smallest Univalued Segment Assimilating Nucleus) (241; 242).

L'identification d'autres facteurs parasites liés au temps de l'acquisition détaillés dans le chapitre précédent motive le développement de nouveaux algorithmes de correction. Ainsi des procédures de correction des hétérogénéités de champs B0 ou B1 sont proposés dans diverses études (235; 233). Il en est de même pour la correction des distorsions géométriques liées aux gradients (235; 233).

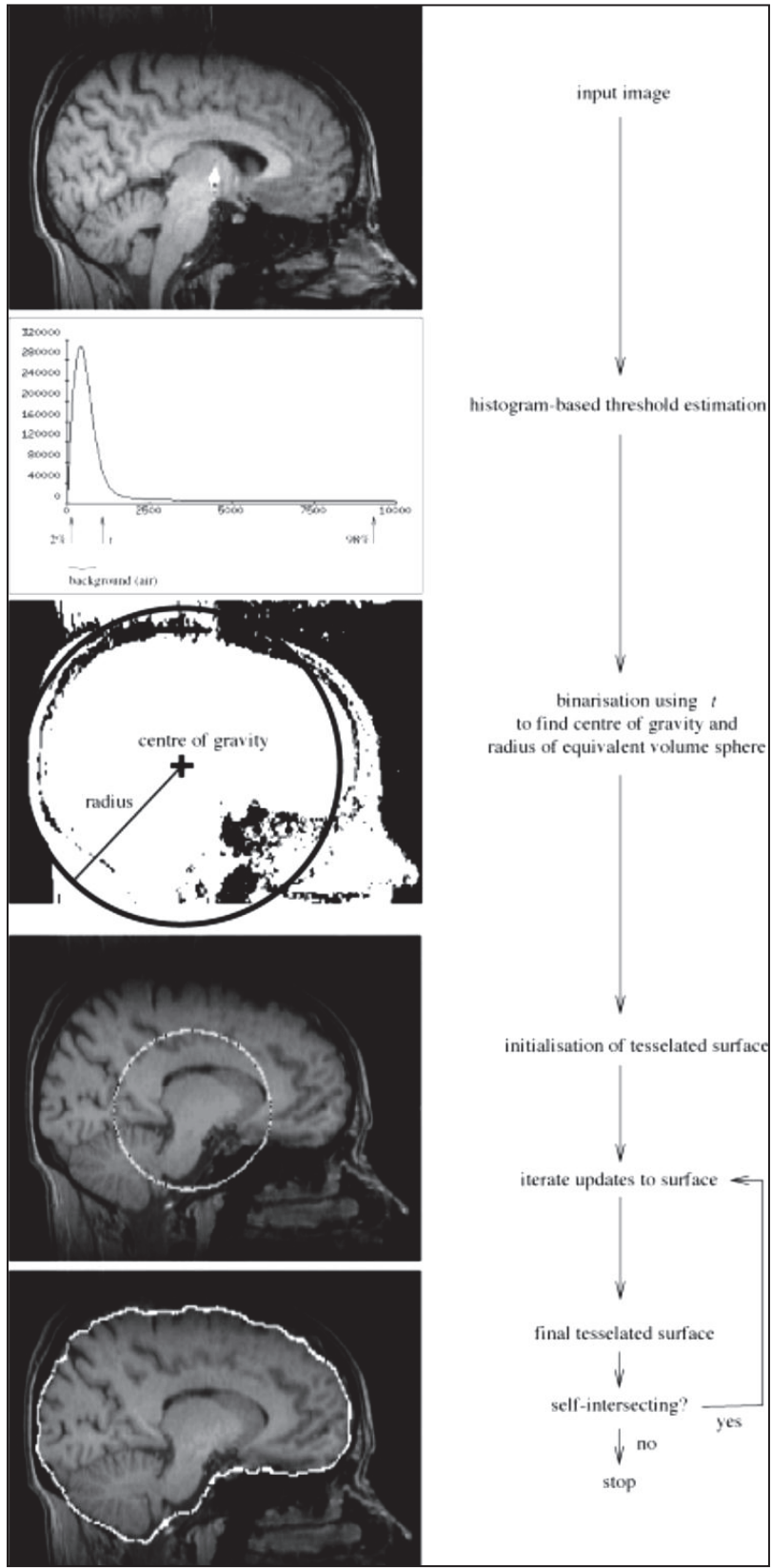


Figure 20 : Exemple de fonctionnement du Brain Extraction Tool : illustration des différentes étapes du procédé automatique de segmentation d'un masque cérébral avec au final la délimitation de la surface cérébrale obtenue par BET, sur une IRM pondérée T1.

## **c - Quantification absolue du volume cérébral pour chaque point temporel**

La quantification absolue du volume cérébral est effectuée par la segmentation. Cette dernière peut être manuelle, semi-automatique ou complètement automatique.

### **Principes de base de la segmentation**

La segmentation de l'image consiste à extraire le parenchyme cérébral du volume intracrânien. La distinction de la substance grise et de la substance blanche peut être proposée suivant les algorithmes. La segmentation aboutit ainsi à la définition de masques pour ces différents tissus. Au final le volume de ces différents compartiments cérébraux peut être calculé et est exprimé en nombre de pixels ou en mm<sup>3</sup>.

La segmentation se base principalement sur l'intensité du signal de chaque pixel pour le classer dans un tissu (LCS, crâne, parenchyme...). De nombreux algorithmes de segmentation intègrent aussi des données anatomiques et des cartes de probabilité pour classer les pixels. En effet les zones frontières de même intensité que le parenchyme, comme les orbites ou les vaisseaux, sont parfois difficiles à segmenter (243). Dans le cas particulier de la SEP, il faut souligner la complexité de la segmentation rendue difficile du fait de la présence des lésions de démyélinisation. Ces dernières, en séquences pondérées T1, ont un signal proche du LCS ou de la substance grise. La segmentation commet alors des erreurs en classant ces pixels dans un mauvais tissu (81; 174). Ces erreurs faussent la quantification finale du volume cérébral. La segmentation peut concerner une structure ou un tissu particulier, comme le LCS intra-ventriculaire. La segmentation des structures ventriculaires est facilitée par la différence importante d'intensité de signal entre le LCS et le parenchyme cérébral. La mesure du volume des ventricules a été souvent utilisée du fait de la relative simplicité de leur quantification. Leur expansion est un marqueur sensible de l'atrophie cérébrale (244; 183).

La Segmentation est effectuée sur des acquisitions d'IRM conventionnelle, que ce soit en pondération T1 ou T2. Initialement des coupes de 3 ou 5 mm étaient utilisées, positionnées sur une partie du cerveau. Le volume était alors obtenu en multipliant la surface segmentée par l'épaisseur de la coupe (178; 245). La variabilité, inter- et intra-observateur, était élevée allant de 1 à 3 %. Ces techniques peu précises ont été abandonnées. Les acquisitions de référence sont désormais des séquences pondérées en T1, millimétriques, tridimensionnelles. Elles réduisent de l'effet de volume partiel, augmentent la précision de la segmentation et la rigueur du recalage (246).

### **Segmentation manuelle**

Les premières techniques de segmentation développées étaient manuelles, l'observateur réalisant une délimitation des différentes régions, ou « Tracing » (237). La méthodologie était simple et ne nécessitait pas de logiciel spécialisé. L'approximation et la subjectivité du contourage entraînaient une variabilité élevée de la mesure, même pour un

observateur expérimenté. Ces techniques ne sont plus utilisées, car laborieuses et peu reproductibilité (3 - 5%) (247).

### **Segmentation semi-automatique**

Des techniques de segmentation semi-automatiques ont été mises au point pour gagner en reproductibilité et en rapidité de post-traitement. Ces logiciels utilisent le seuillage, c'est-à-dire qu'au-delà d'un certain seuil d'intensité, la structure considérée est retenue comme étant du parenchyme cérébral. L'opérateur fixe de manière interactive selon la qualité des données à traiter, le seuil qui lui permet de séparer au mieux le parenchyme cérébral du squelette crânien et du LCS. Cette séparation est basée sur la différence d'intensité de ces différents tissus. Une fois le masque cérébral obtenu, une correction manuelle permet d'éliminer les erreurs de la segmentation, conférant à ces techniques une meilleure précision mais pouvant altérer leur reproductibilité. Leur inconvénient principal est la durée de la correction manuelle. Ces techniques ont une reproductibilité de 0,3 à 1% et sont utilisables en pratique clinique (237). De nombreux algorithmes existent tel MIDAS (Medical Image Analysis Software) développé par Fox et Freeborough pour leur logiciel BBSI (Brain Boundary Shift Integral). Son évaluation en scan-rescan est de 1.2% (248; 249).

### **Segmentation automatique**

Les techniques de segmentation automatiques permettent un gain de temps important et une meilleure reproductibilité (0,2-0,85%) du fait de l'absence d'intervention de l'observateur. Ce dernier ne définit aucun paramètre pour l'algorithme de segmentation et n'effectue aucune correction manuelle (237; 247). De nombreux algorithmes ont été mis au point.

Par exemple, FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) issu de la bibliothèque FSL (FMRI Software Library) (238), est l'algorithme de segmentation utilisé dans la procédure de SIENA (239). FAST classe les voxels à l'intérieur du masque intracrânien de BET, en 3 ou 4 classes au minimum en fonction de leur intensité, permettant de distinguer le LCS, du parenchyme cérébral et du fond, avec ou sans séparation substance blanche-substance grise. On obtient ainsi un masque composé du parenchyme cérébral et du LCS et un masque de la table externe du crâne.

### **Segmentation automatique avec information a priori (atlas)**

L'algorithme SPM (Statistical Parametric Mapping- based segmentation) a été mis au point en 1995 par Friston (250; 251) et est actuellement dans sa 8<sup>ième</sup> version (2008). Il est utilisé dans le module de préparation de VBM et Brain Visa (251). Il combine les deux principes de segmentation: classification des voxels en un tissu donné selon leur intensité, puis recalage sur un atlas cérébral (Figure 21). La variabilité intra- et inter-observateur est de 0.09% et 0.19% pour SPM 99.

D'utilisation récente, le logiciel FreeSurfer est un processus automatisé qui échantillonne les séquences 3D-T1 SPGR en une résolution proche de 1 mm<sup>3</sup> pour effectuer

la segmentation du parenchyme cérébral dans sa totalité ou la segmentation de régions sous-corticales et corticales. (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>) Le pipeline de FreeSurfer a été initialement proposé en 2002 puis amélioré ces dernières années (252; 253; 254; 255; 256). L'algorithme est composé de cinq étapes différentes. Dans un premier temps, les acquisitions IRM sont normalisées en intensité et recalées dans l'espace de Talairach. Puis une procédure automatique de détection de la boîte crânienne est effectuée. Le masque du cerveau obtenu est analysé à l'aide d'un atlas probabiliste où chaque voxel du masque est automatiquement classé dans un des tissus suivants : SB, cortex cérébral, ventricule latéral, troisième ventricule, quatrième ventricule, SB ou SG du cervelet, thalamus, noyau caudé, putamen, pallidum, hippocampe, amygdale, tronc cérébral et LCS (Figure 22).

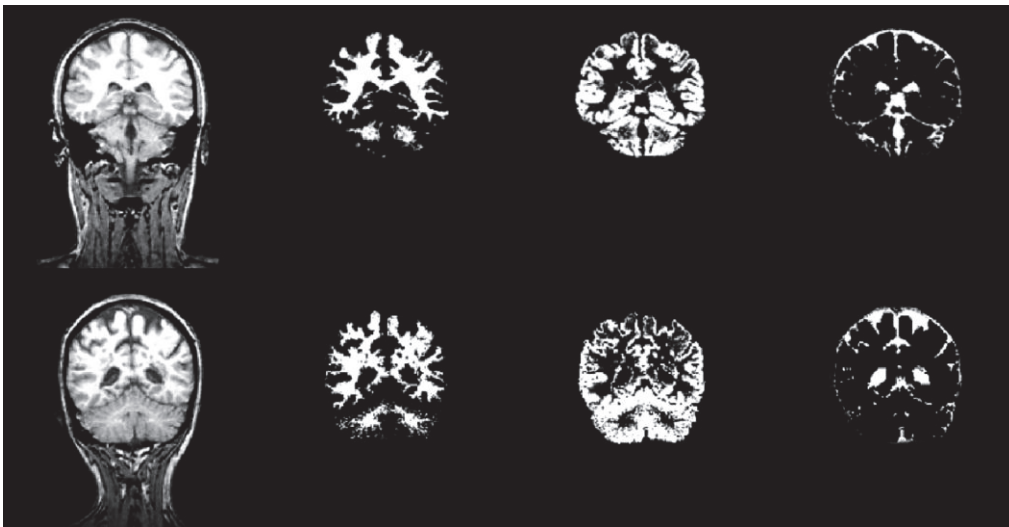


Figure 21 : Exemple du processus de segmentation par SPM99. Coupe coronale d'IRM pondérée en T1 d'un sujet contrôle (en haut) et d'un patient SEP (en bas). De la gauche vers la droite : image source, masque de la substance blanche du parenchyme cérébral, masque de la substance grise, et masque du liquide céphalo-rachidien. A noter l'erreur de classification des lésions de la substance blanche, apparaissant en hyposignal, incluses dans le masque de la substance grise.

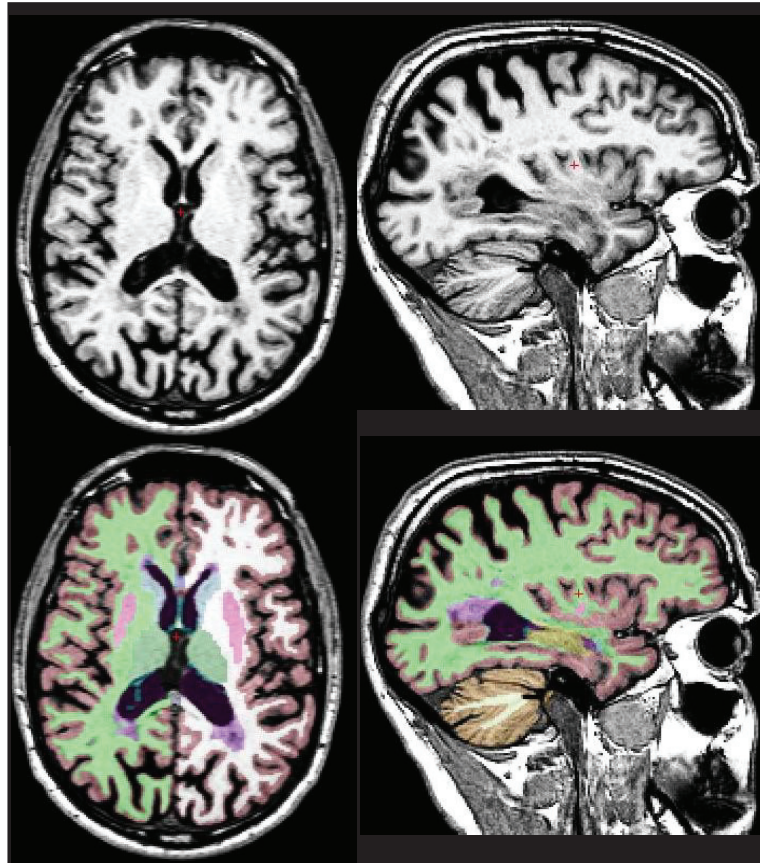


Figure 22 : Résultats de la segmentation des différentes structures du cerveau réalisée par FreeSurfer.

### Normalisation du volume cérébral

Le volume cérébral obtenu par segmentation est un volume absolu. Il dépend de la taille du crâne du sujet concerné voire de la taille du patient (257), empêchant ainsi la comparaison entre individus. Une étape de normalisation peut être proposée, à partir du squelette crânien, pour définir la Fraction du Parenchyme Cérébral (BPF) (243; 192). L'évaluation du degré d'atrophie cérébrale peut ainsi être réalisée sur des études transversales grâce à cette procédure de normalisation. La technique du BPF est également utilisée lors du suivi longitudinal du volume cérébral (243; 192). Cette technique de normalisation peut être utilisée en mode automatique ou semi-automatique. En mode automatique, elle possède un scan-rescan de 0,19%. En mode semi-automatique, le scan-rescan varie de 0.50 à 1.03%.

### La volumétrie

La volumétrie permet la quantification du taux d'atrophie cérébrale calculée à partir des résultats des volumes cérébraux successifs obtenus par segmentation, quelle que soit la technique utilisée. La volumétrie peut également être appliquée à des compartiments cérébraux. La dilatation ventriculaire, par exemple, est classiquement mesurée par soustraction des volumes ventriculaires successifs (244; 183). La volumétrie est donc influencée par la technique de segmentation choisie et par les variations de qualité des acquisitions itératives. L'atrophie cérébrale peut être quantifiée en termes de changement



du volume parenchymateux absolu ou du volume cérébral normalisé comme la BPF (243; 192). La reproductibilité de la volumétrie reste élevée, comprise entre 0,5 et 1% pour les méthodes avec segmentation semi-automatique, et estimée à 0,34% pour les méthodes automatiques (258).

## **d - Quantification de la variation relative du volume cérébral**

A l'opposé de la segmentation, les acquisitions peuvent être comparées par l'utilisation de techniques de recalage. La quantification des déformations observées fournit des résultats de perte de volume cérébral.

### **Le recalage**

Le recalage met en correspondance deux images d'un même patient obtenues à des instants différents. Il permet de calculer la transformation géométrique entre les deux acquisitions étudiées. Il ré échantillonne la deuxième image dans la géométrie de la première et fait ainsi coïncider les deux images d'un point de vue anatomique. Il existe deux types de recalage, le recalage linéaire et le recalage non linéaire.

Le recalage linéaire peut-être en 2D ou en 3D. Il utilise deux types de transformation : rigide ou affine (259; 260). La transformation rigide n'emploie que des translations et des rotations. Elle utilise 6 paramètres, appelés degrés de libertés : 3 vecteurs de translation et 3 angles de rotation, en 3D. La transformation affine utilise des facteurs supplémentaires d'ajustement d'échelle ou « scaling » et des transformations de type cisaillement ou « skew ». Elle comporte au total 12 paramètres en 3D : 3 vecteurs de translation, 3 angles de rotation, 3 facteurs d'ajustement d'échelle et 3 facteurs d'ajustement de coupe. Le recalage linéaire réalise la correction des différences de positionnement entre les images. Il constitue le pré requis à toute technique de comparaison d'images, et notamment à toute technique de mesure d'atrophie.

Le recalage non linéaire est aussi appelé recalage déformable. Il est réalisé après une première étape de recalage linéaire. Le recalage déformable autorise tout type de transformation pour rendre compte des déformations entre les acquisitions. Il permet de calculer les différences existantes entre deux acquisitions. Il peut également être utilisé pour des comparaisons entre individus (261).

Les techniques basées sur le recalage sont multiples. Elles permettent un gain de temps et une meilleure reproductibilité (proche de 0,2%) par rapport aux techniques basées sur la segmentation (237).

- **Techniques basées sur le recalage linéaire**  
**Brain Boundary Shift Integral : BBSI**

L'algorithme BBSI, ou « Intégrale de déplacement des frontières cérébrales », a été mise au point par Freeborough et Fox en 1997 (248; 262). Cette technique est appliquée pour la mesure de l'atrophie cérébrale globale ou focale. Dans ce cas on utilise BSI (Boundary Shift Integral) qui est une version dérivée de BBSI, comme pour la mesure de l'expansion ventriculaire (Ventricular BSI) (248). Le recalage rigide permet d'obtenir une image de différence entre deux chaque point temporel définissant une région frontière. Dans cette dernière les intensités sont normalisées sur l'intensité moyenne de la région intérieure et délimitées par une fonction d'écrêtage sur une échelle prédéfinie de valeurs d'intensité (Figure 23).

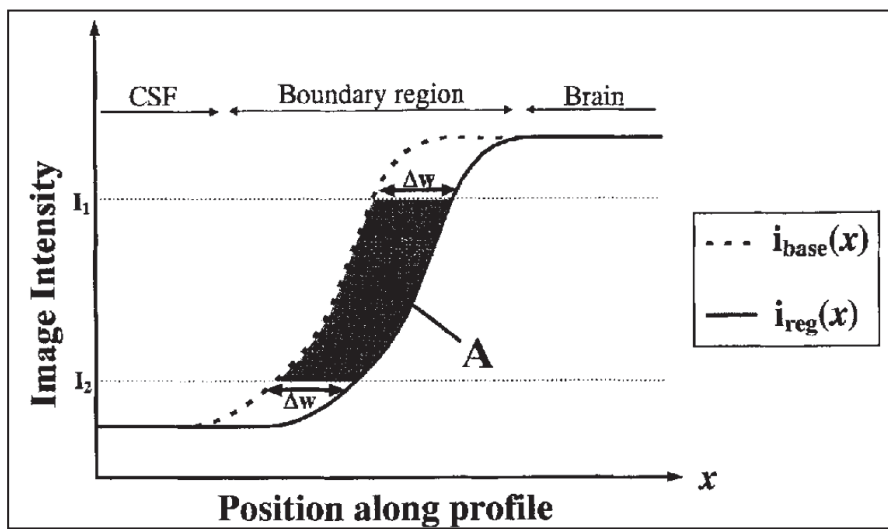


Figure 23 : Profil d'intensités au niveau de la frontière du cerveau, de l'acquisition initiale ( $i_{base}$ ) et de l'acquisition ultérieure recalée ( $i_{reg}$ ). Entre les 2 acquisitions, la frontière s'est déplacée de la distance  $\Delta w$ , d'où calcul de la variation de volume en divisant la surface A sur l'échelle fixée d'intensité ( $I_1 - I_2$ ).

L'analyse des changements d'intensité des voxels dans cette région frontière aboutit à une estimation de la perte tissulaire. Cette estimation des variations suit la fonction :

$$BSI = \frac{K}{I_1 - I_2} \sum_{x,y,z \in \mathcal{E}} (\text{clip}(I_{base}(x,y,z), I_1, I_2) - \text{clip}(I_{reg}(x,y,z), I_1, I_2))$$

Équation 1 : Calcul de la variation de volume par BBSI.

BBSI a été validée dans de nombreuses études avec des variations volumiques simulées (263). Elle tend à sous-estimer systématiquement l'atrophie cérébrale d'environ -18%, entre autres en raison de la normalisation des intensités de chaque image par une fonction d'écrêtage, les voxels ayant des intensités en dehors de cette échelle ne sont pas pris en compte dans le calcul d'atrophie (264). Mais cette sous-estimation n'altère pas la capacité de BBSI à distinguer des taux de d'atrophie différents entre les sujets sains et les

patients présentant une pathologie neurodégénérative (265). La variabilité inter-observateurs est de 0,16%. La variabilité scan-rescan est de 0,3 %.

### Structural Structural Image Evaluation using Normalization : SIENA

Parmi les techniques basées sur le recalage, une des plus utilisées dans la SEP, est la technique SIENA (241). Cet algorithme est disponible gratuitement et fait partie de la librairie FMRIB. Après la segmentation automatique effectuée par l'algorithme BET et FAST, un recalage linéaire est réalisé par FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool). Il recalcule les images segmentées de deux points temporels successifs en utilisant les repères de la table externe du squelette crânien. Après recalage, l'importance du déplacement des surfaces corticales est mesurée, permettant de calculer taux d'atrophie. Les différentes étapes sont détaillées dans la Figure 24.

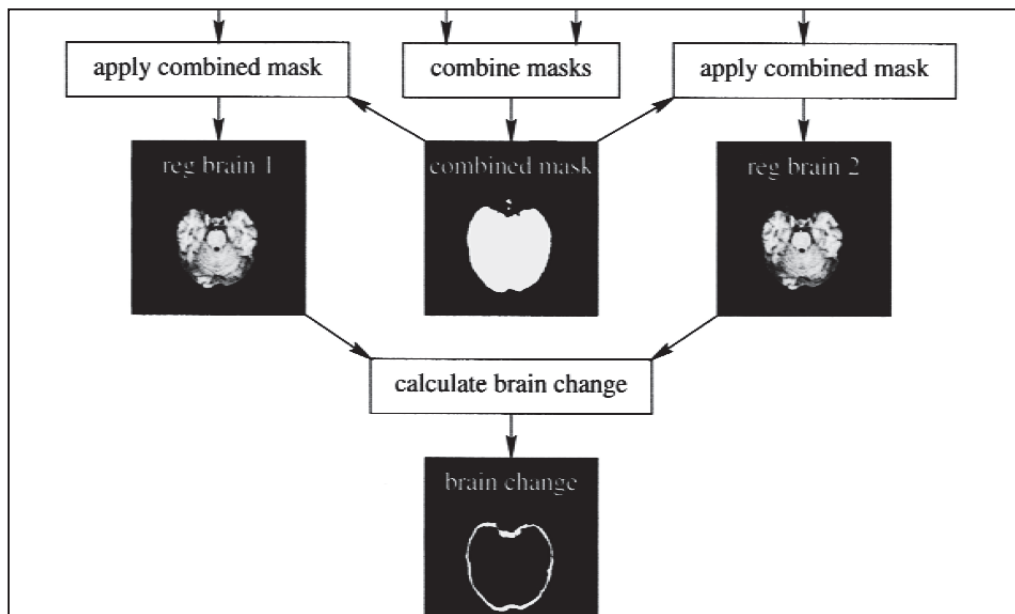


Figure 24 : Etapes de mesure de la variation du volume cérébral par SIENA (241).

La résultante correspond aux déplacements en chaque point des surfaces cérébrales, quantifiés suivant la formule citée ci-dessous. Ces déplacements reflètent la perte ou le gain de surface.

$$l = \frac{v \sum m}{aN} \quad (1)$$

where  $l$  is the mean surface motion,  $\sum m$  is the edge motion (voxels) summed over all edge points,  $v$  is voxel volume,  $N$  is the number of detected edge points, and  $a$  is voxel cross-sectional area. Thus,

$$\%BVC = \frac{100 lA}{V} = \frac{100 lfV}{V} = 100 lf \quad (2)$$

where  $A$  is the brain surface area (actual, i.e., not  $aN$ ),

Équation 2 : Calcul de la variation du volume cérébral par SIENA (241).

Cette technique est utilisée pour des études longitudinales du volume cérébral (240). Elle est automatique et donc rapide. La précision, le scan-rescan, et la reproductibilité de cette technique sont de 0,15% (241). La concordance des résultats de SIENA entre différents centres autorise à utiliser cette technique pour des études multicentriques (266).

### SIENAX

Le logiciel SIENAX a été développé par la même équipe que SIENA. Cet algorithme est plus adapté aux études transversales, puisque son principe même est de comparer les acquisitions IRM à un atlas (240). Il permet une analyse automatique du volume cérébral. Un recalage linéaire des masques de parenchyme cérébral est réalisé dans l'espace MNI 152, en se repérant aux éléments de la voute crânienne, ce qui permet une normalisation volumique de chaque acquisition par rapport à la taille de la boîte crânienne. Puis une segmentation est effectuée, permettant d'obtenir des masques du parenchyme cérébral.

- **Techniques basées sur le recalage déformable ou non linéaire**  
**Voxel-Based Morphometry : VBM**

L'algorithme Voxel-Based Morphometry est le plus utilisé (267). Il est appliqué à des études transversales et nécessite un atlas cérébral ou un groupe de sujets de référence. Il mesure la différence de concentration en tissu en comparant deux images, voxel par voxel et établit une carte de densité de l'image étudiée, afin de mettre en évidence les zones de différence entre les groupes (261).

### Deformation-Based Morphometry : DBM

La technique Deformation-Based Morphometry est basée sur une transformation élastique. Cette dernière produit des champs de déformation vectoriels qui relient chaque point d'une image à un point de l'autre image. La technique DBM réalise ainsi des images des zones de déformation entre les IRM. Le procédé pour obtenir un champ de déformation nécessite l'élaboration d'un histogramme conjoint des intensités des voxels et le calcul d'un critère d'appariement entre les pixels des deux images (259). L'application de la DBM à la comparaison d'IRM cérébrales entre des sujets a été réalisée en 1996 par Davatzikos (268). Il a validé sa technique en « déformant » une IRM de patient âgé sur celle d'un sujet sans atrophie. L'image résultante soulignait les zones de différences : dilatation ventriculaire et élargissement des sillons chez le patient comparativement au témoin.

### La technique de l'Intégration Jacobienne ou Tensor-Based Morphometry : TBM

L'Intégration Jacobienne ou Tensor-Based Morphometry (259) consiste à calculer, à partir du champ de déformation de DBM, le changement local de volume autour de chaque point. Une matrice Jacobienne est établie à partir des vecteurs de déplacement, pour chaque coordonnée de l'image (259) (Figure 25).

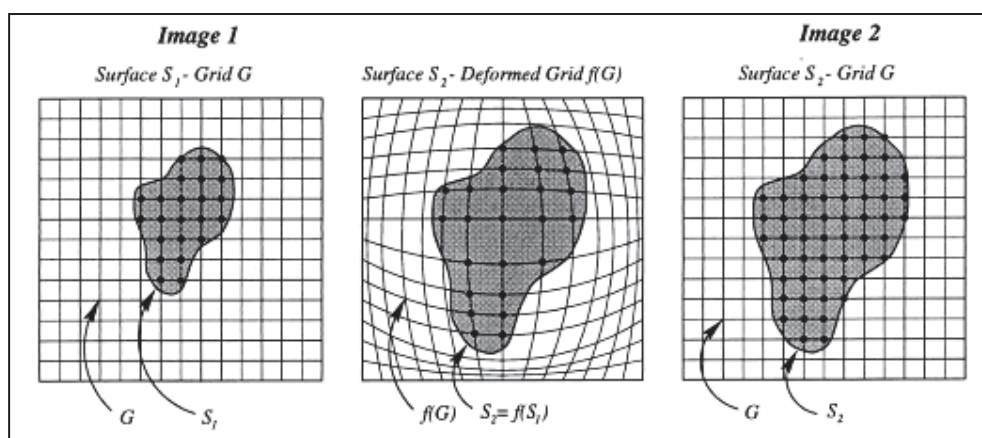


Figure 25 : Principe de l'intégration Jacobienne. Application d'un champ de déformation permettant le recalage élastique de l'image 1 sur l'image 2.

Un Déterminant Jacobien est calculé pour chaque position de la matrice (Équation 3), ce qui conduit à une carte 3D de Déterminants Jacobien.

$$\frac{\partial \mathbf{U}}{\partial \mathbf{s}}(\mathbf{s}, t) = \begin{pmatrix} \frac{\partial U_x}{\partial x} & \frac{\partial U_x}{\partial y} & \frac{\partial U_x}{\partial z} \\ \frac{\partial U_y}{\partial x} & \frac{\partial U_y}{\partial y} & \frac{\partial U_y}{\partial z} \\ \frac{\partial U_z}{\partial x} & \frac{\partial U_z}{\partial y} & \frac{\partial U_z}{\partial z} \end{pmatrix}$$

Équation 3 : Matrice permettant de calculer la déformation d'un point donné.  $S$  est le point  $(x,y,z)$  dans le premier volume et  $U$  est le vecteur correspondant au déplacement du point  $s$  dans le deuxième volume (259).

Une échelle de couleurs est alors établie. Les valeurs de Jacobien égales à 1 correspondent à l'absence de variation et sont représentées en gris. Les valeurs  $> 1$ , traduisent une expansion du volume local et sont représentées en blanc. Les valeurs  $< 1$  traduisent une « contraction » ou « condensation » tissulaire représentée en noir (Figure 26). Ces valeurs permettent le calcul du taux de variation dans une zone d'intérêt prédéfinie par un masque d'une partie ou de totalité du parenchyme cérébral. Le taux de variation volumique de cette zone est calculé en réalisant la moyenne des valeurs de Jacobien de l'ensemble des voxels de ce masque. Ce calcul est autrement nommé Intégration Jacobienne. Les erreurs de recalage linéaire entre deux images n'ont pas de conséquence sur le calcul du déterminant Jacobien (269), contrairement aux techniques basées uniquement sur le recalage linéaire. L'Intégration Jacobienne est de ce fait moins sensible aux facteurs de qualité des images traitées (270). Le taux de changement calculé par L'Intégration Jacobienne est considéré comme la mesure la plus significative, du point vue morphologique, des variations de volume tissulaire du cerveau (259). La TBM constitue une méthode pratique et sensible pour identifier les modifications de type « dilatation » ou « condensation » du cerveau (259).

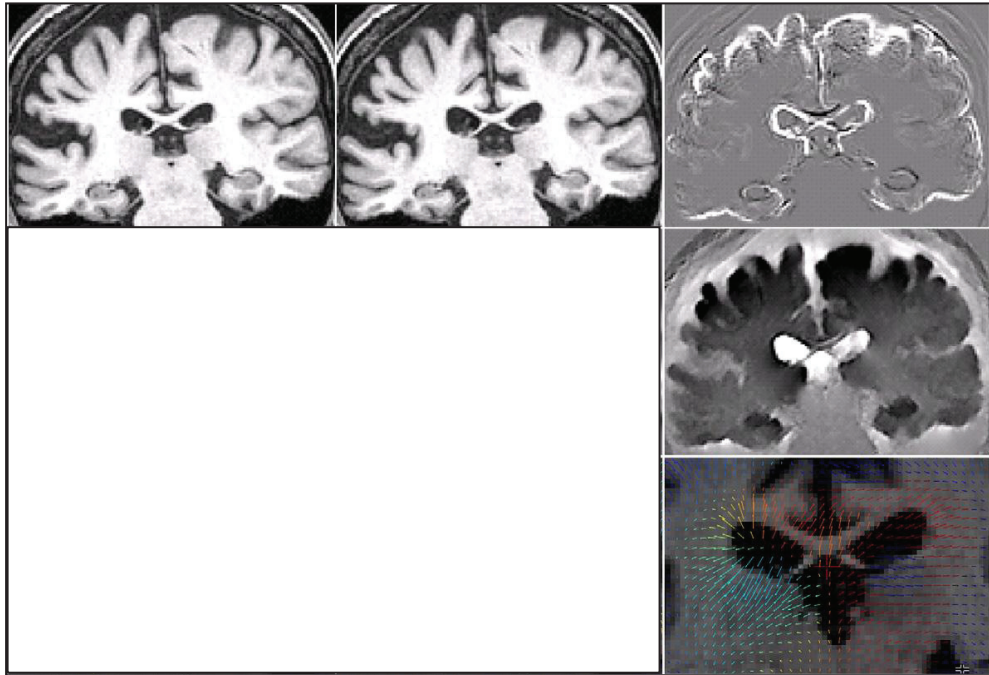


Figure 26 : Résultats de l'Intégration Jacobienne d'une perte simulée du volume cérébral. Première ligne : image encéphalique initiale (gauche), atrophie simulée (milieu) et soustraction des deux images (droite). Deuxième ligne : masque Jacobien obtenu avec en blanc, les structures présentant un gain de volume, en noir, les structures présentant une perte de volume, et en gris les structures présentant de faibles variations de volume. Troisième ligne : Champs de déformation obtenus représentés par des vecteurs de couleurs différentes selon l'orientation de la déformation (264).

La technique Jacobienne a jusqu'alors été principalement appliqué pour des mesures régionales dans la maladie d'Alzheimer (taux d'atrophie hippocampique) (270; 264). Le champ d'application de cette technique s'élargit telle son utilisation dans la schizophrénie, les démences, la croissance tumorale (271; 191).

Sa première utilisation dans la SEP a évalué sa capacité à détecter, de manière visuelle, l'apparition et la disparition des lésions inflammatoires. Les « images de Jacobien » obtenus montraient les variations de volume des lésions, sans calcul de taux d'atrophie (Figure 27) (260; 272; 269).

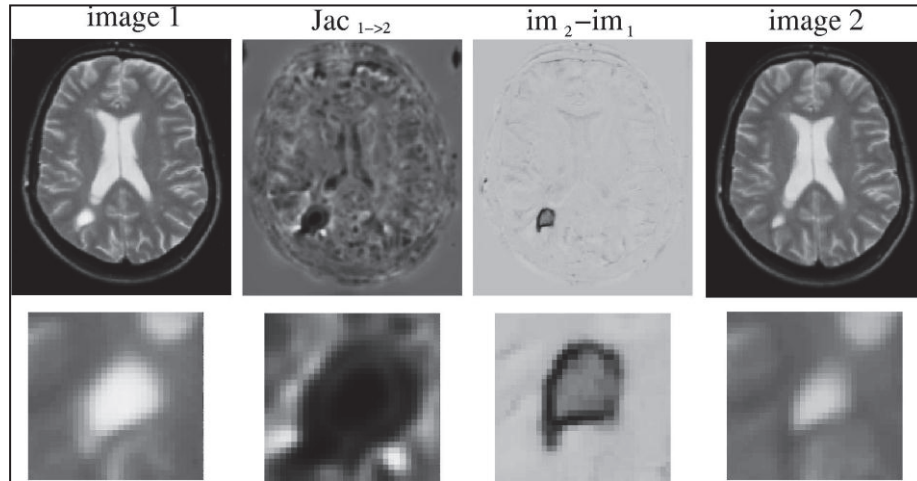


Figure 27 : Application de l'Intégration Jacobienne sur une lésion de SEP diminuant entre les images 1 et 2 (séquence T2). Sur le masque Jacobien résultant ( $Jac_{1 \rightarrow 2}$ ), vision d'une lésion en noir correspondant à une zone de contraction volumique (Déterminant Jacobien  $< 1$ ). Sur l'image de soustraction ( $im_2 - im_1$ ), présence également d'une zone de voxels ayant changé d'intensité, mais sa valeur n'est pas corrélée à la variation réelle de volume (269).

Le calcul du Déterminant Jacobien n'a été réalisé que récemment dans une étude transversale de l'atrophie des noyaux gris centraux dans la SEP (191). Les auteurs ont établi une corrélation entre le volume des noyaux gris centraux (NGC), la charge lésionnelle et l'évolution clinique de la maladie (EDSS). L'intégration Jacobienne n'a jusqu'alors jamais été utilisée pour calculer le taux d'atrophie dans la SEP que ce soit pour un volume global ou régional.

## e - Comparaison des différentes techniques

Il existe un débat sur la meilleure technique à utiliser pour la quantification du volume cérébral et notamment lors d'une approche longitudinale. Les deux éléments clés de la discussion sont le choix entre techniques basées sur la segmentation ou basées sur le recalage, et le choix entre techniques semi-automatiques ou automatiques.

Les études réalisées abordent les deux questions en une, en comparant les différents logiciels disponibles, que ce soit dans la SEP ou dans d'autres pathologies telle la maladie d'Alzheimer. Ces études obtiennent des résultats parfois discordants. De ce fait, aucune technique ne se dégage comme étant le gold standard pour la quantification de l'atrophie cérébrale.

### Comparaison d'algorithmes de segmentation

La segmentation par FAST dans SIENA est automatique, mais des équipes ont étudié l'apport d'une correction manuelle à cet algorithme. Une première étude en 2003 avait comparé le logiciel de segmentation de SIENA en mode automatique (mode classiquement utilisé), et en mode semi-automatique (comportant une étape de correction manuelle), pour mesurer le volume cérébral normalisé (BPF) de patients SEP (243). Au niveau de la cohorte, la variabilité du scan-rescan et du BPF moyen était de 0,1% quelle que soit la séquence utilisée et le mode choisi, automatique ou semi-automatique. La variabilité du BPF était importante



en l'absence de correction manuelle pour les séquences T1 en rapport avec des erreurs de segmentation variables d'un masque à l'autre (erreurs au niveau des sinus veineux, artères carotides, orbites, régions frontières de faible contraste...), supprimées par la correction manuelle. La variabilité du BPF était par contre plus importante après correction manuelle pour les séquences FLAIR et T2, car elles comportaient des erreurs constantes entre les masques. Malgré une amélioration de la précision de la technique par la correction manuelle, les auteurs privilégiaient la reproductibilité obtenue avec le mode automatique.

En 2007, le groupe international de recherche pour l'IRM dans la SEP, MAGNIMS, a comparé les résultats obtenus par les logiciels SIENA et SIENAX utilisés en mode automatique et avec une correction manuelle, dans cinq centres différents, avec les mêmes IRM. L'étude a montré une concordance des mesures entre les centres après correction manuelle, égale à 0,94%. SIENAX avait tendance à surestimer le volume cérébral en l'absence de cette correction du fait de la prise en compte dans la quantification de structures extra-cérébrales. La variabilité du taux d'atrophie obtenu dans les cinq centres diminuait significativement grâce à la correction manuelle. L'étude a conclu que la correction manuelle des erreurs de segmentation n'entraînait pas de différence significative en termes de reproductibilité pour SIENA et SIENAX, mais améliorerait significativement la précision des deux méthodes (266). Depuis lors, certaines équipes utilisent SIENA avec une correction manuelle des erreurs de segmentation (273; 274).

En 2004, une étude a comparé la méthode BPF en mode semi-automatique avec SPM99, chez des patients SEP (174). Les résultats de l'étude montraient que les deux méthodes étaient comparables en termes de volumétrie. Elles obtenaient les mêmes corrélations aux scores cliniques et la même différence significative entre le taux d'atrophie des patients SEP et chez les témoins.

En 2008, une étude a comparé les logiciels automatiques SIENAX et SPM5. Les résultats montraient que le logiciel SIENAX surestimait le volume de la substance grise et sous-estime celui de la substance blanche comparativement à SPM5 (275).

### **Comparaison de techniques de calcul du taux d'atrophie cérébrale**

Différentes études comparant les logiciels SIENA et BBSI ont montré des résultats comparables en terme d'évaluation du volume cérébral chez des patients Alzheimer et des témoins (276; 277; 264).

L'étude la plus importante a trouvé un coefficient de corrélation entre les résultats de BBSI et SIENA à 0,97 (264). Les taux d'atrophie obtenus par les deux techniques étaient également corrélés aux taux d'atrophie simulés. Les résultats suggéraient que le logiciel BBSI tendait à sous-estimer l'atrophie de -18%, pourcentage retrouvé dans plusieurs études (264). À l'inverse, SIENA avait tendance à surestimer l'atrophie cérébrale, de 10%, mais de façon inconstante. D'autres études ont également montré une surestimation de SIENA, variant entre 1,20 à 1,3% selon les cerveaux simulés utilisés. La synthèse de ces études est que les techniques BBSI et SIENA sont précises, fiables et validées dans la mesure de l'atrophie

cérébrale. La seule étude disponible dans la SEP est celle de Fox et Miller en 2007 (258), comparant BBSI, SIENA et MIDAS. Les taux d'atrophie à 1, 2, et 3 ans étaient inférieurs avec BBSI par rapport à SIENA. MIDAS donnait les taux d'atrophie les plus importants mais avec une plus grande variabilité et une mauvaise distinction entre les taux des témoins et des patients. Les logiciels BBSI et SIENA présentaient une faible variabilité et une bonne capacité à distinguer les taux d'atrophie entre SEP et contrôles.

La technique Jacobienne a prouvé sa bonne corrélation au logiciel BBSI dans la maladie d'Alzheimer. En 2006, Fox et Boyes ont trouvé que la technique Jacobienne était plus précise que BBSI dans la mesure de l'atrophie cérébrale et plus apte à distinguer les sujets Alzheimer des contrôles (270). La plus grande variabilité de BBSI était expliquée par l'inconstance dans la correction des inhomogénéités de champs, à l'origine de variations d'intensité inter-images, non corrigées par le recalage rigide seul. De nouveau il était constaté une sous-estimation de l'atrophie par le logiciel BBSI. L'étude concluait que les logiciels BBSI et l'intégration Jacobienne étaient tous deux capables de détecter des taux d'atrophie prédictifs de la maladie d'Alzheimer, avec cependant une meilleure précision pour l'Intégration Jacobienne. La société BIOCLINICA a réalisé une mesure de l'atrophie cérébrale avec le logiciel BBSI et la technique Jacobienne, chez des sujets Alzheimer et des sujets témoins (278). Les masques cérébraux utilisés étaient segmentés selon leur algorithme original. Le résultat du scan-rescan était 0,11% pour BBSI et 0,05% pour l'Intégration Jacobienne. BBSI tendait à sous-estimer l'atrophie. La moyenne de l'erreur absolue pour le taux d'atrophie était respectivement de 0,27% pour BBSI, et de 0,12% pour l'Intégration Jacobienne. Ces résultats incitent à valider cette dernière technique dans une étude longitudinale.

En 2008 Fox et Camara avait évalué l'Intégration Jacobienne avec deux techniques de recalage élastiques différentes, fluide et Free Form Deformations (FFD), chez des sujets Alzheimer, des témoins et des taux simulés d'atrophie (277). La technique Jacobienne utilisée avec le recalage FFD obtenait des résultats précis pour le parenchyme, les ventricules latéraux et les structures focales, mais il existait des erreurs dans la mesure du LCS extra-ventriculaire. Cette difficulté à estimer les variations du volume liquidien des sillons est considérée comme normale, liée à la nature convoluée du cortex. La conclusion de l'étude était que la technique Jacobienne par FFD est une technique fiable dont l'utilisation pourrait être développée et évaluée pour la mesure de volumes globaux.

## **f - Conclusions**

L'absence de gold standard reconnu provient de la recherche du meilleur compromis entre précision de la mesure et temps consacré au post-traitement (237). Il semble se dégager un consensus sur la supériorité des techniques basées sur le recalage par rapport aux techniques basées sur la segmentation pour l'évaluation du taux d'atrophie cérébrale (258; 279). Leurs résultats montrent de bonnes corrélations entre les taux d'atrophie mesurés et les taux d'atrophie des cerveaux simulés. Parmi ces techniques, les logiciels basés sur le seul recalage linéaire sont les plus utilisés, à savoir SIENA et BBSI. Les taux d'atrophie

semblent sous-estimés par le logiciel BBSI et surestimés par le logiciel SIENA (264). Ces deux techniques, malgré le recalage linéaire, restent soumises aux aléas de la segmentation, étape incontournable du post-traitement. Les techniques basées sur le recalage non linéaire ou déformable sont peu soumises aux variations de segmentation, aux différences de contraste entre acquisitions ou aux erreurs du recalage. Parmi ces dernières, l'Intégration Jacobienne, restent à évaluer dans la SEP.

A l'opposé, les techniques basées sur la segmentation sont soumises à une exigence de qualité des images. Les études comparant techniques de segmentation automatiques et semi-automatiques montrent une bonne concordance dans la SEP mais il existe une meilleure précision en mode semi-automatique et une meilleure reproductibilité en mode automatique (236). Le mode semi-automatique reste très chronophage et introduit une variabilité. Malgré une amélioration constante des algorithmes proposés, la segmentation reste délicate à utiliser lors d'un suivi longitudinal. La volumétrie est de ce fait actuellement moins recommandée.

## **Partie II - Travail de thèse**

---



## **A - Matériel et Méthodes**

---

# 1 - Matériel

---

## a - Population étudiée

La population étudiée correspond aux sujets inclus dans le Protocole Hospitalier de Recherche Clinique Régional (PHRC) obtenu en 2004, intitulé « Evaluation de l'atrophie cérébrale en IRM comme marqueur individuel de neurodégénérescence progressive du malade atteint de SEP ». Cette étude est prospective, observationnelle, sans bénéfice individuel direct, sur une durée initialement prévue de 3 ans, réalisée chez 90 patients porteurs de SEP. Le PHRC a obtenu l'approbation de CCPPRB (N° 20058157). Le promoteur de l'étude était les Hospices Civils de Lyon.

### Critères d'inclusion

Quatre-vingt-dix patients porteurs de SEP certaine suivant les critères de McDonald ont été inclus à partir de 2004. Vingt patients présentaient un premier épisode neurologique isolé, 25 patients une forme RR, 25 patients une forme SP et 20 patients une forme PP de SEP. Les patients avaient un âge à l'inclusion compris entre 18 et 50 ans sans limitation du score EDSS. Les patients conservaient leur traitement de fond quel qu'il soit, l'étude ne justifiant pas de modification thérapeutique.

### Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients ayant des contre-indications à l'IRM (Pace Maker, valve cardiaque non compatible avec l'IRM, claustrophobie...), les patientes enceintes à l'inclusion, les patients nécessitant une prémédication pour la réalisation de l'IRM, les patients présentant une pathologie associée sévère ou une maladie neurologique autre que la SEP, ou toute pathologie handicapante pouvant interférer avec la mesure du handicap clinique et de l'atrophie cérébrale.

### Population analysée

90 patients ont été inclus comme prévu par le protocole. Les groupes de CIS et RR sont complets et comprennent respectivement 20 et 25 patients. Deux patients du groupe SP sont sortis du protocole : un patient pour raison de déménagement à sa 7<sup>ième</sup> IRM en 2008 et une patiente du fait de la mise en place d'une pompe à LIORESAL à sa 6<sup>ième</sup> IRM en 2007. Le groupe SP comprend donc 23 patients. Trois patients sont sortis du groupe PP : deux pour déménagement à leur 7<sup>ième</sup> et 3<sup>ième</sup> IRM et le dernier à la 3<sup>ième</sup> IRM pour convenance personnelle. Le groupe PP comprend donc 17 patients.

### Plan expérimental

Les patients inclus dans l'étude ont eu une évaluation clinique et IRM tous les six mois pendant trois ans. Ce suivi se prolonge actuellement à un rythme annuel. Le consentement des patients a été recueilli. Ces évaluations clinico-radiologiques ont été réalisées avec un délai minimal d'un mois d'une poussée clinique ou d'un évènement intercurrent pouvant interférer avec les paramètres cliniques ou IRM étudiés.

## **L'évaluation clinique**

Les évaluations cliniques ont été effectuées par un observateur unique, le Dr F Durand-Dubief. Ponctuellement, ces évaluations ont été réalisées par le Pr S Vukusic, le Dr S Roggerone ou le Dr H Catenox. Chaque évaluation clinique, comprenait un examen clinique quantifié (38; 39), les résultats des scores fonctionnels de Kurtzke, une évaluation de l'EDSS, du score MSFC comprenant les résultats obtenus aux différents tests : le « timed 25-foot walk », le « 9-hole Peg Test » et la "PASAT". Les données cliniques ont été consignées dans un CRF papier (Case Report Form) (Annexe 1). Ces données ont été intégrées dans la base EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) (280; 281).

## **b - Les acquisitions IRM**

### **Appareillages IRM et protocoles d'acquisition**

Deux imageurs ont été utilisés au cours de ce suivi (Tableau 3).

La première IRM était située au sein du service de Radiologie du Pr. JC Froment à l'Hôpital Neurologique. L'IRM était un aimant Philips, Intera, 1,5 Tesla. Le protocole d'acquisition a consisté en des séquences conventionnelles T2 double echo, FLAIR, 3D T1 millimétriques sans et après injection de Gadolinium. L'acquisition 3D T1 permettant l'évaluation du volume cérébral, était une séquence de type 3D SPGR. Les paramètres en étaient les suivants : TR : 7,56 ms, TE : 3,69 ms, matrice : 256x256, épaisseur de coupe 2 mm, reconstruites en 1 mm, iPat 1, 180 coupes (Tableau 3). Les acquisitions IRM des 40 premiers patients inclus ont été réalisées sur cet imageur de janvier 2004 à août 2007. A cette date, ce premier imageur n'a plus été disponible, obligeant un changement de machine. L'archivage des acquisitions a été effectué sur CD au sein du service de Radiologie de l'Hôpital Neurologique et par la Société BIOCLINICA (BIOCLINICA, 60 Ave Rockefeller, Bioparc, 69008 Lyon, France) dans un logiciel dédié.

Le deuxième imageur appartient au département IRM du « CERMEP–Imagerie du vivant » situé sur le site du GHE. IL s'agit d'un Système Siemens, Sonata, 1,5 Tesla. Le protocole d'acquisition a consisté en des séquences conventionnelles T2 double echo, FLAIR, 3D T1 millimétriques sans et avec injection de Gadolinium. L'acquisition 3D T1 permettant l'évaluation du volume cérébral, était une séquence de type 3D IR-GR. Les paramètres en étaient les suivants : TR : 1970 ms, TE : 3,93 ms, TI 1100 ms, matrice : 256x256, épaisseur de coupe 1 mm, iPat 2, 176 coupes (Tableau 3). Cette IRM étant dédiée recherche, des séquences additionnelles non conventionnelles ont été réalisées : séquences en tenseur de diffusion, transfert d'aimantation et spectroscopie avec une approche globale et de l'imagerie spectroscopique. Ce deuxième imageur a été disponible à partir de janvier 2006. Les acquisitions IRM des 40 premiers patients ont été réalisées à partir de cette date, en



parallèle des acquisitions réalisées sur le premier imageur, faisant ainsi une période de recouvrement des acquisitions de janvier 2006 à août 2007. Chaque patient a effectué pour chaque point temporel une IRM le même jour dans chacun des deux sites. Les 50 autres patients inclus dans le protocole ont été suivis à partir de janvier 2006, uniquement sur le deuxième imageur. L'archivage de ces acquisitions a été effectué sur le PACS du CERMEP et par la Société BIOCLINICA dans un logiciel dédié.

	Neuro	Cermep
Manufacturer	Philips Medical Systems	Siemens
Modèle	Intera	Sonata
Version du Logiciel	Gyrosan 1.5.1	Syngo MR 2004A
Champ Magnétique	1,5	1,5
Type de séquence	3D SPGR	3D IR-GR
Transmit coil	Body	Body
Receive coil	SENSE-Head	SENSE-Head
iPat	1	2
Matrice	256x256	256x256
Flip angle (°)	8	15
Nombre de coupes	180	176
Pixel spacing (mm)	1.0/1.0	1.0/1.0
Epaisseur de coupe	1 mm (1 mm après reconstruction)	1 mm
Temps d'Echo	3,69	3,93
Temps de Répétition	7,56	1970
Temps d'inversion		1100

Tableau 3 : Paramètres d'acquisition des séquences 3D T1 millimétriques lors de leur réalisation dans l'IRM du site Hôpital Neurologique et du site du CERMEP.

### Données IRM étudiées

Un sous-groupe de 9 patients a été identifié pour réaliser **une étude de reproductibilité**. Ces patients ont eu de janvier 2006 à août 2007, une acquisition IRM 3D T1 réalisée sur les deux imageurs, Hôpital Neurologique et CERMEP, le même jour, à 3 points temporels différents, chacun espacé de 6 mois. Nous avons obtenus 27 paires d'acquisitions. Ces données IRM ont servi à une étude de comparaison de 7 algorithmes de post-traitement, en évaluant la variabilité inter-algorithme et leur reproductibilité inter-sites.

Pour le suivi longitudinal nous avons analysé la totalité des acquisitions IRM des 90 patients disponibles à 2 ½ de suivi. 64 patients avaient eu les 7 IRM prévues, 8 patients avaient eu 6 IRM, 2 patients avaient eu 5 IRM, 6 patients avaient eu 4 IRM, 5 patients avaient eu 3 IRM et 1 patient avait eu 2 IRM. Le nombre d'IRM à post-traiter était de 547 au moment de l'analyse.

## 2 - Méthodes

---

### a - Analyse des données cliniques des patients

- **Etude de reproductibilité**

Une description des caractéristiques cliniques des 9 patients sélectionnés pour l'étude de reproductibilité a été effectuée.

- **Suivi longitudinal**

La population étudiée a été décrite par le calcul des caractéristiques des patients telles que l'âge, le sexe, l'EDSS à l'inclusion (effectifs, moyenne, écart type, étendue, médiane). Les données concernant le nombre de patients traités et les traitements utilisés pendant le suivi ont été détaillées pour l'ensemble de la population et par forme clinique à l'inclusion. La recherche de corrélations clinico-radiologiques n'a pas été effectuée pour ce travail.

### b - Analyse des acquisitions IRM

- **Etude de reproductibilité**

Pour l'étude de reproductibilité, 7 logiciels de post-traitements ont été implémentés et testés. Ces logiciels comprenaient deux algorithmes de segmentation, dont (1) un algorithme original de Segmentation-Classification mis à disposition par la Société BIOCLINICA, (2) le logiciel Freesurfer, et cinq algorithmes basés sur le recalage, à savoir (3) BBSI, (4) KN BSI, (5) SIENA, (6) SIENAX et (7) l'Intégration Jacobienne. Toutes les acquisitions IRM effectuées chez les 9 patients, sur deux sites différents et à trois points temporels distincts, soit 27 paires d'acquisitions IRM, ont été post-traitées.

Les acquisitions IRM ont été analysées en majorité avec l'aide de la Société BIOCLINICA (BIOPARC, Bâtiment Adénine, 60 avenue Rockefeller, 69008 LYON). JP ARMSPACH, LINC-IPB, Faculté de Médecine, 4 rue Kirschleger, 67085 STRASBOURG a effectué le traitement des acquisitions IRM par les logiciels SIENA et SIENAX.

#### **(1) Algorithme de Segmentation-Classification développé par BIOCLINICA :**

---

Cet algorithme de segmentation automatique du parenchyme cérébral a été développé à Lyon en 1999 par C Pachai (Société BIOCLINICA (ex THERALYS) (282). La création de l'interface et l'application du logiciel de segmentation dans la SEP, a été développée lors du DEA du Dr F Durand-Dubief au cours de l'année 2001-2002. Les variabilités intra- et inter-observateur ont été évaluées à moins de 0.1%.

L'algorithme effectue une extraction première de la cavité intra-cranienne (ICC) puis une segmentation permettant d'obtenir le masque du parenchyme cérébral (BP). Une

correction des inhomogénéités d'intensité est préalablement effectuée par un logiciel inspiré de N3 (242). Cet algorithme de segmentation-classification utilise un modèle markovien qui se réfère à l'intensité des pixels voisins pour déterminer à quel tissu appartient un pixel et effectue une distribution statistique des intensités des pixels à l'aide d'une modélisation Bayésienne utilisant les contraintes de contiguïté spatiale basées sur les champs aléatoires de Gibbs (Figure 28). Une relecture avec correction manuelle du masque du BP est effectuée à l'aide d'une interface « gomme » permettant de corriger en 3D les erreurs de la segmentation automatique. Le volume cérébral est quantifié pour l'ensemble du cerveau et exprimé en  $\text{mm}^3$ . Une normalisation du volume du BP rapporté au volume de l'ICC est possible, se rapprochant alors de la technique du PBF.

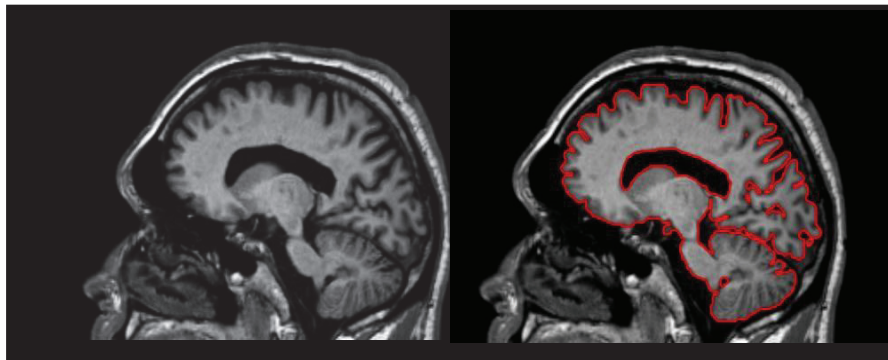


Figure 28 : Exemple de segmentation du parenchyme cérébral à partir d'une séquence pondérée T1.

## (2) Freesurfer

Le logiciel FreeSurfer version 4.0 a été implémenté à BIOCLINICA. Le processus est automatisé et effectue la segmentation du BP et de ses sous-structures corticales et sous-corticales. Les paramètres de réglages ont été réglés par défaut. Aucune intervention manuelle n'a été effectuée. Le masque du cerveau obtenu a été visualisé permettant un contrôle de la segmentation automatique des structures suivantes : SB, SG corticale sus et sous-tentorielles, thalamus, noyau caudé, putamen, pallidum, hippocampe, amygdale, tronc cérébral ventricules latéraux, troisième ventricule, quatrième ventricule et LCS au pourtour du parenchyme (Figure 29).



Figure 29 : Exemple de segmentation par l'algorithme FreeSurfer. Les différentes couleurs correspondent aux différentes structures cérébrales : SB, SG corticale sus et sous-tentorielles, thalamus, noyau caudé, putamen, pallidum, hippocampe, amygdale, tronc cérébral.

### (3) BBSI

L'algorithme BBSI a été implémenté à BIOCLINICA. Lors de son utilisation, nous avons rencontré des difficultés pour l'étape de segmentation semi-automatique. L'application de l'algorithme MIDAS n'a pas été retenue en raison de la problématique du seuillage à définir et des paramètres de déformations itératives à fixer arbitrairement, puis à contrôler à chaque étape. Par la suite, la correction manuelle était limitée, ne permettant pas toutes corrections jugées nécessaires. Les difficultés rencontrées lors de l'utilisation du logiciel MIDAS illustrent les variabilités relativement élevées en inter- et intra-observateur du logiciel, estimées respectivement à 2% et 1%. Les masques obtenus par le logiciel de segmentation de BIOCLINICA ont alors été utilisés pour la suite de la procédure automatique de BBSI. Ce choix d'utiliser des masques de segmentation autres que ceux obtenus par le logiciel MIDAS, n'interfère pas avec le processus de quantification de l'atrophie cérébrale de BBSI.

Un recalage rigide des masques de suivis sur le masque initial a été effectué pour chaque patient. Les masques étudiés deux à deux, permettent de définir deux régions : une région interne (I) correspondant à l'intersection des deux masques et une région externe (E) correspondant à la somme des deux masques (Figure 30). L'étape de normalisation des intensités a été effectuée par rapport à l'intensité moyenne de la région interne et les valeurs du seuillage ont été fixées à 0,3 et 0,7 (LCS=0 et SG=1). L'analyse des changements d'intensité des voxels dans cette région frontière aboutit à une estimation de la perte tissulaire. Pour chaque patient a été calculé un taux d'atrophie de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale.

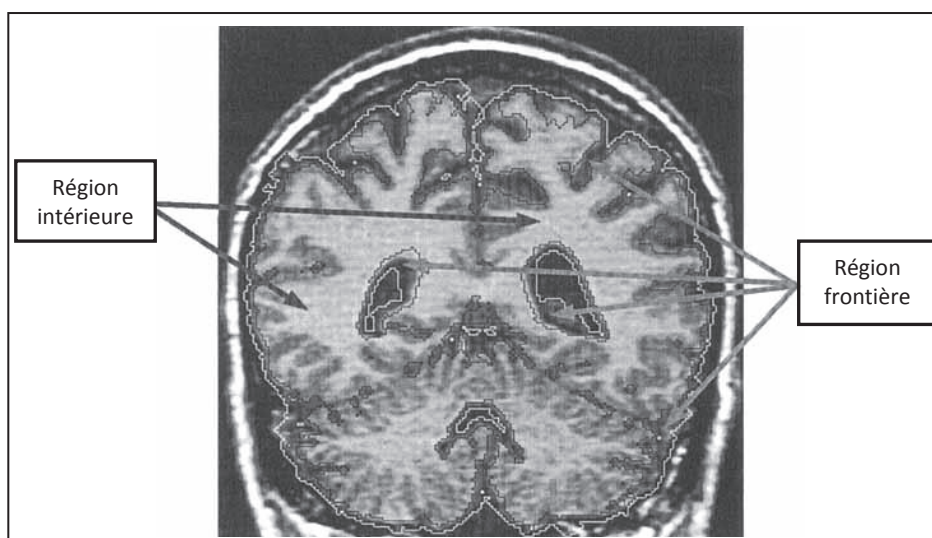


Figure 30 : IRM coronale en séquence pondérée T1. La région frontière du cerveau (délimitée par les lignes blanche et noire) représente l'ensemble des voxels sur lesquels le BBSI est calculé. La région intérieure (entourée par les lignes noires) est utilisée pour la normalisation des intensités des voxels.

#### (4) KN BSI

L'algorithme KN BSI a été implémenté à BIOCLINICA. L'utilisation de KN BSI a été réalisée avec les mêmes masques de segmentation que lors de l'utilisation de l'algorithme BBSI. Aucun autre paramètre n'a été modifié. La différence avec le traitement effectué par BBSI, est que l'étape de normalisation des intensités est automatiquement ajustée par rapport à l'intensité moyenne de la région interne. Les valeurs du seuillage ont été fixées automatiquement par le logiciel à 0,25 et 0,75 (LCS=0 et SG=1).

#### (5) SIENA

Le logiciel SIENA a été implémenté à Lyon sur le site du CERMEP. Lors de son utilisation, nous avons rencontré des difficultés dans la procédure de traitement des acquisitions. Pour des raisons de compatibilité avec le logiciel, les acquisitions IRM natives, acquises dans le plan sagittal au format DICOM ont dû être converties, par le logiciel MRICroN, en coupes axiales au format Nifty. Cette réorientation des images a été nécessaire car la présence de structures comme le cou entraînait une erreur dans le positionnement du centre de gravité réalisé par BET et de ce fait une segmentation erronée de l'ICC. Les coordonnées du centre de gravité ont été redéfinies dans le script à 90-120-180, en éliminant les coupes axiales inférieures afin que ce point se situe au centre du crâne. Le coefficient d'extraction a été fixé à 0,4, au lieu de 0,5 par défaut, pour éviter l'exclusion de structures cérébrales. La correction du bruit et des inhomogénéités de champs a été réalisée par l'algorithme SUSAN, logiciel inclus dans FSL (241), puis par le logiciel N3 (242). Malgré la modification de ces différents paramètres, les masques de segmentation obtenus lors du

rapport final fourni par SIENA, ont été considérés comme incorrects et n'ont donc pas été utilisés.

Le traitement des acquisitions IRM par l'algorithme SIENA, a finalement été réalisé avec l'aide de JP ARMSPACH, LINC-IPB, Faculté de Médecine, 4 rue Kirschleger, 67085 STRASBOURG. Le post-traitement a été effectué en éliminant les coupes situées au niveau du cou par un logiciel dédié. Les différents paramètres de l'algorithme ont été utilisés par défaut. Aucune intervention manuelle n'a pu être réalisée. Les résultats obtenus se sont présentés sous la forme de pourcentages d'atrophie cérébrale (PBVC). L'algorithme permet toutefois d'avoir accès à des données sous la forme de surfaces du cerveau, exprimées en  $\text{mm}^2$ . Pour chaque post-traitement entre deux acquisitions, un rapport final a été transmis par l'algorithme, permettant de visualiser les masques obtenus par BET pour l'ICC (Figure 31, A), et par FAST pour le BP. Ces rapports nous ont permis de visualiser des erreurs de segmentation de par la prise en compte de structures extra-cérébrales, telles le sinus longitudinal supérieur ou le corps du sphénoïde dans le masque du BP (Figure 31, B, C).

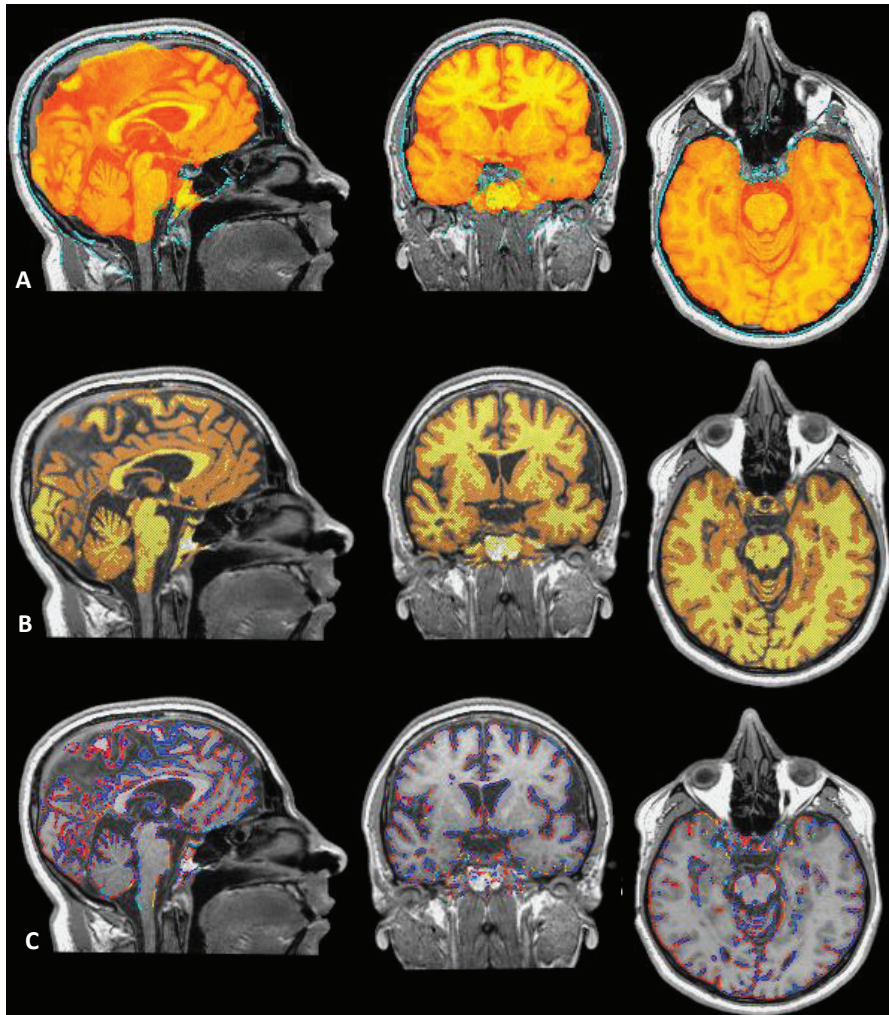


Figure 31 : Extrait du rapport final fourni par l'algorithme SIENA, permettant de visualiser les masques obtenus par BET pour l'ICC (A), par FAST(B) pour le BP et par SIENA pour les variations surfaciques du parenchyme cérébral (C). Ces rapports permettent de visualiser des erreurs de segmentation de par la prise en compte de structures extra-cérébrales, telles le sinus longitudinal supérieur ou le corps du sphénoïde.

## (6) SIENAX

Bien que le logiciel SIENAX soit plus adapté aux études transversales (240), une analyse des données a été réalisée par ce logiciel par JP ARMSPACH. L'analyse automatique du volume cérébral, normalisé par rapport à la taille de la boîte crânienne a été effectuée en utilisant les paramètres de l'algorithme par défaut. L'étape première d'extraction du parenchyme cérébral et de la boîte crânienne a été effectuée puis les masques ont été automatiquement et linéairement recalés dans l'espace MNI 152. Les résultats obtenus sont exprimés en volumes normalisés ou non normalisés. Les premiers résultats sont référencés comme des Normalised Brain Volume (NBV). A l'identique de SIENA, le logiciel fournit pour chaque post-traitement un rapport final, permettant de visualiser les masques obtenus par BET pour l'ICC, et par FAST pour le BP (Figure 32). Ces rapports nous ont permis de visualiser des erreurs de segmentation de par la prise en compte de structures extra-cérébrales, telles le sinus longitudinal supérieur ou le corps du sphénoïde dans le masque du BP (Figure 32).

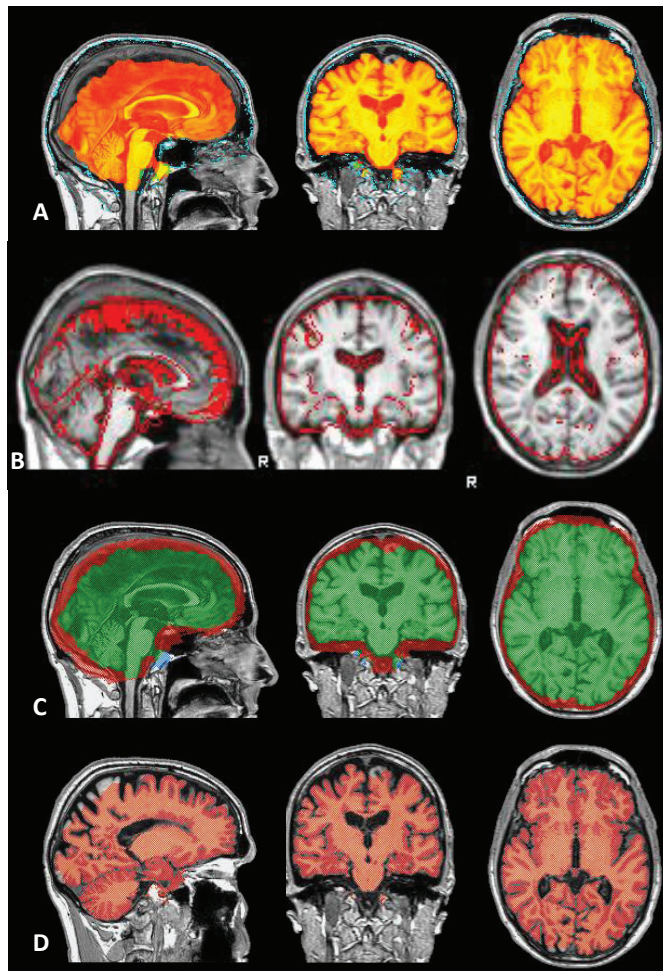


Figure 32: Extrait du rapport final fourni par l'algorithme SIENAX, permettant de visualiser les masques obtenus par BET pour l'ICC (A), par FLIRT pour le recalage sur l'espace MNI 152(B), par FAST (C) pour le BP et étape de segmentation pour le calcul du volume cérébral (D).

## (7) L'Intégration Jacobienne

Pour chaque patient, les acquisitions du suivi longitudinal ont été recalées par rapport à l'IRM de baseline dite IRM de référence. Des corrections d'inhomogénéités de champs ont été réalisées au moyen du logiciel DBFC (Differential Bias Field Correction). Un premier recalage rigide a été appliqué puis un recalage non linéaire (FFD ou Free Form Deformations). Pour chaque acquisition de suivi traitée, un champ de déformation a été obtenu, permettant le calcul d'une carte de différence et d'une carte de déterminants jacobiens. Dans la carte de déterminants jacobiens, les pixels en blanc reflètent une expansion locale de volume et les pixels en noir reflètent une diminution ou compression locale de volume. Cette image donne une estimation visuelle de l'évolution des différentes zones du cerveau, que ce soit l'impression d'atrophie parenchymateuse, d'expansion des ventricules et l'évolution de la charge lésionnelle (Figure 33).

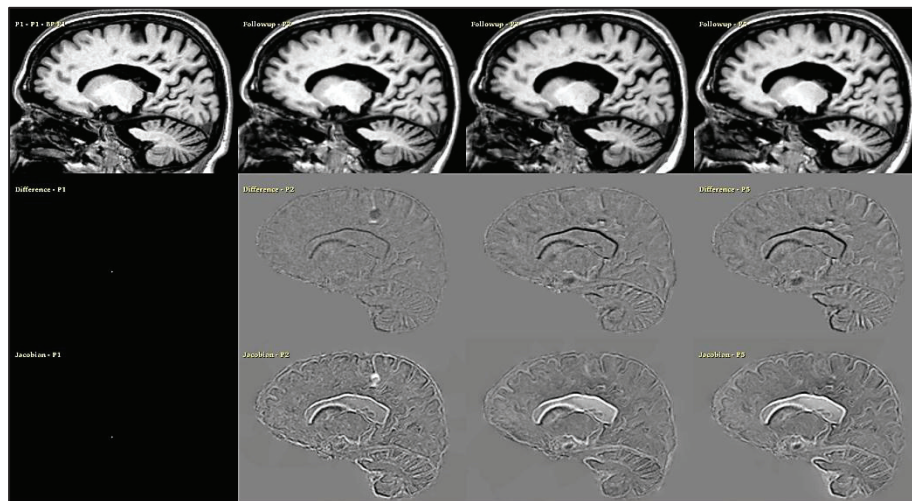


Figure 33 : Visualisation des images obtenues par l'Intégration Jacobienne. Première ligne : acquisitions IRM successives et recalées, en séquences pondérées T1. Deuxième ligne : cartes de soustraction obtenues pour chaque point temporel par soustraction de l'IRM initiale à chacune des IRM successives. Troisième ligne : cartes des déterminants jacobiens obtenues pour chaque point temporel par déformation de l'IRM initiale sur chacune des IRM successives. En blanc les pixels siège d'expansion de volume et en noir les pixels siège de perte tissulaire.

Pour la quantification des modifications du BP, un masque du parenchyme cérébral a été réalisé par segmentation de l'IRM de référence obtenu par l'algorithme de segmentation BIOCLINICA. Ce masque a été appliqué sur chaque carte de déterminants jacobiens pour calculer le taux d'atrophie. Pour chaque point temporel, la somme des valeurs des déterminants jacobiens à l'intérieur du masque BP était divisée par le nombre de voxels du masque BP, aboutissant au taux d'atrophie parenchymateuse. La problématique de cette procédure est que l'activité lésionnelle survenant dans le parenchyme cérébral, interfère avec le calcul des déterminants jacobiens au sein de ce masque. Il a alors été proposé d'appliquer la même procédure au masque du LCS total extra-parenchymateux, dont l'expansion reflète en miroir a priori la perte du parenchyme cérébral. Le masque du LCS total a été obtenu par l'algorithme de segmentation en additionnant le masque des ventricules latéraux avec le masque du LCS péri-parenchymateux obtenu par soustraction entre le masque BP et le masque ICC préalablement corrigé (Figure 34).



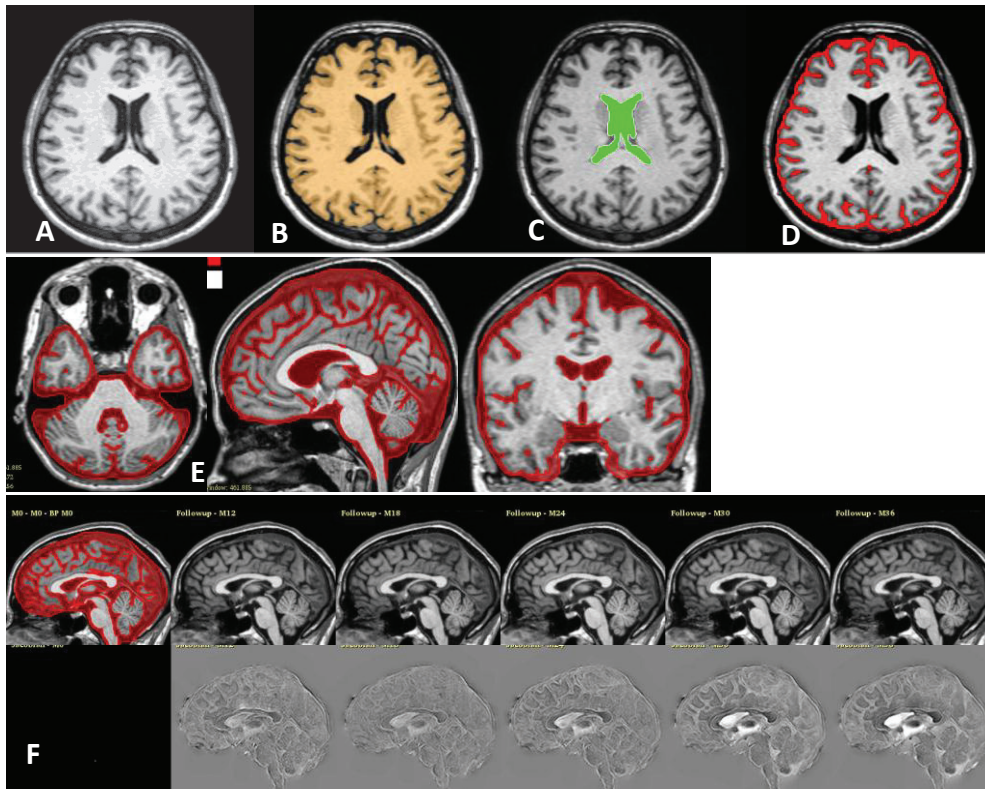


Figure 34 : Etapes de traitement des images lors de l'utilisation de l'Intégration Jacobienne. Pour chaque patient, une segmentation du parenchyme cérébral a été effectuée sur l'IRM de référence(A). Le masque du parenchyme cérébral (B) a été utilisé pour extraire les masques des ventricules latéraux (C) et du LCS extra-cérébral (D). La somme de ces deux derniers masques a permis d'obtenir un masque du LCS total (E). Ce dernier a été appliqué à la carte de déterminants jacobiens afin d'obtenir une évaluation chiffrée des modifications (F).

Les résultats sont obtenus sous la forme de pourcentages de modification du BP et du LCS total par rapport à l'IRM de référence. Les pourcentages d'expansion du LCS total, dont les ventricules, ont été multipliés par  $-1$  afin de se replacer dans le sens de variation du BP. Ainsi un taux d'expansion du volume du LCS total de  $+2\%$  reflète a priori une perte de volume cérébral en miroir de  $-2\%$ . Les volumes mesurés du BP et de LCS exprimés en  $\text{mm}^3$  sont disponibles pour cette IRM de référence. Pour les IRM de suivi, les volumes de BP et de LCS total ont pu être calculés à partir des volumes initiaux et des pourcentages de variations entre les acquisitions.

- **Suivi longitudinal**

Pour l'étude du suivi longitudinal des 90 patients, nous avons utilisé dans un premier temps la technique de segmentation/classification développée par la Société BIOCLINICA, pour post-traiter les acquisitions IRM. Cette technique était à l'origine du projet suite au développement de l'algorithme de segmentation par C PACHAI dans le cadre de sa Thèse de Sciences et aux travaux de mise en place d'une interface pour la SEP, effectués dans le cadre du DEA du Dr DURAND-DUBIEF en 2001-2002. Toutefois des difficultés d'ordre technique, une reproductibilité scan-rescan un peu élevée et un post-traitement chronophage de chaque acquisition ont fait abandonner cette technique basée sur la segmentation/classification.

Le choix de la technique de post-traitement s'est tourné vers une technique basée sur le recalage. Le logiciel SIENA implémenté au CERMEP a été abandonné suites aux difficultés d'utilisation rencontrées et plus particulièrement du fait de l'absence de correction possible des masques de segmentation.

L'algorithme BBSI implémenté à BIOCLINICA, a également posé des difficultés d'exploitation lors de la procédure de post-traitement. L'étape première de segmentation par le logiciel MIDAS, comprise dans la procédure de préparation des données pour l'utilisation de BBSI, était imparfaite. Une segmentation pour chaque point temporelle était alors nécessaire. Pour l'étude de reproductibilité du logiciel, les masques du BP obtenus par l'algorithme de segmentation de BIOCLINICA, ont permis à l'algorithme BBSI d'être appliqué. Cependant pour le suivi longitudinal des 90 patients, le traitement des données posait les mêmes problèmes que ceux rencontrés lors de l'utilisation de la technique basée sur la segmentation.

La technique de l'Intégration Jacobienne était alors disponible, implémentée au sein de la Société BIOCLINICA et utilisée pour le suivi de l'atrophie chez les patients porteurs de maladie d'Alzheimer et de MCI dans le cadre d'études cliniques. Cet algorithme déjà cité dans des travaux sur la SEP (260), a montré son intérêt pour le suivi longitudinal des plaques et son intérêt potentiel dans le suivi de l'atrophie cérébrale. Nous avons donc opté pour cette technique basée sur le recalage. Les masques du BP et du LCS total ont été réalisés sur l'IRM de baseline pour chacun des 90 patients, par le l'algorithme de segmentation de BIOCLINICA. Pour les 40 premiers patients ayant eu un changement d'IRM au cours du suivi, de nouveaux masques du BP et du LCS total ont été réalisés sur l'IRM de baseline réalisée sur la deuxième machine. La procédure de post-traitement détaillée dans le paragraphe « (7) Intégration Jacobienne », a été appliquée à toutes les acquisitions IRM de chacun des 90 patients. Les résultats obtenus sont sous la forme de pourcentage de modification du BP et du LCS total par rapport à l'IRM de référence. Nous avons ainsi disposé des pourcentages de perte ou plus rarement de gain du volume cérébral, lors du suivi de l'expansion du LCS. Des volumes mesurés du BP et de LCS exprimés en mm<sup>3</sup> sont disponibles pour l'IRM de baseline. Pour les IRM suivantes, les volumes de BP et de LCS total ont pu être calculés à partir des volumes initiaux et des pourcentages de variations entre les acquisitions.

## c - Analyse statistique

- **Etude de reproductibilité**

Les analyses proposées pour comparer les techniques entre elles et entre les deux sites, ont été réalisées en prenant en compte les pourcentages d'atrophie obtenus pour chaque patient, chaque point temporel et chaque site distinctement. Ainsi les résultats sont présentés pour les sites « Neuro » et « Cermep ». Les pourcentages d'atrophie obtenus entre les premier et deuxième points temporels sont noté PT2 et ceux obtenus entre les premier et troisième points temporels sont notés PT3.

Une description des moyenne, écart-type et médiane des pourcentages d'atrophie entre les sept techniques sont présentés pour chaque point temporel et chaque site.

### **Variabilité inter-techniques**

- Les analyses pour comparer les techniques entre elles ont été réalisées pour chaque site distinctement. Les pourcentages d'atrophie obtenus par chacune des sept techniques de post-traitement sont représentés pour chaque patient à chaque point temporel.

- Les sept techniques sont comparées deux à deux. Les pourcentages d'atrophie moyens sont comparés entre deux techniques via le test de Wilcoxon des rangs signés. Ainsi 21 comparaisons sont effectuées.

- Une recherche de la concordance entre les techniques a été réalisée par l'établissement et le test du coefficient de corrélation de Spearman. Les sept techniques ont été comparées entre elles deux à deux. Il faut noter qu'un coefficient de corrélation de Spearman est un indicateur qui mesure la force de liaison entre deux variables mais pas la concordance entre ces deux variables. Deux variables seront parfaitement concordantes si et seulement si tous les points du nuage (variable 1 en fonction de variable 2) sont situés sur la droite d'équation  $y = x$ . En revanche, deux variables seront corrélées si et seulement si tous les points du nuage sont situés sur une même ligne droite (pas forcément d'équation  $y = x$ ). Ainsi, un coefficient de corrélation peut être calculé mais un coefficient de corrélation élevé n'est pas forcément indicateur d'une grande concordance entre les variables étudiées. Pour compléter le calcul et le test du coefficient de corrélation de Spearman, les pourcentages obtenus par une première technique sont représentés en fonction de ceux obtenus par la seconde technique, par des nuages de points. La droite d'équation  $y = x$  représentée sur chaque graphe, illustre la concordance parfaite. La droite de régression linéaire correspondant au nuage de points représente la relation établie entre les deux techniques étudiées.

- Des analyses de Bland et Altman évaluent la concordance entre deux techniques en reliant la différence des mesures de chaque sujet à la moyenne des deux mesures concernées. Un biais est alors établi correspondant à la différence absolue moyenne : plus le biais est faible, meilleure est la concordance entre les deux séries de mesures. Un intervalle

de concordance à 95% est calculé. Dans cet intervalle, les deux séries de mesures ne sont pas considérées comme statistiquement différentes.

- Un calcul de l'erreur standard de mesure (SEM) a été effectué. Il correspond à la variabilité de la mesure et est plus informatif mais moins utilisé.

$$SEM = \sqrt{\frac{1}{nb\ patients - 1} \cdot \sum_{patient\ i} (technique_1 - technique_2)^2}$$

Cette SEM permet de calculer une valeur seuil  $\delta$ . Dès lors, les écarts observés dans l'intervalle  $[-\delta ; +\delta]$  peuvent être attribués à la variabilité de la mesure. Plus cet intervalle est étroit, plus faible est la variabilité inter-techniques.

### **Variabilité inter-sites**

Des analyses identiques à celles exposées ci-dessus ont été réalisées pour l'étude de la variabilité inter-sites : comparaison par le test de Wilcoxon des rangs signés, calcul et test des coefficients de corrélation de Spearman, mise en place des analyses de Bland et Altman et calcul de l'erreur standard de mesure. Les analyses proposées pour comparer les sites entre eux ont été réalisées pour chaque technique, chaque point temporel et chaque patient.

- **Analyse longitudinale**

Les mesures de perte du volume cérébral ont été réalisées pour chaque point temporel pour l'ensemble de la population. Dans un deuxième temps, les pourcentages obtenus pour chaque forme clinique à l'inclusion ont été calculés. Enfin un calcul du pourcentage à un niveau individuel a été effectué.

L'analyse longitudinale a été effectuée en utilisant des pourcentages de perte du volume cérébral calculés à partir des pourcentages d'expansion du LCS global. Ces pourcentages ont été calculés suivant la formule :

$$\frac{\text{LCS global au point temporel 1} - \text{LCS global au point temporel n}}{\text{LCS global au point temporel 1}} \times 100$$

Les résultats statistiques sont présentés sous la forme de pourcentage, moyenne, écart type, médiane, maximum et minimum.



## **B - Résultats**

---



## 1 - Population étudiée

### a – Résultats des données démographiques

- **Etude de reproductibilité**

Parmi les neufs patients sélectionnés pour l'étude de reproductibilité, il y avait 2 femmes et 7 hommes. L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 41 ans [27-46] et la durée moyenne de la maladie était de 8 ans [2-18]. Trois patients présentaient une forme RR, trois patients une forme SP et trois patients une forme PP.

- **Suivi longitudinal**

Les résultats présentés sont détaillés pour 86 patients des 90 patients inclus. Quatre patients ne sont pas pris en compte dans le détail des résultats car ces patients n'avaient effectués que deux ou trois points temporels du suivi longitudinal. Les caractéristiques de la population étudiée sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

	Ensemble de la population N = 86	CIS N = 19	RR N = 25	SP N = 24	PP N = 18
<b>Age à l'inclusion</b>					
Moyenne	36,64	33,88	32,12	40,42	40,79
Ecart type	7,13	6,80	6,75	4,93	5,58
Minimum	20,53	22,58	20,53	28,92	27,79
Médiane	38,45	35,38	31,46	41,11	42,11
Maximum	50,08	46,05	42,89	47,10	50,08
<b>Ancienneté de la SEP à l'inclusion</b>					
Moyenne	6,79	1,28	7,06	12,33	4,85
Ecart type	5,95	1,37	5,91	5,22	2,75
Minimum	0,08	0,08	1,05	2,34	0,83
Médiane	5,49	0,62	5,08	10,82	4,83
Maximum	27,83	4,98	20,90	27,83	11,60
<b>Sexe</b>					
<b>Homme</b>					
N	38	8	6	14	10
Pourcentage	44,19	42,11	24,00	58,33	55,56
<b>Femme</b>					
N	48	11	19	10	8
Pourcentage	55,81	57,89	76,00	41,67	44,44
Sexe ratio (F/H)	1,26	1,38	3,17	0,71	0,80

Tableau 4 : Description des caractéristiques démographiques de la population.



## b – Résultats des données cliniques

Les niveaux de handicap à l'inclusion sont détaillés pour l'ensemble de la population et en fonction des formes cliniques (Tableau 5).

	Ensemble de la population N = 86	CIS N = 19	RR N = 25	SP N = 24	PP N = 18
EDSS à l'inclusion					
Moyenne	3,31	1,42	2,52	4,90	4,28
Ecart type	1,84	1,26	1,45	0,99	1,22
Minimum	0,00	0,00	0,00	4,00	2,00
Médiane	4,00	1,00	2,00	4,50	4,00
Maximum	7,00	4,00	4,50	7,00	6,50

Tableau 5 : Présentation des niveaux de handicap à l'inclusion pour l'ensemble de la population et par forme clinique.

La répartition des niveaux de handicap en EDSS est détaillée dans les histogrammes ci-dessous pour l'ensemble de la population étudiée (Figure 35) et par forme clinique (Figure 36).

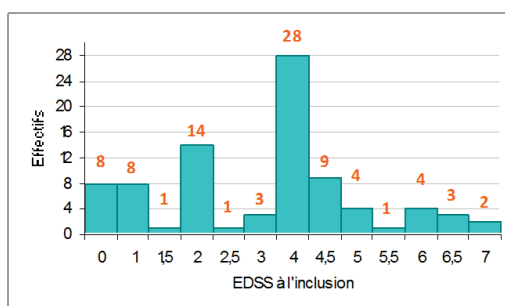


Figure 35 : Répartition des niveaux de handicap suivant le score EDSS pour l'ensemble de la population étudiée

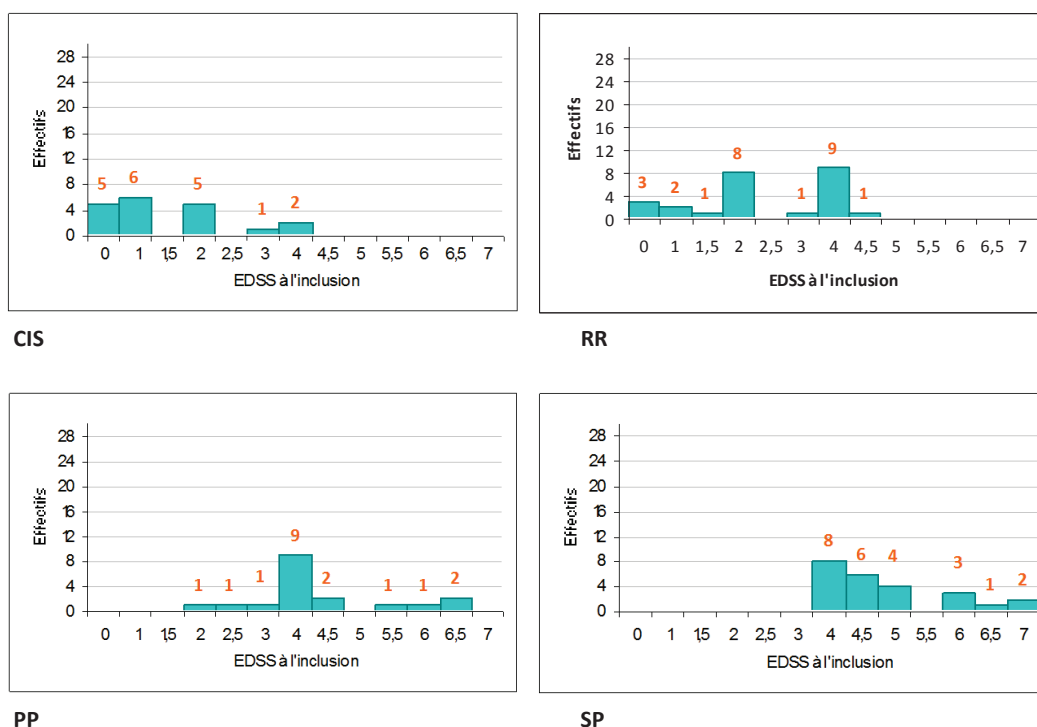


Figure 36 : Répartition des niveaux de handicap suivant le score EDSS par forme clinique CIS, RR, PP et SP.

## c – Résultats des données thérapeutiques

Parmi les 86 patients analysés, 67 (77,9 %) ont été traités au moins une fois au cours du suivi longitudinal. 53 (61,6 %) patients étaient traités à la première IRM. 19 patients n'ont pas été traités pendant la période de suivi longitudinal (Tableau 6).

Forme à l'inclusion	Traité au cours du protocole IRMUS		Traité à la première IRM				Au moins un traitement débuté après la première IRM			
			Non		Oui		Non		Oui	
	N	% <sup>(3)</sup>	N	% <sup>(3)</sup>	N	% <sup>(3)</sup>	N	% <sup>(3)</sup>	N	% <sup>(3)</sup>
CIS (N = 19)	9	47,37	5	26,32	4	21,06	2	10,53	7	36,84
RR (N = 25)	24	96,00	3	12,00	21	84,00	8	32,00	16	64,00
SP (N = 24)	20	83,33	2	8,33	18	75,00	7	29,17	13	54,17
PP (N = 18)	14	77,77	4	22,22	10	55,55	6	33,33	8	44,44
Total (N = 86)	67	77,91 <sup>(2)</sup>	14	16,28 <sup>(2)</sup>	53	61,63 <sup>(2)</sup>	23	26,74 <sup>(2)</sup>	44	51,16 <sup>(2)</sup>

Tableau 6 : Description du nombre de patients traités pour la population totale et en fonction de la forme clinique, à la première IRM ou au cours du suivi IRM. <sup>(1)</sup> Pourcentages relatifs aux 86 patients analysés. <sup>(2)</sup> Pourcentages relatifs au nombre de patients dans la forme clinique concernée.

Lors de la réalisation de la première IRM, 21% des CIS, 84% des RR, 75% des SP et 56% des PP étaient traités. Les classes thérapeutiques utilisées, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, sont détaillées en fonction de la forme clinique dans le Tableau 7.

Forme à l'inclusion	Patients traités à la première IRM				
	N	% <sup>(2)</sup>	Traitement de fond	N	% <sup>(2)</sup>
CIS (N = 19)	4	21,06	ImmunoSuppresseur	-	-
			ImmunoModulateur	4	21,06
			Natalizumab	-	-
RR (N = 25)	21	84,00	ImmunoSuppresseur	7	28,00
			ImmunoModulateur	14	56,00
			Natalizumab	-	-
SP (N = 24)	18	75,00	ImmunoSuppresseur	14	58,33
			ImmunoModulateur	4	16,67
			Natalizumab	-	-
PP (N = 18)	10	55,55	ImmunoSuppresseur	7	38,88
			ImmunoModulateur	3	16,67
			Natalizumab	-	-
Total (N = 86)	53	61,63 <sup>(1)</sup>		53	61,63 <sup>(1)</sup>

Tableau 7 : Détail des traitements de fond en fonction des formes cliniques à la première IRM. <sup>(1)</sup> Pourcentages relatifs aux 86 patients analysés. <sup>(2)</sup> Pourcentages relatifs au nombre de patients dans la forme clinique concernée.

A 2,5 ans de suivi, 15% du groupe initialement CIS étaient traités, 64% du groupe initialement RR, 58% des SP et 22% des PP. Les classes thérapeutiques utilisées, immunomodulateurs, immunosuppresseurs ou natalizumab, sont détaillées en fonction de la forme clinique dans le Tableau 8.

Forme à l'inclusion	Patients traités à 2,5 ans de suivi				
	N	% <sup>(2)</sup>	Traitement de fond	N	% <sup>(2)</sup>
CIS (N = 19)	3	15,79	ImmunoSuppresseur	2	10,53
			ImmunoModulateur	1	5,26
			Natalizumab	-	-
RR (N = 25)	16	64,00	ImmunoSuppresseur	6	24,00
			ImmunoModulateur	6	24,00
			Natalizumab	4	16,00
SP (N = 24)	14	58,33	ImmunoSuppresseur	12	50,00
			ImmunoModulateur	2	8,33
			Natalizumab	-	-
PP (N = 18)	4	22,22	ImmunoSuppresseur	4	22,22
			ImmunoModulateur	-	-
			Natalizumab	-	-
Total (N = 86)	37	43,03 <sup>(1)</sup>		37	43,03 <sup>(1)</sup>

Tableau 8 : Détail des traitements de fond en fonction des formes cliniques à 2 ½ ans de suivi. <sup>(1)</sup> Pourcentages relatifs aux 86 patients analysés. <sup>(2)</sup> Pourcentages relatifs au nombre de patients dans la forme clinique concernée.

## 2 - Etude de reproductibilité

---

Les analyses proposées pour comparer les techniques entre elles et entre les deux sites, ont été réalisées en prenant en compte les pourcentages d'atrophie obtenus pour chaque patient, chaque point temporel et chaque site distinctement. Ainsi les résultats sont présentés pour les sites « Neuro » et « Cermep ». Les pourcentages d'atrophie obtenus entre les premier et deuxième points temporels sont notés PT2 et ceux obtenus entre les premier et troisième points temporels sont notés PT3. Cette analyse statistique préliminaire réalisée par point temporel et par site, fournit des résultats obtenus à partir de séries de neuf valeurs, correspondant aux neuf patients.

### **a - Résultats des pourcentages de perte de volume cérébral**

Une description des moyenne, écart-type et médiane des pourcentages de variation du volume cérébral entre les sept techniques est présentée pour les points temporels PT2 et PT3 pour les sites Neuro et Cermep (Tableaux 9).

Ces résultats ne sont qu'une description des pourcentages moyens obtenus par point temporel et par site. Il est déjà possible d'identifier des différences entre les résultats obtenus et plus particulièrement pour la technique de segmentation.

PT2 Neuro

Technique de traitement d'IRM	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Segmentation-Classification	9	-0,03	2,87	-0,73
Free Surfer	9	-0,53	0,74	-0,61
BBSI	9	-0,32	0,29	-0,33
KnBSI	9	-0,29	0,37	-0,38
SIENA	9	-0,30	0,51	-0,34
SIENAX	9	-0,94	2,26	-0,80
Intégration Jacobienne	9	-0,26	0,12	-0,24

PT3 Neuro

Technique de traitement d'IRM	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Segmentation-Classification	9	-0,64	0,95	-0,26
Free Surfer	9	-0,83	1,51	-0,81
BBSI	9	-0,45	0,39	-0,46
KnBSI	9	-0,26	0,45	-0,34
SIENA	9	-0,78	0,76	-0,85
SIENAX	9	-0,66	2,88	-0,88
Intégration Jacobienne	9	-0,26	0,16	-0,27

PT2 Cermep

Technique de traitement d'IRM	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Segmentation-Classification	9	1,78	1,13	1,76
Free Surfer	9	-0,60	1,37	-0,74
BBSI	9	0,53	0,20	0,55
KnBSI	9	-0,62	0,33	-0,68
SIENA	9	-0,19	0,69	-0,13
SIENAX	9	-0,14	1,42	0,22
Intégration Jacobienne	9	-0,07	0,24	-0,06

PT3 Cermep

Technique de traitement d'IRM	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane
Segmentation-Classification	9	2,08	1,86	2,39
Free Surfer	9	0,08	1,15	0,50
BBSI	9	0,61	0,49	0,35
KnBSI	9	-0,65	0,43	-0,75
SIENA	9	-1,29	1,83	-0,76
SIENAX	9	-1,44	3,96	-0,23
Intégration Jacobienne	9	-0,06	0,15	-0,03

Tableaux 9 : Présentation des moyenne, écart-type et médiane des pourcentages de variation du volume cérébral entre les sept techniques pour les points temporels PT2 et PT3 pour les sites Neuro et Cermep.

## b - Variabilité inter-techniques

- Les pourcentages d'atrophie obtenus par chacune des sept techniques de post-traitement sont représentés pour chaque patient à chaque point temporel. Pour exemple, la Figure 37 présente les résultats des pourcentages d'atrophie obtenus par le logiciel de Segmentation-Classification pour les PT2 et PT3 sur le site de Neuro. La Figure 38 représente ceux obtenus par le logiciel FreeSurfer. La Figure 39 représente ceux obtenus par la technique de l'Intégration Jacobienne.

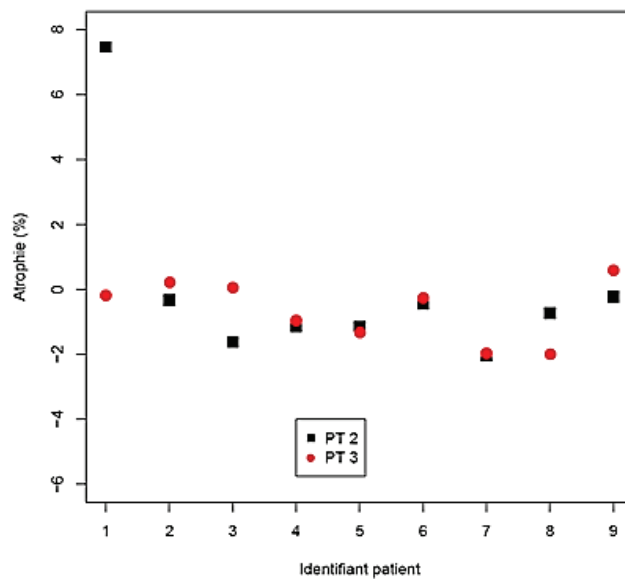


Figure 37 : Graphe représentant les pourcentages d'atrophie obtenus à partir des IRM de Neuro et de la technique de Segmentation-Classification pour les patients numérotés de 1 à 9.

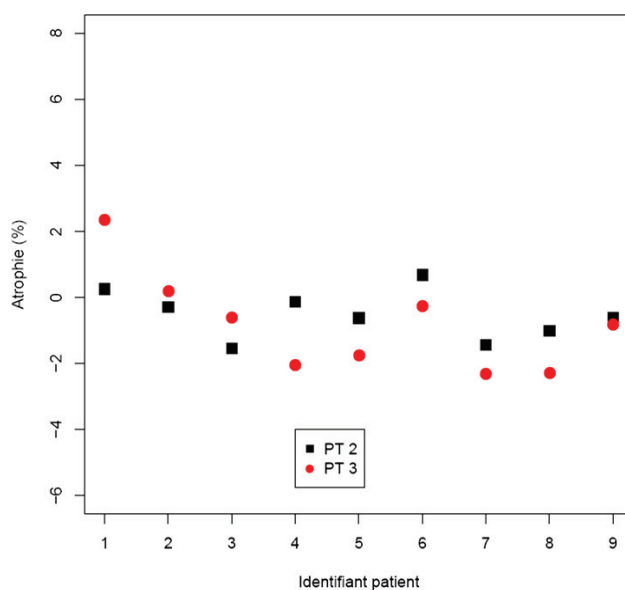


Figure 38 : Graphe représentant les pourcentages d'atrophie obtenus à partir des IRM de Neuro et de la technique FreeSurfer pour les patients numérotés de 1 à 9.

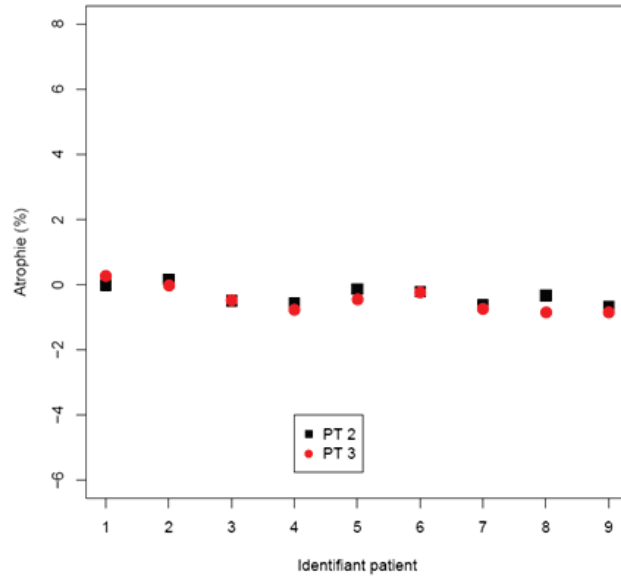


Figure 39 : Graphe représentant les pourcentages d'atrophie obtenus à partir des IRM de Neuro et de la technique BBSI pour les patients numérotés de 1 à 9. Ces pourcentages sont proches de ceux obtenus par les algorithmes KN BSI, l'Intégration Jacobienne et à un moindre degré SIENA.

Afin de visualiser les résultats obtenus par les différentes techniques pour chaque point temporel et chaque site, les graphes ci-dessous représentent les pourcentages d'atrophie obtenus par ces mêmes techniques en fonction de chacun des patients numérotés de 1 à 9 (Figure 40).

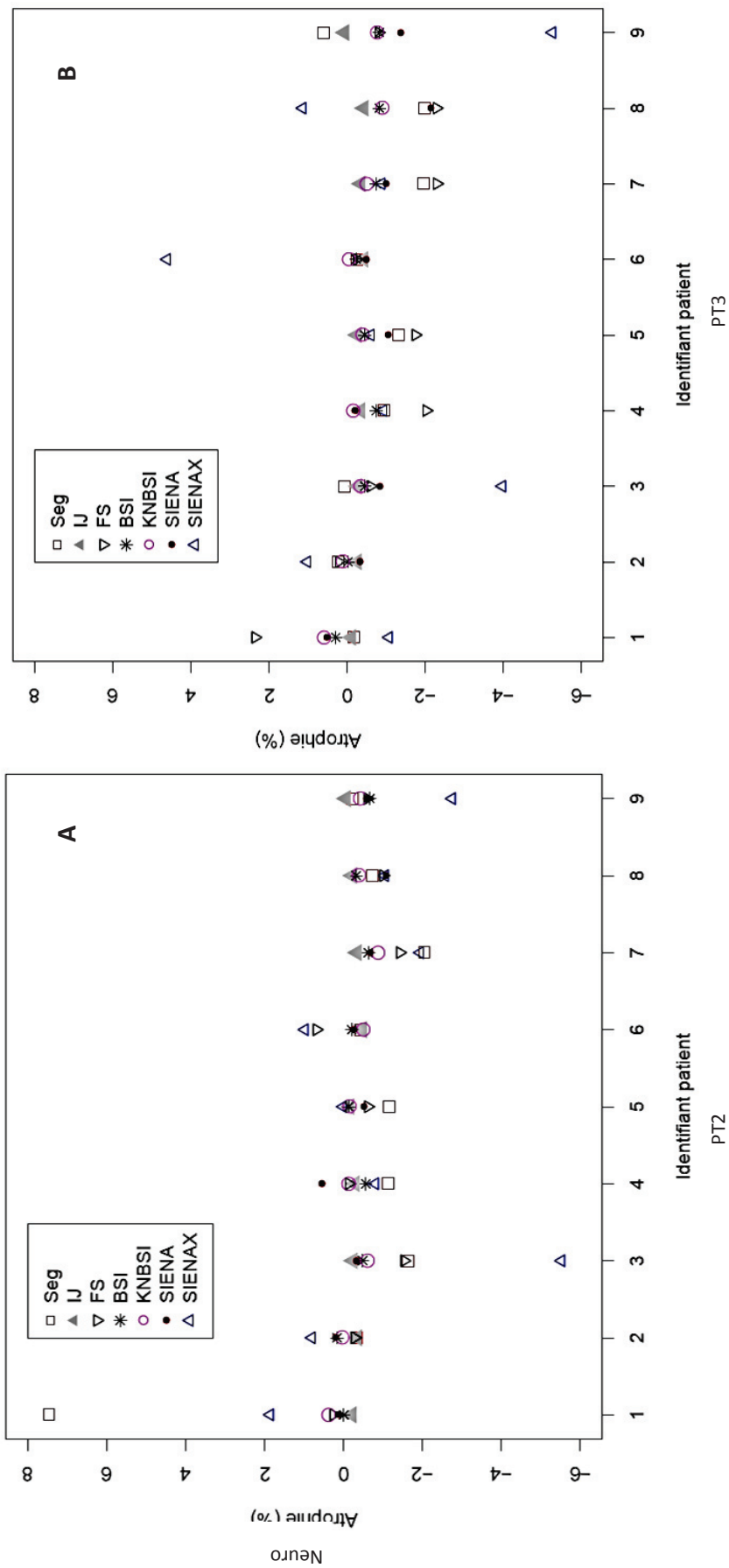


Figure 40 : Graphes représentant les pourcentages d'atrophie obtenus pour les différentes techniques aux différents points temporels PT2 et PT3, à partir des données émanant des sites Neuro et CERMEP. A noter que tous les graphes ne sont pas représentés à la même échelle. A : Pourcentages obtenus pour les différentes techniques entre les premier et deuxième points temporels, sur le site de l'Hôpital Neurologique. B : Pourcentages obtenus pour les différentes techniques entre les premier et troisième points temporels, sur le site de l'Hôpital Neurologique. C : Pourcentages obtenus pour les différentes techniques entre les premier et deuxième points temporels, sur le site du CERMEP. D : Pourcentages obtenus pour les différentes techniques entre les premier et troisième points temporels, sur le site du CERMEP.



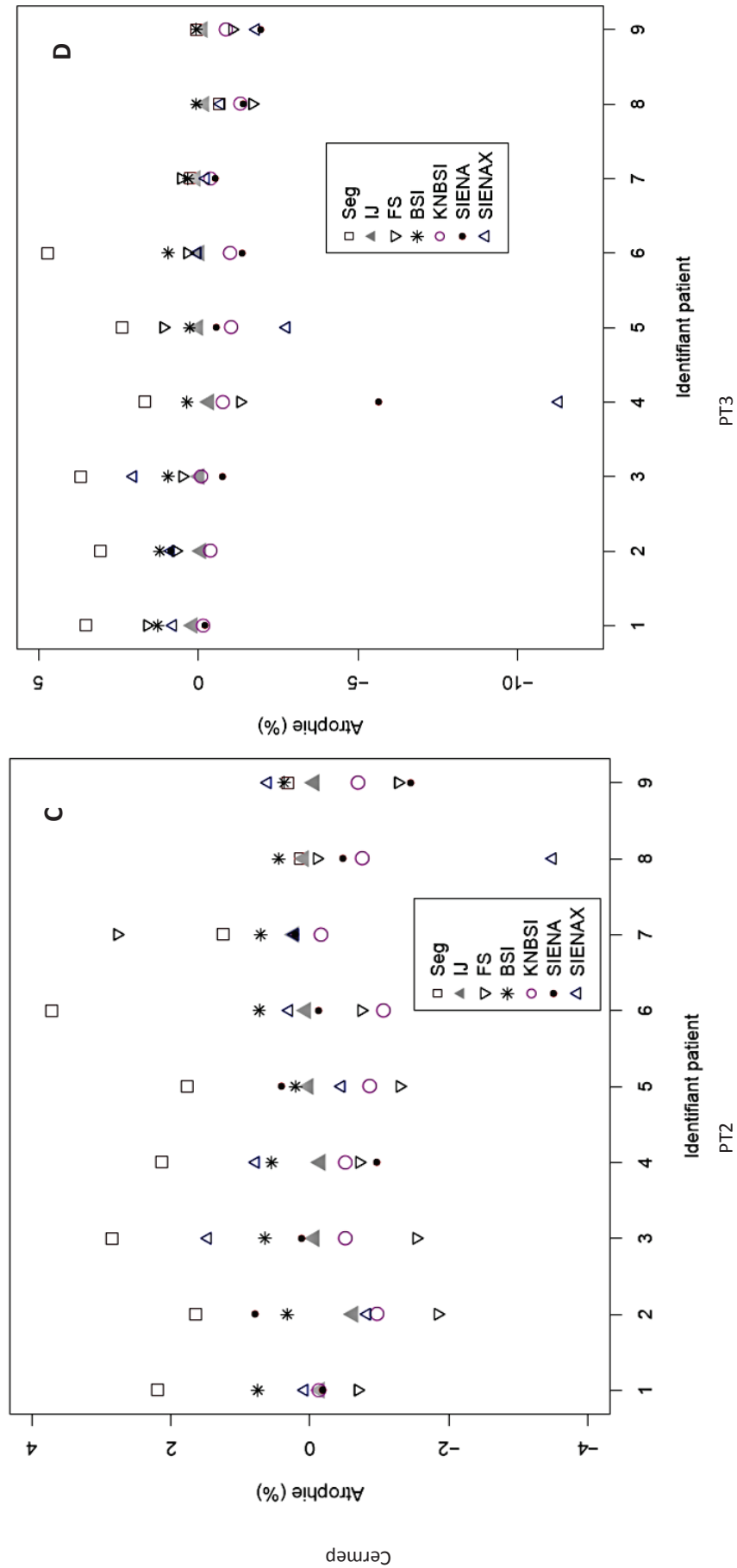


Figure 40 : Graphes représentant les pourcentages d'atrophie obtenus pour les différentes techniques aux différents points temporels PT2 et PT3, à partir des données émanant des sites Neuro et CERMEP. A noter que tous les graphes ne sont pas représentés à la même échelle. A : Pourcentages obtenus pour les différentes techniques entre les premier et deuxième points temporels, sur le site de l'Hôpital Neurologique. B : Pourcentages obtenus pour les différentes techniques entre les premier et troisième points temporels, sur le site de l'Hôpital Neurologique. C : Pourcentages obtenus pour les différentes techniques entre les premier et deuxième points temporels, sur le site de CERMEP. D : Pourcentages obtenus pour les différentes techniques entre les premier et troisième points temporels, sur le site de CERMEP.

Ces différents graphes permettent visuellement de constater que les techniques BBSI, KN BSI, l'Intégration Jacobienne et à un moindre degré SIENA sont les techniques obtenant les résultats les plus proches. Ce sont également les techniques donnant les résultats de pourcentages d'atrophie les plus faibles. A l'opposé, les deux algorithmes de segmentation et SIENAX fournissent des pourcentages de variation de volume cérébral plus importantes, que ce soit en gain ou en perte de volume cérébral. Les résultats obtenus sont discordants d'un point temporel à un autre et d'un site à un autre. Il faut remarquer que les pourcentages fournis par l'algorithme de Segmentation-Classification sont de valeurs positives pour les acquisitions issues du site Cermep et négatives pour les acquisitions issues du site Neuro, révélant une discordance.

○ Le test de Wilcoxon des rangs signés utilisé pour comparer les techniques deux à deux, ne montre pas de différence significative si ce n'est pour la technique de Segmentation-Classification. Cette dernière obtient des mesures significativement différentes de toutes les autres techniques sur le site du Cermep, confortant l'impression visuelle de discordance lors de l'observation des graphes de la Figure 40.

○ Le test du coefficient de corrélation de Spearman ne montre pas de corrélation significative entre deux techniques, quelles qu'elles soient. Les graphes suivants illustrent les résultats : les pourcentages obtenus par une première technique sont représentés en fonction de ceux obtenus par la seconde technique, par des nuages de points. La droite de régression linéaire (bleue) représente la relation établie entre les deux techniques. La droite d'équation  $y = x$  (rouge) illustre la concordance parfaite.

Les deux graphes de la Figure 41 illustrent les résultats obtenus par les deux logiciels de notre travail basés sur la segmentation pour les sites Neuro et Cermep. Ces graphes présentent les pourcentages obtenus par la Segmentation-Classification en fonction de ceux obtenus par FreeSurfer. Les corrélations ne sont pas significatives. On observe à nouveau les résultats très dispersés obtenus par la segmentation sur le site du Cermep.

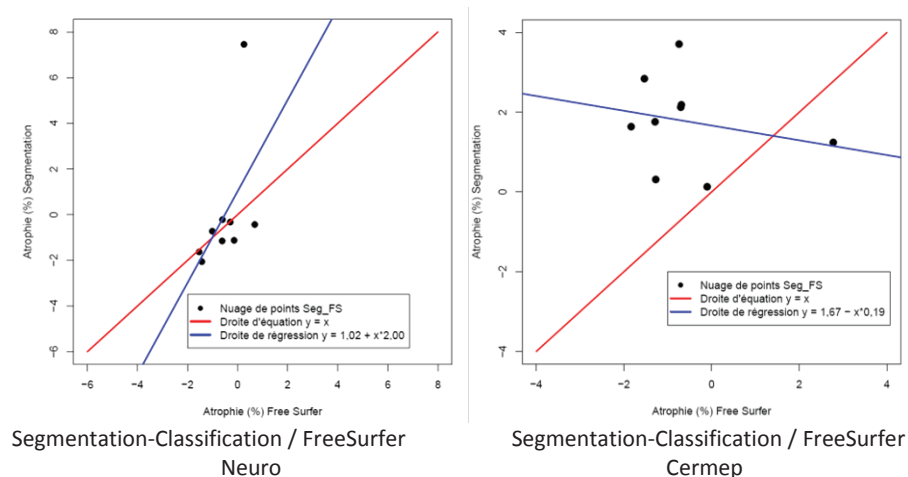


Figure 41 : Graphes présentant les pourcentages obtenus par la Segmentation/Classification en fonction de ceux obtenus par la technique FreeSurfer pour les sites Neuro et Cermep.

Les deux graphes de la Figure 42 illustrent les résultats obtenus par un logiciel basé sur la segmentation comparés à un logiciel basé sur le recalage pour les sites Neuro et Cermep. Ces graphes présentent les pourcentages obtenus par la Segmentation-Classification / FreeSurfer puis FreeSurfer en fonction de ceux obtenus par BBSI (Figure 42). Des résultats équivalents sont observés pour les comparaisons entre Segmentation-Classification/KN BSI, Segmentation-Classification/Intégration Jacobienne et Segmentation-Classification/SIENA.

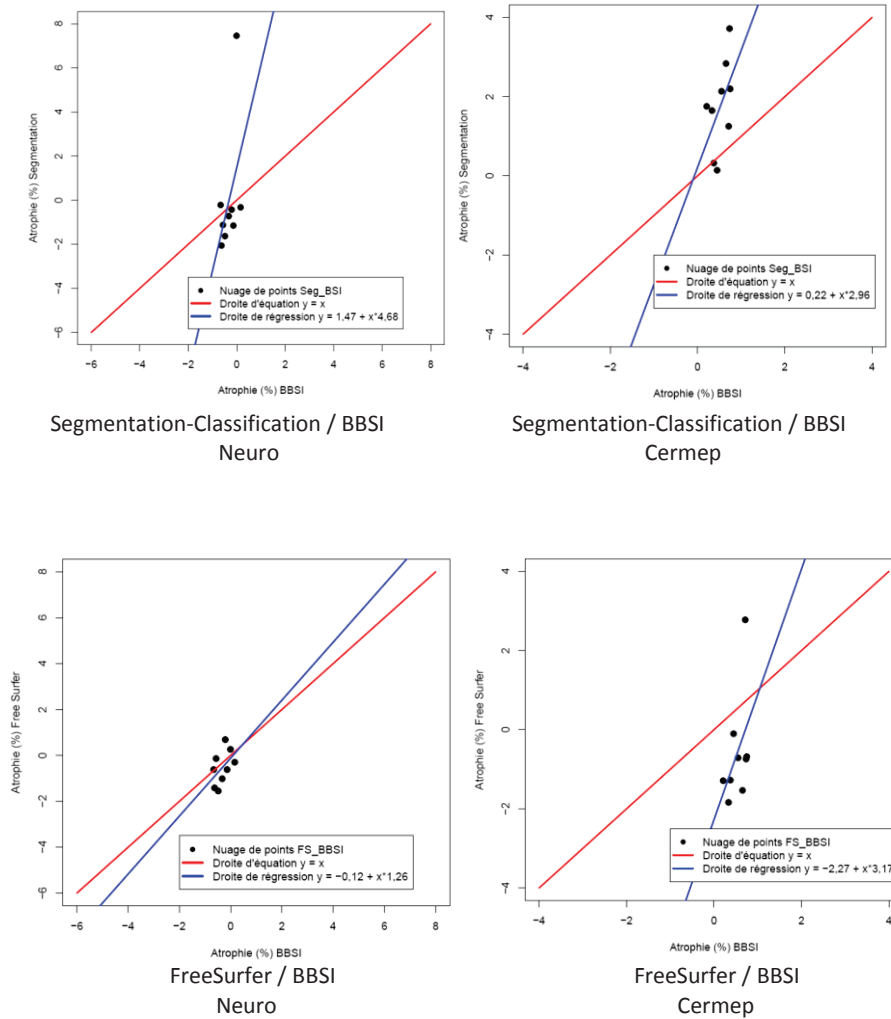


Figure 42: Graphes présentant les pourcentages d'atrophie obtenus par les techniques de Segmentation/Classification et FreeSurfer en fonction de ceux obtenus par la technique BBSI pour les sites Neuro et Cermep.

La comparaison des techniques BBSI, KN BSI, Intégration Jacobienne et SIENA ne met pas en évidence de corrélation statistiquement significative. On notera toutefois sur les graphes illustrant la recherche de corrélation, que les nuages de points correspondant à ces techniques, sont tous regroupés et proches de la droite  $x = y$ . Ces résultats obtenus sont comparables pour les sites Neuro et Cermep (Figure 43).

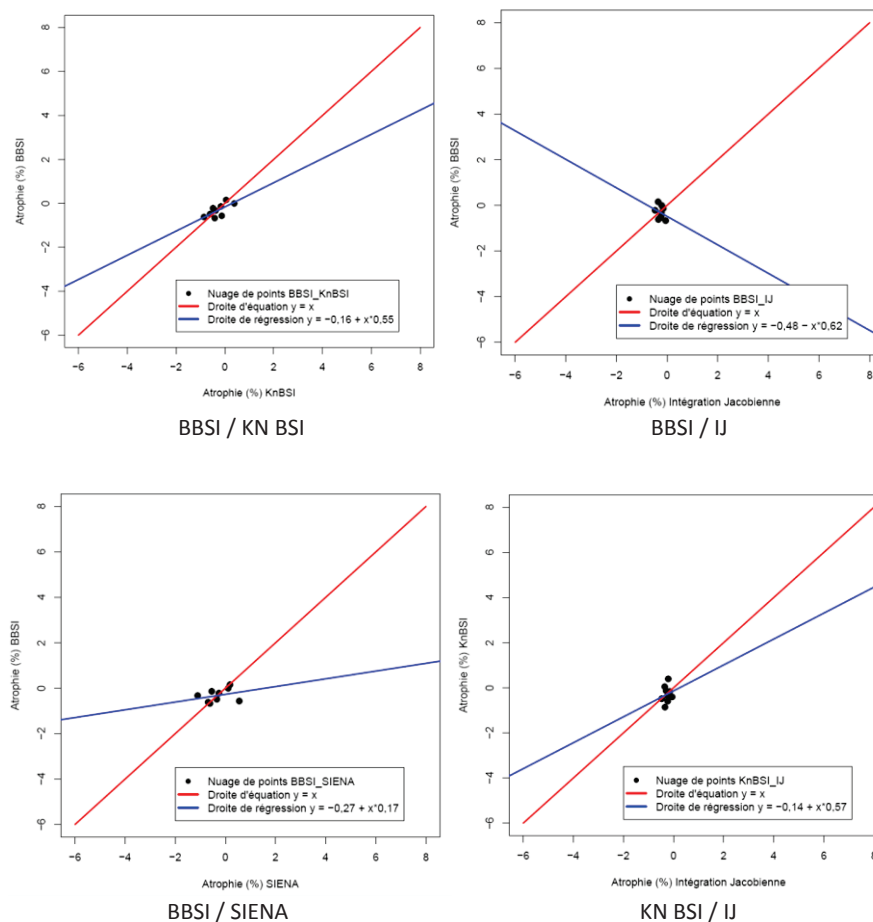


Figure 43 : Graphes présentant les pourcentages d'atrophie obtenus par les techniques BBSI, KN BSI, SIENA et IJ comparées deux à deux pour le site du Neuro.

SIENAX obtient des résultats non concordants que ce soit avec les techniques basées sur la segmentation ou sur le recalage, dont SIENA (Figure 44).

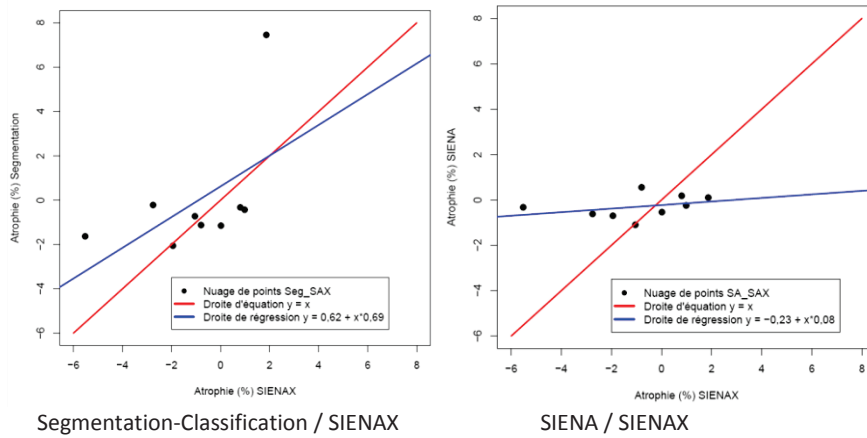


Figure 44 : Graphes présentant les pourcentages d'atrophie obtenus par la Segmentation et SIENA en fonction de ceux obtenus par SIENAX.

○ L'analyse de Bland et Altman montre des résultats équivalents avec les analyses précédentes. Elle illustre le biais important et l'intervalle de confiance large obtenu par les techniques basées sur la segmentation (Figure 45). Les résultats de cette analyse sont également présentés dans le Tableau 10.

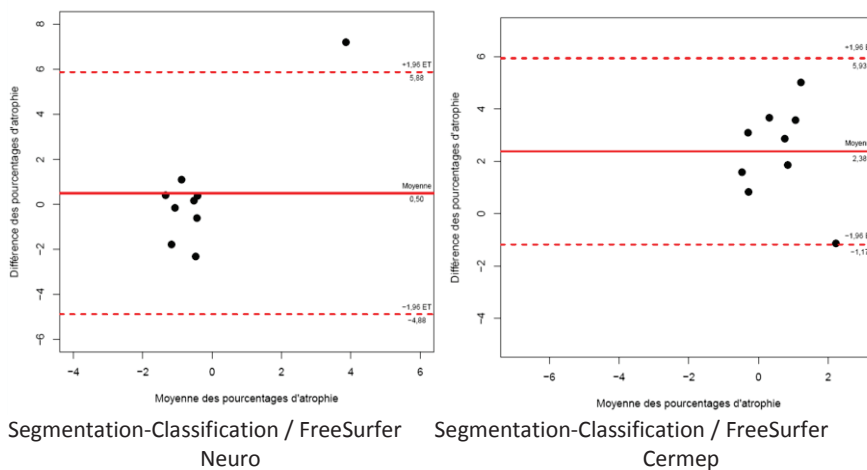


Figure 45 : Graphes représentant les résultats de l'analyse de Bland et Altman obtenus pour la comparaison de la technique de Segmentation-Classification avec FreeSurfer pour les sites de Neuro et CERMEP.

Les techniques basées sur le recalage, BBSI, KN BSI, IJ et SIENA, ont un biais très faible, quasi nul et un intervalle de confiance très réduit. Ces techniques semblent de nouveau se comporter de façon proche (Figure 46).

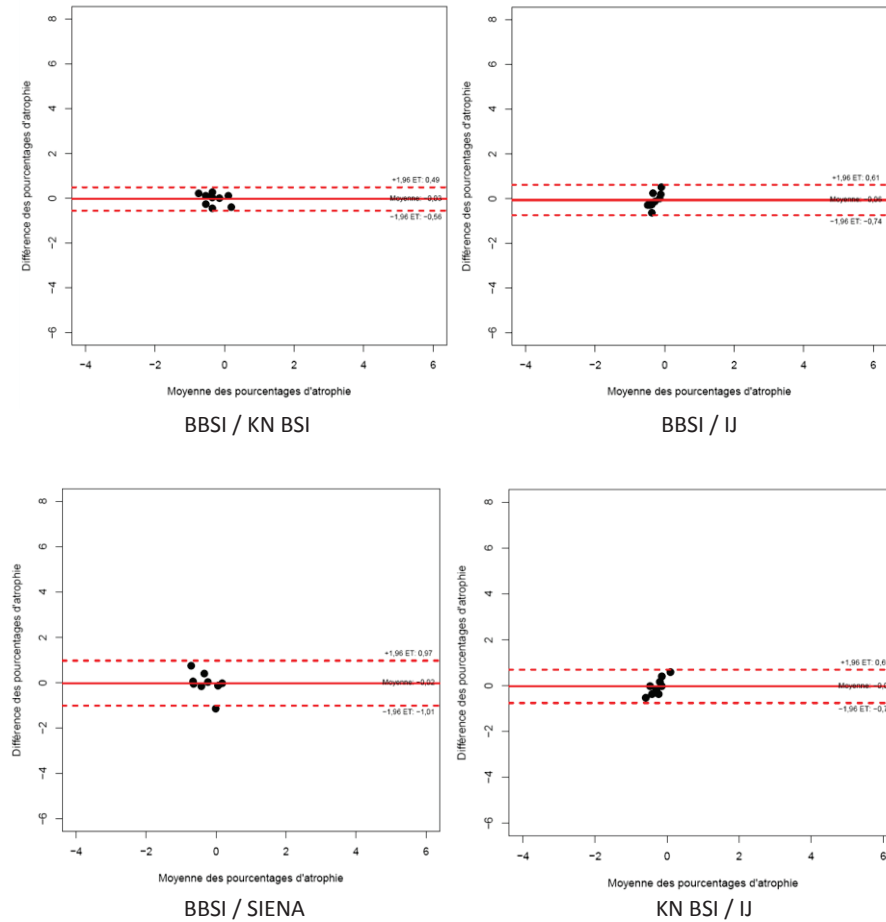


Figure 46 : Graphes représentant les résultats de l'analyse de Bland et Altman obtenus pour la comparaison des techniques BBSI, KN BSI, IJ et SIENA.

SIENAX obtient des biais importants et un intervalle de confiance large par rapport aux autres techniques. La Figure 47 représente des exemples des analyses de Bland et Altman obtenues pour SIENAX par rapport à la Segmentation-classification et à SIENA.

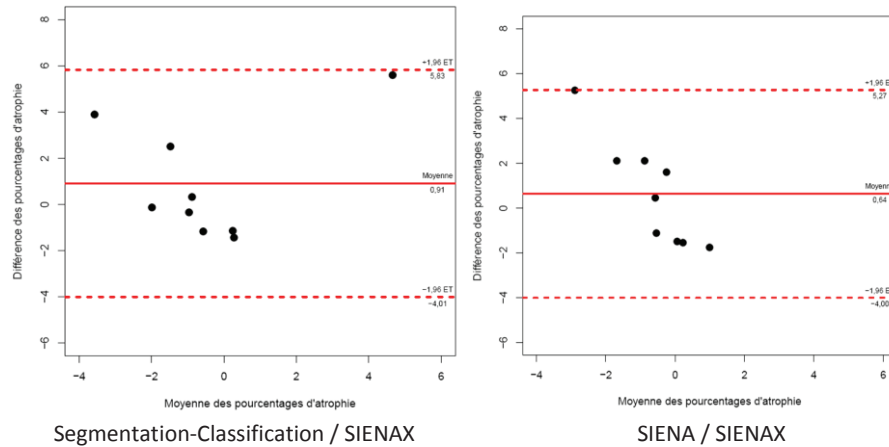


Figure 47 : Graphes représentant les résultats de l'analyse de Bland et Altman obtenus pour la comparaison de SIENAX avec les techniques de segmentation et SIENA.

- Le calcul de l'Erreur Standard de Mesure (SEM) a été effectué pour chaque site, chaque point temporel. Les techniques ont été comparées deux à deux. Les résultats sont présentés dans le Tableau 10.

Technique 1	Technique 2	Analyse de Bland et Altman			Erreur Standard de Mesure	
		Biais	Intervalle de concordance		SEM	$\delta$
			Inf.	Sup.		
Segmentation Classification	Free Surfer	2,38	-1,17	5,93	3,10	8,61
	BBSI	1,25	-1,00	3,50	1,75	4,86
	KnBSI	2,40	-0,04	4,84	2,83	7,86
	SIENA	1,96	0,21	3,71	2,27	6,28
	SIENAX	1,92	-0,47	4,31	2,38	6,58
	Intégration Jacobienne	1,85	-0,28	3,97	2,24	6,21
Free Surfer	BBSI	-1,13	-3,65	1,40	1,76	4,87
	KnBSI	0,02	-2,36	2,40	1,21	3,36
	SIENA	-0,41	-3,39	2,56	1,58	4,37
	SIENAX	-0,45	-4,83	3,93	2,29	6,34
	Intégration Jacobienne	-0,53	-2,93	1,87	1,35	3,74
BBSI	KnBSI	1,15	0,61	1,69	1,25	3,47
	SIENA	0,71	-0,72	2,14	1,05	2,91
	SIENAX	0,67	-2,14	3,49	1,60	4,45
	Intégration Jacobienne	0,60	0,11	1,09	0,68	1,89
KnBSI	SIENA	-0,44	-2,02	1,14	0,93	2,58
	SIENAX	-0,48	-3,56	2,61	1,65	4,59
	Intégration Jacobienne	-0,55	-1,23	0,12	0,68	1,88
SIENA	SIENAX	-0,04	-2,73	2,65	1,37	3,81
	Intégration Jacobienne	-0,11	-1,66	1,43	0,80	2,21
SIENAX	Intégration Jacobienne	-0,07	-2,89	2,74	1,44	3,99

Tableau 10 : Tableau représentant les résultats des analyses de Bland et Altman et les résultats de l'Erreur Standard de Mesure pour le point temporel 2 et pour le site du Cermep.

## c - Variabilité inter-sites

- Une représentation graphique des pourcentages d'atrophie pour chacune des sept techniques pour les deux sites est détaillée ci-dessous, pour la mesure P3 (Figure 48). Les résultats montrent des différences importantes dans les pourcentages obtenus entre les deux sites pour les techniques basées sur la segmentation, tels l'algorithme de Segmentation-Classification développé par BIOCLINICA et FreeSurfer. BBSI, KN BSI et l'Intégration Jacobienne obtiennent des résultats assez stables d'un site à l'autre. Il en est de même pour SIENA, à l'exception du patient numéro 4 pour lequel la différence de mesure entre les deux sites est importante. Par contre le logiciel SIENAX obtient des résultats très variables et très hétérogènes entre les deux sites.
- Le test de Wilcoxon des rangs signés utilisé pour comparer les deux sites, ne montre pas de différence significative pour les sept techniques.
- Les analyses de Bland et Altman montre des résultats équivalents aux analyses précédentes. Elles illustrent le biais important et l'intervalle de confiance large obtenus par les techniques basées sur la segmentation et par SIENAX (Figure 49). Les résultats de cette analyse sont également présentés dans les Tableau 11.
- Le calcul de l'Erreur Standard de Mesure (SEM) entre les deux sites a été effectué pour chacune des techniques. Les résultats sont présentés dans le Tableau 11 pour le point temporel 2.

Technique	Analyse de Bland et Altman			Erreur Standard de Mesure	
	Biais	Intervalle de concordance		SEM	$\delta$
		Inf.	Sup.		
Segmentation Classification	1,80	-4,03	7,63	3,54	9,80
Free Surfer	-0,07	-3,53	3,39	1,77	4,90
BBSI	0,85	0,10	1,60	0,98	2,71
KnBSI	-0,33	-1,30	0,63	0,61	1,68
SIENA	0,12	-1,53	1,76	0,85	2,35
SIENAX	0,79	-5,18	6,76	3,16	8,76
Intégration Jacobienne	0,19	-0,32	0,70	0,33	0,91

Tableau 11 : Tableau représentant les résultats des analyses de Bland et Altman et les résultats de l'Erreur Standard de Mesure pour le point temporel 2.



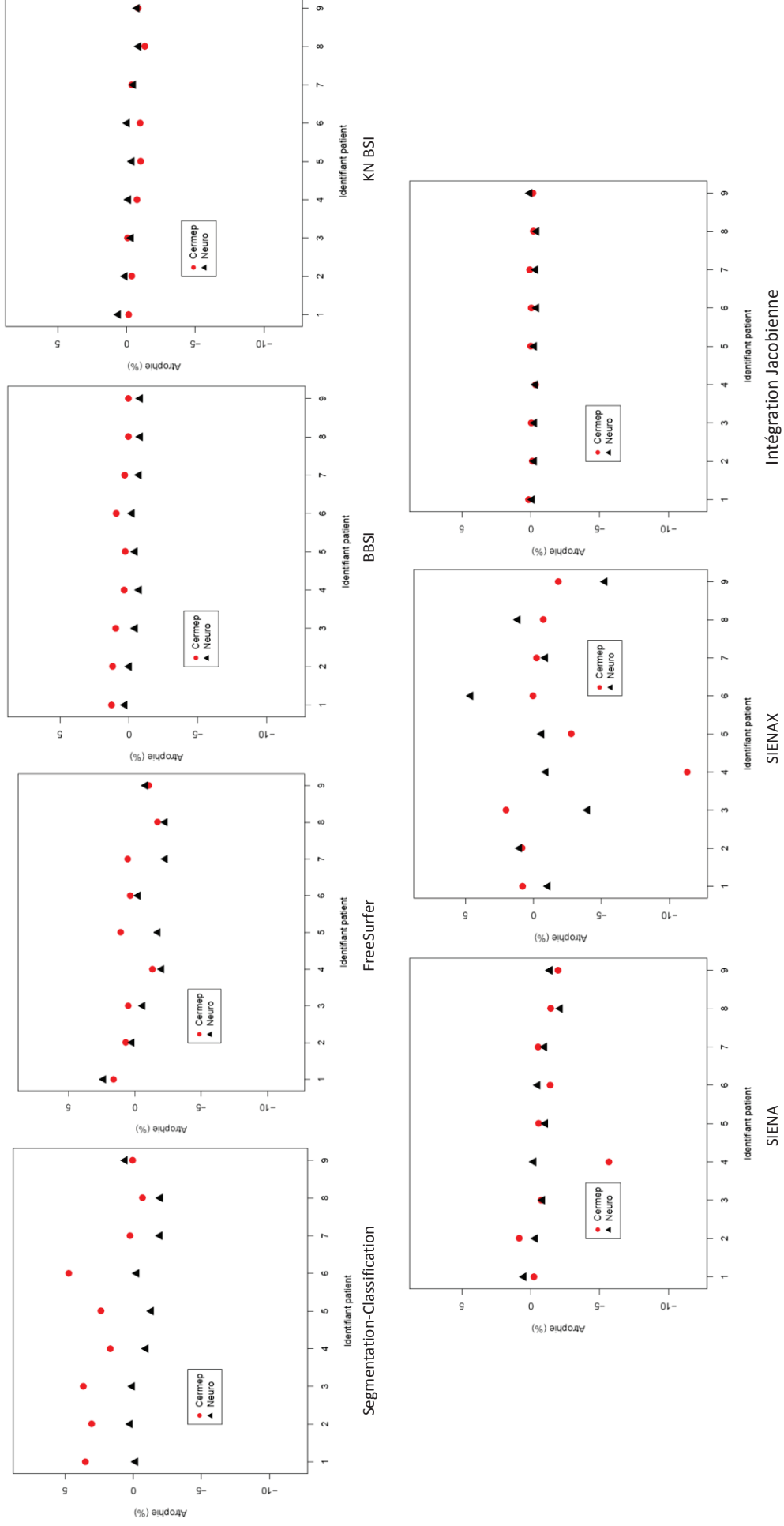


Figure 48 : Graphes présentant les pourcentages d'atrophie obtenus par chacune des sept techniques, pour chaque site Neuro et CERMEP au point temporel 3

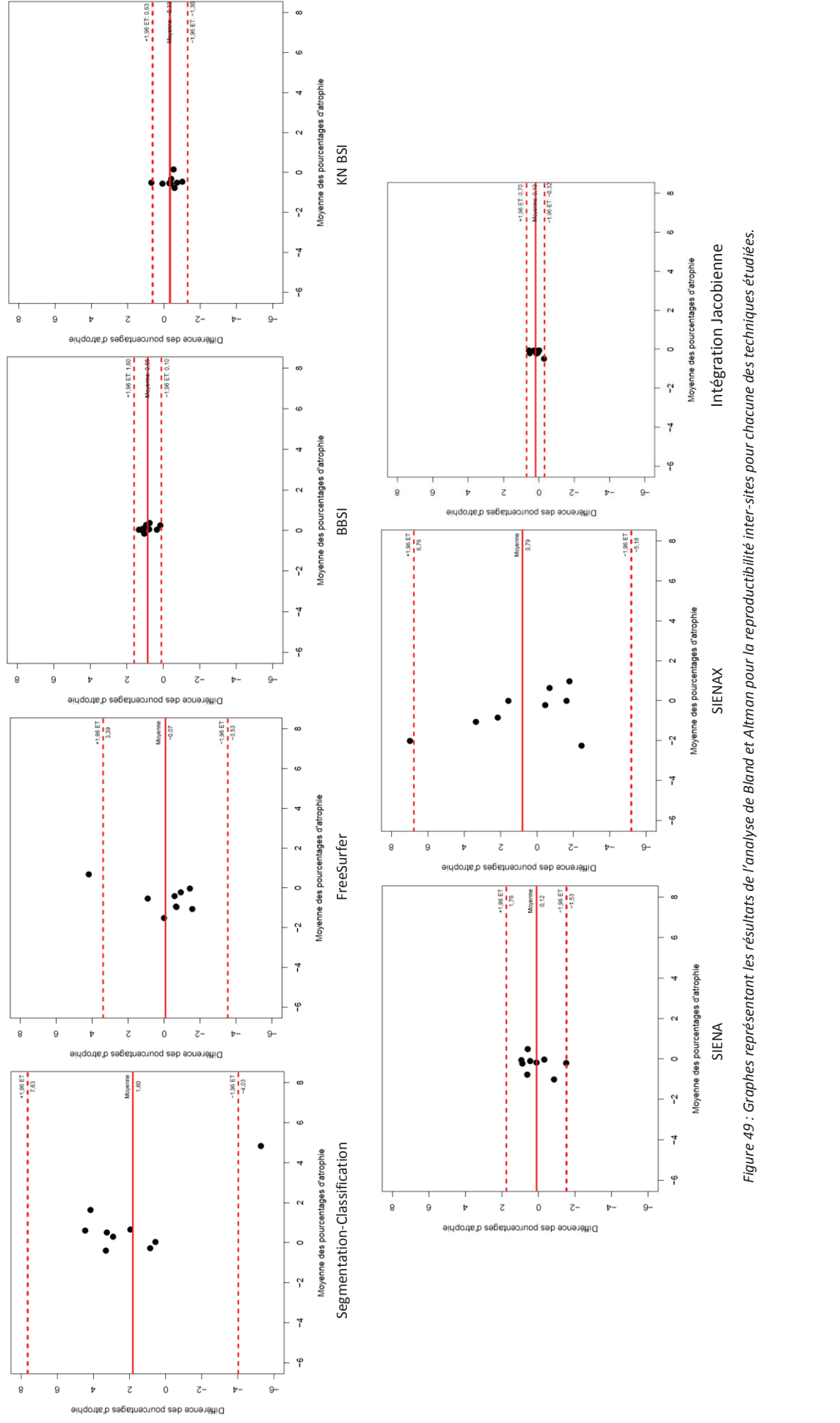


Figure 49 : Graphes représentant les résultats de l'analyse de Bland et Altman pour la reproductibilité inter-sites pour chacune des techniques étudiées.

### 3 - Suivi longitudinal

#### a - Résultats de perte du volume cérébral pour la population totale et par forme clinique

La perte de volume cérébral pour 86 patients de l'étude était en moyenne de 1,21% sur 2½ ans [-2,18 ; 4,06]. Les résultats de la perte du volume cérébral obtenus par forme clinique sont présentés dans le Tableau 12. Il est constaté des pourcentages plus importants pour les patients CIS et RR à 2 ½ ans de suivi, avec des taux de perte de volume cérébral respectivement de 1,55% [0,42 ; 2,59] et 1,51% [-2,18; 4,06]. Les patients présentant une forme progressive, SP et PP, ont des pourcentages plus faibles, avec des taux respectifs de 0,84% [-1,68 ; 2,04] et 1,21% [0,30 ; 2,53]. Aucune corrélation statistique significative n'a été mise en évidence entre les paramètres cliniques et les pourcentages de perte du volume cérébral.

Pourcentage d'atrophie sur 2 ½ ans	Population N = 86	CIS N = 19	RR N = 25	SP N = 24	PP N = 18
Moyenne	1,21	1,55	1,51	0,84	1,21
Ecart Type	(1,06)	(0,85)	(1,39)	(0,89)	(0,70)
[Min ; Max]	[-2,18 ; 4,06]	[0,42 ; 2,59]	[-2,18 ; 4,06]	[-1,68 ; 2,04]	[0,30 ; 2,53]

Tableau 12 : Pourcentages de perte du volume cérébral sur une période de 2 ½ ans. Les résultats sont présentés pour la population totale étudiée de 86 patients et par forme clinique CIS, RR, SP et PP.

#### b - Résultats à un niveau individuel

Au niveau individuel, il est possible d'identifier des évolutions cliniques et radiologiques différentes. Au cours du suivi, certains patients ont présenté une apparente cohérence entre leur évolution clinique et radiologique. Des patients ont présenté une progression du handicap associée à une perte de leur volume cérébral constatée en IRM. D'autres patients ont présenté une stabilité clinique concordante avec l'absence de perte de volume cérébral identifiable. A l'opposé, des patients ont présenté des évolutions cliniques et radiologiques « dissociées ». Une apparente stabilité clinique a été constatée alors que le suivi IRM mettait en évidence une perte du volume cérébrale. D'autres patients ont présenté une évolution de leur handicap en parallèle avec un suivi IRM rassurant.

Plusieurs exemples de patients qui illustrent ces différents comportements cliniques et radiologiques sont à suivre.

- **Exemple 1 : stabilité clinique concordante avec une stabilité radiologique :**

Patiente présentant une forme RR de SEP, traitée par interféron puis immunosuppresseur. La patiente a présenté un certain nombre de poussées puis une stabilisation clinique. Absence de progression du handicap résiduel. Ce dernier est faible, fluctuant avec un EDSS actuel à 0 (Figure 50).

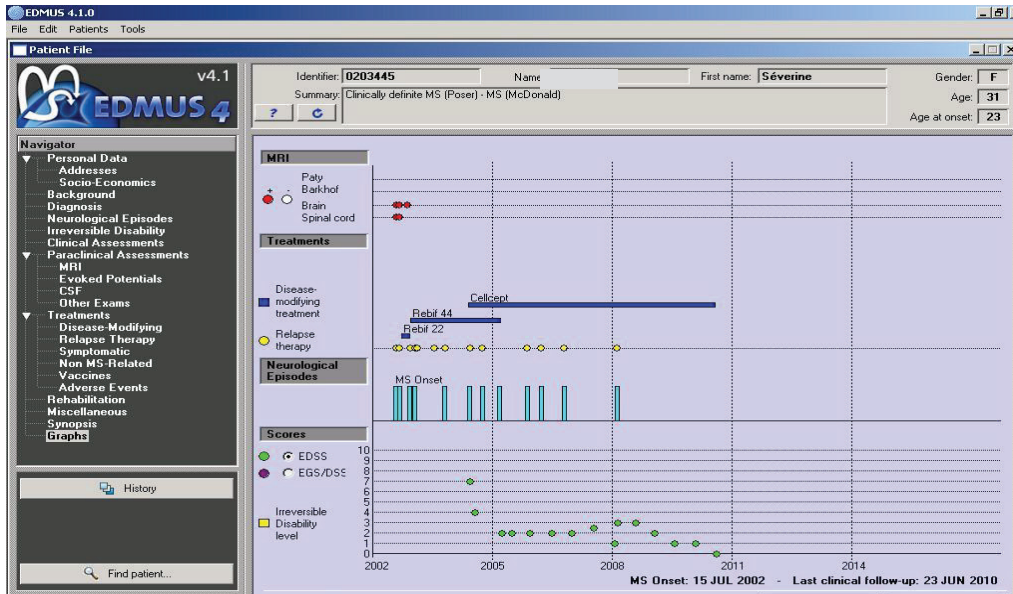


Figure 50 : Graphe illustrant le synopsis EDMUS de la patiente 1, avec les nombreuses poussées initiales illustrées par les bâtonnets bleus ciel et un handicap actuel faible comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est de 0,60 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 51. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, aucune modification n'est constatée concordant avec la mesure effectuée.

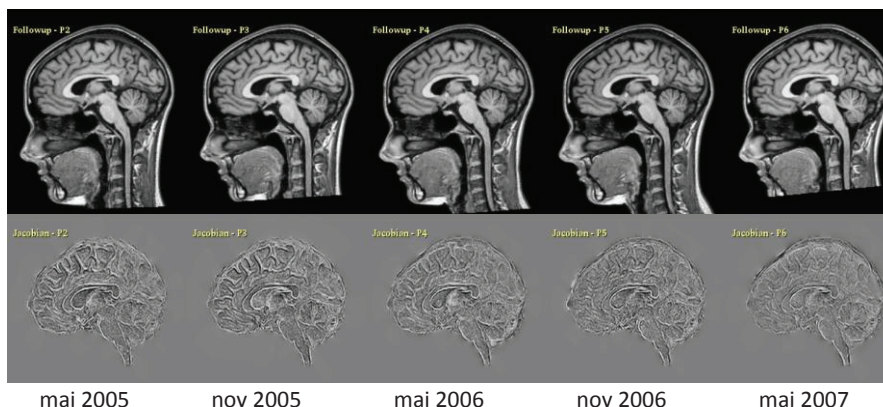


Figure 51 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 1. La capture d'écran montre l'absence de modification notable du parenchyme cérébral au cours du suivi comme en témoigne l'absence de région apparaissant en blanc ou en noir.

- **Exemple 2 : stabilité clinique concordante avec une stabilité radiologique :**

Patiente présentant une forme RR de SEP, traitée par interféron puis immunosuppresseur. La patiente ne présente que très peu d'activité clinique, que ce soit en termes de poussées et en termes de progression du handicap résiduel. Ce dernier est stable avec un EDSS à 1 (Figure 52).

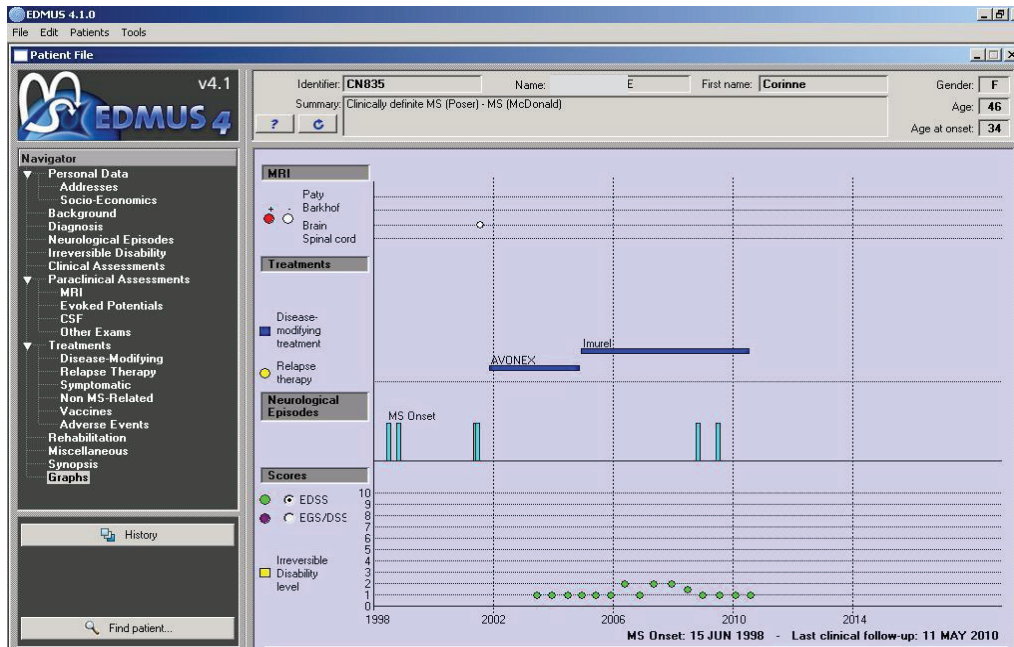


Figure 52 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 2, avec la faible fréquence des poussées, ces dernières illustrée par les bâtonnets bleus ciel et la stabilité du handicap comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est 0 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 53. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, aucune modification n'est constatée concordant avec la mesure effectuée.

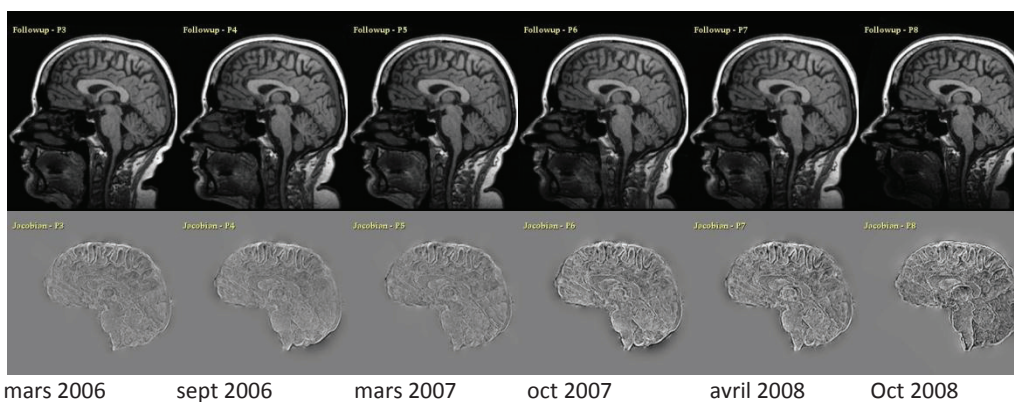


Figure 53 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 2. La capture d'écran montre l'absence de modification notable du parenchyme cérébral au cours du suivi comme en témoigne l'absence de région apparaissant en blanc ou en noir.

- **Exemple 3 : Evolution clinique et radiologique :**

Patiente présentant une forme RR de SEP, traitée par différentes thérapeutiques de première ligne puis par Tysabri à partir de mi-2007. Avant la mise sous Tysabri la patiente présentait une activité clinique, correspondant à des poussées et à une accumulation du handicap. A partir de la mise sous Tysabri en 2008, interruption des poussées cliniques et retours du handicap à des scores plus faibles (Figure 54).

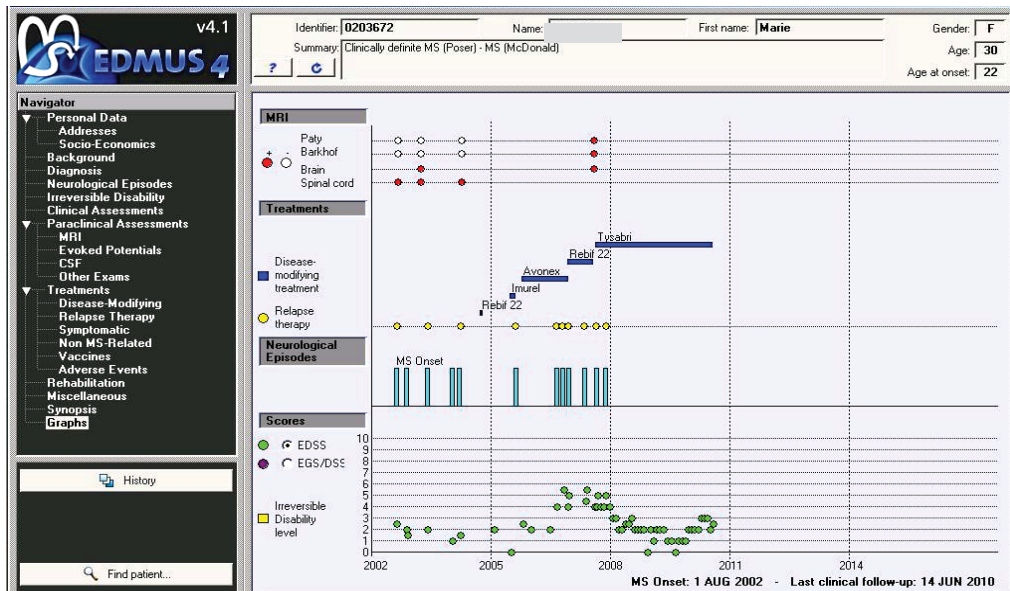


Figure 54 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 3, avec des poussées fréquentes illustrées par les bâtonnets bleus ciel, jusqu'à mi-2007 date d'introduction du traitement par Tysabri. Il en est de même pour les modifications du handicap comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est de 1,44 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la

Figure 55. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, il est noté la survenue de lésions inflammatoires en avril 2007 et l'absence de nouvelle lésion à partir de 2008. Il est constaté une expansion du LCS au pourtour du cortex, alors que les ventricules semblent plutôt stables.

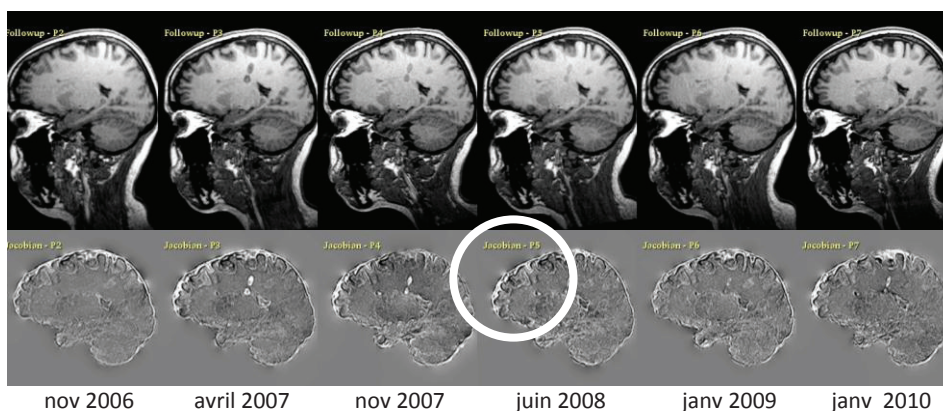


Figure 55 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 3. La capture d'écran montre la survenue de nouvelles lésions en 2007 pendant la période de poussées cliniques. Par la suite stabilité des lésions à l'IRM mais il est constaté une expansion du LCS au pourtour du cortex alors que les ventricules semblent plutôt stables.

- **Exemple 4 : Evolution clinique et radiologique :**

Patient présentant une forme SP de SEP, traitée successivement par interféron et immunosuppresseurs. Le patient présente une progression du handicap avec un niveau actuel à EDSS 6 et quelques poussées surajoutées (Figure 56).

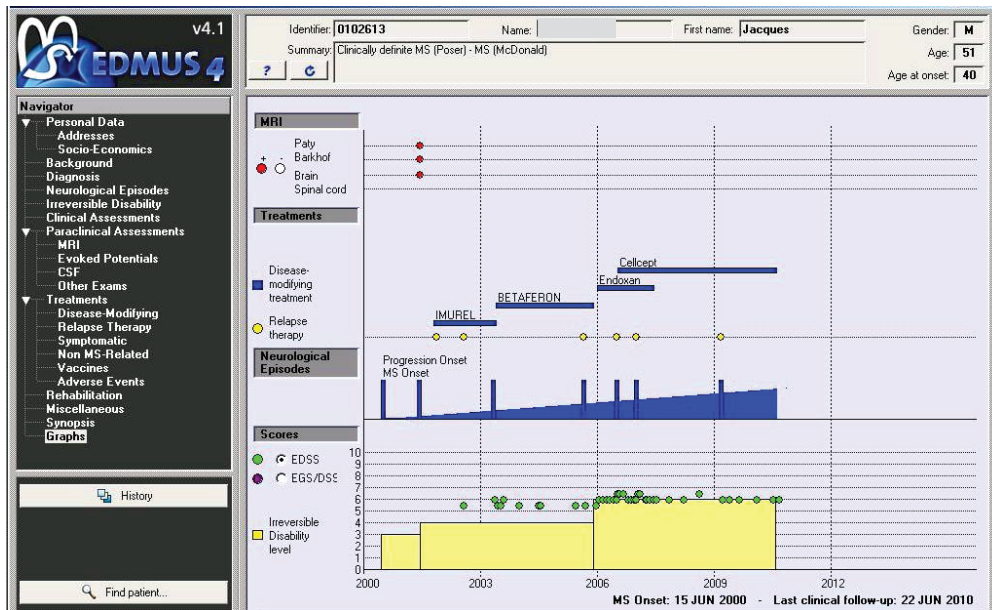


Figure 56 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS du patient 4, avec une progression du handicap comme l'illustrent les points verts et quelques poussées surajoutées illustrées par des bâtonnets bleus ciel.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez ce patient est de 1,30 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 57. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de ce patient, et de façon concomitante avec l'activité clinique, il est constaté une activité inflammatoire avec la survenue de nouvelles lésions et une perte du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules, apparaissant de plus en plus blancs. On constate également une augmentation de la taille de certaines des lésions péri-ventriculaires préexistantes.

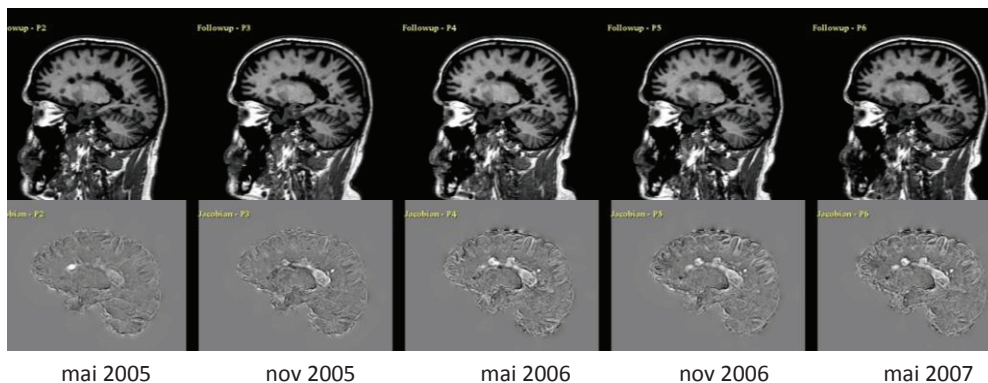


Figure 57 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 4. La capture d'écran montre une activité inflammatoire avec la survenue de nouvelles lésions et une perte du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules, apparaissant de plus en plus blancs. On constate également une augmentation de la taille de certaines des lésions préexistantes. Ces modifications sont contemporaines de l'activité clinique avec progression du handicap de EDSS 5 à EDSS 6 pendant la période d'observation.

- **Exemple 5 : Evolution clinique et radiologique :**

Patiente présentant une forme SP de SEP, traitée successivement par interféron et immunosuppresseurs. La patiente présente une progression majeure de son handicap avec un EDSS à 4 en 2005 et à 9 en 2010. Cette progression comprend quelques poussées surajoutées (Figure 58).

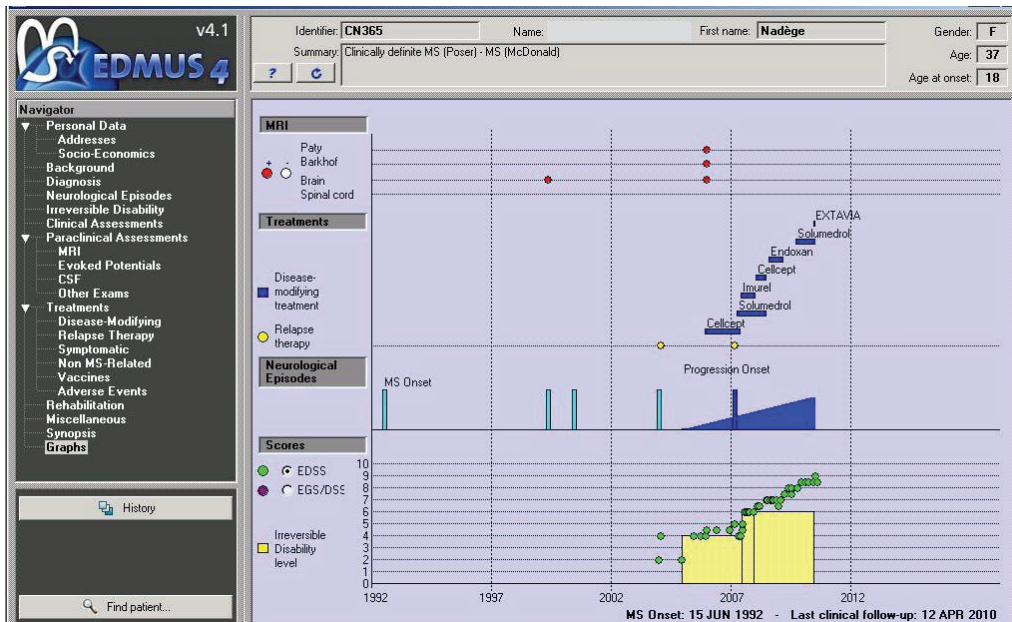


Figure 58 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 5, avec une progression majeure du handicap comme l'illustrent les points verts et quelques poussées surajoutées illustrées par les bâtonnets.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est de 0,94 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 59. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, et de façon contemporaine avec l'activité clinique, il est constaté une perte du volume cérébral. Les ventricules apparaissent déjà élargis. L'atrophie semble principalement intéresser le cortex. Ce dernier apparait de plus en plus noir alors que le LCS adjacent devient de plus en plus blanc.

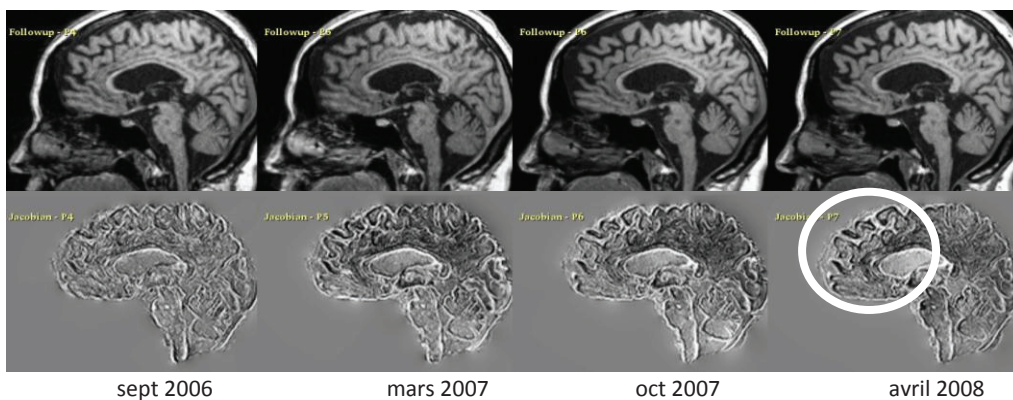


Figure 59 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 5. La capture d'écran montre de façon contemporaine avec l'activité clinique, une perte du volume cérébral. Les ventricules apparaissent déjà élargis. L'atrophie semble principalement intéresser le cortex. Ce dernier apparait de plus en plus noir alors que le LCS adjacent devient de plus en plus blanc.



- **Exemple 6 : Evolution clinique et radiologique :**

Patiente présentant une forme PP de SEP, traitée par interféron puis immunosuppresseurs. La patiente présente quelques poussées mais surtout une progression du handicap avec un EDSS à 3 en 2006 et à 6 en 2010 (Figure 60). Le handicap de cette patiente correspond à des troubles cognitifs majeurs au premier plan et à un syndrome cérébelleux statique et cinétique progressif.

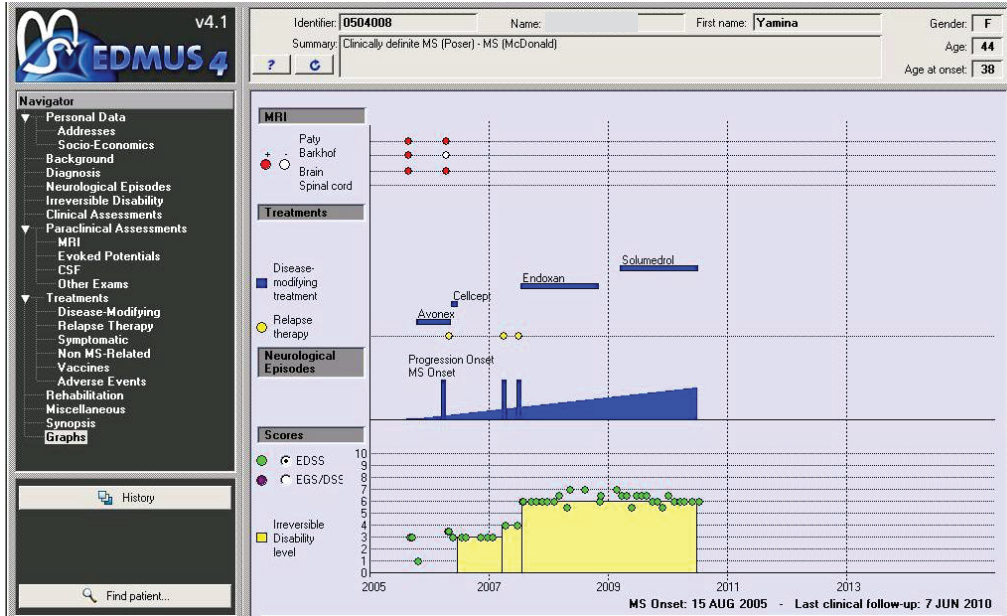


Figure 60 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 6, avec une progression notable du handicap comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est de 1,25 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 61. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente il est constaté une perte majeure du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules, apparaissant de plus en plus blancs et le parenchyme cérébral apparaissant de plus en plus noir, plus particulièrement au niveau du tronc cérébral.

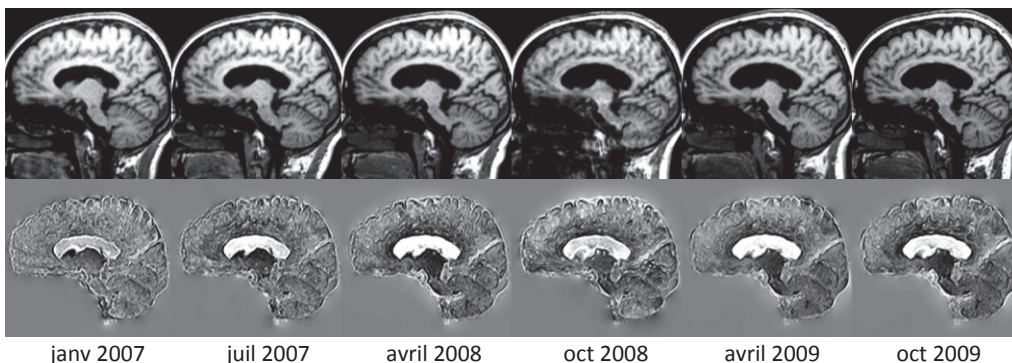


Figure 61 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 6. La capture d'écran montre une perte majeure du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules, apparaissant de plus en plus blanc et le parenchyme cérébral apparaissant de plus en plus noir, plus particulièrement au niveau du tronc cérébral.

• **Exemple 7 : Stabilité clinique et une perte de volume cérébral en IRM :**

Patiente présentant une forme RR de SEP, traitée par interféron puis immunosuppresseur puis Tysabri. La patiente a présenté peu de poussées cliniques. Elle présente une stabilité du handicap résiduel à un EDSS 4 (Figure 62).

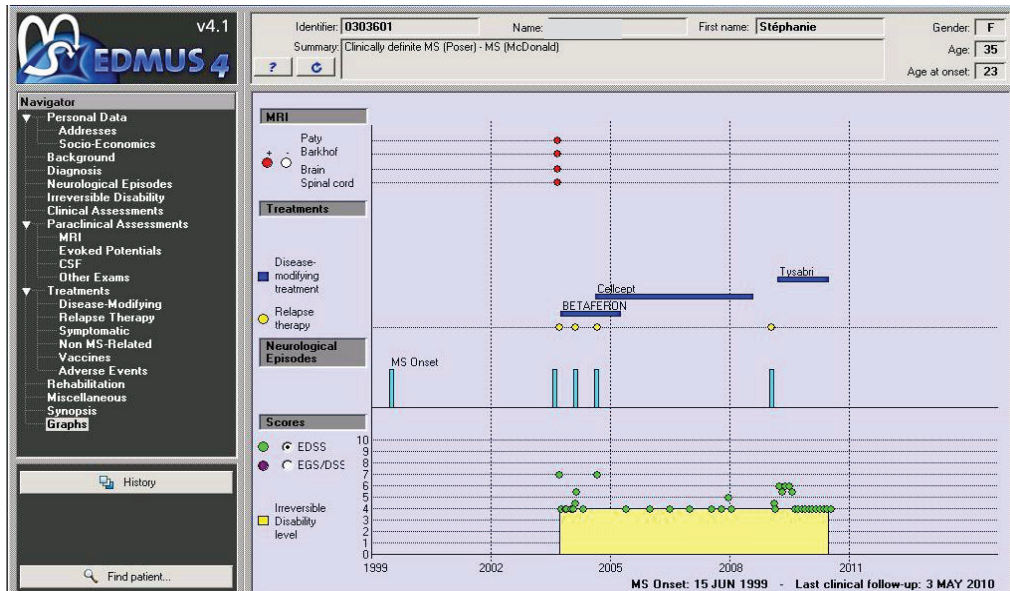


Figure 62 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 7, avec quelques poussées illustrées par les bâtonnets bleus ciel. Le niveau de handicap est stable comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est de 0,92 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 63. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, il est noté une perte du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules, apparaissant de plus en plus blancs.

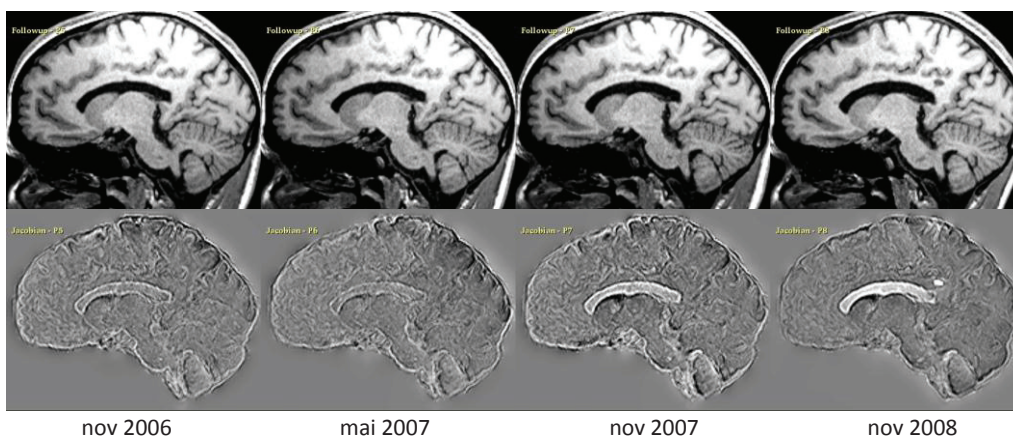


Figure 63 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 7. La capture d'écran montre une perte du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules, apparaissant de plus en plus blancs. Survenue d'une lésion sur l'IRM de novembre 2008 apparaissant en blanc.

- **Exemple 8 : stabilité clinique et perte de volume cérébral en IRM :**

Patiente présentant une forme RR de SEP, traitée par immunosuppresseurs per os. La patiente a présenté des poussées cliniques régulières avec une surcharge fonctionnelle entravant l'appréciation de l'évolution clinique. Elle présente une stabilité du handicap résiduel à un EDSS 4 (Figure 64).

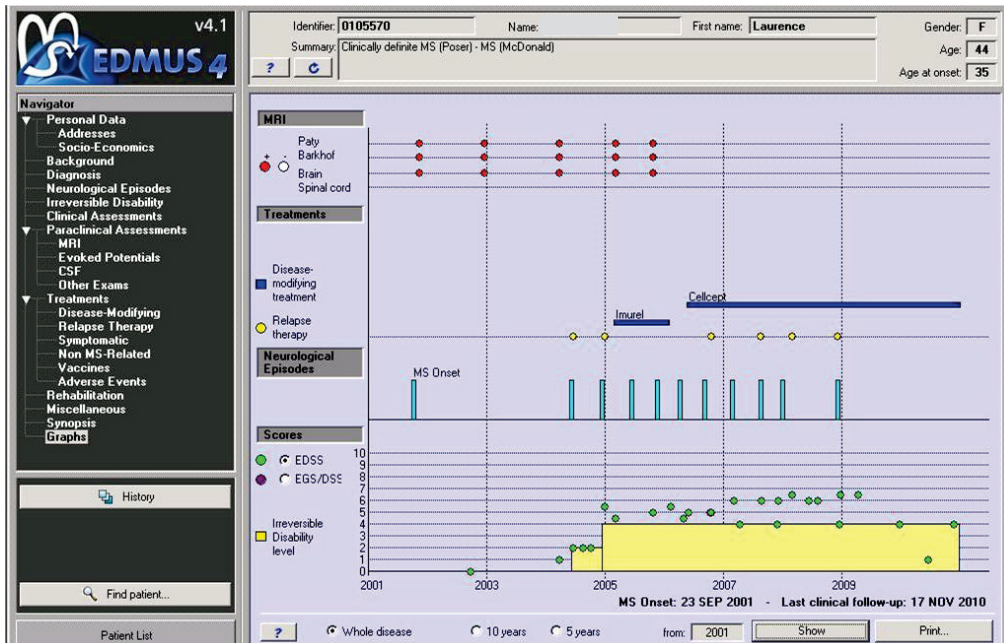


Figure 64 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 8, avec des poussées régulières illustrées par les bâtonnets bleus ciel. Le niveau de handicap est stable comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est de 2,74 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 65. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, il est noté une perte du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules et des sillons corticaux, apparaissant de plus en plus blancs.

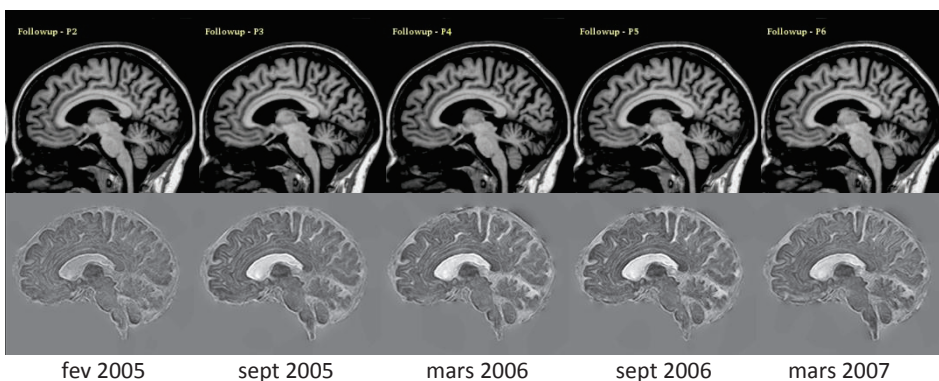


Figure 65 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 8. La capture d'écran montre une perte du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules et des sillons corticaux, apparaissant de plus en plus blancs.

- **Exemple 9 : Stabilité clinique et perte de volume cérébral en IRM :**

Patiente présentant une forme RR de SEP, traitée par immunosuppresseurs per os. La patiente a présenté des poussées cliniques régulières avec une surcharge fonctionnelle entravant l'appréciation de l'évolution clinique. Elle présente une stabilité du handicap résiduel à un EDSS 4 (Figure 66).

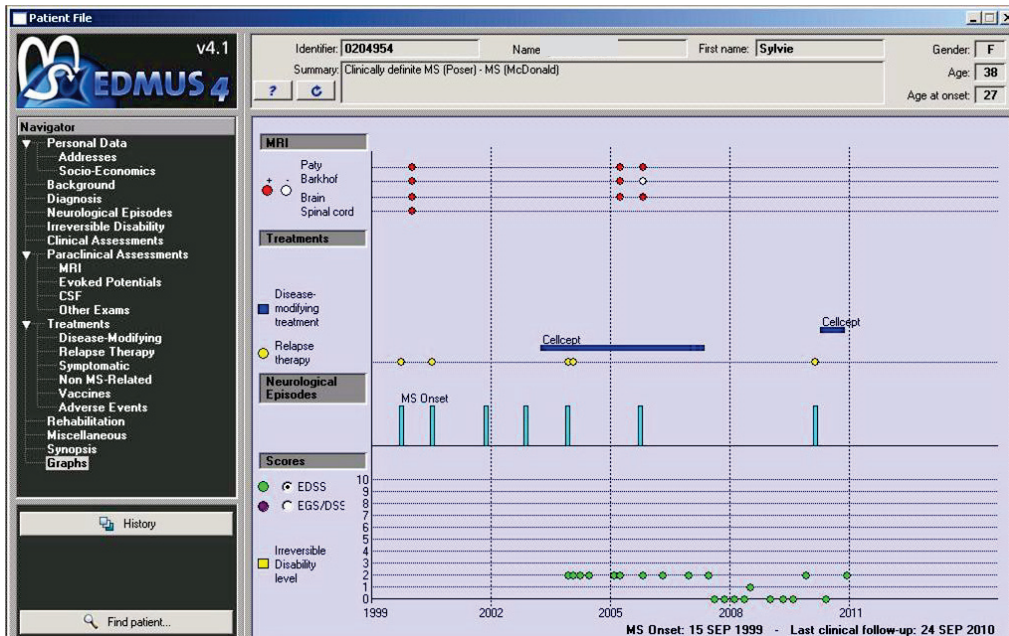


Figure 66 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 9, avec des poussées régulières illustrées par les bâtonnets bleus ciel. Le niveau de handicap est stable proche de 0 comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est de 1,87 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 67. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, il est noté une perte du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules, apparaissant de plus en plus blancs. En parallèle on notera la survenue de plusieurs lésions focales.

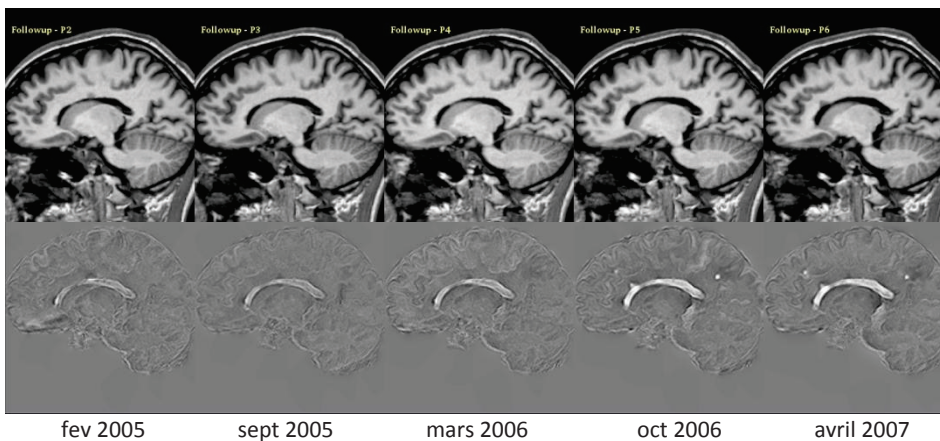


Figure 67 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 9. La capture d'écran montre une perte du volume cérébral comme en témoigne l'élargissement des ventricules, apparaissant de plus en plus blancs. Survenue de trois lésions apparaissant en blanc, au sein du parenchyme cérébral.

- **Exemple 10 : Stabilité clinique avec un handicap résiduel (EDSS 5) chez un patient SP associé à une stabilité radiologique :**

Patient présentant une forme SP de SEP avec poussées surajoutées, traitée par immunosuppresseurs. Le patient présente actuellement une apparente stabilité clinique avec un handicap résiduel fixe à un EDSS 5 depuis 2005 (Figure 68).

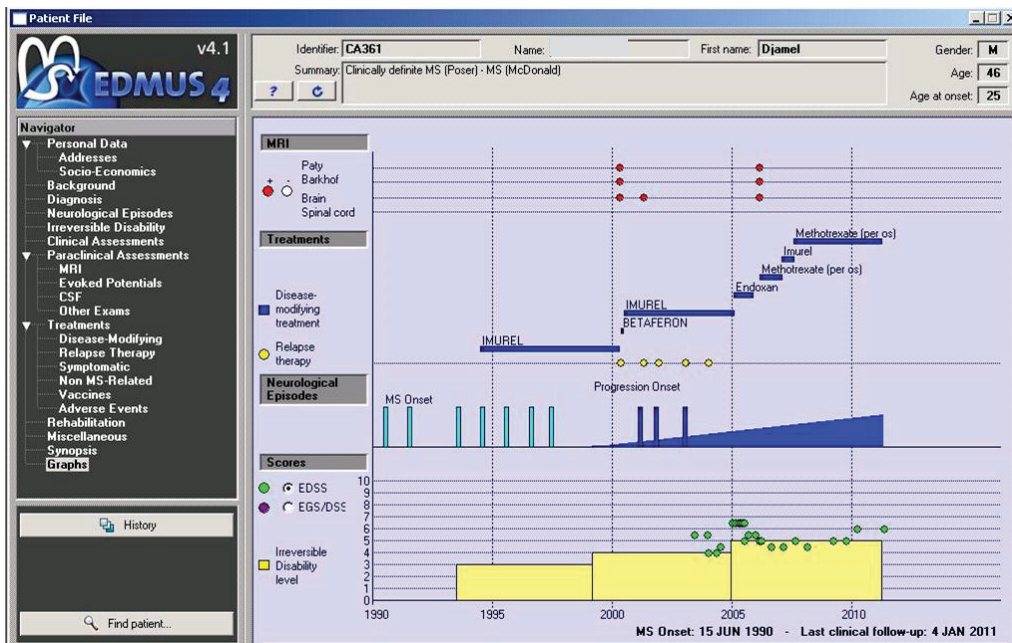


Figure 68 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS du patient 10. Ce dernier présente une apparente stabilité clinique avec un handicap résiduel fixe à 5 comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez ce patient est de 1 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 69. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de ce patient, aucune modification n'est constatée.

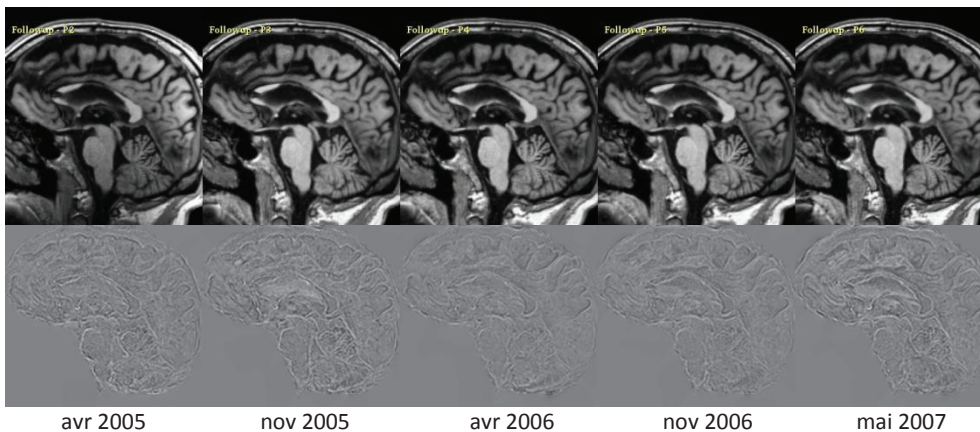


Figure 69 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 10. La capture d'écran montre l'absence de modification notable du parenchyme cérébral au cours du suivi comme en témoigne l'absence de région apparaissant en blanc ou en noir.

- **Exemple 11 : stabilité clinique avec un handicap résiduel (EDSS 7) chez un patient SP associé à une stabilité radiologique :**

Patient présentant une forme SP de SEP avec poussées surajoutées, traitée par immunosuppresseurs. Le patient présente actuellement une relative stabilité clinique avec un handicap résiduel à un EDSS 7 pendant la période de suivi IRM (Figure 70).

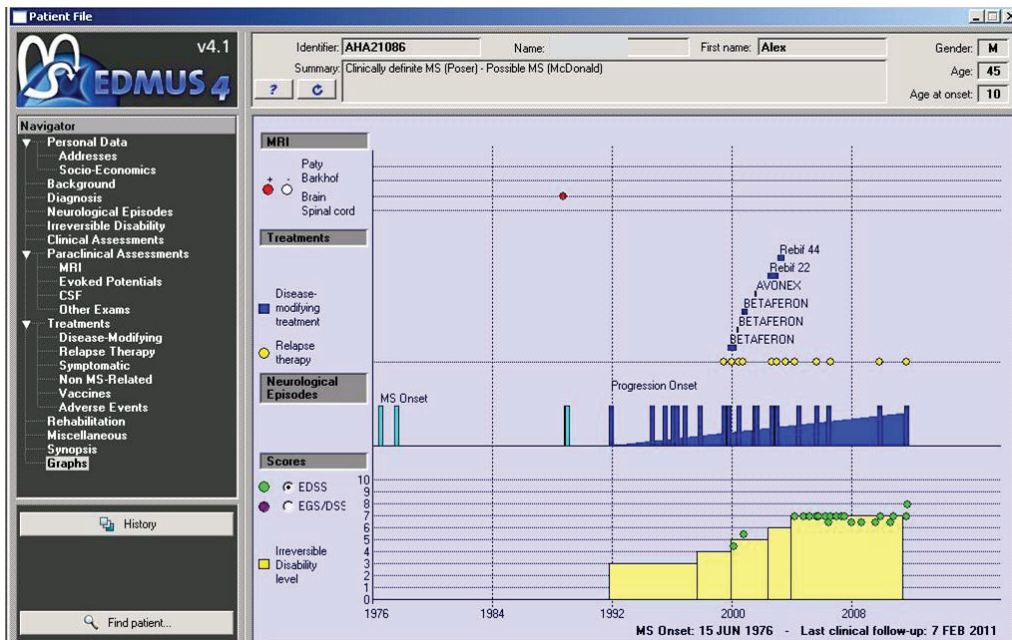


Figure 70 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS du patient 11. Ce dernier présente une relative stabilité clinique avec un handicap résiduel fixe à 7 comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez ce patient est de 0,90 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 71. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de ce patient, aucune modification n'est constatée.

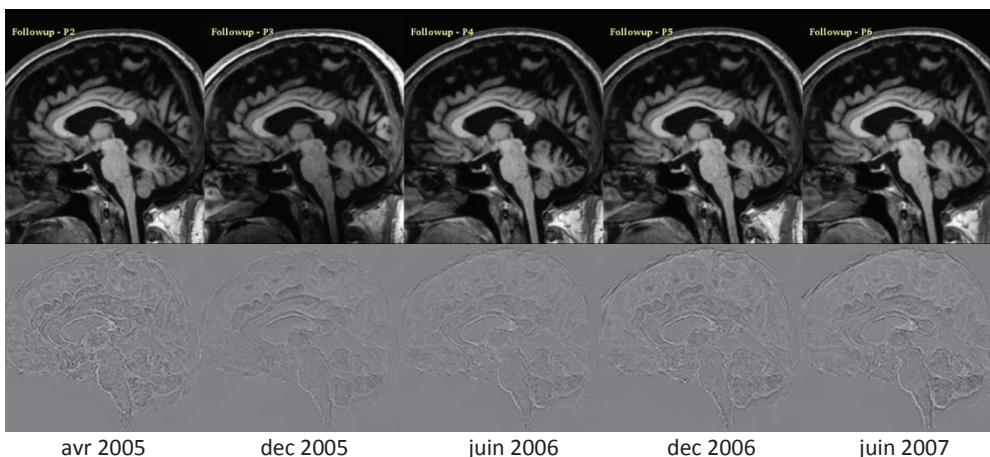


Figure 71 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour le patient 11. La capture d'écran montre l'absence de modification notable du parenchyme cérébral au cours du suivi comme en témoigne l'absence de région apparaissant en blanc ou en noir.

- **Exemple 12 : Stabilité clinique avec un handicap résiduel (EDSS 6) chez un patient SP associée à une stabilité radiologique :**

Patiente présentant une forme SP de SEP, traitée par différents immunosuppresseurs. La patiente présente actuellement une apparente stabilité clinique avec un handicap résiduel à un EDSS 6 (Figure 72).

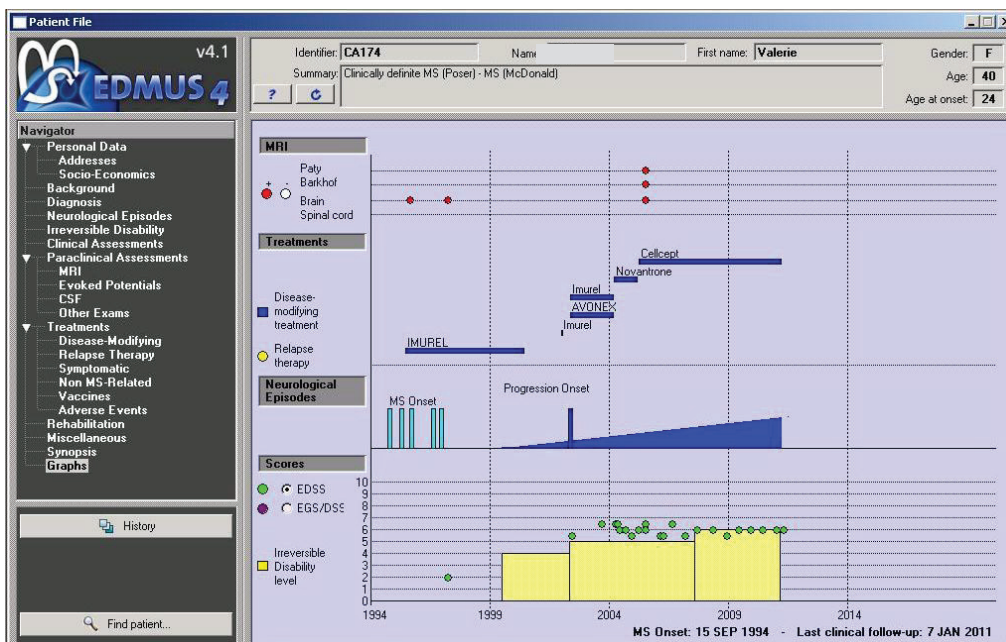


Figure 72 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 12. Cette dernière présente une relative stabilité clinique avec un handicap résiduel fixe à 6 comme l'illustrent les points verts.

Le pourcentage de perte de volume cérébral chez cette patiente est de 0,20 % à 2,5 ans de suivi IRM. Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 73. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, aucune modification n'est constatée concordant avec la mesure effectuée.

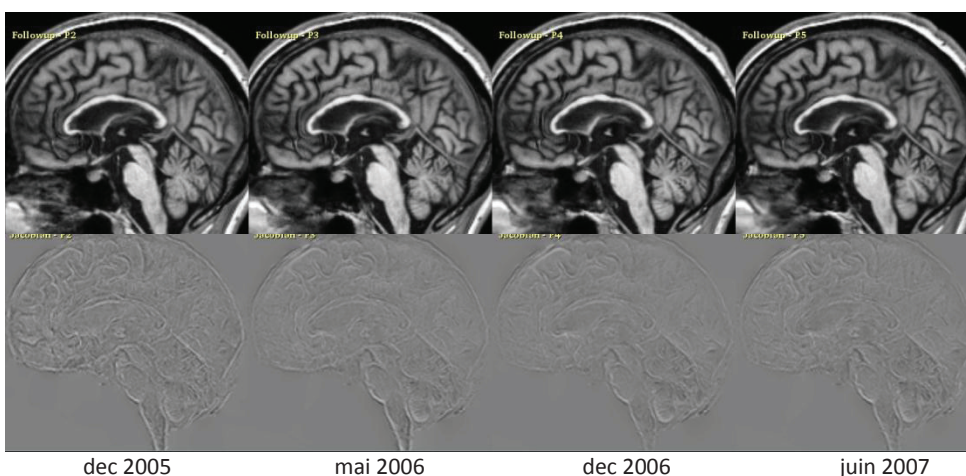


Figure 73 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 12. La capture d'écran montre l'absence de modification notable du parenchyme cérébral au cours du suivi comme en témoigne l'absence de région apparaissant en blanc ou en noir.

- **Exemple 13 : Cas particulier d'un comportement radiologique inattendu :**

Patiente présentant une forme PP de SEP certaine, traitée par immunomodulateurs puis immunosuppresseurs. La patiente présente une progression lente de son handicap avec un EDSS actuel à 5 (Figure 74).

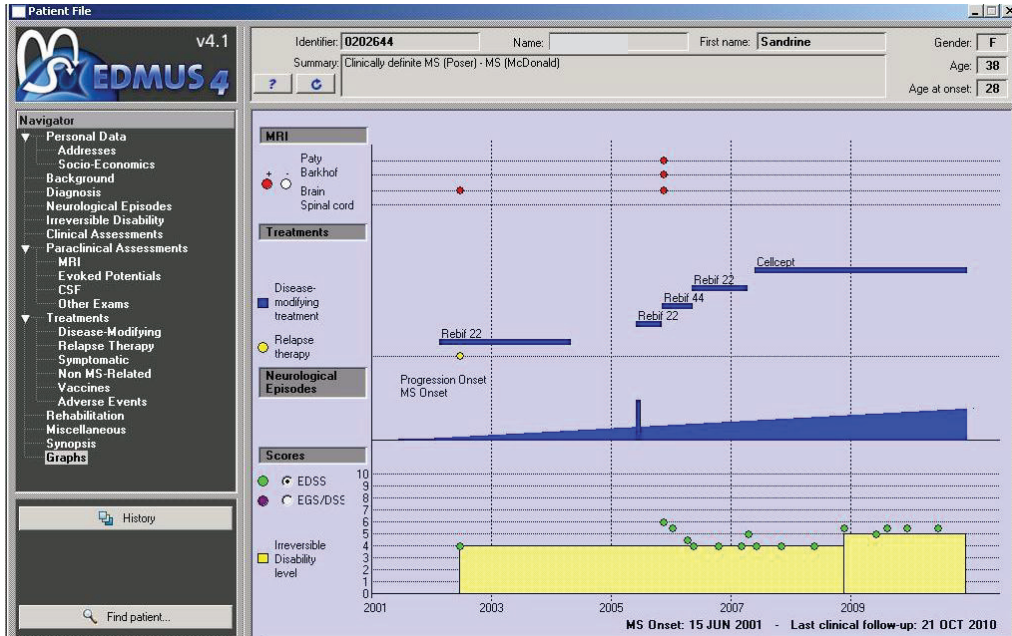


Figure 74 : Graphe correspondant au synopsis EDMUS de la patiente 13. Cette dernière présente progression lente de son handicap avec un EDSS actuel à 5 comme l'illustrent les points verts.

Les résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne sont illustrés dans la Figure 75. Cette capture d'écran montre la carte des déterminants Jacobiens obtenue pour chaque point temporel par déformation de chaque IRM de suivi par rapport à l'IRM initiale. Les pixels sièges d'une expansion de volume apparaissent en blanc. Les pixels sièges d'une réduction de volume, reflet de la perte tissulaire, apparaissent en noir. Dans le cas de cette patiente, l'évolution radiologique est inhabituelle avec une nette diminution de la taille des ventricules qui apparaissent progressivement en noir. Les modifications constatées au niveau des sillons corticaux sus-jacents sont en rapport avec la « ptose » de la partie sus-ventriculaire.

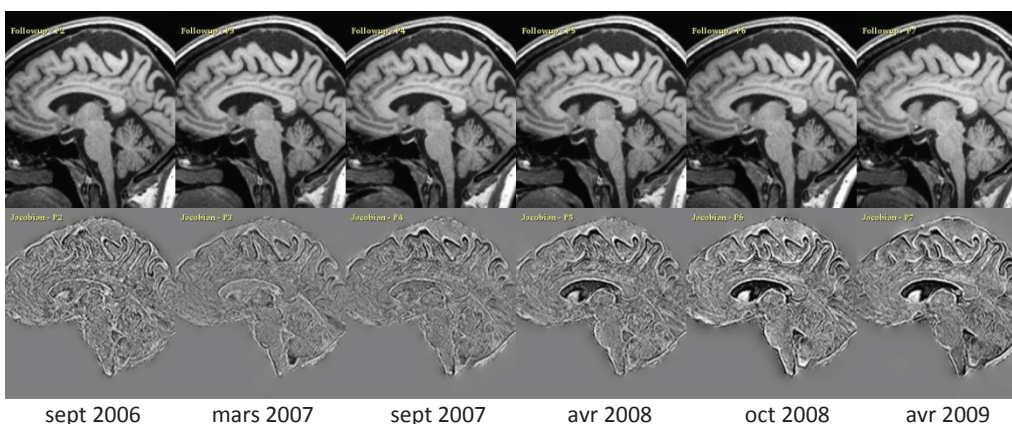


Figure 75 : Visualisation des résultats obtenus par l'Intégration Jacobienne pour la patiente 13. La capture d'écran montre l'évolution radiologique inhabituelle avec une nette diminution de la taille des ventricules qui apparaissent progressivement en noir. Les modifications constatées au niveau des sillons corticaux sus-jacents sont en rapport avec la « ptose » de la partie sus-ventriculaire.





## **C - Discussion**

---



Un premier axe de ce travail de thèse a été consacré à l'évaluation de la perte du volume cérébral chez les patients porteurs de SEP. Il avait pour objectif de comparer les résultats de perte de volume cérébral obtenus par différents algorithmes de quantification, basés soit sur la segmentation, soit sur le recalage à partir de données émanant de deux sites d'acquisition différents. Un deuxième axe a été consacré à l'application clinique de l'une de ces techniques, l'Intégration Jacobienne, effectuée chez 90 patients porteurs de SEP lors d'un suivi longitudinal sur deux et demi.

## 1 - Etude de reproductibilité

---

L'étude de reproductibilité a comparé les résultats de perte de volume cérébral obtenus pour 9 patients, à partir d'acquisitions semestrielles effectuées à trois points temporels différents, sur deux IRM différentes et post-traitées par sept algorithmes distincts. Les sept algorithmes étaient un algorithme de Segmentation-Classification développé par BIOCLINICA, FreeSurfer, BBSI, KN BSI, SIENA, SIENAX et l'Intégration Jacobienne.

L'étude de la variabilité entre les différentes techniques au sein d'un même site, **variabilité inter-techniques**, a montré que les techniques basées sur la segmentation fournissaient des valeurs de pourcentages de changement du volume cérébral plus importantes et plus hétérogènes que les techniques basées sur le recalage. Par exemple, l'algorithme de **Segmentation-Classification de BIOCLINICA** obtenait des pourcentages de changement pouvant aller jusqu'à 4 % sur le site du Cermep. Les analyses de Bland et Altman ont montré un biais de 2,38% entre la technique de Segmentation-Classification et FreeSurfer avec une étendue d'intervalle de concordance de 7,1%. De même, le biais moyen était de 1,87% lors de la comparaison de la technique de Segmentation-Classification par rapport aux techniques basées sur le recalage, telles BBSI, KN BSI, SIENA et l'Intégration Jacobienne, avec une étendue moyenne de l'intervalle de concordance de 4,41%. D'une façon plus générale, les algorithmes de segmentation utilisés en mode semi-automatiques (avec correction manuelle), tels notre algorithme de Segmentation-Classification, fournissent des données de volume cérébral pour chaque mesure à partir de masques validés par un observateur. Ils sont théoriquement considérés comme techniques de référence. Ces algorithmes sont de moins en moins utilisés car chronophages et moins reproductibles du fait de l'étape de correction manuelle. L'utilisation des algorithmes de segmentation en mode automatique, dont l'algorithme **FreeSurfer**, est privilégiée afin de diminuer le temps consacré au post-traitement et de favoriser la reproductibilité (266). Sa reproductibilité reste encore mal connue. Dans notre étude, l'analyse de Bland et Altman a montré un biais moyen de 0,52% lors de la comparaison de FreeSurfer avec les autres techniques basées sur le recalage (BBSI, KN BSI, SIENA et l'Intégration Jacobienne) avec une étendue moyenne de l'intervalle de

concordance de 5,14%. Actuellement, l'utilisation des algorithmes basés sur la segmentation est peut-être à déconseiller lors de suivis longitudinaux, du fait de leur variabilité importante comme en témoignent les biais importants et les larges intervalles de concordance obtenus lors de l'analyse de Bland et Altman. A l'avenir, l'amélioration de ces algorithmes permettra peut-être de les utiliser dans cette indication.

A l'inverse, les algorithmes basés sur le recalage tels **BBSI**, **KN BSI** et **l'Intégration Jacobienne** présentaient une meilleure reproductibilité. L'analyse de Bland et Altman a montré que ces techniques comparées entre elles avaient un biais moyen de 0,76% avec une étendue moyenne de l'intervalle de concordance de 1,61%. On notera que ces trois techniques fournissaient les valeurs de pourcentages les plus faibles, avec des valeurs maximales proches de 1% pour BBSI et KN BSI et 0,5% pour l'Intégration Jacobienne. Pour **SIENA**, l'analyse de Bland et Altman montrait un biais moins important à 0,42% lorsque SIENA était comparé à BBSI, KN BSI et à l'Intégration Jacobienne, mais montrait que l'étendue moyenne de l'intervalle de concordance était plus large à 3%. Les logiciels BBSI et SIENA ont déjà été comparés dans la littérature lors d'une étude chez des patients porteurs de maladie d'Alzheimer (264). L'étude montrait une tendance du logiciel BBSI à systématiquement sous-estimer les chiffres de l'atrophie cérébrale de 18% alors, que le logiciel SIENA avait tendance à la surestimer inconstamment de 10%. Ces constatations étaient confirmées par l'étude de l'équipe de Fox et Miller (258). Malgré ces différences, les techniques BBSI, SIENA étaient considérées comme valides dans la mesure de l'atrophie cérébrale. En 2006 et 2008, deux études ont montré que l'Intégration Jacobienne était plus précise que BBSI pour la mesure de l'atrophie cérébrale et plus apte à distinguer les sujets Alzheimer, des sujets contrôlés (270; 264). Par contre il était constaté des erreurs dans la mesure du LCS extra-ventriculaire liées aux difficultés à estimer les variations du volume liquidien dans les sillons corticaux. La technique de l'Intégration Jacobienne était jugée fiable pour la mesure de l'atrophie cérébrale. A la lumière de ces différents éléments de la littérature, il est possible que la procédure de post-traitement par Intégration Jacobienne utilisée dans notre travail, sous-estime la perte du volume cérébral, comme le suggère les faibles pourcentages d'atrophie obtenus. Nous avons fait le choix de quantifier l'expansion du LCS global pour évaluer « en miroir » la perte du volume cérébral afin que les résultats ne soient pas parasités par l'activité inflammatoire au sein du parenchyme cérébral. Les difficultés de l'Intégration Jacobienne à quantifier l'expansion du LCS extra-ventriculaire peut avoir contribué à la sous-estimation des valeurs de perte du volume cérébral.

Par ailleurs, les résultats obtenus par le logiciel **SIENAX** étaient variables un biais moyen de 0,6% mais une étendue moyenne de l'intervalle de concordance de 6%. SIENAX utilise pourtant les mêmes outils de post-traitement que SIENA mais l'étape de recalage des images sur un atlas en fait plus un outil de comparaison de groupes lors d'études transversales qu'une aide au suivi longitudinal.

L'ensemble des résultats de notre travail confortent les données de la littérature sur la supériorité des techniques basés sur le recalage par rapport aux techniques basées sur la segmentation pour l'évaluation de l'atrophie cérébrale (258; 279; 264).

L'étude de la **variabilité inter-sites** permet d'évaluer l'impact d'un changement d'IRM sur les résultats de perte de volume cérébral obtenus par les différents algorithmes. Elle permet d'évaluer la robustesse de ces algorithmes de post-traitement lorsque les séries d'acquisitions proviennent de sites différents. Les résultats ont montré une variabilité inter-sites importante pour les deux algorithmes basés sur la segmentation utilisés dans notre travail. L'algorithme de **Segmentation-Classification** obtenait un biais de 1,8% entre les deux sites avec une étendue d'intervalle de concordance de 11,66%. **FreeSurfer** obtenait un biais moins important à 0,07% mais une étendue d'intervalle de concordance élevée à 7,92%. Les algorithmes de segmentation restent très influencés par la qualité des acquisitions comme cela a déjà été rapporté dans la littérature et comme le suggèrent les résultats obtenus pour ces deux logiciels entre les sites Neuro et Cermep. Quoiqu'il en soit, l'étape de segmentation reste incontournable pour tout post-traitement, que l'algorithme soit basé sur la segmentation ou sur le recalage.

A l'inverse, les résultats ont montré que **BBSI**, **KN BSI** et **l'Intégration Jacobienne** étaient les algorithmes les moins sensibles aux changements d'IRM. Le biais moyen de ces trois techniques est de 0,45% et la moyenne de l'intervalle de concordance de 1,55%. Ceci est probablement lié à leur post-traitement basé sur le recalage. Les paramètres d'acquisition des images ont moins d'impact puisque l'étape de segmentation n'intervient pas directement dans le calcul de la variation de volume cérébral mais sert à définir les régions d'analyse. BBSI et KN BSI effectue un calcul d'intégrale dans une région d'intérêt frontière. L'Intégration Jacobienne calcule les modifications obtenues au sein d'un masque par un champ de déformation.

L'algorithme **SIENA** est peut-être à mettre à part. Il est assimilé à un algorithme basé sur le recalage. Toutefois il effectue une segmentation réalisée à chaque point temporel par FAST, et la différence surfacique des segmentations entre les points temporels est à la base de la quantification de la perte du volume cérébral. SIENA se positionne peut-être plus à mi-chemin entre les algorithmes basés sur le recalage et ceux basés sur la segmentation, qu'un algorithme principalement basé sur le recalage. Par ailleurs, dans la procédure de SIENA, FAST commet des erreurs de segmentation avec la prise en compte dans le calcul, de structures extra-parenchymateuses tels le sinus veineux longitudinal supérieur ou le corps du sphénoïde. Comme la procédure est totalement automatique, il n'est pas possible d'intervenir pour effectuer des corrections. Ces erreurs de segmentation restent donc un problème épineux. Dans notre travail, SIENA obtenait un biais de 0,12% entre les deux sites mais une étendue d'intervalle de concordance large à 3,29%. Malgré ces écueils, SIENA demeure à ce jour l'algorithme le plus utilisé lors d'études de perte du volume cérébral dans la SEP.

Au-delà des biais de quantification liés aux techniques de post-traitement, des données récentes de la littérature ont montré l'influence de biais importants lors d'acquisitions IRM provenant d'imageurs différents. Les différences d'intensité des champs magnétiques (223; 233), les hétérogénéités de champs B0 et B1 (233), les distorsions géométriques liées aux gradients, le positionnement du patient dans l'IRM et plus particulièrement le Z-positioning par rapport à l'isocentre magnétique (233; 235) peuvent

modifier les résultats. Dans notre travail, les deux IRM utilisées étaient de manufactures différentes, Philips et Siemens, avec une intensité de champ magnétique identique de 1,5 Tesla. La problématique des hétérogénéités de champ de B0 et B1 alors mal connue, n'a pas été contrôlée par la réalisation d'étalonnage à l'aide d'un fantôme lors des acquisitions successives. Il en est de même pour les distorsions géométriques liées aux gradients et le repositionnement du patient dans l'IRM. Enfin, l'acquisition IRM 3D T1 millimétrique réalisée sur les deux imageurs présentait des différences de paramètres liées au constructeur. Ces différences peuvent avoir eu une influence significative sur le résultat final de la mesure de la perte du volume cérébral, comme cela a déjà été rapporté dans la littérature.

## 2 – Suivi longitudinal

---

Les pourcentages de perte du volume cérébral pour les 90 patients du suivi longitudinal ont été obtenus en utilisant la technique de l'Intégration Jacobienne. Ces pourcentages de perte de volume cérébral étaient de 1,21% au cours des deux ans et demi de suivi pour l'ensemble de la population. Les résultats obtenus pour les formes cliniques CIS, RR, SP, PP étaient respectivement de 1,55%, 1,51%, 0,84%, et 1,21% sur deux ans et demi. Aucune corrélation statistique significative n'a été mise en évidence entre les paramètres cliniques et les pourcentages de perte du volume cérébral.

Ces résultats sont plus faibles par rapport à ceux habituellement rapportés dans la littérature, aux alentours de 0.6% à 1% de perte de volume cérébral par an. Toutefois les études plus récentes tendent à montrer des résultats de pourcentages annualisés d'atrophie plus faibles. Pour exemple, l'étude réalisée par De Stephano et al. chez 963 patients SEP naïfs de traitement, dont 157 CIS (16%), 579 RRMS (60%), 139 SPMS (15%) et 88 PPMS (9%), utilisait SIENA pour la quantification de la perte du volume cérébral. Les pourcentages d'atrophie annualisés par formes cliniques étaient de 0,40% pour les CIS, 0,49% pour les RRMS, 0,64% pour les SPMS et 0,56% pour les PPMS (86). Il est possible que les valeurs des pourcentages diminuent au fil des années avec l'amélioration des techniques de quantification et l'optimisation de la résolution des images par la diminution de l'épaisseur des coupes. Ceci permet une diminution de l'effet de volume partiel et rend la quantification plus précise.

Les faibles pourcentages obtenus peuvent être expliqués par la technique de post-traitement utilisée. Comme nous l'avons constaté dans les résultats de l'étude de reproductibilité, l'Intégration Jacobienne montre une bonne reproductibilité mais semble sous-estimer l'importance de la perte du volume cérébral.

Un biais de sélection est également possible lors de l'inclusion des patients et plus particulièrement dans les groupes PP et SP. Le critère d'âge à l'inclusion, « patient inférieur à 50 ans », peut avoir sélectionné ces groupes. Les patients progressifs sont souvent plus âgés et plus handicapés. De même, les patients inclus dans ces groupes progressifs avaient possiblement des EDSS moins élevés pour deux raisons. Premièrement, malgré l'absence de limitation du score de handicap dans les critères d'inclusion, les patients ayant un EDSS inférieur à 6,5 étaient privilégiés afin de pouvoir, à priori, « assister » au processus neurodégénératif avant que ce dernier ne soit trop installé. Deuxièmement, les patients présentant des handicaps importants ne souhaitaient pas participer au protocole du fait des contraintes (déplacements semestriels sur le site du GHE, durée du protocole IRM supérieure à une heure, patients souvent moins volontaires pour participer à des études).

Enfin les thérapeutiques de fond utilisées chez les patients lors de ce suivi, ont peut-être participé aux faibles pourcentages de perte de volumes cérébraux obtenus. L'étude était observationnelle et prospective pour une durée minimale de trois ans. Des traitements de fond ont donc été proposés aux patients en fonction de leur évolution clinique et parfois de l'évolution inflammatoire constatée à l'IRM. Dans la littérature, il est signalé que les



traitements de fond (Interférons) peuvent entraîner transitoirement, au cours des trois premiers mois, une diminution du volume cérébral décrite sous le terme de « pseudo-atrophie » (231). Au long court, il n'a pas été démontré d'effet protecteur des traitements de fond sur la perte du volume cérébral. Certaines études ont montré un possible effet en réduisant partiellement la perte du volume cérébral (283). Des études sont à effectuer à l'avenir afin de mieux évaluer l'impact de ces thérapeutiques sur la perte du volume cérébral à long terme. Parmi les nouvelles thérapeutiques, le natalizumab présente une efficacité remarquable sur l'activité inflammatoire radiologique. Dans l'essai, il existait une diminution de 83% de l'accumulation de nouvelles lésions en séquences pondérées T2 et une diminution de 92% des lésions prenant le Gadolinium dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (284). L'avenir permettra de dire si ces thérapeutiques peuvent avoir un effet préventif sur la perte du volume cérébral.

Au-delà des résultats statistiques obtenus pour l'ensemble de la population et des sous-groupes cliniques, l'Intégration Jacobienne paraît être une technique prometteuse pour un suivi individuel. Dans notre travail, elle permet de distinguer des profils radiologiques individuels d'évolution. Outre les résultats chiffrés obtenus, elle fournit une appréciation visuelle des modifications cérébrales, tant de la charge lésionnelle que de la perte du volume cérébral. Cette visualisation permet le contrôle de la qualité du post-traitement et la cohérence avec les résultats chiffrés obtenus. Il a été constaté des patients présentant une concordance entre leur évolution clinique et l'importance de la perte de volume cérébral. Ainsi une stabilité clinique et radiologique suggère une possible évolution favorable. Une progression du handicap clinique contemporaine d'une perte du volume cérébral laisse présager l'installation d'un handicap irréversible. La perte du volume cérébral est alors un marqueur pronostic « à posteriori ». Pour d'autres patients ayant déjà un certain nombre d'année d'évolution et un handicap installé, l'absence de perte de volume cérébral peut faire espérer une stabilisation clinique et plus particulièrement du handicap. Enfin, une perte du volume cérébral discordante avec une apparente stabilité clinique peut être le marqueur pronostique recherché, annonciateur d'une future progression du handicap. L'Intégration Jacobienne permet ainsi un suivi dynamique et individuel des modifications, qu'elles soient inflammatoires ou neurodégénératives.

## **D - Perspectives**

---



L'étude de reproductibilité sera poursuivie. Les données seront post-traitées par SPM afin de comparer cet autre algorithme usuellement utilisé dans la SEP par rapport aux autres techniques utilisées de notre travail. Parallèlement il sera proposé d'appliquer l'algorithme SIENA aux masques de segmentation validés par l'observateur ou à ceux obtenus par FreeSurfer. Ce travail permettra de s'affranchir des erreurs de segmentation commises par FAST. Les résultats obtenus par SIENA à partir des masques présentant des erreurs de segmentation seront comparés à ceux obtenus par partir des masques corrigés. Enfin la procédure de post-traitement réalisée par l'Intégration Jacobienne sera améliorée en modifiant les masques d'intérêt. Une étude réalisée sur les ventricules latéraux nous a déjà permis d'obtenir des résultats intéressants. D'un point de vue statistique, l'analyse de l'étude de reproductibilité sera approfondie en prenant en compte le caractère longitudinal et groupé des données.

La poursuite du suivi longitudinal permettra de mieux identifier les différents profils évolutifs radiologiques et de mieux comprendre l'évolution de l'atrophie cérébrale au cours de la maladie. Elle permettra peut-être d'observer des corrélations clinico-radiologiques qui peuvent ne pas être mise en évidence sur un suivi relativement court par rapport à la durée totale de la maladie. Le suivi longitudinal permettra peut-être de conforter le caractère prédictif de l'atrophie cérébrale comme le suggèrent certaines de nos observations.

Une analyse multimodale des données radiologiques sera réalisée à l'avenir. A partir de 2006, le suivi longitudinal a comporté des acquisitions en tenseur de diffusion et en spectroscopie. Ces acquisitions en IRM non conventionnelle ont déjà permis la réalisation de travaux sur la maladie à l'origine de deux thèses de sciences.

Un premier travail a été réalisé à partir des données de tenseur de diffusion. Les résultats ont été présentés lors de la Thèse de Sciences de Mr Salem HANOUN. L'étude comportait une analyse des données en tenseur de diffusion par des approches transversales et longitudinales, régionales et statistiques. Cette étude s'est consacrée à la caractérisation des différents tissus de la substance blanche et de la substance grise par une analyse morphométrique et par DTI. Une analyse par TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) a mis en évidence des différences significatives de diffusivités dans les différentes formes cliniques de sclérose en plaques et, ce, dès les formes les plus précoces. La poursuite de l'analyse de ces données longitudinales en tenseur de diffusion permettra peut-être de mieux comprendre la chronologie des différents phénomènes impliqués dans la maladie.

Un travail a été réalisé à partir des données spectroscopiques. Les résultats ont été présentés lors de la Thèse de Sciences de Matthieu BAGORY. L'approche spectroscopique a permis de mettre en évidence des profils métaboliques distincts en fonction de la forme

clinique évolutive. Il a été observé une augmentation significative des concentrations de Créatine, Choline et Inositol chez les patients progressifs par rapport aux témoins qu'ils soient secondairement progressifs ou progressifs d'emblée. La concentration de Créatine est un marqueur putatif de la prolifération des cellules gliales et son augmentation a été interprétée comme un effet combiné de la remyélinisation oligodendrocytaire et de la gliose astrocytaire. L'augmentation de la concentration en Choline reflète la démyélinisation comme produit de dégradation ou la remyélinisation comme précurseur. Par ailleurs, les taux de NAA ne semblaient pas être différents en fonction du profil évolutif de la maladie bien qu'ils aient eu une tendance à être plus faible chez les patients secondairement progressifs. La Choline et plus particulièrement le rapport Choline /NAA apparaissait alors comme un marqueur possible du début de la phase progressive de la maladie suggérant des perspectives intéressantes dans la détection et le suivi des processus neurodégénératifs.

Dans le cadre d'études multimodales, des corrélations clinico-radiologiques. Ces analyses multimodales permettront d'améliorer la compréhension des phénomènes physiopathologiques impliqués dans la SEP.

## **Conclusions**

---



Ce travail a été consacré à la problématique de l'évaluation de la perte du volume cérébral chez les patients porteurs de sclérose en plaques. Quarante-vingt-dix patients porteurs d'une SEP certaine suivant les critères de McDonald ont été inclus dans une étude prospective, monocentrique et observationnelle réalisée sur une durée de deux ans et demi, financée par un Programme Hospitalier de Recherche Clinique Régional obtenu en 2004. Le suivi était semestriel et comprenait à chaque point temporel, une évaluation clinique (examen clinique quantifié, scores fonctionnels de Kurtzke, EDSS et MSFC) et une évaluation radiologique en IRM comprenant la réalisation d'une séquence 3D T1 millimétrique utilisée pour la quantification du volume cérébral. Vingt patients présentaient un premier épisode neurologique isolé, 25 patients une forme RR, 25 patients une forme SP et 20 patients une forme PP de SEP.

Le premier axe de travail a consisté en une étude comparative (de reproductibilité) des outils de mesure de la perte du volume cérébral. Cette étude a été effectuée chez neuf patients parmi les 90 patients du suivi longitudinal. Chez ces neuf patients, deux acquisitions IRM, l'une sur un système Philips sur le site de l'Hôpital Neurologique et l'autre sur un système Siemens sur le site du Cermep, ont été réalisées successivement, le même jour, à trois points temporels différents, espacés de 6 mois chacun. Les 27 paires d'acquisitions obtenues ont été post-traitées par sept algorithmes de quantification des changements de volume cérébraux. Ces algorithmes comprenaient un algorithme de Segmentation-Classification développé par BIOCLINICA, les algorithmes FreeSurfer, BBSI, KN BSI, SIENA, SIENAX et une technique utilisant le principe de l'Intégration Jacobienne.

Le premier objectif de l'étude de reproductibilité était d'évaluer la variabilité des mesures obtenues par les sept algorithmes de quantification, sur chacun des deux sites IRM. Cette étude de la variabilité inter-techniques a montré que les techniques basées sur la segmentation fournissaient des valeurs de pourcentage d'atrophie plus importantes mais plus hétérogènes que les techniques basées sur le recalage. A l'opposé, les algorithmes basés sur le recalage (BBSI, KN BSI, Intégration Jacobienne et SIENA) obtenaient des résultats reproductibles lors de la comparaison de ces techniques deux à deux. BBSI, KN BSI et l'Intégration Jacobienne obtenaient des pourcentages d'atrophie assez faibles par rapport aux autres techniques. Nos résultats suggèrent que ces trois algorithmes pourraient sous-estimer la perte du volume cérébral comme cela a déjà été rapporté dans la littérature pour BBSI. SIENA obtenait des pourcentages sensiblement plus importants et en parallèle une variabilité un peu plus marquée. Ces résultats sont concordants avec de précédentes études montrant que SIENA aurait tendance à surestimer inconstamment l'atrophie cérébrale. Cette variabilité pourrait être expliquée par l'étape de segmentation automatique de prétraitement de SIENA réalisée par FAST pour chaque point temporel, à la base du calcul de la perte du volume cérébral, qui commettrait des erreurs fréquentes et notables. SIENA est



en général assimilé à la classe des algorithmes basés sur le recalage. Cependant, le prétraitement nécessaire à son utilisation le classerait plutôt à mi-chemin entre les algorithmes basés sur la segmentation et ceux basés sur le recalage. Enfin le logiciel SIENAX obtenait des résultats très hétérogènes et très variables, confirmant que ce logiciel est à réserver à des études transversales.

Le deuxième objectif de l'étude de reproductibilité était d'évaluer la variabilité des mesures effectuées sur deux sites IRM, permettant d'évaluer l'impact des machines sur la mesure de perte de volume cérébral obtenus par les différents algorithmes. Les résultats ont montré une variabilité inter-sites importante pour les deux algorithmes basés sur la segmentation utilisés dans notre travail (algorithme de Segmentation-Classification développé par BIOCLINICA et FreeSurfer). Ces deux techniques étaient très influencées par la machine sur laquelle les acquisitions avaient été réalisées, comme cela a déjà été rapporté dans la littérature. A l'inverse, les algorithmes BBSI, KN BSI et l'Intégration Jacobienne étaient les moins sensibles aux changements d'IRM. Pour ces algorithmes basés sur le recalage, les paramètres d'acquisition des images ont moins d'impact puisque l'étape de segmentation n'intervient pas directement dans le calcul de la variation de volume cérébral mais sert principalement à définir les régions d'analyse. SIENA présentait une variabilité inter-site un peu plus marquée que les trois algorithmes précédents, probablement attribuable à l'étape de prétraitement. Malgré ces écueils, SIENA demeure l'algorithme le plus utilisé lors d'études de perte du volume cérébral dans la SEP. La variabilité inter-sites de SIENAX était quant à elle très importante. L'application pratique de cette étude de variabilité inter-sites est la recommandation d'utiliser les logiciels basés sur le recalage (BBSI, KN BSI et l'Intégration Jacobienne et à un moindre degré SIENA) pour les études multicentriques. Qu'elle que soit la technique de quantification choisie, il est actuellement impératif qu'un suivi longitudinal réalisé chez un même patient, soit effectué sur un même imageur. En effet, les différences d'intensité des champs magnétiques et les différences des paramètres d'acquisition pour une même séquence entre deux IRM, peuvent avoir eu une influence significative sur le résultat final de la mesure de la perte du volume cérébral. De même, au sein d'une même IRM, un certain nombre de paramètres sont à prendre en compte comme les hétérogénéités de champs B0 et B1, les distorsions géométriques liées aux gradients, le positionnement du patient dans l'IRM et plus particulièrement le Z-positioning par rapport à l'isocentre magnétique. Ces différents facteurs parasites ont été récemment identifiés dans la littérature et peuvent expliquer en partie les variabilités constatées. Un des défis pour les années à venir sera de contrôler ces facteurs parasites, de la façon la plus automatique possible, par l'utilisation de procédures de correction.

Le deuxième axe de ce travail correspondait à l'étude individuelle de l'évolution du volume cérébrale chez les 90 patients inclus dans le suivi longitudinal. L'évaluation de la perte de volume cérébral a été effectuée par la technique de l'Intégration Jacobienne. La perte de volume cérébral pour la population globale était en moyenne de 1,21% sur 2½ ans. Les pourcentages étaient de 1,55% pour les patients CIS, de 1,51% pour les patients RR, de 0,84% pour les patients SP et de 1,21% pour les patients PP sur les deux ans et demi de suivi.

Les pourcentages d'atrophie obtenus sont plus faibles que ceux rapportés dans la littérature. Les critères d'inclusion dans notre étude ont pu biaiser certains groupes et plus particulièrement les groupes de patients progressifs en limitant l'âge d'inclusion pour les formes progressives (SP et PP). Les traitements de fond utilisés lors de ce suivi observationnel ont également pu jouer un rôle sur les faibles pourcentages de perte de volume cérébral constatés. Enfin, le choix de la technique de l'Intégration Jacobienne pour le suivi longitudinal peut expliquer les faibles pourcentages observés à la lumière des résultats de notre étude de variabilité inter-techniques. Aucune corrélation statistique clinico-radiologique significative n'a été mise en évidence. L'Intégration Jacobienne conserve toutefois son intérêt du fait d'une bonne reproductibilité notamment inter-sites. L'autre intérêt de la technique de l'Intégration Jacobienne est son application à un niveau individuel. Elle permet de distinguer des profils radiologiques propres à chaque patient. Cette technique permet d'obtenir des informations dynamiques sur les modifications du parenchyme cérébral que ce soit en termes de perte de volume cérébral, de modification de la taille des ventricules ou autre sous-structure choisie et fournit en parallèle des données sur l'activité lésionnelle inflammatoire pour un individu donné. Un ajustement de la sélection de la région d'intérêt dans laquelle est effectué le calcul du déterminant jacobien pourrait permettre d'optimiser la quantification de la perte du volume cérébral. L'étude de sous-structures telles que les ventricules, les différents lobes cérébraux, le tronc cérébral, les hémisphères cérébelleux ou la naissance de la moelle épinière, effectuée à un niveau individuel, permettra peut-être de mieux caractériser certains profils radiologiques évolutifs.

A ce jour, il reste encore difficile d'apprécier la fiabilité des outils de mesure du volume cérébral disponibles. L'évaluation de la perte de volume cérébral reste donc un problème majeur. Elle impose des défis d'ordre technique pour les années à venir. Les facteurs parasites liés au temps de l'acquisition devront être maîtrisés au mieux et les techniques de post-traitement améliorées en termes de reproductibilité. En l'absence de gold standard il paraît fondamental de développer une approche fiable de mesure de la précision de ces différentes techniques. Ces dernières montrent une disparité de résultats, et pour la plupart d'entre elles, cette disparité semble située dans l'erreur de mesure de chacune de ces techniques.

Enfin des approches multiparamétriques, couplant une évaluation de la perte du volume cérébral à des mesures effectuées en tenseur de diffusion et en spectroscopie, permettront, peut-être, une meilleure compréhension de la chronologie des phénomènes inflammatoires et neurodégénératifs survenant dans la maladie. Ces approches aideront peut-être à l'identification de profils de patients à risque ou non de développer un handicap sévère à long terme, et candidats à des propositions thérapeutiques plus agressives.



## Références

---

1. *Relapses and progression of disability in multiples sclerosis.* **Confavreux, C, et al.** 2000, New England Journal of Medecine, Vol. 343, pp. 1430-1438.
2. *Early clinical predictor and progression of irreversible disability in multiple sclerosis.* **Confavreux, C, Vukusic, S et Adeleine, P.** 2003, Brain, Vol. 126, pp. 770-782.
3. *The clinico radiological and paradox in multiple sclerosis revisited.* **Barkhof, F.** 2002, Current opinion in Neurology, Vol. 15, pp. 239-245.
4. *Measurement of atrophy in multiple sclerosis : pathological basis, methodological aspects and clinical relevance.* **Miller, DH, et al.** 8, 2002, Brain, Vol. 125, pp. 1676-1695.
5. *Anatomie pathologique du corps humain : description et figures lithographiées et coloriées des diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible.* **Cruveilhier, J.** 1929, Paris. JB Baillière, Vol. 42.
6. *Histoire de la sclérose en plaques.* **Charcot, J.** Paris : s.n., 1968, Gas Hop, Vol. 141, pp. 554-558.
7. *Genetic epidemiology of multiple sclerosis.* **Compston, A.** 1997, J Neurol Neurosurg Psychiatry, Vol. 62 , pp. 553 -61.
8. *The natural history of multiple sclerosis – Geographicaly Cally Based Study : 8 : familial multiple sclerosis.* **Ebers, GC, et al.** 2000, Brain, Vol. 123, pp. 641-9.
9. *Epidemiology of multiple sclerosis : a critical overview.* **Sadovnick, AD et Ebers, GC.** 1993, Can J Neurol Sci, Vol. 20, pp. 17-29.
10. *Geographical pattern of death rates from multiple sclerosis in France. An analysis of 4012 deaths.* **Alperovitch, A et Bouvier, MH.** 1982, Acta Neurol Scand, Vol. 66, pp. 454-461.
11. *Reflexion CT on the geographic distrubution of multiple sclerosis in France.* **Kurtzke, JF et Delasnerie-Laupretre, N.** 1996, Acta Neurol Scand, Vol. 92, pp. 110-117.
12. *Defining the clinical course of multiple sclerosis : results of an international survey.* **Lublin, FD et Reingold, SC.** 1996, Neurology, Vol. 46 , pp. 907-11.
13. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanted disability status scale (EDSS).* **Kurtzke, JF.** 1983, Neurology , Vol. 33 , pp. 1444-1452.
14. *Use of multiple sclerosis functional composite to predict disability in relapsing MS.* **Rudick, RA, et al.** 2001, Neurology , Vol. 56 , pp. 1324-1330.
15. *New diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines for research protocols.* **Poser, CM, et al.** 1983, Ann Neurol, Vol. 13, pp. 227-231.
16. *MRI in the diagnosis of multiple sclerosis : A prospective Study of comparaison Wit clinical evalution evoked potentials, oligoclonal banding and CT.* **Paty, DW, et al.** 1988, Neurology, Vol. 38, pp. 180-5.

17. *Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis.* . **Fazekas, F, et al.** 1988, *Neurology* , Vol. 38 , pp. 1822-5.
18. *Diagnostic criteria for MS : Guidelines from the international panel on the diagnosis of MS.* **Mc Donald, WI, et al.** 2001, *Ann Neurol*, Vol. 50, pp. 121-127.
19. *Comparaison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.* **Barkhof, F, et al.** 1997, *Brain*, Vol. 120, pp. 2059-2069.
20. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis:2005 revisions to the "McDonald criteria"* . **Polman, CH, et al.** 6, 2005, *Ann Neurol*, Vol. 58, pp. 840 – 846.
21. *Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes.* **Swanton, JK, et al.** 7, 2006, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 77, pp. 830-833.
22. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria.* **Polman, CH, et al.** 2, 2011, *Ann Neurol*, Vol. 69, pp. 292-302.
23. *Mutiple sclerosis.* **Noseworthy, JH, et al.** 2000, *N Engl J Med*, Vol. 343, pp. 938 -952.
24. **Lumsden, CE, Vinken, PJ et Bruyn, GW.** *The neuropathology of multiple sclerosis. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases.* [éd.] *Handbook of clinical neurology.* New York : Elsevier, American, 1970. pp. 217-309. Vol. 9.
25. *Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis.* **Kutzelnigg, A, et al.** 2005, *Brain*, Vol. 128, pp. 2705–12.
26. *The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis.* **Frischer, JM, Bramow, S et Dal-Bianco, A et al.** 2009, *Brain*, Vol. 132, pp. 1175–1189.
27. *Axonal Transection in the lesions of multiples sclerosis.* **Trapp, BD, et al.** 1998, *N. Engl J Med*, Vol. 338, pp. 278-285.
28. *The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis.* **Brownell, B et Hughes, JT.** 1962 , *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , Vol. 25 , pp. 315-320 .
29. *Cortical lesions in multiple sclerosis.* **Kidd, D, et al.** 1, 1999, *Brain* , Vol. 122, pp. 17-26.
30. *Intra cortical multiple sclerosis are not associated with increased lymphocyte infiltration.* **Bo, L et al.** 2003, *Multiple Sclerosis*, Vol. 9, pp. 323 -331.
31. *The blood- Brain Barrier in cortical multiple sclerosis lesion.* **Van Horsen, J et al.** 2007, *J Neurol Neuropathology and Experimental Neurology.*, Vol. 66, pp. 321-8.
32. *Subtial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients.* **Bo, L et al.** 2003, *Neurol Neuropathology and Experimental Neurology*, Vol. 62, pp. 723-732.
33. *Neocortical Neuronal Synaptic, and glial loss in multiple sclerosis.* **Wegner, C et al.** 2006 , *Neurology* , Vol. 67 , pp. 960-7.

34. *Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis.* **Sailer, M et al.** 2003, *Brain*, Vol. 126 , pp. 1734-44.
35. *Meningeal T Cells associate with diffuse axonal loss in multiple sclerosis spinal cords.* **Androdias, G, et al., et al.** 2010, *Ann Neurol*, Vol. 68, pp. 465–476.
36. *Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerised data processing of 349 patients.* **Confavreux, C, D, Aymard et M, Devic.** 1980, *Brain* , Vol. 103, pp. 281-300.
37. *The natural history of multiple sclerosis : geographically based study. 3 Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome.* **Weinshenker, B, et al.** 1991 , *Brain* , Vol. 114 , pp. 1043-1056.
38. *The course of multiple sclerosis in 73 cases with computer-designed.* **Fog, T et Linnemann, F.** 46 , 1970, *Acta Neurol Scand* , Vol. suppl , pp. 1-175.
39. *Course of multiple sclerosis : first results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980.* **Patzold, U et Pocklington, PR.** 1982, *Acta Neurol Scand.*, Vol. 65, pp. 248-266.
40. *Age at disability milestones in multiple sclerosis.* **Confavreux, C et Vukusic, S.** 2006, *Brain*, Vol. 129, pp. 595-605.
41. **Confavreux, C et Compston, A.** *The natural history of multiple sclerosis.* [éd.] Mc Alpine's multiple sclerosis. Churchill Livingstone Elsevier. 2006. pp. 183-272.
42. *Clinical and demographic predictors of long term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a systematic review.* **Langer-Gould, A, et al.** 2006, *Arch Neurol*, Vol. 63, pp. 1686-1691.
43. *Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported.* **Tremlett, H, Paty, D et Devonshire, V.** 2006, *Neurology*, Vol. 66, pp. 172-177.
44. *Natural history of multiple sclerosis : a unifying concept.* **Confavreux, C et Vukusic, S.** 2006, *Brain*, Vol. 129, pp. 606-616.
45. *L'évolution naturelle de la sclérose en plaques.* **Confavreux, C et Vukusic, S.** 2006, *Rev Prat*, Vol. 56, pp. 1313-1320.
46. *Magnetic resonance imaging in the evaluation of clinical trials in multiple sclerosis.* **Paty, DW, et al.** 1994, *An Neurol* , Vol. 36, pp. S95-S96.
47. *Patterns of disease activity in multiple sclerosis.* **Thompson, AJ, et al.** 6742, 1990, *BMJ* , Vol. 301 , pp. 44-45.
48. *MRI in multiple sclerosis: Current Status and future prospects.* **Bakshi, R, et al.** 7, 2008, *Lancet Neurol*, Vol. 7, pp. 615-615.
49. *A reassessment of the plateauing relation ship between T2 lesion load and disability in MS.* **Sormani, MP, et al.** 19, 2009 , *Neurology* , Vol. 73, pp. 1538-42.

50. *MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis. plateauing relation ship with clinical disability.* **Li, DK, et al.** 9, 2006, *Neurology*, Vol. 66, pp. 1384-9.
51. *Conventional MRI in multiple sclerosis.* **Filippi, M et Rocca, MA.** 2007, *J Neuro Imaging*, Vol. 17, pp. 3S-9S.
52. *Quantitative Assessment of MRI lesions load in multiple sclerosis A comparaison of conventional spin-echo with fast fluid-attenuated inversion recovery.* **Filippi, M et al.** 1996, *Brain*, Vol. 119, pp. 1349 -1355.
53. *Histopathologic correlate of hypo intense lesions on T1-Weighted Spin – Echo MRI multiple sclerosis.* **Van Valderveen, MAA et al.** 1998 , *Neurology* , Vol. 50 , pp. 1282-1288.
54. *A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions.* **Bitsch, A, et al.** 2001, *Ann Neurol*, Vol. 49, pp. 793 -796.
55. *MRI Contrast Uptake in new lesions in relapsing – remitting multiple sclerosis followed at Weekly intervals neurology.* **Cotton, F, et al.** 2003, Vol. 30 , pp. 640-6.
56. *Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications.* **Kermode, AG, et al.** 5, 1990, *Brain*, Vol. 113, pp. 1477-1489.
57. *The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and long-term management of multiple sclerosis. .* **Dakshi, R et al.** 2004, *Neurology* , Vol. 63, pp. S3-S11.
58. *Serial gadolinium enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration.* **Thompson, AJ, et al.** 1, 1992, *Neurology*, Vol. 42, pp. 60-3.
59. *Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis.* **Thompson, AJ, et al.** 1, 1991, *Anal Neurol*, Vol. 29, pp. 53-62.
60. *MRI imaging in multiple sclerosis review and recommandations for current practice.* **Lövblad, KO, et al.** 6, 2010, *AM J Neuroradiol* , Vol. 31, pp. 983-9.
61. *A longitunal study of adnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis.* **Brex, TA, et al.** 3, 2002 , *N Eng J Med* , Vol. 346, pp. 158-64.
62. *Disability and T2 MRI lesions : a 20-year follow up of patients with relapse onset of multiple sclerosis.* **Fisniku, LK, et al.** 3, 2008, *Brain*, Vol. 131, pp. 808-817.
63. *Primary Progressive Multiple Sclerosis.* **Thompson, AJ, et al.** 1997 , *Brain* , Vol. 120, pp. 1085-96.
64. *In vivo assessment of the brain and cervical cord pathology of patients with primary progressive multiple sclerosis.* **Rovaris, M, et al.** 2001, *Brain* , Vol. 124, pp. 2540-9.
65. *Primary Progressive Multiple Sclerosis : A five-Year Clinical and MR Study.* **Ingle, GT, et al.** 2003, *Brain*, Vol. 126, pp. 2528-36.



66. *Regional Axonal Loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis.* **Evangelou, N, et al.** 2000 , Brain , Vol. 123, pp. 1845-9.
67. *Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. .* **Lovas, G, et al.** 2000 , Brain , Vol. 123 , pp. 208 -17.
68. *Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis : Mechanisms and functional consequences.* **Djartmar, C et Trapp, BD.** 2001, Curr Opin Neurol, Vol. 14, pp. 271 – 278.
69. *MRI lesions volume heterogeneity in primary progressive multiple sclerosis in relation with axonal damage and brain atrophy.* **Pelletier, D, et al.** 2003, J Neurol Neurosurg Psychiatry , Vol. 74, pp. 950-2.
70. *Occult tissue damage in patients with primary progressive multiple sclerosis is independent of T2-visible lesions – a diffusion tensor MR study.* **Rocca, MA, et al.** 2003 , J Neurol, Vol. 250 , pp. 456 – 60.
71. *Pluriformity of inflation in multiple sclerosis shown by ultra small iron oxide particle enhancement.* **Vellinga, MM, et al.** 3, 2008, Brain , Vol. 131, pp. 800-7.
72. *MR imaging of relapsing multiple sclerosis patients using ultra-small-particle iron oxide and compared with gadolinium.* **Dousset, V, et al., et al.** 5, 2006, Am J Neuroradiol, Vol. 27, pp. 1000-1005.
73. *Comparison of ultrasmall particles of iron oxide (USPIO)-enhanced T2-weighted, conventional T2-weighted, and gadolinium-enhanced T1-weighted MR images in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis.* **Dousset, V, et al.** 2, 1999, Am J Neuroradiol, Vol. 20, pp. 223-227.
74. *Intracortical lesions in multiple sclerosis : improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging.* **Geurts, JJ, et al.** 2005, Radiology, Vol. 236, pp. 254-260.
75. *Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis.* **Calabrese, M, et al.** 10, 2007, Arch Neurol , Vol. 64, pp. 1416-22.
76. *Evidence for relative cortical sparing in benign multiple sclerosis. A longitudinal magnetic resonance imaging study.* **Calabrese, M, et al.** 1, 2009, Mult Scler , Vol. 15, pp. 36-41.
77. *Cortical lesions in primary progressive multiple sclerosis. A 2-year longitudinal MR study.* **Calabrese, M, et al.** 15, 2009, Neurology , Vol. 72, pp. 1330-6.
78. *A 3-year magnetic resonance imaging study of cortical lesions in relapse on set multiple sclerosis.* **Calabrese, M, et al.** 3, 2010, Ann Neurol , Vol. 67, pp. 386-83.
79. *Accumulation of cortical lesions in MS : related with cognitive impairment.* **Roosendaal, SD, et al.** 6, 2009, Mult Scler, Vol. 15, pp. 708-14.
80. *Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Calabrese, M, et al.** 9, 2009, Arch Neurol, Vol. 66, pp. 1144-1150.

81. *The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis.* **Bermel, RA et Bakshi, R.** 2006, *Lancet Neurol*, Vol. 5, pp. 158–70.
82. *Brain atrophy assessment in multiple sclerosis. Importance and limitations.* . **Giorgio, A, et al.** 4, 2008, *Neuro Imaging Clin N Am* , Vol. 18, pp. 675-86.
83. *Brain atrophy and cognitive impairment in multiple sclerosis. A review.* **Lanz, M, Hahn, HK et Hildebrandt, H.** Supp2, 2007, *J Neurol* , Vol. 254, pp. 1143-1148.
84. *Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS.* **Fischer, E, et al.** 9, 2002, *Neurology*, Vol. 59, pp. 1412-1420.
85. *Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis : 10 year multicenter study.* **Khaleeli, Z, et al.** 6, 2008, *Ann Neurol*, Vol. 63, pp. 790-3.
86. *Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes.* **De stefano, N, et al.** 23, 2010, *Neurology* , Vol. 74, pp. 1868-1876.
87. *Brain atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Chard, DT, et al.** 2002, *Brain*, Vol. 125, pp. 327-337.
88. *Evidence of early cortical atrophy in MS : relevance to white matter changes and disability.* **De Stefano, N, et al.** 2003, *Neurology*, Vol. 60, pp. 1157-1162.
89. *Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis.* **Tedeschi, G, et al.** 2005, *Neurology*, Vol. 65, pp. 280-285.
90. *The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis : a comparison of normalized gray vs white matter with misclassification correction.* **Sanfilippo, MP, et al.** 2005, *Neuroimage*, Vol. 26, pp. 1068-1077.
91. *A voxel-based morphometry study of disease severity correlates in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Prinster, A, et al.** 1, 2010, *Mult Scler* , Vol. 16, pp. 45-54.
92. *Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Amato, MP, et al.** 2007, *Arch Neurol*, Vol. 64, pp. 1157-1161.
93. *Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis.* **Benedict, RH, et al.** 9, 2006, *Arch Neurol* , Vol. 63, pp. 1301-1306.
94. *Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI.* **Chen, JT, et al.** 2004, *Neuroimage*, Vol. 23, pp. 1168-1175.
95. *Gray Matter Atrophy in multiple sclerosis : A longitudinal study.* **Fisher, E, et al.** 3, 2008, *Ann Neurol* , Vol. 64, pp. 255-265.
96. *Regional Grey Matter atrophy in clinically isolate syndrome at presentation.* **Henry, RG, et al.** 11, 2008, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , Vol. 79, pp. 1236-1244.

97. *Progression of gray matter atrophy and its association with white matter lesions in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Bendfeldt, K, et al.** 1-2, 2009, *J Neurol Sci* , Vol. 285, pp. 268-269.
98. *A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypic.* **Ceccarelli, A, et al.** 1, 2008, *Neuro Image* , Vol. 42, pp. 315-322.
99. *Spatiotemporal distribution pattern of white matter lesion volumes and their association with regional grey matter volume reductions in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Bendfeldt, K, et al.** 10, 2010, *Hum Brain Mapp* , Vol. 31, pp. 1542-1555.
100. *Association of regional grey matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis. A longitudinal voxel-based morphometry study.* **Bendfeldt, K, et al.** 1, 2009, *Neuro-image* , Vol. 45, pp. 60-67.
101. *Diffusion MRI in multiple sclerosis.* **Rovaris, M, et al.** 10, 2005, *Neurology* , Vol. 65, pp. 1526-1532.
102. *High field MRI correlates of myelin content and axonal density in multiple sclerosis--a post-mortem study of the spinal cord.* **Mottershead, JP, et al.** 11, 2003, *Journal of Neurology*, Vol. 250, pp. 1293-1301.
103. *Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter.* **Guo, AC, MacFall, JR et Provenzale, JM.** 2002, *Radiology*, Vol. 222, pp. 729-736.
104. *In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis.* **Larsson, HB et al.** 1992, *Magnetic Resonance Imaging* , Vol. 10, pp. 7-12.
105. *Increased water self-diffusion in chronic plaques and apparently normal white matter in patients with multiple sclerosis.* **Christiansen, P et al.** 1993, *Acta Neurologica Scandinavica* , Vol. 87, pp. 195-199.
106. *Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance.* **Horsfield, MA et al.** 1996 , *Magnetic Resonance in Medicine* , Vol. 36 , pp. 393-400.
107. *A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis and normal appearing white matter using echo-planar imaging.* **Filippi, M et al.** 2000, *Arch Neurol*, Vol. 57, pp. 1017-1021.
108. *Pathologic damage in MS assessed by diffusion weighted and magnetization transfer MRI.* **Cercignani, M et al.** 2000, *Neurology* , Vol. 54, pp. 1139-1144.
109. *Multiple sclerosis : Comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions.* **Roychowdhury, S, Maldjian, JA et Grossman, RI.** 2000, *Am J of Neuroradiol*, Vol. 21, pp. 869-874.
110. *Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusion-weighted imaging.* **Droogan, AG et al.** 1999, *Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 17, pp. 653-661.

111. *Diffusion imaging of experimental allergic encephalomyelitis.* **Heide, AC et al.** 1993 , Magnetic Resonance in Medicine , Vol. 29 , pp. 478-484.
112. *Experimental allergic encephalomyelitis in non-human primate : Diffusion imaging of acute and chronic brain lesions.* **Richards, TL et al.** 1995 , Mult Scler , Vol. 1 , pp. 109-117.
113. *Demyelinating plaque in relapsing remitting and secondary-progressive multiple sclerosis : Assessment with diffusion MR imaging.* **Scanderbeg et Castriota.** 2000, Am J Neuroradiol, Vol. 21, pp. 862-868.
114. *The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis.* **Miller, DH, et al.** Pt1, 1998, Brain, Vol. 121, pp. 3-24.
115. *Weekly diffusion weighted imaging of normal appearing white matter in MS.* **Rocca, M et al.** 2000, Neurology, Vol. 55, pp. 882-884.
116. *Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis.* **Filippi, M et Inglese, M.** 2001, J Neurosci , Vol. 186, pp. 37-43.
117. *Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis.* **Cercignani, M et al.** 2001 , Am J Neuroradiol , Vol. 22 , pp. 952-958.
118. *Analysis of normal appearing white matter in multiple sclerosis : comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging.* **Guo, AC, Jewells, VM et Provenzale, JM.** 2001, Am J Neuroradiol , Vol. 22, pp. 1893-1900.
119. *Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging.* **Ge, Y et al.** 2004, Journal of magnetic resonance imaging, Vol. 20, pp. 1-7.
120. *Normal appearing white and grey matter in MS volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla.* **Ceccarelli, A et al.** 2007 , J Neurol , Vol. 254, pp. 518-518.
121. *MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis : association with disability.* **Ozturk, A, et al.** 2, 2010, Mult Scler , Vol. 16, pp. 166-177.
122. *Diffusion tensor MRI detects normal appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earlier stage of multiple sclerosis.* **Gallo, A et al.** 2005, Arch Neurol , Vol. 62, pp. 803-808.
123. *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis.* **Filippi, M et al.** 2001 , Neurology, Vol. 54 , pp. 304-311.
124. *Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis.* **Cercignani, M et al.** 2001 , J. Neurol Neurosurg Psychiatry, Vol. 70 , pp. 311-317.
125. *Investigation of MS normal appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations.* **Ciccarelli, O et al.** 2001, Neurology , Vol. 56, pp. 926-933.

126. *Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis : an exploratory study with diffusion tensor MR imaging.* **Rovaris, M et al.** 2002, J Neurosci , Vol. 195, pp. 103-109.
127. *Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiples sclerosis.* **Lin, X et al.** 2008, J Neurol Neurosurg Psychiatry, Vol. 79, pp. 437-441.
128. *Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging.* **Bozzali, M et al.** 2002, Am J Neuroradiol , Vol. 23, pp. 985-988.
129. *Talamic involvement in multiple sclerosis : diffusion weighted magnetic IC resonance imaging study.* **Fabiano, AJ et al.** 2003, J Neuroimaging, Vol. 13, pp. 307-314.
130. *Diffusion tensor MR imaging of cortical lesions in multiple sclerosis : initial findings.* **Poonawall, AH et al.** 2008 , Radiology, Vol. 246, pp. 880-886.
131. *Diffusion tensor MR imaging.* **Rovaris, M, et al.** 1, 2009 , Neuroimaging Clin Am , Vol. 19, pp. 37-43.
132. *Assesment of normal-appearing white ans gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis : a diffusion-tensor magnetic resonnace imaging study.* **Rovaris, M, et al.** 9, 2002, Arch Neurol , Vol. 59, pp. 1406-1412.
133. *Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study.* **Oreja-Guevara, C, et al.** 4, 2005, Arch Neurol , Vol. 62, pp. 578-584.
134. *Shortterm accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerolis : an in vivo study using diffusion tensor MRI.* **Rovaris, M, et al.** 4, 2005, Neuroimage , Vol. 24, pp. 1139-1146.
135. *Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years.* **Rovaris, M, et al.** pt 10, 2006, Brain, Vol. 129, pp. 2628-2634.
136. *Applications of magnetic resonance spectrometry (MRS) in the study of metabolic disturbances affecting the brain in alcoholism.* **Viola, A et al.** 2001, Pathologie-Biologie (Paris), Vol. 49, pp. 718-725.
137. *Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis .* **Sajja, BR, Wolinsky, JS et Narayana, PA .** 1, 2009, Neuroimaging Clin N Am, Vol. 19, pp. 45-58.
138. *Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability.* **De Stefano, N et al.** 1995, Ann Neurol, Vol. 38, pp. 901-909.
139. *1H-MRS quantification of tNA and tCr in patients with multiple sclerosis: a meta-analytic review.* **Caramanos, Z, Narayanan, S et Arnold, DL.** 2005, Vol. 128, pp. 2483-2506.
140. *Grey matter abnormalities in multiple sclerosis: proton magnetic resonance spectroscopic imaging.* **Sharma, R, Narayana, PA et Wolinsky, JS.** 4, 2001, Multiple Sclerosis, Vol. 7, pp. 221-226.

141. *Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Chard, DT, et al.** Pt 10, 2002, *Brain*, Vol. 125, pp. 2342-2352.
142. *Localized (1)H magnetic resonance spectroscopy in mainly cortical gray matter of patients with multiple sclerosis.* **Sarchielli, P, et al.** 7, 2002, *J. Neurol*, Vol. 249, pp. 902-910.
143. *Gray matter N-Acetyl aspartate deficits in secondary progressive but not relapsing – remitting multiple sclerosis.* **Adalsteinsson, E, et al.** 10, 2003, *AJNR Am J Neuroradiol*, Vol. 24, pp. 1941-1945.
144. *Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis.* **Cifelli, A, et al.** 5, 2002, *Annals of Neurology*, Vol. 52, pp. 650-653.
145. *Three-dimensional proton spectroscopy of deep gray matter nuclei in relapsing-remitting MS.* **Inglese, M, et al.** 1, 2004, *Neurology*, Vol. 63, pp. 170-172.
146. *MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis.* **Geurts, JJ, et al.** 3, 2006, *Magn Reson Med*, Vol. 55, pp. 478-483.
147. *Evidence for widespread axonal damage at earliest clinical stage of multiple sclerosis.* **Filippi, M, et al.** Pt 1, 2003, *Brain*, Vol. 126, pp. 433-437.
148. *Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.* **Fernando, KT, et al.** 6, 2004, *Brain*, Vol. 127, pp. 1361-1369.
149. *Cognitive impairment in multiple sclerosis can be predicted by imaging early in the disease.* **Summers, M, et al.** 8, 2008, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 79, pp. 955-958.
150. *Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis.* **Sastre-Garriga, J, et al.** 4, 2005, *Arch Neurol*, Vol. 62, pp. 569-573.
151. *Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis.* **Staffen, W, et al.** 3, 2005, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, Vol. 17, pp. 357-363.
152. *Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Gadea, M, et al.** Pt 1, 2004, *Brain*, Vol. 127, pp. 89-98.
153. *Functional MR imaging in multiple sclerosis.* **Filippi, M et Rocca, MA.** 1, 2009, *Neuroimaging Clin N Am*, Vol. 19, pp. 59-70.
154. *Cortical adaptation in patients with MS : a cross-sectional functional MRI Study of disease phenotypes.* **Rocca, MA, et al.** 10, 2005, *Lancet Neurol*, Vol. 4, pp. 618-626.
155. *Cervical cord functional MRI changes in relapse-onset MS patients.* **Valsasina, P, et al.** 4, 2010, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 81, pp. 405-408.
156. *Cortical Motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis.* **Pantano, P et al.** 2002, *Brain*, Vol. 125, pp. 1607-1615.

157. *Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive MS.* **Filippi, M, et al.** 3, 2002, *Neuroimage* , Vol. 15, pp. 537-546.
158. *Evidence of adaptative functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis.* **Reddy, H et al, et.** 2000, *Brain* , Vol. 123, pp. 2314-1320.
159. *Evidence of axonal pathology and adaptative cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.* **Rocca, MA et al, et.** 2003, *Neuro image* , Vol. 18, pp. 847-855.
160. *Altered functional and structural connectivities in patients with MS : a 3T study.* **Rocca, MA, et al.** 23, 2007, *Neurology*, Vol. 69, pp. 2136-2146.
161. *Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attentions tasks.* **Penner, IK, et al.** 4, 2003, *J Neurol* , Vol. 250, pp. 461-472.
162. *MRI Changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients complaining of fatigue after. IFNbeta-1a injection.* **Rocca, MA, et al.** 5, 2007, *Hum Brain Mapp* , Vol. 28, pp. 373-382.
163. *Structural and functional MRI correlates of Stroop control in benign MS.* **Rocca, MA, et al.** 1, 2009, *Ham Brain Mapp* , Vol. 30, pp. 276-290.
164. *Resting state networks change in clinically isolated syndrome.* **Roosendaal, SD, Schoonheim, MM et Hulst, HE et al.** 6, 2010, *Brain*, Vol. 133, pp. 1612-1621.
165. *Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS.* **Rocca, MA, et al.** 16, 2010, *Neurology 2010*, Vol. 74, pp. 1252-1259.
166. *A semiautomated mesure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis.* **Bermel, RA, et al.** 12 : s.n., 2003, *J Neurol Sci*, Vol. 208, pp. 57-65.
167. *Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remiting multiple sclerosis.* **Chard, DT, et al.** 26 : s.n., 2004, *Multiple sclerosis*, Vol. 10, pp. 387-391.
168. *Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis.* **Ge, Y, et al.** 2000, *Radiology*, Vol. 214, pp. 665-670.
169. *Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis.* **Sanfilipo, MP, et al.** 85 : s.n., 2006, *Neurology* , Vol. 66, pp. 685-692.
170. *Gray and white matter volume changes in early RRMS : a 2-year longitudinal study.* **Tiberio, M, et al.** 2005, *Neurology*, Vol. 64, pp. 1001-1007.
171. *Whole-brain T1 mapping in multiple sclerosis: global changes of normal-appearing gray and white matter.* **Vrenken, H, et al.** 101 : s.n., 2006, *Radiology*, Vol. 240, pp. 811-820.

172. *Age-related brain parenchymal fraction is significantly decreased in young multiple sclerosis patients : a quantitative MRI study.* **Kassubek, J, et al.** 2003, *NeuroReport*, Vol. 14, pp. 427-430.
173. *Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis.* **Sanfilipo, MP, et al.** 2006, *Neurology*, Vol. 66, pp. 685-692.
174. *Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by automated versus semiautomated MR imaging segmentation.* **Sharma, J, et al.** 2004, *AJNR Am J Neuroradiol*, Vol. 25, pp. 985-996.
175. *A longitudinal observational study of brain atrophy rate reflecting four decades of multiple sclerosis: a comparison of serial 1D, 2D, and volumetric measurements from MRI images.* **Martola, J, et al.** 2010, *Neuroradiology*, Vol. 52, pp. 109-117.
176. *A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis : the multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG).* **Simon, JH, et al.** 1999, *Neurology*, Vol. 53, pp. 139-148.
177. *Ventricular enlargement in multiple sclerosis : a comparison of three-dimensional and linear MRI estimates.* **Turner, B, Ramli, N, Blumhardt, LD et Jaspan, T.** 2001, *Neuroradiology*, Vol. 43, pp. 608-614.
178. *Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study.* **Losseff, NA, et al.** 1996, *Brain*, Vol. 6, pp. 2009-19.
179. *One year follow up study of primary and transitional progressive multiple sclerosis.* **Stevenson, VL, et al.** 2000, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 68, pp. 713-718.
180. *Longitudinal brain volume measurement in multiple sclerosis : rate of brain atrophy is independent of the disease subtype.* **Kalkers, NF, et al.** 2002, *Arch Neurol*, Vol. 59, pp. 1572-1576.
181. *Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registred, volumetric MRI.* **Fox, NC, et al.** 2000, *Neurology*, Vol. 54, pp. 807-812.
182. *A longitudinal study of MRI-detected atrophy in secondary progressive multiple sclerosis.* **Furby, J, et al.** 2010, *J Neurol*, Vol. 257, pp. 1508-1516.
183. *Detection of ventricular enlargement in patients at the earliest clinical stage of MS.* **Brex, PA, et al.** 8, 2000, *Neurology*, Vol. 54, pp. 1689-91.
184. *Atrophy in detectable within a 3-month period in untreated patients with active relapsing remitting multiple sclerosis.* **Hardmeier, M, et al.** 2003, *Arch-Neurol*, Vol. 60, pp. 1736-1739.
185. *Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis.* **Gordon-Lipkin, E, et al.** 2007, *Neurology*, Vol. 69, pp. 1603-1609.
186. *Grey and white matter atrophy in early clinical stages of primary progressive multiple sclerosis.* **Sastre-Garriga, J, et al.** 2004, *Neuroimage*, Vol. 22, pp. 353-359.



187. *Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis : fractional volumetric analysis of gray matter and white matter.* **Ge, Y, et al.** 2001, *Radiology* , Vol. 220, pp. 606-610.
188. *Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis. .* **Inglese, M, et al.** 2004, *Neuroimage*, Vol. 21, pp. 1825-1829.
189. *Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with lesion load.* **Quarantelli, M, et al.** 2003, *Neuroimage* , Vol. 18, pp. 360-366.
190. *Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes.* **Dalton, CM, Chard, DT. Davies, GR et al.** 2004, *Brain*, Vol. 127, pp. 1101-07.
191. *Deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: A tensor based morphometry.* **Tao, G, et al.** 1-2, 2009, *J Neurol Sci.*, Vol. 282, pp. 39-46.
192. *Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group.* **Rudick, RA, et al.** 8, 10 Novembre 1999, *Neurology*, Vol. 53, pp. 1698-704.
193. *Evolution of different MRI measures in patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis over 2 and 5 years : a case control study.* **Horakowa, D, et al.** 2008, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 79, pp. 407-414.
194. *Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS.* **Valsasina, P, et al.** 2005, *Neurology* , Vol. 65 :, pp. 1126-1128.
195. *Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis.* **Houtchens, MK, et al.** 2007, *Neurology*, Vol. 69, pp. 1213-1223.
196. *Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesions.* **Bakski, R, et al.** 2001, *Arch Neurol* , Vol. 58, pp. 742-748.
197. *Cortical lesions in multiple sclerosis : combined post-mortem MR imaging and histopathology.* **Geurts, JJ, et al.** 2005, *AJNR Am J Neuro-radiol*, Vol. 26:, pp. 572-577.
198. *Improved identification of intracortical lesions in multiple sclerosis with phase-sensitive inversion recovery in combination with fast double inversion recovery MR imaging.* **Nelson, F, et al.** 2007, *AJNR Am Neuroradiol*, Vol. 28, pp. 1645-1649.
199. *Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes.* **Henry, RG, et al.** 2009, *J Neurol Sci*, Vol. 282, pp. 61-66.
200. *Rate of Brain Atrophy in Benign vs Early Multiple Sclerosis. .* **Gauthier, SA, et al.** 2, 2009, *Arch Neurol*, Vol. 66, pp. 234-237.
201. *Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis.* **Filippi, M, et al.** 1998, *J Neurol Sci* , Vol. 158 , pp. 148-153.

202. *Three dimensional MRI estimates of brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis.* **Liu, C, et al.** 1999, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 66 , pp. 323-330.
203. *Frontal parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis.* **Locatelli, L, et al.** 2004, *\*\*Multiple sclerosis (Hounmills, Basingstoke, England)* , Vol. 10 , pp. 562-568.
204. *Regional brain atrophy development in related to specific aspects of clinical dysfunction in multiple sclerosis.* **Japerse, B, et al.** 2007, *Neuroimage* , Vol. 38:, pp. 529-537.
205. *Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis.* **Benedict, RH, et al.** *J Neuropsychiatr Clin Neuro Sci* , Vol. 14:, pp. 44-51.
206. *Focal cortical atrophy in multiple sclerosis : relation to lesion load and disability.* . **Charil, A, et al.** 2007, *Neuroimage* , Vol. 34, pp. 509-517.
207. *Gray matter atrophy and disability progression in patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis A 5-year longitudinal study.* **Horakova, D, et al.** 2009, Vol. 282, pp. 112-119.
208. *Gray Matter Atrophy Correlates With MS Disability Progression Measured with MSFC But Not EDSS.* **Rudick, RA, et al.** 2009, *J Neurol Sci*, Vol. 282, pp. 106-111.
209. *Thalamic Damage and Longterm progression of Disability in Multiple Sclerosis.* **Rocca, M, et al.** 2010, *Radiology*, Vol. 257, pp. 463-469.
210. *Cognitive disorders in multiple sclerosis.* . **Brochet, B, et al.** 2007, *Rev Neurol (Paris)*, Vol. 163 , pp. 697-702.
211. *A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Zivadinov, R, et al.** 2001, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 70, pp. 773-780.
212. *Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden.* **Benedict, RH, et al.** 2004, *Arch Neurol* , Vol. 61, pp. 226-230.
213. *Cognitive performance an MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients.* **Christodoulou, C, et al.** 2003, *Neurology*, Vol. 60, pp. 1793-1798.
214. *Cognitive slowing in multiple sclerosis is strongly associated with brain volume reduction.* **Lazeron, RH, et al.** 2006, *\*\*Multiple sclerosis (Hounmills, Basingstoke, England)* , Vol. 12, pp. 760-768.
215. *Cognitive impairment in relapsing–remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier.* **Smmers, M, et al.** 2, 2008, *Mult Scler*, Vol. 14, pp. 197-204.
216. *Neocortical volume decrease in relapsing-remitting MS patients with mild cognitive impairment.* **Amato, MP, et al.** 2004, *Neurology*, Vol. 63, pp. 89-93.
217. *Impact of individual cognitive profile on visuo-motor reorganization in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Gioia, MC, et al.** 2007, *Brain Res* , Vol. 1167 , pp. 71-79.

218. *Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing-remitting MS.* **Morgen, K, et al.** 2006, *Neuroimage* , Vol. 30, pp. 891-898.
219. *Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis.* **Tekok-Kilic, A, et al.** 4, 2007, *Neuroimage*, Vol. 36, pp. 1294-1300.
220. *Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis.* **Sicotte, NL, et al.** 4, 2008, *Brain*, Vol. 131, pp. 1134-1141.
221. *Correlation between cranial vault size and brain size over time: preliminary MRI evaluation.* **Cotton, F, et al.** 2, 2005, *Journal of Neuroradiology*, Vol. 32, pp. 131-137.
222. *Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths.* **Dickerson, BC, et al.** 1, 2008; , *Neuroimage* , Vol. 39 (1),, pp. 10-18.
223. *Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer.* **Han, X, et al.** 1, 2006, *Neuroimage* , Vol. 32, pp. 180-194.
224. *Dehydration confounds the assessment of brain atrophy.* **Duning, T, et al.** 3, 2005, *Neurology*, Vol. 64 , pp. 548-550.
225. *Disease modelling in multiple sclerosis: Assessment and quantification of sources of variability in brain parenchymal fraction measurements.* **Sampat, MP, et al.** 2010, *NeuroImage*, Vol. 52, pp. 1367-1373.
226. *Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids.* **Gordon, N.** 1980 , *Dev Med Child Neurol* , Vol. 22: , pp. 502–06.
227. *Cerebral volume changes in multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone.* **Hoogervorst, EL, Polman, CH et Barkhof, F.** 2002, *Mult Scler* , Vol. 8: , pp. 415–19.
228. *Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during IFNbeta-1b.* **Rao, AB, et al.** 2002, *Neurology* , Vol. 59: , pp. 688–94.
229. *Brain atrophy and magnetization transfer ratio following methylprednisolone in multiple sclerosis: short-term changes and long-term implications.* **Fox, RJ, et al.** 2005, *Mult Scler* , Vol. 11, pp. 140–45.
230. *MR imaging intensity modelling of damage and repair in multiple sclerosis: relationship of short-term lesion recovery to progression and disability.* **Meier D, Weiner H, Guttmann C.** 10, 2007, *Am J Neuroradiol.* , Vol. 28 , pp. 1956-1963.
231. *Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis.* . **Miller, DH.** 2004, *NeuroRx* , Vol. 1, pp. 284–94.

232. *MR artifacts: a review.* **Bellon, EM, et al.** 6, 1986, AJR Am J Roentgenol, Vol. 147, pp. 1271-1281.
233. *MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths.* **Jovicich, J, Czanner, S et Han, X et al.** 1, 2009, NeuroImage , Vol. 46, pp. 177-192.
234. *Evaluation of brain atrophy estimation algorithms using simulated ground-truth data.* **Sharma, S, et al.** 2010, Medical Image Analysis, Vol. 14, pp. 373–389.
235. *Gradient distortion in MRI: Characterizing and correcting for their effects on SIENA-generated measures of brain volume change.* **Caramanos, Z, et al.** 2010, Neuroimage , Vol. 49 , pp. 1601-1611.
236. *Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review.* **Grassiot, B, et al.** 8 Avril 2009, J Neurology. [Epub ahead of print].
237. *Measuring brain atrophy in multiple sclerosis.* **De Stefano, N, Battaglini, M et Smith, SM.** Suppl 1, 2007, J Neuroimaging, Vol. 17, pp. 10S-15S.
238. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL.* **Smith, SM, et al.** Suppl 1, 2004, Neuroimage, Vol. 23, pp. S208-19.
239. *Fast Robust Automated Brain Extraction.* **Smith, SM.** 2002, Human Brain Mapping , Vol. 17, pp. 143–155.
240. *Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis.* . **Smith, SM, et al.** 2002, Neuroimage, Vol. 17, pp. 479–489 .
241. *Normalized accurate measurement of longitudinal brain change.* **Smith, SM, et al.** 2001, J Comput Assist Tomogr, Vol. 25, pp. 466-475.
242. *A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data.* **Sled, JG, Zijdenbos, AP et Evans, AC.** 1998, IEEE Trans Med Imaging , Vol. 1, pp. 87-97.
243. *Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by two segmentation.* **Horsfield, MA, et al.** 2003, J Neurol Sci, Vol. 216, pp. 169-177.
244. *Ventricular enlargement in MS: one-year change at various stages of disease.* **Dalton, CM, et al.** 5, 2006, Neurology, Vol. 66, pp. 693-8.
245. *Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression.* **Losseff, NA, et al.** 3, 1996, Brain, Vol. 119, pp. 701-8.
246. *Sensitivity and reproducibility of a new fast 3D segmentation technique for clinical MR-based brain volumetry in multiple sclerosis.* **Lukas, C, et al.,** 11, 5 Nov 2004, Neuroradiology, Vol. 46, pp. 906-15.

247. *Magnetic Resonance Imaging Measures of Brain Atrophy in Multiple Sclerosis.* **Anderson, VM, Fox, NC et Miller, DH.** 2006, Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 23, pp. 605–618.
248. *The boundary shift integral: an accurate and robust measure of cerebral volume changes from registered repeat MRI.* **Freeborough, PA et Fox, NC.** 5, 1997, IEEE Trans Med Imaging , Vol. 16, pp. 623-9.
249. *Interactive algorithms for the segmentation and quantitation of 3-D MRI brain scans.* **Freeborough, PA, Fox, NC et Kitney, RI.** 1, 1997, Comput Methods Programs Biomed, Vol. 53, pp. 15-25.
250. *Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach.* **Friston, KJ, et al.** 4, 2004, Human Brain Mapping , Vol. 2 , pp. 189 – 210.
251. *BrainVISA: Software Platform for Visualization and Analysis of Multi-modality Brain Data.* . **Cointepas, Y, et al.** 6 Part 2 of 2 Parts, 2001, NeuroImage ., Vol. 13.
252. *Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in human brain.* **Fischl, B, et al.** 3, 2002, Neuron, Vol. 33, pp. 341-355.
253. *Automatically parcellating the human cerebral cortex.* **Fischl, B, et al.** 1, 2004, Cereb Cortex, Vol. 14, pp. 11-22.
254. *Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images.* **Fischl, B, et al.** S1, 2004, Neuroimage, Vol. 23, pp. S69-84.
255. *Effects of registration regularization and atlas sharpness on segmentation accuracy.* **Yeo, BT, et al.** 1, 2007, Med Image Comput Comput Assist Interv, Vol. 10, pp. 683-691.
256. *Atlas renormalization for improved brain MR image segmentation across scanner platforms.* **Han, X et Fischl, B.** 4, 2007, IEEE Trans Med Imaging, Vol. 26, pp. 479-486.
257. *Correlation between cranial vault size and brain size over time: preliminary MRI evaluation.* **Cotton, F, et al.** 2, 2005, J Neuroradiol, Vol. 32, pp. 131-137.
258. *Detecting treatment effects on brain atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis: Sample size estimates.* **Anderson, VM, et al.** 2007, J Neurology, Vol. 254, pp. 1588–1594.
259. *Characterizing changes in MR images with color-coded Jacobians.* **Riddle, WR, et al.** 2004, Magnetic Resonance Imaging, Vol. 22, pp. 769–777.
260. *The contribution of automatic anatomical matching of sequential brain MRI scans in the monitoring of multiple sclerosis lesions.* **Lebrun, C, et al.** 8-9, 2004, Rev Neurol, Vol. 160, pp. 805-810.
261. *A comparison of morphometric techniques for studying the shape of the Corpus Callosum in Adolescent Idiopathic Scoliosis.* **Wang, D, et al.** 3, 2009, Neuroimage., Vol. 45, pp. 738-748.
262. *Measuring atrophy in Alzheimer disease: a serial MRI study over 6 and 12 months.* . **Schott, JM, et al.** 1, 12 Juillet 2005, Neurology , Vol. 65, pp. 119-24.

263. *Comparison of methods for measuring longitudinal brain change in cognitive impairment and dementia.* **Cardenas, VA, et al.** 4, 2003, *Neurobiol Aging.*, Vol. 24, pp. 537-44.
264. Accuracy assessment of global and local atrophy measurement techniques with realistic simulated longitudinal Alzheimer's disease images. **Camara, O, et al.** 2, 2008, *Neuroimage*, Vol. 42, pp. 696-70.
265. Rates of cerebral atrophy differ in different degenerative pathologies. . **Whitwell Jack CR, Jr, et al.** 2007, *Brain* , Vol. 130, pp. 1148-1158.
266. Intercenter Agreement of Brain Atrophy Measurement in Multiple Sclerosis Patients Using Manually-Edited SIENA and SIENAX. **Jasperse, B, et al.** 2007, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 26, pp. 881–885.
267. Voxel-based morphometry--the methods. **Ashburner, J et Friston, KJ.** 2000, *Neuroimage*, Vol. 11, pp. 805-821.
268. Spatial normalization of 3D brain images using deformable models. **Davatzikos, C.** 4, 1996, *J Comput Assist Tomogr.*, Vol. 20, pp. 656-665.
269. Automatic detection and segmentation of evolving processes in 3D medical images: Application to multiple sclerosis. **Rey, D, et al.** 2, 2002, *Med Image Anal.*, Vol. 6, pp. 163-179.
270. Cerebral atrophy measurements using Jacobian integration: comparison with the boundary shift integral. **Boyes, RG, et al.** 1, 2006, *Neuroimage*, Vol. 32, pp. 159-169.
271. Longitudinal stability of MRI for mapping brain change using tensor-based morphometry. **Leow, AD, et al.** 2, 2006, *Neuroimage*, Vol. 31, pp. 627-640.
272. The relation of focal white matter signal abnormality and focal volume loss in multiple sclerosis. . **Kezele, IB, et al.** 6, Juillet 2007, *Multiple Sclerosis* , Vol. 13, pp. 809-13.
273. Sample sizes for brain atrophy outcomes in trials for secondary progressive multiple sclerosis. **Altmann, DR, et al.** 7, 2009, *Neurology*, Vol. 72, pp. 595-601.
274. Can rate of brain atrophy in multiple sclerosis be explained by clinical and MRI characteristics? **Korteweg, T, et al.** 4, 2008, *Multiple Sclerosis*, Vol. 15, pp. 465-471.
275. Cross-validation of brain segmentation by SPM5 and SIENAX. **Lee, H et Prohovnik, I.** 2, 30 Novembre 2008, *Psychiatry Res. Epub 2008 Oct 18.*, Vol. 164, pp. 172-177.
276. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in Alzheimer's disease: cross validation of BSI, SIENA and SIENAX. . **Smith, SM, et al.** 2007, *Neuroimage* , Vol. 36, pp. 1200–1206.
277. Accuracy assessment of global and local atrophy measurement techniques with realistic simulated longitudinal data. **Camara, O, et al.** Pt 2, 2007, *Med Image Comput Comput Assist Interv*, Vol. 10, pp. 785-792.

278. Brain Atrophy Measurement in Multicenter studies: Application of Brain Boundary Shift Integral and Jacobian Integration. **Belaroussi, B, et al.** 2008, International Conference on Alzheimer's Disease.
279. Cerebral atrophy measurement in clinically isolated syndromes and relapsing remitting multiple sclerosis: a comparison of registration-based methods. **Anderson, VM, et al.** 1, 2007, J Neuroimaging, Vol. 17.
280. Establishment and use of multiple sclerosis registers. EDMUS. **Confavreux, C.** 1994, Ann Neurol, Vol. 36, pp. 136-139.
281. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. **Confavreux, C, et al.** 1992, J Neurol Neurosurg Psychiatry, Vol. 55, pp. 671-676.
282. A pyramidal approach for automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MRI. **Pachai, C, et al.** 5, 1998, Comput Med Imaging Graph, Vol. 22, pp. 399-408.
283. Mechanisms of action of disease-modifying agents and brain volume changes in multiple sclerosis. **Zivadinov, R, et al.** 2, 2008, Neurology, Vol. 71, pp. 136-144.
284. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. **Polman, CH, et al.** 9, 2006, N Engl J Med, Vol. 354, pp. 899-910.

## **Annexe 1**

---

**Fiches de recueil au format EDMUS des données cliniques**







Rempli par :  
Validé par :

### EVALUATION CLINIQUE

Date de l'examen : Jour \_\_\_\_\_ Mois \_\_\_\_\_ Année \_\_\_\_\_

Poussée en cours  Participation fonctionnelle

Pseudo-exacerbation

#### Echelles

**Ambulation**

Capable de courir : No / Yes

Périphérie de marche d'une traie : Illimité

Si limité, périmètre : > 500 / 100-500 / 20-100 / < 20 m

Aide nécessaire : Aide unilatérale / bilatérale /  
ciseaux rotatifs / chaise motorisée

**Systèmes fonctionnels de Kurtzke**

Pyramidal  Tronc cérébral

Cerebelleux  Visual

Sensitif  Cérébral

Sphincters  Autre

**EGS (EDMUS Grading Scale)**

**EDSS (Kurtzke)**

**Echelles MSFC**

Temps de marche 25 pieds (sur 1 test 2)

9-HPT, main droite/instante (sur 1 test 2)

9-HPT, autre main (sur 1 test 2)

PASAT (sur 2 test)

#### Symptômes & Signes

**Moteur**

Troubles de la marche  
 Gêne des membres inférieurs  
 Gêne des membres supérieurs

**Marche / Équilibre**

Aucune / Mineure / Modérée / Sévère

Marche ataxique

Marche spastique

**Chutes**

Affecté - Aucun / Mineure / Modérée / Sévère

Marche en ligne droite

Test de Romberg

#### [DROITE]

**Force**

Épaule

Coude

Poignet / Doigt

Avant-bras

Chevilles / Orteils

British Medical Research Council scale (BMRC) 5/1/3/4/2

#### [GAUCHE]

**Réflexes**

Bicipital

Tricipital

Synovial

Roulier

Achilléen

Cloaque ou pied

Babinski

**Spasticité**

Membres supérieurs

Membres inférieurs

**Coordination**

Affecté : Aucune / Mineure / Modérée / Sévère

Membres supérieurs

Membres inférieurs

#### [DROITE]

**Faiblesse**

**Maladresse**

**Tremblement**

Rempli par :  
Validé par :

### EVALUATION CLINIQUE (suite)

**Sensitif**

**[DROITE]**

Signe de Lhermitze

**Parosésisthésies**

Affecté : Aucune / Mineure / Modérée / Sévère

Bas

Avant-bras

Main / Doigt

Cuissse

Jambe

Pied / Orteils

Tronc (haut)

Tronc (bas)

**Dysosésisthésies**

**Douleur**

Affecté : Aucune / Mineure / Modérée / Sévère

Épaule

Coude

Poignet / Doigt

Avant-bras

Jambe

Pied / Orteils

Tronc (haut)

Tronc (bas)

**[GAUCHE]**

**Plaire / Température**

Affecté : Aucune / Mineure / Modérée / Sévère

Bas

Avant-bras

Main / Doigt

Cuissse

Jambe

Pied / Orteils

Tronc (haut)

Tronc (bas)

**Position**

Affecté : Aucune / Mineure / Modérée / Sévère

Épaule

Coude

Poignet / Doigt

Avant-bras

Jambe

Pied / Orteils

Tronc (haut)

Tronc (bas)

#### Sphincters

Troubles de la miction ou de la défécation

Troubles sexuels

#### Miction

Constipation  Symptomatique  Requiérant traitement

Diarrhée  Incontinence

**Sexuel**

Troubles de l'érection / Ejaculation  Perte de la libido

#### Miction

Pollakiurie  Aucune / Mineure / Modérée / Sévère

Miction impulsive  Aucune / Mineure / Modérée / Sévère

Incontinence  Aucune / Rare / Fréquente (> 5ans.)

Dysurie  Aucune / Modérée / Sévère

Rétention  Aucune / Modérée / Sévère

Catétérisation  Aucune / Intermittent / Constante (≥ 3jour)

Résidu postmictionnel (ml) \_\_\_\_\_

Infection urinaire

#### Tronc cérébral

Oculomoteur

Diplopie  Optomotopie intermédiaire

Oculopspasme  Parésie

Parésie d'un nerf oculomoteur  Compresse

Parésie du regard  Mouvements oculaires affectés

Vestibulaire / Cochléaire

Vergences  Nystagmus

avec gauche

Hypocaccasie  Regard affecté

up

down

Ataxie motrice du visage

Parésie faciale  Territoire affecté

Hémiparcasie

Myoclonie

Ataxie sensitive du visage

Parésie du V.  Hyposésisthésie du V.

Nécrasie du V.

Doulair spastique

Ataxie bulbair

Trouble de la parole  Aucun / Mineure / Modérée / Sévère

Trouble de la déglutition  Aucun / Mineure / Modérée / Sévère

Rempli par :  
Validé par :

**ÉVALUATION CLINIQUE (suite)**

**Mémoire optique**

Doigt Droite  Gauche

Acuité visuelle (corrigée) :  Droite  Gauche

Altération du champ visuel

Suprême  Quadrantopie  Hémianopsie

Pésaur papillaire

**Troubles cognitifs**

Altération mentale :  Aucune / Mineure / Modérée / Sévère  Mémoire  Attention

**Troubles psychiatriques**

Altération de l'humeur :  Dépression  Euphorie

Délirés  Hallucinations

**Autres**

Signe de L'Herof

A la chaleur, préciser :  Anisocorie  Extradiplopie

A l'effort, préciser :  Syndrome lobaires cérébraux  Aphasie

Symptômes paroxystiques

Spasmes  Epilepsie, préciser :  Hémiparésie

Autres(s), préciser :  Autres(s), préciser :

**COMMENTAIRES**

CONFIDENTIAL  
PROTOCOL NUMBER 8908  
Revised: February 5, 1999

PASAT - FORM A

Rate #1 (3 sec.)

1+4	8	1	5	1	3	7	2	6	9
5	12	9	6	6	4	10	9	8	15
4	7	3	5	3	6	8	5	1	4
13	11	11	8	8	9	14	10	7	6
5	4	6	3	8	1	7	4	9	3
6	9	10	9	11	11	13	12	12	7
7	2	6	9	5	2	4	8	3	1
10	9	8	15	14	7	6	12	11	4
8	5	5	7	1	8	2	4	9	9
9	13	13	12	8	9	10	6	16	16
3	1	5	6	7	4	8	1	3	8
12	4	1	6	12	9	11	11	10	10

Total Correct (raw) = \_\_\_\_\_

Rate #2 (2 sec.)

4+3	7	2	5	1	8	6	9	1	7
9	4	6	10	9	8	1	6	2	7
16	13	10	9	8	13	9	7	8	9
5	9	4	5	2	6	8	4	3	5
12	14	13	9	7	8	10	12	11	8
9	7	4	2	8	5	2	1	6	4
14	16	11	6	9	10	7	3	7	10
7	3	5	5	3	4	5	3	9	4
11	10	8	14	15	10	9	8	12	13
1	8	8	3	1	6	5	4	2	6
5	8	4	5	4	13	4	13	9	8
13	13	9	13	13	7	3	7	7	10
14	14	10	13	7	10	10	11	11	11
11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Total Correct (raw) = \_\_\_\_\_

PASAT Summary Score Sheet

Was the visit missed?  Yes  No

If Yes, do not complete the rest of the form.

STUDY COORDINATOR TO COMPLETE PRIOR TO VISIT:  
Form Number (enter 'A' or 'B' according to table): \_\_\_\_\_

**PASAT 3<sup>rd</sup>**

Total Correct: \_\_\_\_\_

Value:  Range: 0-60

For a completed PASAT 3<sup>rd</sup>, record any circumstances that affected the patient's performance: \_\_\_\_\_

If PASAT 3<sup>rd</sup> was not completed (mark one):  
 Unable to complete trial due to disease limitations  
 Other \_\_\_\_\_

Specify reason: \_\_\_\_\_

**PASAT 2<sup>nd</sup>**

Total Correct: \_\_\_\_\_

Value:  Range: 0-60

For a completed PASAT 2<sup>nd</sup>, record any circumstances that affected the patient's performance: \_\_\_\_\_

If PASAT 2<sup>nd</sup> was not completed (mark one):  
 Unable to complete trial due to disease limitations  
 Other \_\_\_\_\_

Specify reason: \_\_\_\_\_

Did it take more than one attempt to get one successful trial?  
If Yes, please specify reason(s) for more than one attempted trial:  
 Yes  No

ADDITIONAL COMMENTS: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**Annexe 2**  
**1<sup>ier</sup> Article**

---

## Reliability of longitudinal brain volume loss measurements between two sites in Multiple Sclerosis subjects: Comparison of seven quantification techniques.

F. Durand-Dubief<sup>a,b,c</sup>, B. Belaroussi<sup>d</sup>, JP. Armspach<sup>e</sup>, M. Dufour<sup>a,c</sup>, S. Roggerone<sup>a,c</sup>, S. Vukusic<sup>a,c,f</sup>, D.Sappey-Marinier<sup>b,c,g</sup>, C. Confavreux<sup>a,c,f</sup> and F. Cotton<sup>b,c,h</sup>.

<sup>a</sup> *Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS pour la Sclérose en Plaques, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Bron, F-69677, France.*

<sup>b</sup> *CREATIS-LRMN, UMR5220 CNRS & U1044 INSERM & Université de Lyon, Villeurbanne, 69622 France.*

<sup>c</sup> *Université de Lyon, Lyon, F-69003, France.*

<sup>d</sup> *BIOCLINICA, 60 Ave Rockefeller, Bioparc, 69008 Lyon, France.*

<sup>e</sup> *Institut de Physique Biologique, 4, rue Kirschleger, 67085 Strasbourg Cedex, France.*

<sup>f</sup> *Lyon Neuroscience Research Center INSERM U1028, CNRS UMR5292, Université Lyon 1, , Lyon, F-69003, France.*

<sup>g</sup> *Département IRM - CERMEP-Imagerie du Vivant, Bron, F-69677 France.*

<sup>h</sup> *Service de Radiologie, Centre Hospitalier de Lyon Sud, 69310 Pierre Bénite, France.*

### Abstract

**Background and Purpose:** Brain volume loss is currently a MRI marker of neurodegeneration in multiple sclerosis (MS). Available quantification algorithms perform either direct (segmentation-based techniques), or indirect measurements (registration-based techniques). Since there is no gold standard technique, the assessment of their accuracy and reliability remains a difficult goal. Therefore, the purpose of this work was to assess the robustness of seven different post-processing algorithms applied to images acquired from different MRI systems.

**Materials and Methods:** Nine MS patients were followed longitudinally over one year (3 time-points) on two 1.5T MRI systems. Brain volume change measures were assessed using seven segmentation algorithms: a segmentation-classification algorithm, FreeSurfer, BBSI, KN BSI, SIENA, SIENAX, and Jacobian Integration algorithm.

**Results:** Inter-sites variability showed that segmentation-based techniques and SIENAX provided large and heterogeneous values of brain volume changes. A Bland and Altman analysis showed a mean difference of 1.8%, 0.07% and 0.79% between the two sites and a wide length agreement interval of 11.66%, 7.92% and 11.94%, for the segmentation-classification algorithm, FreeSurfer, and SIENAX respectively. In contrast, registration-based algorithms showed a better reproducibility with a low mean difference of 0.45% for BBSI, KN BSI, Jacobian Integration and a mean length agreement interval of 1.55%. If SIENA obtained a lower mean difference of 0.12%, its agreement interval of 3.29% was wider.

**Conclusion:** If brain atrophy estimation remains an open issue, future investigations of the accuracy and reliability of the brain volume quantification algorithms are needed to measure the slow and small brain volume changes occurring in MS.

**Keywords:** Multiple Sclerosis, MRI, Atrophy, Quantification of brain volume

**Abbreviations:**

BSI= Boundary Shift Integral; BICCR= Brain to IntraCranial Capacity Ratio; BP= Brain Parenchymal; BPF= Brain Parenchymal Fraction; CIS= Clinically Isolated Syndromes; CSF= Cerebrospinal Fluid; EDSS= Expanded Disability Status Scale; GM= Grey Matter; ICC= Intra-Cranial Cavity; JI= Jacobian maps Integration; KN BSI= Robust Boundary Shift Integral; MRI= Magnetic Resonance Imaging; MS= Multiple Sclerosis; MSFC= Multiple Sclerosis Functional Composite; PPMS= Primary Progressive Multiple Sclerosis; RR MS= Relapsing Remitting Multiple Sclerosis; SEM= Standard Error of Measurement; SIENA= Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy; SP MS= Secondary Progressive Multiple Sclerosis; SPM= Statistical Parametric Mapping; TBM= Tensor-Based Morphometry; VBM= Voxel-Based Morphometry; WM= White Matter



## INTRODUCTION

Conventional Magnetic Resonance Imaging (MRI) has proven to be the best way of monitoring inflammation in Multiple Sclerosis (MS). However it lacks a reliable evaluation of the neurodegenerative component of the disease. In the last decade, conventional MRI-based methods have been developed to provide sensitive and reproducible assessments of brain volume loss that have increased the interest in brain atrophy as an index of accurate assessment and monitoring of MS progression.

Different approaches have been developed to assess brain volume loss. Several algorithms are available to perform its quantification based either on direct, or indirect measurements. Thus, they are classified as segmentation-based and registration-based techniques, respectively. Segmentation-based techniques<sup>1-2</sup> are based on tissue classification (cerebrospinal fluid (CSF), grey matter (GM) and white matter (WM)) in a semi-automated or automated way and provide brain volumes measures at a given time. While semi-automated techniques are time-consuming and less reproducible, automated techniques are found to be less accurate.<sup>3</sup> Segmentation-based techniques such as Brain Parenchymal Fraction (BPF)<sup>3-4</sup> and Brain to IntraCranial Capacity Ratio (BICCR)<sup>5</sup> could be used for cross-sectional studies by including normalization for head size. FreeSurfer, one of the most recent automatic segmentation-based algorithms, allows the measurement of specific brain anatomic regions.<sup>6</sup>

Registration-based methods have been developed to improve longitudinal evaluations. They include brain edge motion analysis for “Boundary Shift Integral” (BSI), KN BSI,<sup>7-8</sup> “Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy” (SIENA),<sup>9-10</sup> voxel-based statistical analysis for Voxel-Based Morphometry (VBM), “Statistical Parametric Mapping” (SPM)<sup>11</sup> and local Jacobian determinant analysis after non linear matching between co-registered images.<sup>12-14</sup>

However, brain volume loss estimations are affected by physiopathological factors such as dehydration, inflammation or steroid therapy<sup>15-24</sup> and by technical factors such as MRI contrast quality, signal to noise ratio (SNR), upgrades of MRI system, field inhomogeneity and geometrical distortions related to gradients.<sup>25-29</sup> Brain volume loss estimation also depends on the reliability of the post-processing algorithms used. As no gold standard technique is available, the robustness of each algorithm is thus difficult to estimate. Recently, simulated brain volume loss measurements are available and provide data of known atrophy.<sup>12,14,30-32</sup> Despite extensive use in epidemiological series or clinical trials, validation of different techniques remains a major problem.

In this paper, our objective was to compare the reliability of brain volume change measurements across two MRI sites of acquisition while using seven different quantification

algorithms. The algorithms used for this comparison are a segmentation-classification algorithm, FreeSurfer, BBSI, KN BSI, SIENA, SIENAX and a Jacobian Integration algorithm (JI).

## **METHODS**

### **Patients**

Nine patients were selected from a large cohort of 90 MS patients participating in a longitudinal biannual clinical and MRI follow up. Patients were recruited from the MS clinic at the Neurological Hospital, Lyon – France. Inclusion criteria were: definite MS according to Mc Donald's criteria <sup>33</sup> and age 18–50 years. All clinical subtypes were represented: Clinically Isolated Syndromes (CIS), Relapsing-Remitting MS (RRMS), Secondary Progressive MS (SPMS) and Primary progressive MS (PPMS). Exclusion criteria were pregnancy at inclusion and any contraindication to a MRI examination. Immunoactive treatments were allowed. All patients gave written informed consent to participate to the longitudinal follow-up study which was approved by the local ethical committee (CCPPRB N° 20058157). The nine patients (2 females and 7 males, 3 RRMS, 3 SPMS and 3 PPMS) were selected because they underwent MRI examinations on two different MRI systems, at three separated time points over one year follow-up : at inclusion and at six and twelve months. Mean age at the inclusion was 41 years [27-46 years]; mean disease duration was 8 years [2-18 years] and mean EDSS was 4.5 [2-6.5]. Six patients received an immunoactive treatment during the period of observation.

### **MRI follow-up**

MRI examinations were performed along the three time-points evaluations over one year in each radiological site. Images were acquired at least one month after a clinical relapse and/or a course of steroids. At each time-point, two MRI scans were consecutively performed on two different systems: a 1.5 T Philips Medical Systems MR (Intera, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherland), located within the Radiology department at the Neurological Hospital of Lyon (MRI1) and a 1.5 T Siemens Sonata System (Sonata, Siemens System, Erlangen, Germany), located in the MRI department of "CERMEP-Imagerie du vivant" (MRI2). MRI protocol consisted in the acquisition of a 3D millimetric T1 images without gadolinium injection using a 3D T1-Fast Field Echo (T1-FFE) sequence (TR: 7.56 ms, TE: 3.69 ms, matrix: 256x256, slice thickness 2 mm, reconstructed in 1 mm, 180 slices, Scan time 7'10'') with MRI1 and a MP-RAGE 3D T1 (IR-Turbo Flash) (TR: 1970 ms, TE: 3.93 ms, TI 1100 ms, matrix: 256x256, slice thickness 1 mm, IPat 2, 176 slices, Scan time 4'37'') with MRI2. The overall image count obtained in this follow up is 27 acquisitions on each MRI system.

### **Image analysis**

Seven post-processing softwares have been assessed, including two segmentation-based algorithms, a Bayesian tissue classification algorithm and FreeSurfer, and five registration-based algorithms, BBSI, KN BSI, SIENA, SIENAX and JI. Image analysis was performed

randomly on the 27 pairs of images, blinded to patients' clinical characteristics and clinical status.

### ***Pre-processing***

Except for SIENA, SIENAX and FreeSurfer, which have their own pre-processing pipeline as part of the processing package, pre-processing steps consisted in: the automatic extraction of the Intra-Cranial Cavity (ICC) mask at baseline, correction of intensity inhomogeneities using the N3 technique<sup>34</sup> for all time-points, rigid registration of follow-up scans on the baseline scan by optimizing mutual information to correct for rotations and translations inside the magnet; and differential bias field correction<sup>35</sup> to correct for differences in intensity inhomogeneity artifacts.

### ***Markov Random Field (MRF)-based tissue classification***

The unsupervised and adaptive classification algorithm used for automatic segmentation of brain tissue into CSF, GM and WM is detailed elsewhere.<sup>36</sup> The algorithm allows unsupervised classification of the data in any number of tissue classes. It uses a statistical model including Bayesian distributions for brain tissues intensities and Gibbs Random Fields-based spatial contiguity constraints. Unsupervision is derived from the data and adaptivity is achieved through the variation of the size of the neighborhoods used for the estimation of the intensity characteristics. This allows slow variations of signal intensity in space to account for MRI intensity nonuniformity. Each scan was independently processed and reviewed by an experienced neurologist. Manual editing was performed to correct for classification errors.

### ***FreeSurfer***

The volume-based subcortical segmentation and surface-based cortical reconstruction on 3D T1 weighted images was performed using FreeSurfer software (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>). The volume-based stream is an automated process which re-slices 3D-SPGR T1-WI to approximately 1mm<sup>3</sup> voxel size for whole-brain tissue segmentation and specific subcortical region tissue volumes. The stream consists in five different stages.<sup>6</sup> Initially, the MRI volumes are registered to the Talairach space and the output images are intensity normalized. At the next stage, the skull is automatically stripped off the 3D anatomical data set by a hybrid method that uses both watershed algorithms and deformable surface models. After skull stripping, the output brain mask is labelled using a probabilistic atlas where each voxel in the normalized brain mask volume is assigned one of the following labels: cerebral white matter, cerebral cortex, lateral ventricle, inferior lateral ventricle, cerebellum white matter, cerebellum cortex, thalamus, caudate, putamen, pallidum, hippocampus, amygdala, accumbens area, third ventricle, fourth ventricle, brainstem, and CSF. For this study, FreeSurfer was run automatically with the default parameters.

### ***Brain Boundary Shift Integral (BBSI) and Robust Boundary Shift Integral (KN-BSI)***

The brain boundary shift integral (BBSI) is a semi-automated measure of global cerebral atrophy rates from serial MRI images.<sup>7,37</sup> The BBSI estimates the changes in cerebral volume using differences in voxel intensities between two serial MRI volume scans at the boundary region of the brain. BBSI assumes that differences between registered scans near the boundaries of cerebral structures are associated solely with the shifting of adjacent tissue. To compute the BBSI, the baseline and follow-up whole brain regions are first delineated using the classification algorithm previously described. A boundary and internal regions are obtained from the pair of whole brain regions. Then, intensities of the baseline and follow-up images are normalized by dividing by the mean intensity inside the internal regions, respectively. Finally, the BBSI is computed within the boundary region by using a pre-specified manually chosen intensity window (I1/I2=0.65/0.45 for site 1 and 0.50/0.70 for site 2). KN-BSI was proposed to improve the robustness and reproducibility of BSI brain atrophy measurement in multi-site image studies.<sup>38</sup> There are two main improvements for the BSI: a specific intensity normalization is achieved using k-means clustering of brain tissues and linear regression between their mean intensities. The intensity window is automatically computed from k-means clustering results, independently for each image.

### ***Structural Image Evaluation, using Normalisation of Atrophy: SIENA***

SIENA gives a fully automated analysis of whole-brain atrophy<sup>9-10</sup>. It includes two stages of segmentation: Brain Extraction Tool (BET) and FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST) from the FMRIB Software Library (FSL). BET makes a histogram of intensities and then transforms the image into a binary mask (object / background), which defines the center of gravity.<sup>10</sup> The two brain images are registered to each other using the skull images.<sup>39-40</sup> Then FAST classifies voxels within the brain mask of BET, in 3 or 4 classes at least according to their intensities, to distinguish CSF from brain parenchyma (BP) and background, with or without GM-WM separation.<sup>41</sup> The resulting mask corresponds to BP. Edge displacement between the two time-points is then estimated by aligning the peaks of the spatial derivatives of the intensity profiles of both images, to sub-voxel accuracy. Finally, the mean edge displacement is converted into a global estimate of percentage brain volume change between the two time-points. Full automation limits the interactivity of the software. Errors during one of the processing steps, require a restart of the whole procedure. For this study, SIENA was run with no manual correction and with the default parameters.

### ***SIENAX***

SIENAX gives a fully automated quantification of brain volume with a normalisation for head size.<sup>10</sup> The algorithm extracts from a one time-point image, the skull and brain masks which are then registered to the MNI 152 space. Images are thereby normalised for head size using the skull images to determine the registration scaling. Tissue segmentation is then realised in order to calculate the brain, grey and white matter volumes. The outputs provide normalised

and un-normalised volumes. For this study, SIENAX was run automatically with the default parameters.

### **3D Jacobian maps Integration (JI) using Tensor-Based Morphometry (TBM)**

TBM identifies regional structural differences after nonlinear warping between an image and a common anatomical template, for cross-sectional analysis, or between two images of the same subject, for longitudinal analysis.<sup>42-44</sup> A Jacobian matrix (J) is obtained for each voxel by taking gradient derivatives of the deformation field resulting after the nonlinear warping.<sup>45</sup> The determinant of these Jacobian matrices ( $|J|$ ) represent an expansion ( $|J|>1$ ) or a contraction ( $|J|<1$ ) of each voxel after nonlinear warping, and can be represented in 3D. These voxel changes, or Jacobian determinant changes, are then integrated over the brain region to obtain an atrophy estimation of that region. TBM requires little manual interaction and is recognized as a favourable technique for large-scale brain studies.<sup>46</sup> The TBM techniques differ in the nonlinear registration algorithms used for the warping.<sup>47</sup> In this study, the nonlinear registration technique detailed in Verumi et al, 2003,<sup>48</sup> is used for warping and brain atrophy is estimated by comparing each follow-up scan to the baseline scan. The expansion of the total intracranial CSF is quantified as an indirect marker of the BP volume loss to limit any influence of the inflammatory activity within the BP.

### **Statistical analysis**

The statistical analysis compared the results of brain volume loss obtained from each site. The inter-sites variability was measured by comparing the results obtained by each technique in both sites, MRI1 and MRI2. Comparisons were performed using first the Wilcoxon signed rank for the comparison of the mean percentage of brain volume loss. Then a Spearman correlation coefficient has been established and tested. A Bland and Altman analysis has been also performed. Finally the Standard Error of Measurement (SEM) was

$$\text{estimated as: } SEM = \sqrt{\frac{1}{\text{patients number} - 1} \cdot \sum_{\text{patient } i} (MRI1 - MRI2)^2}$$

## **RESULTS**

A description of the mean, standard deviation and median percentages of brain volume changes between the seven techniques is presented for each time-points and each site MRI1 (Table 1) and MRI2 (Table 2). Figure 1 represents the changes in brain volume obtained in both sites from the seven techniques for each patient. The results showed significant differences in percentages between the two sites for segmentation-based techniques such as the segmentation-classification algorithm and FreeSurfer. In contrast, BBSI, KN BSI and JI methods provided fairly stable results between the two sites. The results were also similar for SIENA, except for one patient (number 4) who presented a wide range of differences. SIENAX provided variable and heterogeneous results between the two sites.

The Wilcoxon signed rank test used to compare the results obtained from the two sites showed no significant differences between the seven techniques. The Spearman correlation coefficients were not significant. However, the Bland and Altman analysis showed that segmentation-based techniques and SIENAX provided greater mean differences and wider agreement intervals than registration-based techniques (Figure 2). The segmentation-classification algorithm obtained a mean difference of 1.80% between the two sites with a large length agreement interval of 11.66%. FreeSurfer provided a smaller mean difference close to 0.07% but kept a large length agreement interval of 7.92%. In contrast, registration-based techniques such as BBSI, KN BSI and JI algorithms were less sensitive to MRI system changes. The mean difference for these three techniques was equal to 0.45% with a mean length agreement interval of 1.55%. SIENA obtained a reduced mean difference of 0.12%, but a wider agreement interval of 3.29%. As estimated by the SEM and the delta values, the variability was larger for segmentation-based techniques and lower for registration-based techniques (Table 3).

## DISCUSSION

As atrophy is a slow process leading to small changes, the techniques used for its quantification have to be accurate and reliable.<sup>49</sup> In this work, we performed a comparative study of brain volume changes measured on two MRI systems, along a three time-points evaluation over one year, to evaluate the inter-sites variability and the robustness. The acquisitions were performed on nine MS patients and post-processed by seven different methods. The main findings showed that segmentation-based techniques provided larger and more heterogeneous values of brain volume changes than registration-based techniques. Segmentation-based algorithms used in a semi-automatic way (with manual correction) are theoretically considered as gold standard techniques as they provide data for each brain volume measurement from segmented masks validated by an observer. However, these algorithms are time consuming and less reproducible due to the necessary manual correction. Thus automatic segmentation-based algorithms are preferred.<sup>50</sup> The most recent automatic segmentation algorithm is FreeSurfer, which seemed more reliable than the classification algorithm used in this work. Nevertheless, segmentation-based algorithms are influenced by the quality of the acquisitions. BBSI, KN BSI, JI, and to a lesser extent, SIENA algorithms were less sensitive to MRI changes with respective mean difference close to 0.45% and 0.12%. Mean length agreement interval were respectively 1.55% and 3.29%. It is probably related to lower errors induced by the post-processing based on registration. Otherwise the results obtained by SIENAX were more heterogeneous and discordant, confirming that SIENAX is reserved for cross-sectional studies.

No matter the algorithm of quantification used, several factors of variability may parasitize the evaluation of brain volume loss at a given time. Significant physiological changes related to age and state of hydration<sup>15,28,51</sup> can lead to amplitude of variation up to 0.70 % of the brain volume.<sup>16-17</sup> In MS, inflammatory activity corresponding to the occurrence of acute lesions, transiently increases brain volume.<sup>18</sup> At the opposite, treatments with high doses of corticosteroids or disease-modifying treatments may significantly and temporarily reduce brain volume.<sup>19-23, 52</sup> These physiopathological factors have a greater impact than the variations due to scan-rescan.<sup>17,53</sup> In this work, these factors may not influence the results as each patient has been explored the same day on each MRI system, under the assumption that no changes due to physiopathological processes are likely to occur during that time. Acquisition-related factors may also affect automated quantitative analysis results and lead to a wrong quantification.<sup>25</sup> Within the same scanner platform, upgrades don't modify significantly the results, but differences of field strength introduce a slight bias.<sup>27-28</sup> However, in this study, the two systems were not upgraded and the B0 fields were the same. Also inhomogeneity of the B1 field can affect the reliability of tissue segmentation as it creates images intensity distortions. However, recent studies using FreeSurfer software, showed no significant changes when using or not a correction of B1 image intensity inhomogeneities.<sup>27,32</sup> The subjects positioning (Z-positioning) has an effect on morphometric analyses in within-site or multi-site evaluation.<sup>26,29</sup> It increases the mean absolute main error of SIENA from 0.17% to 0.40 %.<sup>26</sup> The authors proposed a correction for the gradient distortion, which reduced this mean absolute error to 0.15 %.<sup>26</sup> The combination of datasets obtained from different manufacturer MRI platforms introduces a bias that should be considered in multi-site studies.<sup>27-28</sup>

## CONCLUSIONS

In this paper, we evaluated the impact of the change of MRI system on the results of brain volume quantification and we assessed the robustness of seven post-processing algorithms. Inter-sites variability showed that segmentation-based techniques provided larger and more heterogeneous results than registration-based techniques. Segmentation-based algorithms are influenced by the quality of the acquisitions and their use in longitudinal studies might not be recommended because of their variability. In contrast, this study showed a better reproducibility of the registration-based algorithms such as BBSI, KN BSI, JI and to a lesser extent SIENA which provided lower and more homogeneous results. Quantification algorithms insensitive to the quality of the MRI acquisitions should be preferred as MRI acquisitions are usually performed on different MRI systems in clinical practice. Nevertheless, MRI acquisitions should be performed on the same MRI site in case of a longitudinal follow-up. In the future, new post-processing algorithms using field inhomogeneity and geometrical distortion correction are needed to improve the accuracy of brain volume changes quantification.

## REFERENCES

1. Filippi M, Mastronardo G, Rocca MA, et al. Quantitative volumetric analysis of brain magnetic resonance imaging from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;158:148–53.
2. Simon JH, Jacobs LD, Campion MK, et al. A longitudinal study of brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1999;53:139-48.
3. Horsfield MA, Rovaris M, Rocca MA, et al. Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by two segmentation processes from various MRI sequences. *J Neurol Sci* 2003;216:169–77.
4. Sharma J, Sanfilippo MP, Benedict RH, et al. Whole-brain atrophy in multiple sclerosis measured by automated versus semiautomated MR imaging segmentation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:985-96.
5. Collins DL, Montagnat J, Zijdenbos AP, et al. Automated estimation of brain volume in multiple sclerosis with BICCR. *Lecture Notes in Computer Science* 2001;2082:141–47.
6. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in human brain. *Neuron* 2002;33:341-55.
7. Freeborough PA, Fox NC. The boundary shift integral: an accurate and robust measure of cerebral volume changes from registered repeat MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 1997;16:623-29.
8. Freeborough PA, Fox NC, Kitney RI. Interactive algorithms for the segmentation and quantitation of 3-D MRI brain scans. *Comput Methods Programs Biomed* 1997;53:15-25.
9. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, et al. Normalized accurate measurement of longitudinal brain change. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:466-75.
10. Smith SM. Fast Robust Automated Brain Extraction. *Human Brain Mapping* 2002;17:143–55.
11. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage* 2000;11:805-21.
12. Camara O, Schnabel JA, Ridgway GR, et al. Accuracy assessment of global and local atrophy measurement techniques with realistic simulated longitudinal Alzheimer's disease images. *NeuroImage* 2008;42:696-70.
13. Boyes RG, Rueckert D, Aljabar P, et al. Cerebral atrophy measurements using Jacobian integration: comparison with the boundary shift integral. *NeuroImage* 2006;32:159-69.
14. Camara O, Schweiger M, Scahill R, et al. Phenomenological model of diffuse global and regional atrophy using finite-element methods. *IEEE Trans Med Imaging* 2006;25:1417–30.
15. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, et al. MRI Contrast Uptake in new lesions in relapsing – remitting multiple sclerosis followed at Weekly intervals. *Neurology* 2003;30:640-6.
16. Duning T, Kloska S, Streinstrater O, et al. Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology* 2005;64:548-50.
17. Sampat MP, Healy BC, Meier DS, et al. Disease modelling in multiple sclerosis: Assessment and quantification of sources of variability in brain parenchymal fraction measurements. *NeuroImage* 2010;52:1367-73.
18. Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain* 2004;127:1101-7.



19. Gordon, N. Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids. *Dev Med Child Neurol* 1980;22:502–6.
20. Hoogervorst EL, Polman CH, Barkhof F. Cerebral volume changes in multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Mult Scler* 2002;8:415–9.
21. Rao AB, Richert N, Howard T, et al. Methylprednisolone effect on brain volume and enhancing lesions in MS before and during IFNbeta-1b. *Neurology* 2002;59:688–94.
22. Fox RJ, Fisher E, Tkach J, et al. Brain atrophy and magnetization transfer ratio following methylprednisolone in multiple sclerosis: short-term changes and long-term implications. *Mult Scler* 2005;11:140–5.
23. Meier D, Weiner H, Guttman C. MR imaging intensity modelling of damage and repair in multiple sclerosis: relationship of short-term lesion recovery to progression and disability. *Am J Neuroradiol.* 2007;28:1956-63.
24. Pelletier D, Garrison K, Henry R. Measurement of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2004;14:11S–9S.
25. Bellon EM, Haacke EM, Coleman PE, et al. MR artifacts: a review. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:1271-81.
26. Caramanos Z, Fonov VS, Francis SJ, et al. Gradient distortion in MRI: Characterizing and correcting for their effects on SIENA-generated measures of brain volume change. *NeuroImage* 2010;49:1601-1.
27. Jovicich J, Czanner S, Han, X, et al. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. *NeuroImage* 2009;46:177-92.
28. Han X, Jovicich J, Salat D, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage* 2006;32:180-94.
29. Jovicich J, Czanner S, Greve D, et al. Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *NeuroImage* 2006;30:436-43.
30. Karacali B, Davatzikos C. Simulation of tissue atrophy using a topology preserving transformation model. *IEEE Trans Med Imaging* 2006;25:649–52.
31. Pieperhoff P, Sudmeyer M, Homke L, et al. Detection of structural changes of the human brain in longitudinally acquired MR images by deformation field morphometry: methodological analysis, validation and application. *NeuroImage* 2008;43:269–87.
32. Sharma S, Noblet V, Rousseau F, et al. Evaluation of brain atrophy estimation algorithms using simulated ground-truth data. *Medical Image Analysis* 2010;14:373–89.
33. Mc Donald, WI, Compton DAS, G Edan G, et al. Diagnostic criteria for MS : Guidelines from the international panel on the diagnosis of MS. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
34. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17:87-97.
35. Boyes RG, Gunter JL; Frost, C, et al. Intensity non-uniformity correction using N3 on 3-T scanners with multichannel phased array coils. *NeuroImage* 2008;39:1752-62.
36. Pachai C, Zhu YM, Guttman C, et al. Unsupervised and adaptive segmentation of multispectral 3D magnetic resonance images of human brain : a generic approach. *Fourth International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'01), Utrecht, The Netherlands* 2001:1067-74.

37. Fox NC, Freeborough PA. Brain Atrophy Progression Measured from Registered Serial MRI: Validation and Application to Alzheimer's Disease. *JMRI* 1997;7:1069-75.
38. Leung KK, Clarkson MJ, Bartlett JW, et al. Robust atrophy rate measurement in Alzheimer's disease using multi-site serial MRI: Tissue-specific intensity normalization and parameter selection. *NeuroImage* 2010;50:516-23.
39. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis* 2001;36:143–56.
40. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, et al. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage* 2002;17:824-41.
41. Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden markov random field model and the expectation maximization algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:45–57.
42. Christensen GE, Rabbitt RD, Miller MI. Deformable templates using large deformation kinematics. *IEEE Trans. Med Imaging* 1996;5:1435-47 .
43. Davatzikos C, Vaillant M, Resnick SM, et al. A computerized approach for morphological analysis of the corpus callosum. *J. Comput. Assist. Tomogr* 1996;20:88–97.
44. Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, et al. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 2000;404:190–3.
45. Calmon G, Roberts N. Automatic measurement of changes in brain volume on consecutive 3D MR images by segmentation propagation. *Magnetic Resonance Imaging* 2000;18:439-53.
46. Hua X, Leow AD, Parikshak N, et al. Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's disease: An MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *NeuroImage* 2008;43:458-69.
47. Klein A, Andersson J, Ardekani BA, et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *NeuroImage* 2009;46:786-802.
48. Vemuri BC, Ye J , Chen Y, et al. Image registration via level-set motion: applications to atlas-based segmentation. *Med Image Anal* 2003;7:1-20.
49. Wei X, Guttman CR, Warfeild SK, et al. Has your patient's multiple sclerosis lesion burden and brain atrophy actually changes? *Mult Scler* 2004;10:402-6.
50. Jasperse B, Valsasina P, Neacsu V, et al. Intercenter Agreement of Brain Atrophy Measurement in Multiple Sclerosis Patients Using Manually-Edited SIENA and SIENAX. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007;26:881–5.
51. Dickerson BC, Fenstermacher E, Salat DH, et al. Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths. *NeuroImage* 2008;39:10-8.
52. Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative disease: lessons from multiple sclerosis. *NeuroRadiol* 2004;1:284–94.
53. Bermel RA, Sharma J, Tjoa CW, et al. A semiautomated measure of whole-brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;208:57-65.

**Table 1: Description of the mean, standard deviation and median percentages of atrophy between the seven techniques at 6 and 12 months on MRI1.**

Techniques	6 months			12 months		
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median
<b>Segmentation- Classification</b>						
<b>FreeSurfer</b>	-0.03	2.87	-0.73	-0.64	0.95	-0.26
<b>BBSI</b>	-0.53	0.74	-0.61	-0.83	1.51	-0.81
<b>KN BSI</b>	-0.32	0.29	-0.33	-0.45	0.39	-0.46
<b>SIENA</b>	-0.29	0.37	-0.38	-0.26	0.45	-0.34
<b>SIENAX</b>	-0.30	0.51	-0.34	-0.78	0.76	-0.85
<b>Jacobian Integration</b>	-0.94	2.26	-0.80	-0.66	2.88	-0.88
	-0.26	0.12	-0.24	-0.26	0.16	-0.27

*BSI= Boundary Shift Integral; KN BSI= Robust Boundary Shift Integral; SD= Standard deviation; SIENA= Structural Image Evaluation, using Normalization, of Atrophy; N= Number of patients.*

**Table 2: Description of the mean, standard deviation and median percentages of atrophy between the seven techniques at 6 and 12 months on MRI2.**

Techniques	6 months			12 months		
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median
<b>Segmentation- Classification</b>						
<b>FreeSurfer</b>	1.78	1.13	1.76	2.08	1.86	2.39
<b>BBSI</b>	-0.60	1.37	-0.74	0.08	1.15	0.50
<b>KN BSI</b>	0.53	0.20	0.55	0.61	0.49	0.35
<b>SIENA</b>	-0.62	0.33	-0.68	-0.65	0.43	-0.75
<b>SIENAX</b>	-0.19	0.69	-0.13	-1.29	1.83	-0.76
<b>Jacobian Integration</b>	-0.14	1.42	0.22	-1.44	3.96	-0.23
	-0.07	0.24	-0.06	-0.06	0.15	-0.03

*BSI= Boundary Shift Integral; KN BSI= Robust Boundary Shift Integral; SD= Standard deviation; SIENA= Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy; N= Number of patients.*

**Table 3: Bland and Altman analysis and Standard error of measurement and corresponding delta values for the results obtained by the seven techniques between the two sites MRI1 and MRI2.**

Technique	Bland and Altman Analysis				Standard Error of Measurement $\delta$
	Mean difference (%)	Limits of agreement		SEM	
		Inf.	Sup.		
<b>Segmentation- Classification</b>	1.80	-4.03	7.63	3.54	9.80
<b>Free Surfer</b>	-0.07	-3.53	3.39	1.77	4.90
<b>BBSI</b>	0.85	0.10	1.60	0.98	2.71
<b>KN BSI</b>	-0.33	-1.30	0.63	0.61	1.68
<b>SIENA</b>	0.12	-1.53	1.76	0.85	2.35
<b>SIENAX</b>	0.79	-5.18	6.76	3.16	8.76
<b>Jacobian Integration</b>	0.19	-0.32	0.70	0.33	0.91

*BSI= Boundary Shift Integral;  $\delta$  = interval within which the observed differences can be attributed to variability of the measurement; Inf= Inferior; KN BSI= Robust Boundary Shift Integral; SEM= Standard Error of Measurement; SIENA= Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy; Sup= Superior.*

## Figure legends

**Figure 1:** Representation of the percentages of brain volume change at twelve months obtained between sites MRI1 (\*) and MRI2 (□) by each of the seven techniques: the segmentation-classification algorithm, FreeSurfer, BBSI, KN BSI, SIENA, SIENAX and Jacobian Integration.

**Figure 2:** Representation of the results of the Bland and Altman analysis for comparing the results at six months obtained between site MRI1 and MRI2 by each of the seven techniques: the segmentation-classification algorithm, FreeSurfer, BBSI, KN BSI, SIENA, SIENAX and Jacobian Integration. These graphics represent the difference between the two sites against the average value, of each pair of measurement. A continuous line and two dotted lines, were add to each scatter plot and depict the mean difference between the two sites and the limits of agreement respectively.

## **Publications et Communications**

---





## Publications

---

Correlations of Diffusion and Metabolic Alterations in Different Clinical Forms of Multiple Sclerosis. S. Hannoun, M. Bagory, **F. Durand Dubief**, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, F. Cotton, D. Sappey-Marini er. PloS One. Accept e

DT-MRI evidence for extra-axonal neuronal degeneration in caudate and Volumetry in Caudate and Thalami nuclei of MS Patients. S. Hannoun, **F. Durand Dubief**, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, F. Cotton, CRG. Guttmann, D. Sappey-Marini er. Am J Neuroradiol Accept e.

Implementation of an absolute brain (1)H-MRS quantification method to assess different tissue alterations in multiple sclerosis. Bagory M, **Durand-Dubief F**, Ibarrola D, Comte JC, Cotton F, Confavreux C, Sappey-Marini er D. IEEE Trans Biomed Eng. 2011 [Epub ahead of print]

Caract erisation de la substance blanche apparemment normale dans la scl erose en plaques par IRM de tenseur de diffusion. IRBM. 2009. 30 :179-183. S. Hannoun, **F. Durand Dubief**, W. Jalalzai, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marini er.

"Absolute" quantification in magnetic resonance spectroscopy: validation of a clinical protocol in multiple sclerosis. Bagory M, **Durand-Dubief F**, Ibarrola D, Confavreux C, Sappey-Marini er D. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2007; 2007:3458-61.

Evolution comparative de la vo te cr nienne et du parenchyme c r bral avec l' ge :  tude pr liminaire en IRM. F.Cotton, T. Euvrard, **F.Durand-dubief**, C.Pachai, M. Cucherat, F. Ramirez Rozzi, A. Bonmartin, AM. Guihard-Costa, Va Tran Minh, B. Vall e, JC. Froment. J. Neuroradiol. 2004. 31 : 131-137.

## Communications orales

---

Histoire naturelle de la plaque active de SEP : suivi hebdomadaire en IRM de diffusion. **Durand-Dubief F**, Roch J, Vukusic S, Confavreux C, Cotton F JNLF 2010 : Société Française de Neurologie 30.04.2010.

Mesure longitudinale de la perte du volume cérébral comme marqueur de neurodégénérescence chez les patients porteurs de sclérose en plaques. **F. Durand-Dubief**, S. Vukusic, C. Pachai, F. Cotton, D. Sappey-Marinière, JC. Froment, C. Confavreux. GRAMM 27.03.2008.

Longitudinal evaluation of brain volume loss as a marker of neurodegeneration in multiple sclerosis. **F Durand-Dubief**, S Vukusic, C Pachai, F Cotton, D Sappey-Marinière, D Ibarolla, M Bagory, S Hannoun, JC Froment, C Confavreux. ARSEP 28.03.2008.

Etude longitudinale 3D de l'atrophie cérébrale dans la Sclérose en plaques. **F. Durand-Dubief**, S. Vukusic, C. Pachai, F. Cotton, JC. Froment, C. Confavreux. Société Française de Neurologie. Le 03.07.2003

Etude longitudinale 3D de l'atrophie cérébrale dans la Sclérose en plaques. **F. Durand-Dubief**, S. Vukusic, C. Pachai, F. Cotton, JC. Froment, C. Confavreux. Société Franco-Romande de Neurologie du 25.04.2003.

Etude longitudinale 3D de l'atrophie cérébrale dans la Sclérose en plaques. **F. Durand-Dubief**, S. Vukusic, C. Pachai, F. Cotton, JC. Froment, C. Confavreux. Société de Neuropsychiatrie de la Région Lyonnaise du 12.12.2002.

## Communications affichées

---

Characterization of Early White Matter Damages in Multiple Sclerosis Patients with a Clinically Isolated Syndrome: A Tract-Based Spatial Statistics. S. Hannoun, **F. Durand Dubief**, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier. ISMRM-ESMRM Joint Annual Meeting 2010

Tract-Based Spatial Statistics Analysis of Diffusion Tensor Imaging in Multiple Sclerosis. **F Durand-Dubief**, S. Hannoun, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier. ECTRIMS 2010.

Suivi longitudinal et individuel chez les patients porteurs de SEP, de l'atrophie cérébrale évaluée par une technique d'Intégration Jacobienne. **Durand-Dubief F**, Roggerone S, Belaroussi B, Sappey-Marinier D, Vukusic S, Cotton F, Confavreux C. JNLF 2010.

Analyse Statistique par TBSS de la Fraction d'Anisotropie de la Substance Blanche dans la Sclérose en Plaques. S. Hannoun, **F. Durand Dubief**, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier. JNLF 2010

Longitudinal evaluation of individual brain volume loss by Jacobian integration technique in patients with multiple sclerosis. **Durand-Dubief F**, Roggerone S, Belaroussi B, Sappey-Marinier D, Vukusic S, Cotton F, Confavreux C. ARSEP 2010.

Increased Anisotropy in Subcortical Gray Matter Structures: A Neurodegeneration Marker in Multiple Sclerosis. S. Hannoun, **F. Durand Dubief**, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier ISMRM 17th Scientific Meeting & Exhibition 2009.

Correlation of Metabolic and Diffusivity Markers in Multiple Sclerosis Using MR Spectroscopic Imaging and DTI. D. Sappey-Marinier, M. Bagory, S. Hannoun, D. Ibarrola, J.C. Comte, **F. Durand Dubief**, C. Confavreux. ISMRM 17th Scientific Meeting & Exhibition 2009.

Diffusion Tensor Imaging in Multiple Sclerosis: Comparison of Axial and Radial Diffusivity in Different Clinical Forms. S. Hannoun, **F. Durand Dubief**, D. Ibarrola, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier. ISMRM 16th Scientific Meeting & Exhibition. 2008.

Longitudinal study of progressive brain atrophy in multiple sclerosis. **F. Durand-Dubief**, S. Vukusic, C. Pachai, F. Cotton, J.C. Froment, C. Confavreux. Preliminary data. ECTRIMS 2002.

**Titre de la thèse en français**

Evaluation de la perte du volume cérébral en IRM comme marqueur individuel de neurodégénérescence des patients atteints de sclérose en plaques.

**Résumé de la thèse en français**

La mesure de la perte du volume cérébral est un marqueur IRM de la neurodégénérescence dans la sclérose en plaques. Les techniques actuelles permettent de quantifier soit directement la perte de volume cérébral entre deux examens, soit de la mesurer indirectement à partir du volume cérébral de chaque examen. La fiabilité de ces techniques reste difficile à évaluer en l'absence de gold standard. Ce travail a consisté premièrement, en une étude de reproductibilité réalisée chez 9 patients à partir d'acquisitions semestrielles (3 IRM), sur deux machines différentes et post-traitées par sept algorithmes : BBSI, FreeSurfer, Intégration Jacobienne, KNBSI, un algorithme Segmentation/Classification, SIENA et SIENAX. Deuxièmement, un suivi longitudinal et prospectif a été effectué chez 90 patients SEP. L'étude des variabilités inter-techniques et inter-sites a montré que les techniques de mesures indirectes (Segmentation/Classification, FreeSurfer) et SIENAX fournissaient des pourcentages d'atrophie hétérogènes. A l'inverse, les techniques de mesures directes telles que BBSI, KNBSI, Intégration Jacobienne et à un moindre degré SIENA obtenaient des résultats reproductibles. Toutefois BBSI, KNBSI et l'Intégration Jacobienne obtenaient des pourcentages faibles, suggérant une possible sous-estimation de l'atrophie. L'évaluation de la perte du volume cérébral par Intégration Jacobienne a montré sur 2½ ans de suivi, une atrophie de 1,21% pour les 90 patients et de 1,55%, 1,51%, 0,84%, 1,21% respectivement pour les patients CIS, RR, SP et PP. A l'avenir l'évaluation de la perte de volume cérébral impose des défis d'ordre technique afin d'améliorer la fiabilité des algorithmes actuels.

**Mots clés :** Sclérose en plaques, Neurodégénérescence, Atrophie cérébrale, Quantification Volume cérébral

**Titre de la thèse en anglais**

Evaluation of brain volume loss on MRI as an individual marker of neurodegeneration in multiple sclerosis

**Résumé de la thèse en anglais**

Brain volume loss is currently a MRI marker of neurodegeneration in MS. The available algorithms for its quantification perform either direct measurements, or indirect measurements. Their reliability remains difficult to assess especially since there is no gold standard technique. This work consisted first, in a reproducibility study performed on nine patients' biannual MRI acquisitions (3 time points). These acquisitions were performed on two different MRI systems. Post-processing was applied using seven algorithms: BBSI, FreeSurfer, Jacobian Integration, KNBSI, an algorithm based on segmentation/classification, SIENA and SIENAX. Second, a longitudinal and prospective study was performed in 90 MS patients. The study of inter-technique and inter-site variabilities showed that direct measurement techniques and SIENAX provided heterogeneous values of atrophy. In contrast, indirect measurement algorithms such as BBSI, KNBSI, Jacobian Integration and to a lesser extent SIENA obtained reproducible results. However BBSI, KNBSI and Jacobian Integration algorithms showed lower percentages, suggesting a possible underestimation of atrophy. The evaluation of brain volume loss by Jacobian Integration has shown an atrophy rate of 1.21% over 2 ½ years of the 90 patients' follow up, and of 1.55%, 1.51%, 0.84%, 1.21% for CIS, RR, SP and PP patients respectively. Jacobian Integration showed its importance in individual monitoring. In the future, assessing brain volume loss requires overcoming of some technical challenges to improve the reliability of the currently available algorithms.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Neurodegeneration, Cerebral Atrophy, Cerebral Volume Quantification