



**HAL**  
open science

# Anomalies vasculaires, neurodégénérescence et réserve cognitive dans la sclérose en plaques : une étude multimodale en IRM.

Aude Metzger

► **To cite this version:**

Aude Metzger. Anomalies vasculaires, neurodégénérescence et réserve cognitive dans la sclérose en plaques : une étude multimodale en IRM.. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2016. Français. NNT : 2016MONTT021 . tel-01508848

**HAL Id: tel-01508848**

**<https://theses.hal.science/tel-01508848>**

Submitted on 14 Apr 2017

**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.

# THÈSE

Pour obtenir le grade de  
Docteur

**Délivré par l'Université de Montpellier**

**Préparée au sein de l'école doctorale CBS2  
Et de l'unité de recherche INSERM U-1051,  
Bâtiment INM  
Avenue Augustin Fliche - BP 74103 34091  
Montpellier cedex 5 - France**

**Spécialité : neurologie, neuroradiologie**

**Présentée par Aude Metzger**

**Anomalies vasculaires, neurodégénérescence et réserve  
cognitive dans la sclérose en plaques : une étude  
multimodale en IRM**

**Vascular impairment, neurodegeneration and cognitive  
reserve in multiple sclerosis : an MRI study.**

**Soutenue le 21 novembre 2016 devant le jury  
composé de**

Monsieur François COTTON, PU-PH, CHU Lyon Sud  
Monsieur Bertrand AUDOIN, PU-PH, CHU Marseille  
Monsieur Alexandre KRAINIK, PU-PH, CHU Grenoble  
Monsieur Nicolas MENJOT de CHAMPFLEUR, MCU-  
PH, CHU Montpellier  
Monsieur Pierre LABAUGE, PU-PH, CHU Montpellier  
Monsieur Luc BAUCHET, PH, CHU Montpellier

Rapporteur  
Rapporteur  
Examineur  
Co-encadrant  
Examineur  
Directeur



## Résumé

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central, ayant plusieurs phénotypes cliniques. Cette affection est caractérisée par la coexistence de phénomènes inflammatoires focaux et d'une neurodégénérescence diffuse, dont la physiopathologie est actuellement inconnue. L'apparition de troubles cognitifs marque un tournant évolutif pour les patients, est en lien avec la progression de la maladie, et notamment l'atrophie cérébrale. Néanmoins le statut cognitif de certains patients reste préservé malgré la progression de la maladie. Le concept de réserve cognitive rendrait compte de cette absence de corrélation entre statut cognitif et lésions cérébrales en lien de la maladie, mais ses bases physiologiques sont à l'heure actuelle inconnues. Trois techniques d'imagerie : L'étude de la perfusion cérébrale en arterial spin labelling, de la vasoréactivité cérébrale grâce à l'inhalation d'un gaz enrichi en CO<sub>2</sub>, et des anomalies de substance blanche cérébrale en tenseur de diffusion sont utilisées dans ce manuscrit pour répondre aux questions suivantes :

- Existe-t-il des anomalies vasculaires pouvant expliquer la neurodégénérescence diffuse observée dans la sclérose en plaques, et notamment dans les formes progressives ?

- Existe-t-il en tenseur de diffusion des anomalies de certains faisceaux de substance blanche qui serait corrélées au statut cognitif ou au phénotype clinique des patients? La réserve cognitive est-elle médiée par des phénomènes de plasticité de la substance blanche dans la sclérose en plaques?

**Mots clés** : Sclérose en plaques, IRM, troubles cognitifs, perfusion cérébrale, arterial spin labelling, vasoréactivité cérébrale, réserve cognitive, tenseur de diffusion, substance blanche, Tract Based Spatial Statistics, plasticité cérébrale

# Abstract

Multiple sclerosis is an inflammatory and dysimmune condition of the central nervous system, with different clinical patterns. This disease involves patchy areas of demyelination and of a diffuse axonal loss and neurodegeneration. The pathophysiology of this diffuse neurodegeneration remains currently unknown. The appearance of a cognitive impairment dramatically changes the clinical prognosis in patients. This cognitive impairment seems to be linked to a diffuse dysconnection of normal appearing white matter, and to grey matter atrophy. Cognitive reserve could explain a lack of correlation between the cognitive status in patients and the cerebral lesion load due to the disease. Anatomical basis of cognitive reserve are unclear. Three methods of imaging : arterial spin labelling, measure of the cerebral vasoreactivity with the inhalation of a gas enriched in carbon dioxide, and diffusion tensor imaging are employed to answer to these questions in multiple sclerosis : Are there vascular abnormalities related to neurodegeneration, in particular in progressive forms of multiple sclerosis? Could we find white matter differences in tracts related to cognitive impairment or clinical form in patients? Is Cognitive reserve linked to a cerebral white matter plasticity in this condition ?

**Key words:** multiple sclerosis, MRI, cognitive impairment, cerebral perfusion, arterial spin labelling, cerebrovascular disorder, cognitive reserve, white matter, Tract Based Spatial Statistics, cerebral plasticity

# Remerciements

**Merci à tous les patients et volontaires sains qui ont accepté de participer à cette étude.**

Je tiens également à remercier ma famille et mes proches qui m'ont soutenus tout au long de ce travail de Thèse.

Un grand merci notamment à ma mère, toujours très disponible, et de très bon conseils dans les périodes difficiles comme dans les heureux moments. Pas toujours facile d'avoir une fille qui travaille toujours pendant ses congés.

Merci également à mon conjoint, Maxime, de son soutien inébranlable pendant cette dernière année de Thèse, et dont les bons soins m'ont permis à la fois d'optimiser mon temps de travail et de m'accorder des moments de pauses.

Merci à mes fidèles et merveilleux amis, dont la constance m'étonnera toujours. En particulier merci à Anne Gaelle, ingénieur aéronautique hors norme et triathlète accomplie ayant plusieurs iron man à son actif. Merci également à Agota, oénologue Hongroise de renom, et à Jennifer, ingénieur chimiste à Munich, pour ces folles années de danse et de beuveries. Merci à Tremeur et Solen – sujet ayant le plus gros corps calleux de la cohorte de volontaires sains-, fidèles amis bretons de leur soutien et amitié malgré la distance. Merci à Claire, Merci à Sabrina, ma cousine Juliette, Maeva, Adrien, Hervé, Michel, Sophie, Amandine, Najima, Marie, Charline, Thierry également. Merci à toute l'équipe de Night run Montpellier pour tous ces moments de détente et pour m'avoir redonné goût à la pratique de la course à pied en compétition.

Un grand merci également à Jérémy, Victoria, François, Emmanuelle et Nicolas dont l'aide et la disponibilité ont été précieuses pour le post traitement des données d'imagerie de ce manuscrit. Merci à toute l'équipe de Neuroradiologie ainsi qu'aux manipulateurs radio qui m'ont aidé pour les passations de vasoréactivité.

Un grand merci à l'équipe de neuroradiologie de Lausanne, et notamment à Bénédicte Maréchal, qui m'a accompagnée tout au long de ces années de Thèse. Sans elle ni le prototype Morphobox ce travail n'aurait pu voir le jour...

Enfin un grand merci à tous les membres du jury, qui ont accepté de lire, critiquer cette étude et de venir à ma soutenance de Thèse.

# SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
1.1	Description de la maladie .....	1
1.1.1	Critères diagnostiques de sclérose en plaques .....	2
1.1.2	Epidémiologie de la sclérose en plaques .....	3
1.2	Facteurs pronostiques cliniques.....	4
1.2.1	Handicap physique moteur .....	4
1.2.2	Troubles cognitifs et sclérose en plaques .....	4
1.2.3	Prise en charge des troubles cognitifs .....	8
1.3	Physiopathologie de la sclérose en plaques.....	8
1.4	Facteurs pronostiques en IRM cérébrale.....	9
1.5	IRM non conventionnelle et cognition dans la sclérose en plaques.....	11
1.5.1	Imagerie en tenseur de diffusion et cognition dans la sclérose en plaques .....	12
1.5.2	IRM fonctionnelle et cognition dans la sclérose en plaques.....	15
1.6	Anomalies vasculaires et sclérose en plaques .....	19
1.7	Réserve cognitive : un facteur de protection contre l'apparition de troubles cognitifs dans la SEP ?	21
1.7.1	Réserve cognitive et maladies neurodégénératives .....	21
1.7.2	Mesure de la réserve cognitive .....	22
1.7.3	Bases fonctionnelles de la réserve cognitive chez le sujet âgé et dans les maladies neurodégénératives .....	24
1.7.4	Réserve cognitive et Sclérose en plaques.....	25
1.7.5	Bases physiologiques de la réserve cognitive dans la sclérose en plaques .....	27
1.8	Hypothèses de travail et objectifs de l'étude.....	28
1.8.1	Hypothèses de travail .....	29
1.8.2	Objectifs de travail.....	31

## **2 MATERIELS ET METHODES ..... 33**

<u>2.1</u>	<u>Population et design de l'étude .....</u>	<u>33</u>
2.1.1	Examen clinique .....	35
2.1.2	Bilan neuropsychologique .....	35
2.1.3	Prise en compte de facteurs susceptibles de modifier le résultat du bilan neuropsychologique .....	36
2.1.4	Evaluation de la réserve cognitive .....	37
<u>2.2</u>	<u>Protocole d'Imagerie.....</u>	<u>38</u>
<u>2.3</u>	<u>Remarque concernant la population d'étude.....</u>	<u>39</u>

## **3 PARTIE 1 : ETUDE DE LA PERFUSION CEREBRALE EN ARTERIAL SPIN LABELLING DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES ..... 40**

<u>3.1</u>	<u>Introduction.....</u>	<u>41</u>
3.1.1	Description des anomalies de perfusion cérébrale dans la Sclérose en plaques .....	41
3.1.2	Arterial Spin Labelling et Sclérose en plaques.....	42
3.1.3	Objectifs de travail.....	43
<u>3.2</u>	<u>Matériels et méthodes.....</u>	<u>44</u>
3.2.1	Protocole d'acquisition en IRM :.....	44
3.2.2	Post traitement des données d'imagerie morphologiques.....	44
3.2.3	Post traitement des données d'ASL .....	45
3.2.4	Analyse statistique .....	48
<u>3.3</u>	<u>Résultats.....</u>	<u>49</u>
3.3.1	Comparaison du CBF entre patients et témoins.....	50
3.3.2	Analyse du CBF chez les patients .....	50
3.3.3	Résumé des résultats d'étude du flux sanguin cérébral .....	52

## **4 PARTIE 2 : ETUDE DE LA VASOREACTIVITE CEREBRALE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES ..... 53**

<u>4.1</u>	<u>Introduction.....</u>	<u>54</u>
4.1.1	Anomalies vasculaires dans la sclérose en plaques .....	54
4.1.2	Technique d'étude de la vasoréactivité cérébrale in vivo .....	54

4.1.3	Hypothèses de travail et objectifs de l'étude .....	56
<b>4.2</b>	<b>Matériels et Méthodes .....</b>	<b>59</b>
4.2.1	Population d'étude .....	59
4.2.2	Protocole d'imagerie et paradigme d'inhalation.....	59
4.2.3	Traitement des données de volumétrie cérébrale .....	60
4.2.4	Tests statistiques .....	66
<b>4.3</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>67</b>
4.3.1	Population d'étude .....	67
4.3.2	Comparaison des données de vasoréactivité cérébrale entre patients et témoins.....	69
4.3.3	Corrélations entre données de vasoréactivité cérébrale et paramètres cliniques ou radiologiques chez les patients.....	70
4.3.4	Corrélation des données de vasoréactivité cérébrale aux paramètres cliniques chez patients et témoins.....	70
4.3.5	Comparaison des données de vasoréactivité cérébrale et de flux sanguin cérébral en ASL .....	71
4.3.6	Résumé des résultats concernant la mesure de la vasoréactivité cérébrale .....	71

## **5 PARTIE 3 : ETUDE EN TENSEUR DE DIFFUSION DES FAISCEAUX DE SUBSTANCE BLANCHE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES : DIFFERENCE ENTRE PHENOTYPES CLINIQUES, CORRELATION AVEC LE STATUT COGNITIF DES PATIENTS ET LA RESERVE COGNITIVE .... 73**

<b>5.1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>74</b>
5.1.1	Imagerie en tenseur de diffusion et troubles cognitifs dans la sclérose en plaques .....	75
5.1.2	Troubles cognitifs et formes progressives de sclérose en plaques.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
5.1.3	Réserve cognitive dans la sclérose en plaques .....	77
5.1.4	Hypothèses de travail et objectifs de l'étude .....	78
<b>5.2</b>	<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>81</b>
5.2.1	Protocole d'imagerie .....	81
5.2.2	Post traitement des données de tenseur de diffusion .....	81
5.2.3	Analyse des données de diffusion en TBSS.....	82
<b>5.3</b>	<b>Tests statistiques.....</b>	<b>85</b>
5.3.1	Données socio démographiques .....	85
5.3.2	Niveau de réserve cognitive .....	85

5.3.3	Tenseur de diffusion.....	85
<b>5.4</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>87</b>
5.4.1	Données socio démographiques .....	87
5.4.2	Bilan neuropsychologique et données de réserve cognitive .....	88
5.4.3	Tenseur de diffusion.....	89
5.4.4	Volumétrie cérébrale .....	95
5.4.5	Volumétrie cérébrale et réserve cognitive .....	97
5.4.6	Résumé des résultats concernant l'étude de la substance blanche en imagerie du tenseur de diffusion .....	97

## **DISCUSSION ..... 99**

<b>5.5</b>	<b>Partie n°1 : Etude du débit sanguin Cérébral en Arterial Spin Labelling dans la sclérose en plaques</b>	<b>99</b>
5.5.1	Comparaison du CBF entre patients et témoins.....	99
<b>5.5.2</b>	<b>Corrélation entre EDSS et CBF dans les thalamus .....</b>	<b>100</b>
5.5.3	Différence de CBF entre formes rémittentes et progressives de Sclérose en plaques .....	102
5.5.4	Limites de l'étude.....	103
5.5.5	Conclusion de l'étude de la perfusion de la matière grise en ASL .....	103
<b>5.6</b>	<b>Partie 2 : Analyse de la vasoréactivité cérébrale dans la sclérose en plaques.....</b>	<b>105</b>
5.6.1	Comparaison des données de vasoréactivité cérébrale entre patients et témoins.....	105
5.6.2	Corrélation des données de vasoréactivité cérébrale avec le statut cognitif des patients .....	106
5.6.3	Corrélation entre données de vasoréactivité cérébrale et niveau d'anxiété chez les sujets.....	108
5.6.4	Corrélation entre les données de vasoréactivité cérébrale et de flux sanguin cérébral en ASL	109
5.6.5	Limites de l'analyse des données de vasoréactivité cérébrale.....	109
5.6.6	Conclusion et perspectives .....	110
<b>Partie 3 : Etude en tenseur de diffusion des faisceaux de substance blanche dans la sclérose en plaques : différence entre phénotypes cliniques, corrélation avec le statut cognitif des patients et la réserve cognitive .....</b>		
		<b>112</b>
5.6.7	Comparaison entre patients et témoins.....	112
5.6.8	Comparaison entre patients ayant une forme progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente de sclérose en plaques.....	115
5.6.9	Comparaison entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé .....	118
5.6.10	Réserve cognitive .....	121
5.6.11	Limites de cette étude .....	123
5.6.12	Conclusions et perspectives .....	125

5.6.13	Publications en cours .....	126
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>128</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>131</b>
<b>8</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>145</b>
8.1	<u>Annexe I : critères d’inclusion et de non inclusion des patients et témoins.....</u>	<u>145</u>
8.2	<u>Annexe n°2 : Récapitulatif des population d’étude pour chaque modalité d’imagerie.....</u>	<u>147</u>
8.3	<u>Annexe n° 3 : Récapitulatif de participation de chacun des sujets aux différentes population d’imagerie .....</u>	<u>148</u>
8.3.1	Tableau patients.....	148
8.3.2	Tableau témoins.....	149
8.4	<u>Annexe n°4 : Echelle Beck Depression inventory (BDI)- version 2 .....</u>	<u>150</u>
8.5	<u>Annexe n°5 : Echelle d’Anxiété STAI (State and Trait Anxiety Inventory).....</u>	<u>152</u>
8.6	<u>Annexe n°6 : Echelle de mesure de la Fatigue Piper .....</u>	<u>155</u>
8.7	<u>Annexe n° 7 : French New Adult Reading Test (fNART) : Evaluation de la réserve cognitive.....</u>	<u>159</u>

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Description de la maladie

La sclérose en plaques est une maladie auto immune démyélinisante du système nerveux central, principalement à médiation lymphocytaire T. Cette affection entraîne des lésions multiples dans la substance blanche et grise du système nerveux central. Sur le plan anatomo-pathologique, cette affection est responsable de lésions focales inflammatoires, les « plaques », qui sont formées d'un infiltrat se développant autour des veinules, dans la substance blanche. L'apparition de telles lésions est responsable de l'installation rapide d'un symptôme neurologique focal, correspondant aux « poussées » cliniques de la maladie, ce symptôme étant plus ou moins régressif dans le temps. Il existe également dès le début de la maladie un processus neurodégénératif diffus. Le diagnostic est basé sur la présence d'une dissémination spatiale et temporelle clinique et radiologique, en l'absence de maladie systémique ou infectieuse pouvant expliquer les anomalies cliniques observées. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'examen biologique de certitude diagnostique. Cette pathologie débute généralement chez l'adulte jeune, avec classiquement trois formes de la maladie:

**Forme rémittente récurrente (RR):** Il s'agit de la présentation clinique la plus fréquente, l'âge de début des symptômes se situe en moyenne entre 20 et 30 ans. Les patients présentent des «poussées» caractérisées par l'installation rapidement progressive de symptômes neurologiques focaux variés ou l'aggravation de symptômes déjà présents. Ces symptômes régressent partiellement ou totalement en quelques semaines. Une durée minimale de 24 heures des symptômes est requise pour retenir le diagnostic de poussée, et doit survenir hors d'un contexte fébrile. Il n'y a pas de progression du handicap entre deux poussées. Deux tiers des patients développeront une forme secondairement progressive, le tiers restant de patients continuera à évoluer sur un mode rémittent.

**Forme primaire progressive (PP):** Par opposition aux formes rémittentes récurrentes, cette forme se caractérise par l'installation insidieuse d'un handicap neurologique sans poussée individualisée, entrecoupée de périodes de stabilisation

clinique plus ou moins longues. Pour parler de progression, il faut disposer d'un recul évolutif de plus de 12 mois. L'âge moyen de début est plus élevé que dans les formes rémittentes (40 ans). La sévérité est souvent plus importante que celle des formes rémittentes.

**Formes secondairement progressives (SP):** Elle est définie par l'apparition secondaire d'une forme progressive chez des patients initialement rémittents. L'évolution et le pronostic fonctionnel de ces patients rejoignent alors celui des formes primaires progressives.

Des études récentes ont montré que le phénotype clinique de la maladie est corrélé à l'âge de début des symptômes. En d'autres termes, le pronostic est au moins en partie dépendant de l'âge du patient, et peu ou pas influencé par l'évolution initialement rémittente ou progressive de la maladie.

#### 1.1.1 Critères diagnostiques de sclérose en plaques

Le diagnostic est basé sur la présence d'une dissémination spatiale et temporelle clinique et radiologique, en l'absence de maladie systémique ou infectieuse pouvant expliquer les anomalies cliniques observées. Le diagnostic radiologique de sclérose en plaques repose actuellement sur les critères décrits en 2010 (1)

Ces critères diagnostiques sont différents s'il s'agit d'une forme rémittente récurrente, ou primaire progressive de sclérose en plaques.

**Critères de dissémination spatiale :** Présence de deux hyper signaux ou plus de la substance blanche, en hyper signal T2, hypo signal T1, pouvant être rehaussés par le gadolinium dans deux des quatre territoires suivants : juxta-corticaux, péri-ventriculaires, en fosse postérieure ou médullaires.

**Critères de dissémination temporelle :** Coexistence sur l'imagerie cérébrale d'au moins une lésion asymptomatique, en hyper signal T2 prenant le contraste en séquence T1 gadolinium, et d'un ou plusieurs hyper signaux non rehaussés en séquence T1 avec injection de gadolinium ou mise en évidence d'une nouvelle lésion sur une IRM réalisée à distance.

### **Critères diagnostiques de sclérose en plaques primaire progressive (PP) :**

Installation clinique d'un handicap fonctionnel significatif sur une période d'un an. Une imagerie cérébro-médullaire est nécessaire, à la recherche de deux lésions qu'elles soient symptomatiques ou non, constituant les critères de dissémination spatiale et temporelle. La réalisation d'une ponction lombaire à la recherche de bandes oligo-clonales permet d'ajouter des arguments supplémentaires en faveur de ce diagnostic (2).

De façon générale, il est nécessaire avant de poser le diagnostic de sclérose en plaques d'exclure d'autres pathologies responsables de tableaux clinico-radiologiques proches : autre maladie inflammatoire du système nerveux central, pathologie systémique ou infectieuse à tropisme neurologique, leucopathie d'origine génétique ou métabolique acquise.

#### 1.1.2 Epidémiologie de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie dont l'incidence globale, en cours d'augmentation, est actuellement de 2 à 150 pour 100 000 habitants. Il existe un gradient Nord Sud de prévalence de la maladie, au niveau national, européen et mondial : les zones proches de l'Equateur ont une prévalence moindre de sclérose en plaques. En cas de migration de population, les migrants gardent le risque du pays d'origine si l'émigration a lieu après l'âge de 15 ans. Le début de la maladie survient souvent dans la troisième décennie de vie, mais des formes pédiatriques existent, ainsi qu'à début au-delà de 50 ans, avec un sex-ratio en faveur des femmes (2.3 en 2000). Les scléroses en plaques de début tardif (>50 ans) ont un sex ratio de 1, il s'agit majoritairement de formes primaires progressives (3). En France, la prévalence de cette maladie a tendance à augmenter ces dernières années (4), elle est estimée actuellement de 90 et 120 cas pour 100 000 habitants, les taux de prévalence les plus élevés étant observés dans l'Est de la France, en Lorraine. L'incidence globale par an est comprise entre 7,6 et 8.8 cas par 100 000 habitants et par an, avec des disparités régionales, les chiffres actuels sont de 90 à 120 /100 00 habitants selon les régions. La sclérose en plaques touche des gens souvent jeunes, en période d'activité professionnelle. Cette maladie est un problème de santé

publique, du fait de l'augmentation croissante de sa prévalence, chaque patient occasionnant un coût moyen annuel de 44 400 euros (perte de productivité et soins) tous niveaux de handicap confondus ; il existe une corrélation entre niveau de handicap en termes d'EDSS et coûts de santé par patient et par an (4).

## **1.2 Facteurs pronostiques cliniques**

### **1.2.1 Handicap physique moteur**

Certains facteurs pronostiques peuvent être retenus aux vues des données de la littérature. Sont considérés comme de mauvais pronostic : un âge de début tardif de la maladie, un délai rapproché de survenue des 2 premières poussées, une forme d'emblée progressive. Au contraire, une entrée dans la maladie par une névrite optique rétro bulbaire, des symptômes sensitifs seraient de meilleur pronostic que des symptômes inauguraux à type de déficit moteur et ou de syndrome cérébelleux., une première poussée mono-symptomatique, une récupération totale du premier épisode clinique, un intervalle long entre première et seconde poussée clinique, un nombre d'évènements cliniques faibles dans la première année de début de la maladie sont également considérés comme des facteurs de bon pronostic. Le genre masculin est un facteur de mauvais pronostic.

### **1.2.2 Troubles cognitifs et sclérose en plaques**

43 à 65% des patients atteints de sclérose en plaques, selon les études, présentent des troubles cognitifs. La fréquence selon les formes cliniques et l'histoire naturelle de ces troubles restent incomplètement connus. Ces troubles peuvent apparaître dès le début de la maladie (5) et sont retrouvés avec des fréquences croissantes dans les syndromes cliniquement isolés, les formes rémittentes et les formes progressives (6, 7). Les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques contribuent significativement au handicap physique présenté par les patients (8, 9). Les troubles cognitifs ont peu de lien avec la durée d'évolution de la maladie, le degré d'invalidité physique, l'âge des patients (6, 10, 11).

Les troubles cognitifs observés dans la sclérose en plaques sont hétérogènes, cependant des études récentes suggèrent l'existence d'un tableau d'altération

cognitive particulier dans cette pathologie (12), correspondant à un profil sous cortico-frontal.

Les troubles de la mémoire sont les plus fréquents, retrouvés dans 40 à 60%, ils concernent notamment la mémoire de travail (9, 13). La mémoire visuo-spatiale est déficitaire dans 20-26% des cas (14). Ces difficultés concernent l'apprentissage d'un nouveau savoir, tandis que l'évocation et la conservation d'un savoir ancien restent préservées, ainsi que les capacités d'encodage de nouvelles informations (12, 15). Cette altération de la mémoire de travail peut être présente au stade précoce de la maladie, lorsque le patient ne présente qu'un degré de handicap physique léger (16).

Une diminution de vitesse de traitement de l'information est présente chez 20 à 30% des patients (17), et semble globale et non spécifique à une tâche et à ses conditions d'application (18). Cette diminution de la vitesse de traitement des informations est responsable chez les patients d'une baisse de la capacité individuelle à réaliser une tâche complexe, et à faire face à une charge de travail élevée, ce qui complique le maintien ou l'insertion dans une activité professionnelle (19).

Les troubles des fonctions exécutives concernent environ 20% des patients. Il s'agit de difficultés de planification, de flexibilité mentale, de résolution de problèmes et d'estimation (20). Les capacités de raisonnement abstrait, la fluence verbale sont également touchées dans cette affection.

Il existe également dans cette pathologie des troubles attentionnels chez 25% des patients. Les troubles attentionnels sont un domaine cognitif complexe qui fait référence à plusieurs concepts : alerte, vigilance, attention partagée, attention soutenue. Dans la sclérose en plaques, les patients ont des difficultés dans le domaine de l'attention partagée (21), et une diminution des capacités d'attention soutenue (22), des difficultés de focalisation sélective (23), un déficit d'inhibition des informations non pertinentes (24). 10 à 38% des patients ont des temps de réaction plus lents et un déficit attentionnel au stade précoce de la maladie. En revanche il semblerait que les fonctions intellectuelles et instrumentales soient préservées (7, 13, 20), de même que les capacités d'apprentissage procédural.

Lorsque des troubles cognitifs sont présents, la tendance à l'aggravation après trois ans de suivi est d'environ un tiers (25, 26). Cette aggravation des troubles cognitifs

n'est dans la plupart des cas pas en lien avec une progression de l'EDSS. Dans les formes très évoluées de SEP, les tableaux démentiels sont rencontrés dans 5% des cas.

#### ***1.2.2.1 Troubles cognitifs et forme progressive de sclérose en plaques***

La fréquence des troubles cognitifs serait plus élevée chez des patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques (27-29), néanmoins ces résultats sont controversés (28). Parmi les formes progressives, les formes primaires progressives seraient plus pourvoyeuses de troubles cognitifs que les formes secondairement progressives, après contrôle de la durée d'évolution de la maladie. Certaines études rapporte un profil d'altération plus volontiers en lien avec les formes progressives de la maladie : notamment une altération des capacités visuo-spatiales dans les formes primaires progressives (27), une altération marquée de la fluence verbale dans les formes secondairement progressives. Là encore les résultats sont controversés, la plupart des travaux ne retrouvent pas de profil particuliers de troubles cognitifs dans les formes rémittentes de sclérose en plaques (28, 29). A contrario, de bonnes performances en vitesse de traitement de l'information chez des patients ayant une forme rémittente de la maladie seraient un facteur prédictif de protecteur contre la conversion en forme secondairement progressive à dix ans (30).

#### ***1.2.2.2 Dépistage et Evaluation des troubles cognitifs***

Le dépistage et l'évaluation des troubles cognitifs sont difficiles à réaliser dans le cadre d'une consultation de routine, car ils sont rarement à l'origine d'une plainte spontanée de la part du patient. Les troubles cognitifs peuvent être masqués par d'autres plaintes telles que dépression, fatigue, douleur. La nature sous cortico frontale de ces troubles rend leur exploration peu sensible par des outils de dépistage de routine tel que le Mini Mental state (MMS).

Les outils d'évaluation des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques peuvent être classés en deux catégories. Tout d'abord les auto-questionnaires, outils de dépistage, qui permettent au patient d'évaluer son propre fonctionnement intellectuel. Une telle mesure est bien entendu subjective, et prend en compte des facteurs intriqués avec les troubles cognitifs tels que fatigue, symptômes dépressifs...Malgré ces limites, l'auto-évaluation de la perception de sa cognition par le patient permet

d'estimer son impact sur la qualité de vie et le retentissement d'un éventuel dysfonctionnement cognitif sur la réalisation de diverses activités. D'autre part, il existe des tests et des batteries standardisées neurocognitives adaptées à la maladie. D'après les données de la littérature, le Symbol Digit Modalities Test (SDMT) semble être le test le plus sensible pour mettre en évidence des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques (31). Le Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) semble également être un test sensible à l'apparition de troubles cognitifs dans cette affection (19). La Brief Repeatable Neuropsychological Battery (BRNB) est la première batterie standardisée d'évaluation des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques; la BCCOG SEP est la version adaptée en français (32). La sensibilité et la spécificité de cette batterie sont respectivement de 0.8 et de 0.68. Cette batterie a l'avantage d'être ajustée sur certaines données démographiques connues pour être des facteurs de confusion concernant les performances aux tests cognitifs (sexe, âge, durée de scolarisation).

### **1.2.2.3 Facteurs interférant avec les performances cognitives**

Certains facteurs, ayant une prévalence élevée chez des patients atteints de sclérose en plaques, sont susceptibles de modifier les performances aux tests neuropsychologiques s'ils sont présents:

> Fatigue: La fatigue est un symptôme rapporté chez plus de 90% des patients, vécu comme un manque d'énergie subjectif. La fatigue peut affecter les résultats des tests qui requièrent un effort mental soutenu, et sollicitent la mémoire de travail ou une vigilance visuelle particulière (33).

> Symptômes dépressifs et anxieux: Des symptômes psychiatriques tels que dépression et /ou anxiété sont présents chez plus de 50% des patients ayant une sclérose en plaques. Les symptômes dépressifs peuvent affecter nombreux aspects cognitifs : la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information (34), les capacités de mémorisation et d'apprentissage (6), les capacités de raisonnement abstrait, les fonctions exécutives (12). Néanmoins, l'implication de la dépression dans les performances cognitives reste controversée dans la littérature.

La réalisation de la BCCOG SEP s'accompagne donc généralement de tests simples visant à prendre en compte des facteurs pouvant interférer avec les performances

lors de la réalisation du bilan cognitif : Nine Hole Peg Test (NHPT) pour évaluer la dextérité, évaluation des capacités d'élocution, auto-questionnaires concernant la fatigue et d'éventuels symptômes dépressifs, ou un état anxieux...

### 1.2.3 Prise en charge des troubles cognitifs

A l'heure actuelle, aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la sclérose en plaques, et ce quelle que soit la forme de la maladie : immunomodulateurs (35, 36), anticholinestérasiques (37), mémantine (38).

La prise en charge des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques repose donc sur des techniques non médicamenteuses, notamment la remédiation cognitive. La remédiation cognitive est une technique qui fait appel aux capacités de plasticité cérébrale. Il faut identifier chez chaque patient les fonctions cognitives spécifiquement déficientes, puis mettre en place des techniques pour améliorer cette tâche cognitive spécifique (39). Les données actuelles suggèrent que la capacité de mémorisation, la mémoire visuo-spatiale, la mémoire de travail, sont les processus cognitifs les plus susceptibles d'être améliorés par la remédiation cognitive. Des schémas informatisés individuels d'entraînement de la mémoire sont plus efficaces.

Les techniques de remédiation cognitive sont relativement récentes ; leur corrélat physiologique est peu documenté dans la littérature. Néanmoins, une étude en IRM fonctionnelle a mis en évidence une augmentation de l'activation dans le cervelet dans une cohorte de patients ayant des troubles cognitifs après un programme de remédiation cognitive (40). Une revue de la littérature exhaustive ne prenant en compte que les essais randomisés, ne met en évidence qu'une amélioration modeste des capacités cognitives, et dont les différences de méthodologie appliquées dans chacun des différents essais rend difficile une comparaison entre ces travaux (38).

## **1.3 Physiopathologie de la sclérose en plaques**

La physiopathologie de la sclérose en plaques est à l'heure actuelle inconnue. Il s'agirait d'une pathologie multifactorielle à composante auto-immune, qui ferait intervenir l'intrication d'une susceptibilité génétique (environ 40 gènes répertoriés à l'heure actuelle) et de facteurs environnementaux (tabagisme, taux sérique de

vitamine D, infection EBV...) dans la genèse de cette affection. Cette association de facteurs génétiques et environnementaux initierait une réaction immunitaire contre des auto-anticorps du système nerveux central : protéines de la myéline, structures de l'axone. Il est néanmoins actuellement bien établi que la physiopathologie de la maladie soit constituée de deux phénomènes physiopathologiques concomitants, mais distincts, évoluant tous deux dès le début de la maladie :

>Des phénomènes inflammatoires : localisés en plaques, visibles en imagerie conventionnelle, qui sont au premier plan dans les formes rémittentes, responsables des signes cliniques lors de poussées de la maladie. Ceux-ci rendent compte de la phase rémittente de la maladie, dont les facteurs pronostics sont connus (bon pronostic des névrites optiques rétrobulbaires, des poussées mono-symptomatiques lors de l'entrée dans la maladie). Cette physiopathologie inflammatoire médiée par les lymphocytes B et T, est le versant étiologique le mieux connu de cette maladie, et répond généralement aux traitements immunomodulateurs et immunosupresseurs.

>Une neuro-dégénérescence diffuse : débute dès le début de la maladie, responsable d'une perte axonale, et du handicap clinique progressif qui s'installe au long terme, tant sur le plan moteur que cognitif, et qui correspond de façon prépondérante à la clinique des formes progressives. Cette neurodégénérescence sous-jacente cérébrale et médullaire, est indépendante de la phase initiale de la maladie. La physiopathologie de ce mécanisme de perte axonale est actuellement inconnue, et ne répond à aucun traitement.

#### **1.4 Facteurs pronostiques en IRM cérébrale**

L'atrophie cérébrale est impliquée dans la survenue de troubles cognitifs (41, 42) notamment l'atrophie corticale et thalamique. Une diminution de volume cortical dans une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques rémittente était associée avec une baisse des capacités de mémoire spatiale et verbale, d'une diminution du niveau attentionnel et de concentration, de la fluence verbale (43). Les patients ayant des troubles cognitifs ont plus de lésions corticales, et une atrophie corticale plus sévère que ceux qui n'ont pas de troubles cognitifs (44). La présence de lésions corticales est fréquente, même au stade précoce de la maladie; la progression de l'atrophie cérébrale est liée à l'apparition de troubles cognitifs à cinq ans. La taille du

troisième ventricule cérébral est corrélée au statut cognitif des patients, et est un marqueur indirect de l'atrophie thalamique (45).

De plus en plus de travaux montrent un lien entre la charge lésionnelle de la matière blanche en hypo signal T1 et/ou en hyper signal T2 évaluée en IRM conventionnelle et le statut cognitif des patients (46-48). Cependant, la corrélation en anatomopathologie des hyper signaux T2 est variable en fonction de leur intensité : inflammation œdémateuse ou non, démyélinisation, remyélinisation, gliose, perte axonale, infiltrat inflammatoire... Le handicap fonctionnel, et notamment cognitif des patients semble plus volontiers corrélé avec le nombre de lésions visibles de manière persistante en hypo signal T1 (*black holes*). En effet ces lésions correspondent à une destruction microstructurale de la substance blanche, associée à une gliose et une perte axonale sévère et irréversible.

Il existe une corrélation entre localisation de lésions macroscopiques et troubles cognitifs spécifiques. Ainsi, la présence de lésions dans le lobe préfrontal et frontal est en lien avec la survenue de trouble des fonctions exécutives (24, 46, 49). La présence de lésions frontales et pariétales est corrélée à la présence de troubles attentionnels complexes et à un déficit de la mémoire verbale et de travail (50). Cette relation entre localisation des lésions et altération des performances cognitives est présente également au stade précoce de la maladie (51).

Dans les formes progressives de sclérose en plaques, la présence de troubles cognitifs semble être corrélée à une atrophie de la substance grise, de la substance blanche cérébrale. Les patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques et des troubles cognitifs auraient un volume du noyau caudé diminué, et plus d'anomalies de la matière grise sous corticales que les patients ayant des troubles cognitifs et une forme rémittente de la maladie (29, 52). Bodini et al. ont mis en évidence que dans les formes progressives de sclérose en plaques, l'atteinte décrite de la matière grise semble plutôt être séquellaire d'une atteinte de la matière blanche diffuse, ce qui suggérerait que les troubles cognitifs soient primitivement en lien avec une atteinte diffuse de la substance blanche (53). Néanmoins Galego et al. n'ont pas mis en évidence de corrélation entre présence de troubles cognitifs chez des patients ayant une forme primaire progressive de la maladie et volume cortical, sous-cortical, volume de matière blanche (54). Dans cette cohorte de patients, la charge

lésionnelle de matière blanche était négativement corrélée au volume de matière grise corticale et sous corticale. Les auteurs suggéraient donc que la présence de troubles cognitifs chez les patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques était en lien avec la charge lésionnelle de la substance blanche chez ces patients, qui elle-même était responsable d'une atrophie de la matière grise cérébrale.

Néanmoins, l'IRM cérébrale en séquence dite conventionnelle n'est corrélée au handicap clinique que dans 30% des cas. Le handicap clinique dans la sclérose en plaques ne semble que très partiellement en lien avec la durée d'évolution de la maladie, l'âge, la charge lésionnelle cérébrale, le degré de handicap moteur. Cette dissociation entre degré de lésion cérébrale et handicap clinique d'un patient peut être appréhendée de deux façons :

- 1- L'IRM cérébrale en séquence dite conventionnelle n'est pas assez sensible à la détection des modifications du tissu cérébral, et notamment en ce qui concerne les phénomènes de neurodégénérescence diffus responsables du versant progressif de la maladie. L'avènement des techniques d'IRM dites non conventionnelles, et leur apport dans la compréhension de la physiopathologie de la sclérose en plaques, constituent le sujet d'étude de ce manuscrit. Ces séquences sont présentées dans la partie IRM non conventionnelle, décrite plus bas.
- 2- certains individus seraient capables, par des phénomènes de plasticité cérébrale de compenser le retentissement clinique de l'atrophie cérébrale et de la charge lésionnelle de la matière blanche en lien avec la progression de la maladie : il s'agit du concept de réserve cognitive, décrit juste après la revue de la littérature concernant troubles cognitifs et imagerie non conventionnelle dans la sclérose en plaques.

### **1.5 IRM non conventionnelle et cognition dans la sclérose en plaques**

L'émergence de nouvelles techniques d'IRM dites non conventionnelles ont permis de mieux appréhender les facteurs physiopathologiques dans la sclérose en plaques,

et de rechercher des marqueurs d'imagerie prédictifs du pronostic cognitif et moteur des patients. Deux techniques notamment vont être décrites dans ce manuscrit, l'imagerie en tenseur de diffusion et l'IRM fonctionnelle. Ces deux techniques sont complémentaires, et bien souvent couplées dans les articles. L'IRM fonctionnelle permet d'étudier les activations corticales lors de la réalisation d'une tâche cognitive. L'imagerie en tenseur de diffusion est une séquence permettant d'explorer la matière blanche cérébrale en apparence normale dans la sclérose en plaques, et notamment l'intégrité des principaux faisceaux de matière blanche cérébrale. L'imagerie en tenseur de diffusion sera utilisée dans la troisième partie du manuscrit, intitulée : « Etude en tenseur de diffusion des faisceaux de substance blanche dans la sclérose en plaques : différence entre phénotypes cliniques, corrélation avec le statut cognitif des patients et la réserve cognitive ».

### 1.5.1 Imagerie en tenseur de diffusion et cognition dans la sclérose en plaques

#### *1.5.1.1 Principe de l'imagerie en tenseur de diffusion*

**L'imagerie de diffusion**, est une méthode IRM dite « non conventionnelle » d'étude non invasive de la substance blanche encéphalique et médullaire. Elle permet de visualiser in vivo les principaux faisceaux de substance blanche cérébrale et médullaire, grâce à l'étude de la direction et de la vitesse des molécules d'eau dans les tissus.

Deux types de diffusion sont décrits dans les tissus : diffusion isotrope et anisotrope.

Une diffusion isotrope signifie que le mouvement des molécules d'eau s'effectue de façon aléatoire dans toutes les directions, ce qui est le cas dans les tissus contenant des cellules ou des membranes globalement sphériques (par exemple, dans le système nerveux central, c'est le cas de la matière grise). Au contraire, une diffusion anisotrope, par exemple la matière blanche cérébrale, signifie que la diffusion des molécules d'eau s'effectue de façon préférentielle dans un axe particulier, car en effet dans les dendrites et les axones les molécules d'eau diffuse le long de ces « câbles ». On utilise ce degré d'anisotropie pour reconstruire in vivo les différents faisceaux de substance blanche cérébrale.

### *1.5.1.2 Apport de l'imagerie en tenseur de diffusion dans la sclérose en plaques*

Dans la sclérose en plaques, il existe des lésions microscopiques de la substance blanche, qui apparaît normale en IRM conventionnelle (55), et sont corrélées à la survenue de troubles cognitifs (56). Les troubles cognitifs observés sont en lien avec une dysconnexion des faisceaux impliqués dans la cognition (57-59). Certains auteurs ont mis en évidence des anomalies en tractographie des fornix, de la corona radiata, des faisceaux longitudinaux supérieurs bilatéraux, du cingulum droit dans cette affection (58, 59). Ces anomalies peuvent être présentes dès le début de la maladie, quelle que soit la forme, et même prédire le statut cognitif des patients. Ainsi, dans une cohorte de patients ayant un syndrome cliniquement isolé (CIS), il existe une diminution de la vitesse de traitement de l'information qui est corrélée avec la présence d'anomalies du splénium du corps calleux, et du faisceau longitudinal supérieur droit. Kern et al. ont mis en évidence une corrélation entre une diminution de la fraction d'anisotropie dans les faisceaux uncinés et une diminution de la vitesse de traitement de l'information, des troubles de la mémoire spatiale dans cette affection (60). Il existerait également un lien entre une atteinte des faisceaux de substance blanche du cingulum et altération de la mémoire épisodique verbale, diminution de la vitesse de traitement de l'information dans la sclérose en plaques (61). De même, Sahin et al. ont souligné une atteinte en tenseur de diffusion du cingulum, du fornix, et des tractus mammillothalamiques, pouvant être en lien avec des troubles de la mémoire épisodique verbale dans cette affection (62). Une altération marquée de certains faisceaux de substance blanche situés dans la région postérieure chez des patients ayant une forme rémittente de sclérose en plaques et ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé (63) a été mise en évidence. Les faisceaux altérés étaient les faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs, les faisceaux fronto-occipitaux bilatéraux, les radiations thalamiques antérieures bilatérales, le corps calleux, le fornix, le cingulum gauche, le faisceau unciné droit.

Ces anomalies semblent être dynamiques dans le temps. Fleisher et al., ont mis en évidence des modifications au cours de l'évolution de la maladie des faisceaux de

substance blanche reliant le cervelet, le cingulum et les régions pariéto-temporales (64). Cette modification des faisceaux de substance blanche deviendrait donc de plus en plus importante au fur et à mesure de la progression de la maladie. Cette destruction de la substance blanche cérébrale entraînerait ensuite des anomalies de connectivité des certaines régions corticales liées par les faisceaux lésés durant une tâche cognitive (44, 65). Dans un premier temps, les individus vont compenser ces anomalies de connectivité par le recrutement d'un plus grand nombre d'aires corticales pendant la réalisation d'une tâche cognitive par rapport aux témoins : il s'agit d'un phénomène de plasticité cérébrale. Au bout d'un certain temps d'évolution de la maladie, variable d'un individu à l'autre, la sévérité des microlésions de la substance blanche cérébrale va devenir trop importante pour que le sujet arrive à les compenser : c'est à ce moment-là que le statut cognitif des sujets commence à décliner.

Dans les formes progressives de sclérose en plaques, comme dans les formes rémittentes, un phénomène de dysconnexion diffus serait impliqué dans l'apparition de troubles cognitifs chez des ces patients. Une différence de diffusivité globale cérébrale étendue existe entre formes primaires progressives par rapport aux formes rémittentes de sclérose en plaques (66).

Il existe des différences de matière grise corticale en tenseur de diffusion : la diffusivité moyenne était plus grande dans la matière grise corticale lésionnelle et extra lésionnelle par rapport à une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques rémittente récurrente (66). Steenwijk et al ; ont mis en évidence un lien entre fraction d'anisotropie dans la matière grise d'apparence normale et le volume de matière grise chez une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques secondairement progressive (67).

Des anomalies de la substance blanche ont également été rapportées. Dans une cohorte de 30 patients ayant une forme secondairement progressive, il existait une perte d'intégrité majeure chez les patients ayant des troubles cognitifs (N=12), notamment au niveau du fornix, du faisceau longitudinal supérieur et du forceps majeur par rapport aux autres patients de la cohorte ayant un statut cognitif préservé (68). Hannoun et al. ont mis en évidence une diminution globale significative de fraction d'anisotropie chez des patients ayant une forme secondairement progressive

de sclérose en plaques par rapport à des patients ayant une forme rémittente de la maladie (69). Preziosa et al. ont également mis en évidence une altération diffuse de la fraction d'anisotropie chez des patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques par rapport à des sujets ayant une forme rémittente de la maladie. Cette baisse de fraction d'anisotropie concernait les faisceaux arqués, le corps calleux, les faisceaux longitudinaux inférieurs, le faisceau fronto-occipital inférieur droit (70). Les auteurs avaient également comparés les patients ayant une forme primaire progressive de sclérose en plaques à des témoins sains en tenseur de diffusion. Ceux-ci avaient une diminution de fraction d'anisotropie dans les faisceaux arqués, le corps calleux, les faisceau fronto-occipitaux inférieurs, les fornix, les faisceaux cortico spinaux, les fibres de projection thalamo-corticales, les radiations optiques. Savio et al. ont mis en évidence une asymétrie de fraction d'anisotropie moins prononcée dans la substance blanche d'apparence normale des centre semi-ovales chez une cohorte de patients ayant une forme primaire progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente de la maladie (71). Ces anomalies semblent évolutives au cours du temps ; la fraction d'anisotropie dans le corps calleux et cingulum diminuait significativement dans les deux ans de suivi en IRM chez une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques primaire progressive (72) .

Il existe donc actuellement peu d'études concernant les troubles cognitifs dans les formes progressives de sclérose en plaques. Le caractère parfois controversé des résultats, les différences de méthodologie rendent difficile la comparaison d'une étude à l'autre. Le passage en forme progressive de la maladie pourrait être lié dans certaines études au statut cognitif des patients, sans qu'il soit actuellement possible de savoir lequel de ces deux phénomènes précède l'autre.

## 1.5.2 IRM fonctionnelle et cognition dans la sclérose en plaques

### *1.5.2.1 Principe de l'IRM fonctionnelle et du resting state*

L'IRM fonctionnelle est un technique d'imagerie non conventionnelle, permettant de cartographier les activations cérébrales corticales lors de la réalisation d'une tâche cognitive ou motrice, avec une bonne résolution spatiale et temporelle. La visualisation de ces activations corticales repose sur l'enregistrement du signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), qui mesure le taux de désoxyhémoglobine

sanguin cérébral, et donc reflète indirectement l'activité neuronale. Cette technique d'imagerie a permis de mieux appréhender les aires cérébrales impliquées dans la réalisation des tâches cognitives chez les sujets normaux et dans différentes pathologies neurologiques. Cette imagerie est utilisée dans la sclérose en plaques afin de mieux comprendre les modifications des activations corticales en lien avec la progression des lésions tissulaires présentes dans cette maladie. L'IRM fonctionnelle peut également permettre d'enregistrer au repos de faibles activations corticales. Ces activations corticales de repos constituent des réseaux de neurones. On parle alors d'IRM fonctionnelle de repos ou *resting state*. Différents réseaux de neurones ont été identifiés au repos : le réseau du mode par défaut, le réseau sensitivo moteur, le réseau du contrôle exécutif, le réseau de l'attention frontopariétal, le réseau du système auditif... (73). Cette technique d'IRM fonctionnelle est donc souvent couplée à l'imagerie en tenseur de diffusion, afin de mettre en exergue les modifications de connectivité cérébrale au fur et à mesure de l'augmentation de charge lésionnelle due à la progression de la maladie. Cependant, la signification des modifications fonctionnelles en IRM et en *resting state*, et leur corrélation avec l'apparition de troubles cognitifs dans la sclérose en plaques demeure incomplètement connue. Les résultats des différentes études sont controversés, certains auteurs rapportant une augmentation ou une diminution de la connectivité fonctionnelle dans la sclérose en plaques.

#### ***1.5.2.2 Etudes en IRM fonctionnelle dans la sclérose en plaques***

Sweet et al ont mis en évidence des différences d'activation corticale lors de la réalisation d'une tâche de N-back chez des patients ayant une sclérose en plaques et un statut cognitif normal. Il existait dans cette cohorte une activation plus forte lors de la réalisation de la tâche du cortex moteur primaire, du cortex somatosensoriel, du cortex prémoteur, préfrontal dorso latéral, du cingulum antérieur et des aires motrices supplémentaires. Ces patients avaient en revanche une moindre activation corticale de l'aire de Broca, du cervelet, du gyrus fusiforme, du gyrus lingual gauche, de l'hippocampe droit par rapport aux témoins (74). Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies d'activation fonctionnelle des hippocampes, lors de la réalisation d'une tâche de mémoire, avec des résultats parfois controversés. Ainsi, une augmentation de la connectivité fonctionnelle des hippocampes, du cortex

préfrontal et cingulaire antérieur a été décrite chez des sujets ayant une sclérose en plaques et un statut cognitif normal. Roosendaal et al ont en revanche mis en évidence une altération de cette connectivité fonctionnelle de repos chez ces patients, qui était d'autant plus nette qu'il existait une atrophie hippocampique associée (75). Hulst et al. ont étudié chez 57 patients ayant une sclérose en plaques et chez 28 volontaires sains, le volume, les activations fonctionnelles lors de la réalisation d'une tâche de mémoire épisodique verbale et la connectivité de repos des hippocampes. Par rapport aux témoins, l'activation fonctionnelle des deux hippocampes pendant la tâche de mémoire était augmentée chez les patients ayant un statut cognitif normal (76, 77), et diminuée chez les patients ayant des troubles cognitifs. Une augmentation de la connectivité de repos était décrite chez les patients entre l'hippocampe gauche et le gyrus cingulaire postérieur. Dans cette étude, la diminution de la connectivité fonctionnelle lors de la tâche, et l'augmentation de la connectivité de repos de l'hippocampe étaient tous les deux prédicteurs de présence de troubles de la mémoire épisodique verbale chez les patients (76).

La réalisation d'études longitudinales en IRM fonctionnelle a permis de mettre en évidence dans le temps des modifications de ces mécanismes adaptatifs concernant les activations corticales. Audoin et al. ont étudié l'évolution des activations corticales chez une cohorte de patients sur un an lors de la réalisation du Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT). Cette étude a mis en évidence que le maintien de bonnes performances au cours du temps à ce test neuropsychologique était corrélé à une activation du cortex préfrontal droit plus marquée chez ces patients (78). Loitfelder et al. ont mis en évidence une augmentation de l'activation au repos du lobule pariétal inférieur chez une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques, qui était corrélée à une diminution des performances au Symbol Digit Modality Test (SDMT) (79).

### *1.5.2.3 Etudes en Resting State dans la sclérose en plaques*

Une cohorte de 30 patients comparée à des volontaires sains avaient une diminution de la connectivité dans cinq des 11 réseaux de repos identifiés dans l'étude : cérébelleux, contrôle exécutif, visuel médial, des ganglions de la base et sensitivo moteur. Ces modifications fonctionnelles étaient associées à des lésions diffuses de dysconnexion de la substance blanche en tenseur de diffusion. Chez les patients

ayant une sclérose en plaques, l'atteinte structurale du corps calleux était en lien avec une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans les réseaux du cervelet et de l'audition (80). Les altérations de la connectivité fonctionnelle du réseau visuel médial étaient corrélées à une diminution de la vitesse de traitement de l'information chez ces patients. Ces différences de connectivité fonctionnelle semblent être présentes dès le début de la maladie. Ainsi, Roosendaal et al. ont mis en évidence une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans 6 des 8 réseaux de repos identifiés dans leur étude chez quatorze patients ayant un syndrome cliniquement isolé (CIS). Cette augmentation de synchronisation concernait le réseau des fonctions exécutives (cortex médial préfrontal), le réseau sensitivo moteur (cortex sensitivomoteur et prémoteur), le réseau du mode par défaut (DMN) (gyrus cingulaire postérieur), le réseau frontopariétal bilatéral (gyrus pariétaux supérieurs) (81). Le réseau par défaut semble lié à une activation spontanée corticale lorsqu'un sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive. Ce réseau serait lié aux activités introspectives (planification, simulation mentale, théorie de l'esprit) et à une activité attentionnelle (82). Ces différences de connectivité n'étaient pas retrouvées lorsque les auteurs comparaient un groupe de patients ayant une sclérose en plaques rémittente-récurrente par rapport à un groupe témoin. Hawelleck et al ont mis en évidence une augmentation de la connectivité du mode par défaut chez une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques (83). Bonavita et al ont retrouvé une connectivité du réseau par défaut plus faible au niveau du cortex cingulaire antérieur, et plus marquée au niveau du cortex cingulaire postérieur chez une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques rémittente récurrente (84). Cette modification de la connectivité était d'autant plus marquée que les patients avaient un statut cognitif préservé.

Quelques études longitudinales ont été réalisées concernant connectivité de repos et anomalies cognitives dans la sclérose en plaques. Ainsi, une étude récente a mis en évidence une corrélation inverse entre densité de connexion en lien avec la connectivité de repos et aggravation de la maladie au cours d'un suivi de deux ans (85). Ainsi, les patients ayant un faible niveau de handicap lors de l'inclusion dans l'étude avaient une augmentation de la connectivité cérébrale de repos au cours du suivi, tandis que chez les patients ayant un handicap clinique important au début du

suivi il était observé au contraire une diminution de la connectivité cérébrale de repos.

Ces études en tenseur de diffusion et IRM fonctionnelle suggèrent l'installation précoce et progressive, de possibilité de réarrangement des réseaux fonctionnels de neurones dans cette pathologie, de façon concomitante à la progression d'anomalies diffuses de la substance blanche et grise. Ces capacités de plasticité cérébrales seraient efficaces jusqu'à un certain point. L'apparition des troubles cognitifs marquerait le point d'inflexion à partir duquel les capacités de plasticité cérébrale des patients seraient dépassées. Cependant ces études ont quelques limites. Notamment il est difficile de savoir si les réorganisations des activités corticales constituent un mécanisme adaptatif et opérant, ou si celles-ci sont la conséquence de la destruction des faisceaux de substance blanche et constitue une évolution non adaptative. L'avènement des études longitudinales en IRM fonctionnelle, permettra peut-être de pouvoir expliquer plus tard les résultats parfois contradictoires obtenus à partir d'études transversales concernant les données d'IRM fonctionnelle et en tenseur de diffusion dans la sclérose en plaques.

## **1.6 Anomalies vasculaires et sclérose en plaques**

Il existerait des anomalies vasculaires dans la sclérose en plaques, qui seraient susceptibles d'être en lien avec les phénomènes neurodégénératifs diffus et la perte axonale présente notamment dans les formes progressives, et dont la physiopathologie est actuellement inconnue. Ces anomalies pourraient notamment être impliquées dans la dysconnexion des faisceaux de substance blanche décrite en tenseur de diffusion.

Certaines études ont mis en évidence des troubles de la micro-circulation cérébrale, et des altérations du couplage neurovasculaire. En effet, une atteinte de la vascularisation choroïdienne (86) et cérébrale a été décrite dans cette affection. Il existe une altération du baroréflexe carotidien chez ces patients (87). Plusieurs études ont souligné l'implication d'une dysfonction endothéliale dans la sclérose en plaques (88, 89). Cette dysfonction endothéliale altérerait la barrière hématoencéphalique, laissant alors migrer des lymphocytes activés impliqués de cette affection (90). Une diminution du taux plasmatique d'endothéline 1 pourrait être

liée à cette dysfonction endothéliale (91). Ces anomalies vasculaires pourraient également être corrélées à une diminution des récepteurs  $\beta_2$  adrénergiques, présents dans la microglie. Ce phénomène aurait pour conséquence une diminution du transport axonal, une hypoxie chronique, des phénomènes d'excito-toxicité conduisant à la mort des cellules neuronales et à une altération de la perfusion cérébrale (89).

Des anomalies de perfusion ont en effet été décrites dans la sclérose en plaques. Certains auteurs ont mis en évidence une diminution de la perfusion cérébrale dans la matière grise (92) et blanche (93) d'apparence normale en IRM conventionnelle, dans les lésions de la matière blanche (94, 95). D'autres auteurs ont au contraire mis en évidence une hyperperfusion des lésions de la substance blanche (95). Ces anomalies de perfusion cérébrale semblent être présentes au stade précoce de la maladie, et ont notamment été mis en évidence dans une cohorte de patients ayant un syndrome cliniquement isolé (CIS) (96). Ces anomalies de perfusion pourraient avoir un lien avec le statut cognitif des patients. Francis et al. ont décrit une diminution du flux sanguin cérébral et du volume sanguin cérébral seulement chez des patients ayant des troubles cognitifs (97, 98). Néanmoins le lien entre altération de la perfusion cérébrale et handicap clinique des patients reste à l'heure actuelle mal connu. Un des objectifs de ce manuscrit sera d'étudier d'une part s'il existe des modifications de la perfusion cérébrale dans la sclérose en plaques, d'autre part de voir si celles ci sont corrélées au handicap clinique des patients, notamment à la présence de troubles cognitifs, et au phénotype clinique de la maladie.

Il existerait également des anomalies du couplage neurovasculaire dans la sclérose en plaques. En effet des études récentes (99) ont montré une diminution de l'adaptation de calibre des petits vaisseaux cérébraux lors d'une modification de certains paramètres physiologiques chez des patients ayant une sclérose en plaques. La mise en évidence de telles anomalies in vivo est possible grâce à une technique de mesure en IRM cérébrale de vasoréactivité cérébrale. Cette technique fait appel à la mesure de la variation du flux sanguin cérébral en IRM cérébrale en réponse à l'application d'un stimulus vasoactif. Elle est décrite et étudiée dans la partie n°2 du manuscrit intitulée : « Etude de la vasoréactivité cérébrale dans la sclérose en plaques ». D'après les auteurs, ces anomalies de couplage neuro-

vasculaire seraient susceptibles d'induire une hypoxie chronique cérébrale. En effet certains neuromédiateurs de l'inflammation, notamment le nitrite d'azote (NO) provoqueraient une vasodilatation chronique cérébrale, et les petits vaisseaux cérébraux seraient moins aptes à réguler leur tonus vasculaire en cas d'augmentation de l'activité neuronale (99). Cela créerait une ischémie chronique susceptible de modifier ensuite la perfusion cérébrale basale. Cependant, à l'heure actuelle, seuls deux travaux ont été étudiés concernant les anomalies de couplage neurovasculaire dans la sclérose en plaques. Notamment, le lien entre anomalies de vasoréactivité cérébrale et handicap clinique des patients est inconnu.

## **1.7 Réserve cognitive : un facteur de protection contre l'apparition de troubles cognitifs dans la SEP ?**

Initialement décrit dans la maladie d'Alzheimer, le concept de « réserve » (100) correspond à l'absence de corrélation ou à une corrélation incomplète entre un degré de lésion cérébrale et le statut cognitif des patients. Initialement, Katzman a décrit le cas de 10 femmes âgées qui ne présentaient pas de signe de détérioration cognitive, mais dont l'examen cérébral *post mortem* attestait d'un stade avancé de maladie d'Alzheimer (101). Actuellement le concept de réserve cognitive a été étudié dans la plupart des maladies neurodégénératives, et notamment dans la sclérose en plaques depuis quelques années (102).

### **1.7.1 Réserve cognitive et maladies neurodégénératives**

La réserve cognitive est un concept théorique qui limiterait l'effet de l'âge, et/ ou de l'installation d'une maladie neurodégénérative sur le statut cognitif des sujets. La réserve cognitive (103, 104) correspondrait à un modèle actif de compensation des dommages cérébraux, basé sur les capacités de plasticité cérébrale, variables d'un individu à l'autre. Certains individus, lorsqu'une pathologie neuro dégénérative s'installerait et serait responsable de dommages cérébraux irréversibles, pourraient alors mettre en œuvre des processus cognitifs dynamiques utilisant un réseau neuronal alternatif, et ainsi conserver une bonne efficacité cognitive malgré l'installation de lésions tissulaires importantes (105) dans le temps. La perte tissulaire

de certaines régions cérébrales ou l'interruption de certains réseaux de neurones pourrait être compensée par d'autres réseaux de neurones, d'autres aires cérébrales afin de maintenir le même niveau de fonctionnement lors de la réalisation d'une tâche cognitive. Le principe de réserve cérébrale (100) correspond à une prédisposition innée à faire davantage face à l'installation de lésions cérébrales de part l'existence chez certains individus d'un plus grand volume cérébral, d'un plus grand nombre de neurones, de connections synaptiques...Ce concept ne correspond pas à un phénomène adaptatif de plasticité cérébrale et ne sera pas abordé dans ce manuscrit.

### 1.7.2 Mesure de la réserve cognitive

Si la notion de réserve cognitive semble être un concept séduisant, elle est également difficile à appréhender sur un groupe de sujets. Celle-ci est appréciée à l'aide de paramètres tels que le niveau de scolarisation, l'intelligence prémorbide ou dite également cristallisée, les capacités langagières, le type de métier pratiqué, ou encore la pratique d'activités physiques et d'activités intellectuellement stimulantes. L'intelligence prémorbide ou cristallisée correspondrait à la partie des fonctions intellectuelles qui ne seraient pas affectée par les lésions cérébrales due à une pathologie neurodégénérative, et serait donc le reflet du QI prémorbide. Les deux principaux facteurs modifiables diminuant le risque de développer une démence sont un bas niveau d'éducation, et l'inactivité physique.

Ainsi, Sur une cohorte de 2400 sujets sains, l'augmentation de la durée de scolarisation et d'étude était corrélée à une diminution de 13 à 18 % du risque de diagnostic de maladie d'Alzheimer (106). Dans une cohorte de 245 sujets ayant des troubles cognitifs légers (mild cognitive impairment, MCI), le niveau de réserve cognitive était étudié en terme de fréquence et type de lecture, connaissance du vocabulaire, et durée de scolarisation. Chez les sujets ayant un bas niveau de réserve cognitive, le volume de l'hippocampe gauche était corrélé à la latence de survenue des symptômes cognitifs. Au contraire chez des sujets ayant un haut niveau de réserve, Il n'existait pas de corrélation entre l'atrophie du cortex entorhinal et le début de la symptomatologie.

Dans une cohorte de 2492 adultes âgés allemands, la pratique d'une activité physique régulière diminuait de 20% le risque de survenue de troubles cognitifs à 4.5 ans (107). Dans une cohorte de sujets âgés japonais, la pratique d'une activité physique au moins une fois par semaine diminuait le risque de développer une maladie d'Alzheimer de 41 %, mais pas les autres types de démence à 12 ans (108). Ces chiffres ont été retrouvés dans une méta analyse récente (109). Chez des adultes âgés sains porteurs de deux allèles de la protéines APO epsilon 4 (APO E 4), la pratique d'une activité physique régulière était liée à une diminution du dépôt de plaques amyloïde observé en PIB (110).

La pratique d'activités stimulant la cognition est corrélée à une diminution de 50% du risque de développer une démence à 4-5 ans chez des sujets âgés, après contrôle du niveau d'éducation, du statut de la protéine APOE et des facteurs de risque cardio vasculaires. Inversement, chez des sujets ayant des troubles cognitifs, un haut niveau d'activité cognitivement stimulantes pré-morbide était associé à un retard d'apparition des symptômes cognitifs par rapport à des sujets ayant moins d'activité, et à un déclin cognitif plus rapide (111-113), correspondant bien à la description théorique du concept de réserve cognitive. Cette relation n'était pas observée avec la pratique d'activités physiques (112). Cette pratique d'activités stimulantes sur le plan cognitif semble également pouvoir moduler l'évolution des troubles si pratiquées en post- morbide. Ainsi, la pratique de mahjong limiterait le déclin à 9 mois de patients ayant des troubles cognitifs en terme de Mini Mental State Examination (MMSE) (114, 115).

Le bilinguisme et l'apprentissage de nouvelles langues ont également été proposés comme paramètres de mesure de la réserve cognitive. Une analyse récente semble montrer que les bénéfices du bilinguisme sont en lien avec la stimulation des fonctions cognitives ( inhibition et passage d'une langue à une autre) plus qu'avec la connaissance de plusieurs langues per se (116)(104). Cependant, il existe encore peu de données à ce sujet.

Le type de métier pratiqué semble également être un facteur corrélé au risque de survenue de troubles cognitifs. Ainsi, chez 323 adultes sains, la pratique d'un métier peu complexe (en terme d'analyse et synthèse de données, de supervision d'une équipe, de nécessité de mise en place d'outils précis) était corrélée à une atrophie

hippocampique et globale plus marquée que les sujets ayant un métier complexe, après ajustement sur le statut apolipoprotéine E et sur les facteurs de risque cardio vasculaires (117).

### 1.7.3 Bases fonctionnelles de la réserve cognitive chez le sujet âgé et dans les maladies neurodégénératives

Les bases physiologiques du concept de réserve cognitive demeurent ce jour inconnues. Des différences de volumétrie cérébrale, d'activation corticale en IRM fonctionnelle et de perfusion cérébrale entre sujets ayant des niveaux de réserve différents ont tout de même permis de mettre en évidence quelques pistes de recherche intéressantes pour la compréhension des bases physiologiques qui sous tendent ce concept.

Ainsi, Dans une cohorte de 245 sujets âgés sains, dont le niveau de réserve cognitive était évalué en terme de fréquence et type de lecture, connaissance du vocabulaire, et durée de scolarisation, il existait des différences de volumétrie cérébrale. Chez les sujets ayant un bas niveau de réserve cognitive, le volume de l'hippocampe gauche était corrélé à la latence de survenue de symptômes cognitifs. Au contraire chez des sujets ayant un haut niveau de réserve, Il n'existait pas de corrélation entre l'atrophie du cortex entorhinal et le début de la symptomatologie.

L'IRM fonctionnelle a permis de mettre en évidence des différences d'activation corticale lors de la réalisation d'une tâche cognitive chez des sujets ayant des troubles cognitifs légers, avec différents niveaux de réserve cognitive. L'augmentation de la performance chez ces sujets était corrélée à une augmentation du recrutement des aires frontales et préfrontales, une diminution des activations postérieures : lobe temporal médial, précuneus, cortex visuel (118). Une incapacité à inhiber le réseau du mode par défaut (Défaut Mode Network, DMN) était en lien avec une diminution des performances cognitives. Le réseau du mode par défaut impliquerait le lobe temporal médial, le cortex préfrontal médial, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et d'autres régions proches du cortex pariétal. Ce réseau de neurones serait impliqué dans la conscience de soi, l'activité du cerveau lorsqu'il est au repos mais éveillé (119).

La pratique d'une activité physique ferait intervenir différents mécanismes. Certaines études ont mis en évidence que cette pratique diminuait la probabilité de survenue d'une maladie vasculaire, et augmentait la perfusion cérébrale et les capacités de ventilation d'un sujet. Cette activité physique stimulerait également la production de BDNF et d'IL1, et à une diminution du stress oxydatif (120-122). La pratique d'activités physiques ou d'activités intellectuellement stimulantes améliorerait également la connectivité chez les sujets, et contribuerait au maintien de l'intégrité de la substance grise (123) et blanche (124) cérébrale qu'il s'agisse de personnes âgées ayant un statut cognitif normal, ayant des troubles cognitifs modérés ou ayant une démence (125, 126). En effet, la pratique d'une activité physique augmentait de 2% le volume bilatéral des hippocampes au bout d'un an, contrairement à une baisse attendue de 1.4% chez des sujets âgés ne pratiquant pas d'activité physique. Une autre étude a mis en évidence une augmentation du volume préfrontal et du cortex cingulaire lors de la pratique d'une activité aérobie chez le sujet âgé sain (127). L'étude qui comparait la taille des hippocampes entre conducteurs de taxis et de bus à Londres, a mis en évidence un volume hippocampique plus grand chez les conducteurs de taxis, stimulant davantage leurs capacités de perception et de mémoire visuo-spatiale que les conducteurs de bus (128). Cette étude suggère un effet de la pratique des activités cognitivement stimulante sur la neurogénèse hippocampique.

#### 1.7.4 Réserve cognitive et Sclérose en plaques

Le concept de réserve cognitive a été étudié dans la sclérose en plaques depuis 2009 (102). D'après Sundgren et al. la réserve cognitive constituerait le plus important prédicteur du statut cognitif des patients ayant une sclérose en plaques rémittente-récurrente (129). Les capacités de réserve cognitive d'un sujet limiteraient la perte de performance notamment au niveau de la vitesse de traitement de l'information (130) et des capacités en mémoire épisodique verbale (131).

Dans cette pathologie, là encore la réserve cognitive est un concept difficile à appréhender, et dont l'estimation semble difficile au niveau d'un groupe de sujets. Différents paramètres, proches de ceux utilisés chez le sujet âgé et dans les autres maladies neurodégénératives, ont été validés comme correspondant à des outils de

mesure de cette réserve dans la sclérose en plaques, dans les formes rémittentes (132) et progressives (133) de la maladie. Le niveau d'étude des patients est corrélé à un moindre impact de la maladie concernant les capacités d'apprentissage et de mémorisation chez 44 patients ayant une sclérose en plaques, après ajustement sur le degré d'atrophie cérébrale (134, 135). Une étude récente a également mis en évidence une corrélation entre statut cognitif et niveau d'éducation sur une cohorte de 419 patients ayant une sclérose en plaques (135), après ajustement sur âge. Le statut cognitif des patients ayant une sclérose en plaques n'était pas lié à leur statut allélique de l'apolipoprotéine E.

L'intelligence cristallisée correspond à une estimation du QI (136) qui en théorie n'a pas été affecté par l'évolution de la maladie. Ce paramètre est souvent évalué dans les études par la connaissance du vocabulaire sémantique et de leur orthographe, évalué par exemple par le New Reading Adult Test (NART), ou par une sous partie de la Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS). Plus récemment la mesure des capacités mathématiques d'un sujet est également utilisée comme paramètre de réserve cognitive (137). La pratique fréquente de loisirs cognitivement stimulants, par exemple la lecture, l'écriture (131) actuelle (138) ou pré-morbide correspondrait également à une composante indépendante de la réserve cognitive (132, 134, 139). En effet, chez 36 patients ayant une diminution des activités de loisirs, il existait une corrélation entre atrophie cérébrale et diminution des performances cognitives, alors que cette corrélation n'était pas retrouvée chez des patients qui avaient continué à conserver un même niveau d'activité de loisirs qu'avant l'installation de la maladie (138). Les activités de loisirs répertoriées dans cette étude étaient les suivantes : lecture de livres, de magazine ou de journaux, production d'art (peinture, poésie, sculpture, composition musicale, danse), production écrites non artistiques : lettres, nouvelles, blog, pratique d'un instrument de musique ou de jeux de société (cartes, mots croisés), loisirs de type jardinage, modélisme, webdesign. La contribution de ces activités de stimulation cognitive dans la sclérose en plaques concernait les patients ayant une forme rémittente récurrente, progressive, et un syndrome cliniquement isolé (CIS) (139). Une étude récente a mis en évidence que la pratique d'activité physiques et stimulantes sur le plan cognitif était d'autant plus bénéfique sur le plan cognitif que le sujet avait un faible niveau de scolarisation (140).

Toutes comme dans les démences, le type de métier pratiqué constitue également un paramètre de mesure de la réserve cognitive. Ainsi, sur une cohorte de 72 patients, la pratique d'un métier complexe (nécessité de compétences techniques précises, supervision et management d'une équipe, analyse et synthèse de données) était corrélé à de meilleurs scores cognitifs à la batterie MACFIMS (141), indépendamment du niveau socio culturel et du score d'intelligence cristallisée.

Une étude récente suggérait que les capacités de mémoire de travail pourraient faire le lien entre enrichissement intellectuel (niveau d'éducation, activités cognitivement stimulantes, intelligence cristallisée) et mémoire à long terme chez les sujets, et donc sous tendre le concept de réserve cognitive. Ces résultats n'ont pas encore été confrontés à d'autres données actuellement (142).

#### 1.7.5 Bases physiologiques de la réserve cognitive dans la sclérose en plaques

Les bases physiologiques de la réserve cognitive dans la sclérose en plaques sont à l'heure actuelle mal connues. Néanmoins, depuis 2010, des travaux ont été réalisés, notamment en volumétrie cérébrale et en IRM fonctionnelle, afin de mieux appréhender les bases de la réserve cognitive dans cette affection. Ils sont décrits ci-dessous.

##### > Volumétrie cérébrale :

La survenue d'atrophie de la matière grise sous corticale, due à la maladie, ne prédit la survenue de troubles cognitifs (Symbol Digit Modality Test ; SDMT) que chez des patients ayant un bas niveau de réserve cognitive (130). L'atrophie n'était pas corrélée au statut cognitif si les sujets étudiés avaient un bon niveau de réserve. La pratique d'activités de loisirs post-morbide limite la diminution des performances cognitives en lien avec l'atrophie cérébrale dans cette affection (138). Il existe une corrélation du niveau de réserve cognitive au volume de l'hippocampe (143). Les auteurs postulent que le niveau de réserve cognitive serait susceptible de moduler l'atrophie hippocampique par rapport à l'atrophie globale dans la sclérose en plaques. Sumowski et al. ont également montré que les activités de lecture/écriture dans une cohorte internationale de patients ayant une sclérose en plaques étaient les seuls prédicteurs du volume de l'hippocampe en régression linéaire multiple, et

les meilleurs prédicteurs des capacités de mémoire de ces patients (131). A différents stade d'évolution de la maladie, un haut niveau d'éducation serait susceptible de limiter l'effet négatif de la charge lésionnelle en hyper signal T2 et de la largeur du troisième ventricule (reflet de l'atrophie thalamique) sur les performances cognitives de patients ayant une sclérose en plaques (144).

#### > IRM fonctionnelle :

Sumowski et al. ont mis en évidence des différences de signal d'activation de certaines aires corticales chez des patients ayant des capacités de réserve cognitive différentes (145). La connectivité du réseau cognitif est préservée tardivement, malgré une atrophie cérébrale significative, chez des patients ayant un bon niveau cognitif de base par rapport aux patients ayant un niveau de réserve cognitive plus bas. Les patients ayant une bonne réserve cognitive ont le profil suivant en IRM fonctionnelle au repos et lors de la réalisation d'une tâche cognitive: grande taille de réseau par défaut au repos, recrutement préfrontal lors des tests. La pratique d'exercices aérobie chez des patients ayant une sclérose en plaques augmenterait la connectivité fonctionnelle d'un réseau du mode par défaut (146).

Ce phénomène de réserve cognitive sera abordé dans les deuxième et troisième parties de ce manuscrit. La partie 3 intitulée : « Etude en tenseur de diffusion des faisceaux de substance blanche dans la sclérose en plaques : différence entre phénotypes cliniques, corrélation avec le statut cognitif des patients et la réserve cognitive » s'attachera à essayer de mieux appréhender les bases physiologiques de ce concept à l'aide de l'étude des principaux faisceaux de substance blanche impliqués dans la cognition. A notre connaissance, cette étude n'a jamais été réalisée.

### **1.8 Hypothèses de travail et objectifs de l'étude**

L'objectif de ce manuscrit est d'appliquer trois techniques d'imagerie non conventionnelle (perfusion par marquage de spin artériel : Arterial Spin labelling, vasoréactivité cérébrale, imagerie en tenseur de diffusion) à l'étude de sujets porteurs d'une sclérose en plaques en 1/ décrivant les principes physiques et 2/ en

estimant leur apport dans la compréhension de la physiopathologie de cette affection, et notamment dans l'étude différentielle des formes progressives et des formes rémittentes de sclérose en plaques.

**La perfusion par marquage de spin artériel** (arterial spin labelling) est une technique d'imagerie permettant d'étudier la perfusion cérébrale. **L'étude de la vasoréactivité cérébrale** permet d'évaluer l'adaptation des vaisseaux cérébraux à un stimulus vasoactif. Ces deux méthodes ont été choisies car il existerait des anomalies vasculaires dans la sclérose en plaques, décrites plus haut, qui seraient susceptibles d'être des pistes de recherche intéressantes afin de mieux explorer les phénomènes neurodégénératifs diffus présents notamment dans les formes progressives, et d'apprécier leur lien avec le handicap clinique des patients. Ces travaux sont présentés en introduction des parties 1 et 2 du manuscrit intitulées :

- Partie 1 : « Etude de la perfusion cérébrale en Arterial Spin Labelling dans la sclérose en plaques »
- Partie 2 : « Etude de la vasoreactivité cérébrale dans la sclérose en plaques »

**L'imagerie du tenseur de diffusion** a déjà largement été utilisée dans cette affection. Nous allons rechercher dans ce manuscrit si la modification de certains faisceaux de substance blanche peut permettre d'identifier les sujets à risque de troubles cognitifs, de rechercher des anomalies différentielles de substance blanche entre formes progressives et rémittentes de la maladie, ou au contraire certains patients susceptibles d'être mieux protégés contre l'apparition de tels symptômes, c'est-à-dire de rechercher en tenseur de diffusion une possible base physiologique du concept de réserve cognitive.

### 1.8.1 Hypothèses de travail

Concernant les parties 1 et 2 du manuscrit, qui concernent respectivement l'étude de la perfusion cérébrale en arterial spin labelling, et l'étude de la vasoréactivité cérébrale dans la sclérose en plaques, les hypothèses de travail sont les suivantes :

- 1- Il existerait des anomalies perfusionnelles, plus précisément une diminution de la perfusion et des capacités de vasoréactivité cérébrale, dans la sclérose

en plaques, quelle que soit la forme clinique de la maladie, par rapport à des témoins

- 2- Ces anomalies vasculaires (perfusion et capacités de vasoréactivité cérébrale) seraient plus marquées dans les formes progressives que dans les formes rémittentes de la maladie
  
- 3- Ces anomalies de perfusion seraient en lien avec le handicap physique des patients (score EDSS, présence de troubles cognitifs)
  
- 4- Ces anomalies de perfusion seraient corrélées aux anomalies structurelles de la substance blanche en tenseur de diffusion

Dans la partie trois intitulée : «Etude en tenseur de diffusion des faisceaux de substance blanche dans la sclérose en plaques : différence entre phénotypes cliniques, corrélation avec le statut cognitif des patients et la réserve cognitive », nous essaierons de voir s'il est possible de mieux appréhender la physiopathologie de la sclérose en plaques par l'imagerie du tenseur de diffusion, et notamment celle des troubles cognitifs, et de la forme progressive de la maladie. Nous chercherons également si le tenseur de diffusion est susceptible d'apporter des éléments de réponse concernant les bases physiologiques du concept de réserve cognitive. Les hypothèses de travail sont donc les suivantes pour cette troisième partie de manuscrit :

- 1- Conformément aux données de la littérature, il existerait des différences de substance blanche en tenseur de diffusion entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé dans la sclérose en plaques, qui concernerait notamment les principaux faisceaux impliqués dans la cognition.
  
- 2- Egalement selon les données de la littérature, les patients ayant des troubles cognitifs auraient un volume cérébral, thalamique significativement plus petit, un volume du troisième ventricule significativement plus élevé que les patients ayant un statut cognitif préservé.

- 3- Les patients ayant une forme progressive auraient davantage de troubles cognitifs, et d'anomalies des faisceaux de substance blanche que les patients ayant une forme rémittente de la maladie, car il existe dans ces formes une prépondérance de phénomènes neurodégénératifs diffus.

Les hypothèses de travail concernant le lien entre modifications de la substance blanche cérébrale et niveau de réserve cognitive dans notre étude sont les suivantes :

- 1- Les patients ayant un haut niveau de réserve cognitive auraient de meilleures performances cognitives que les sujets ayant un bas niveau de réserve.
- 2- En imagerie du tenseur de diffusion, il existerait des différences de substance blanche entre patients ayant des niveaux de réserve cognitive différents, notamment en ce qui concerne certains faisceaux impliqués dans la cognition.
- 3- Un haut niveau de réserve cognitive serait susceptible de moduler l'atrophie cérébrale due à la progression de la maladie, notamment en terme de volume de substance blanche.
- 4- Cette plasticité cérébrale interviendrait dans le maintien de plus nombreuses connexions cérébrales chez des patients ayant un haut niveau de réserve cognitive

### 1.8.2 Objectifs de travail

Les objectifs de ce manuscrit sont doubles. Tout d'abord identifier des marqueurs en IRM non conventionnelle susceptibles d'être liés au handicap clinique des patients, et notamment à l'apparition de troubles cognitifs en arterial spin labelling, à l'aide de la mesure de la vasoréactivité cérébrale, et en tenseur de diffusion, qui permettraient également de mieux appréhender la physiopathologie de cette affection. Le second objectif de ce manuscrit concerne l'identification de marqueurs en imagerie susceptibles d'être liés à certains facteurs protecteurs concernant l'installation de

troubles cognitifs chez un malade atteint de sclérose en plaques. Il s'agit en fait de mieux appréhender les bases physiques du concept de réserve cognitive.

Afin de remplir ces objectifs, ce manuscrit sera scindé en 3 grands axes de travail. La première partie concernera l'étude de la perfusion cérébrale en ASL dans la sclérose en plaques, la seconde portera sur la recherche d'anomalies de vasoréactivité cérébrale dans cette pathologie, enfin la troisième et dernière explorera les modifications structurelles de la substance blanche en tenseur de diffusion et son implication dans le phénomène de réserve cognitive.

Dans la mesure où ces différentes études en imagerie ont été obtenues à partir d'une même cohorte de patients, une partie commune de matériel et méthodes précède la description précise des trois méthodes de post traitement d'imagerie, qui seront détaillées dans chaque axe d'étude.

## **2 Matériels et Méthodes**

### **2.1 Population et design de l'étude**

Il s'agit d'une étude transversale multicentrique, avec inclusion prospective de patients atteints de sclérose en plaques et de sujets contrôle. Les patients ont été recrutés dans les services de neurologie des CHRU de Nîmes et de Montpellier, par des investigateurs spécialistes. Il pouvait s'agir de formes rémittentes, ou de formes progressives (primaire et secondaire). Les témoins étaient inclus via le centre d'investigation clinique du CHRU de Montpellier. Ils étaient appariés en classe d'âge et en genre aux patients. Tous les sujets, d'âge compris entre 30 et 50 ans, ont donné leur consentement libre et éclairé par écrit avant d'être inclus dans l'étude.

Ce protocole d'étude a été financé dans le cadre d'un Appel d'offres interne du CHRU de Montpellier. L'investigateur principal de cette étude est le Pr Pierre Labauge, chef de service en neurologie au CHRU Gui de Chauliac à Montpellier. Ce projet a été agréé par le comité de protection des personnes (CPP) du CHRU Montpellier- Nîmes en juillet 2013 ; la référence CPP du projet est : 203-0606bis ; la référence ANSM U130719-31. La réunion de mise en place de l'étude a été réalisée en janvier 2014 et les inclusions ont commencé en juillet 2014. Le numéro international de référence de l'essai (<https://clinicaltrials.gov>) est 2013-A00715-40. L'objectif principal de ce projet était de rechercher des anomalies de vasoréactivité cérébrale entre formes rémittentes et progressives de sclérose en plaques, et entre patients et témoins. Les objectifs secondaires étaient de corrélérer ces anomalies de vasoréactivité cérébrale d'une part aux anomalies de substance blanche d'apparence normale en tenseur de diffusion, d'autre part au handicap moteur et cognitif des patients. Le nombre de sujets nécessaires calculé pour cette étude avec une puissance de 0.8 et un risque alpha à 0.05 était de 66 sujets, répartis en 22 patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques (formes primaires et secondairement progressives confondues), 22 patients ayant une forme rémittente de sclérose en plaques, et 22 contrôles.

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont les suivants (Annexe 1) :

>Critère d'inclusion :

-sujet âgé de 30 à 50 ans

>Critères de non inclusion :

-Grossesse ou allaitement

- contre-indication à la réalisation d'une IRM cérébrale, y compris claustrophobie

-antécédent de traumatisme crânien sévère

- antécédent de pathologie neurologique, en dehors de la sclérose en plaques pour les patients

-antécédent de troubles psychiatriques sévères (psychose, bipolarité, abus de substances ou d'alcool)

-antécédent de pathologie systémique pouvant conduire à l'apparition de symptômes neurologiques

-incapacité à comprendre le but et la méthodologie du projet de recherche clinique

-majeurs protégés par la loi

-Pour les patients uniquement : poussée de la maladie dans les trois mois précédents l'inclusion dans l'étude, et/ou de corticoïdes le mois avant l'inclusion dans l'étude

Le design du protocole expérimental est illustré par la figure 5. L'examen clinique, la passation du bilan neuropsychologique et l'IRM cérébrale étaient réalisés dans la même journée pour tous les sujets.

Le consentement était signé par le patient pendant la visite d'inclusion (V0). Une seconde visite avec un examen clinique complet et la passation du bilan neuropsychologique dans la même journée était programmée dans les deux mois à compter de la date de la visite d'inclusion V0 pour les patients (*figure 1*).



**Figure 1 : Design de l'étude :** Etude transversale bicentrique comprenant deux visites chez les patients : V0 (inclusion) et V1 (examen physique, bilan neuropsychologique et IRM cérébrale), 1 seule visite chez les témoins : V1 (examen physique, bilan neuropsychologique et IRM cérébrale)

### 2.1.1 Examen clinique

Pour chaque sujet inclus (patient ou témoin), un examen clinique complet était réalisé, avec un recueil détaillé des antécédents, (notamment neurologiques, psychiatriques et facteurs de risque vasculaires). Puis il était réalisé un examen physique, comprenant notamment chez les patients : calcul du score Expanded Disability Status Scale (EDSS), Nine Hole Peg Test (NHPT).

Le cahier de passation des données cliniques des patients de l'étude était consigné sur un fichier électronique s'inspirant fortement du format EDMUS.

### 2.1.2 Bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique a été réalisé pour chaque sujet inclus dans l'étude, patient ou témoins. Il s'agissait de la Batterie Courte d'évaluation des fonctions cognitives destinée aux patients ayant une Sclérose en Plaques (BCcogSEP) (32). Cette batterie d'examen comprenait les tests neuropsychologiques suivants :

- > Selective Reminding Test (SRT) : évaluation de la mémoire verbale à court et moyen terme
- > Matrice 10/36 : évaluation de la perception et de la mémoire visuo-spatiale à court et moyen terme.

> Empans de chiffres directs et indirects : évaluation de la mémoire auditivo-verbale, de la mémoire de travail.

> Test de codage des signes : évaluation de la vitesse de traitement de l'information

> Paced Auditory Serial Additional Test (PASAT) : Test complexe évaluant plusieurs paramètres : mémoire audio-verbale, mémoire de travail, capacités attentionnelles, fonctions exécutives (Flexibilité mentale)

> Ordres contraires / go no go : Evaluation des fonctions exécutives, notamment inhibition et flexibilité mentale.

> Fluences verbales sémantique (catégorielle : noms d'animaux) et phonétique (fluence en « p ») : évaluation des fonctions exécutives et des fluences catégorielles et sémantiques.

Le temps de passation du bilan neuropsychologique était variable d'un sujet à l'autre, en moyenne 1h à 1h15. Les résultats sont exprimés en scores bruts, puis comparés aux percentiles 5 et 10 des résultats obtenus chez une population étalon de sujets sains. On considère qu'un sujet a des troubles cognitifs certains lorsqu'il présente au moins quatre résultats égaux ou inférieurs aux résultats du cinquième percentile de la population étalon, aux différents sous- tests de la batterie d'évaluation.

### 2.1.3 Prise en compte de facteurs susceptibles de modifier le résultat du bilan neuropsychologique

Les facteurs susceptibles de moduler les performances au bilan neuropsychologique pris en compte dans cette étude sont les suivants : fatigue, symptômes dépressifs, et anxiété. Ces facteurs ont été sélectionnés car ils sont particulièrement fréquents dans la sclérose en plaques. Chacun de ces facteurs a été évalué sous forme d'auto-questionnaire pour chaque sujet de l'étude (patients et témoins).

> La recherche de symptômes dépressifs a été réalisée à l'aide de l'échelle BDI-II (Beck Depression Inventory) : un sujet est considéré comme déprimé lorsqu'il présente un score supérieur ou égal à douze. L'intégralité de l'échelle est présentée en annexe n°4.

> L'évaluation du niveau d'anxiété a été réalisé à l'aide de l'échelle State and Trait Anxiety Inventory (STAI), qui permet d'obtenir deux sous scores : un score d'anxiété état, correspondant au moment où le sujet remplit le questionnaire, et un score d'anxiété général, correspondant aux traits habituels de la personne. Le niveau d'anxiété pour chaque sous score est coté entre très faible (<35 points), faible (36<points<45), moyen (46<points<55), élevé (56<nombre de points<65) et très élevé (nombre de points>65). Dans cette étude a été relevée la somme des deux coefficients. L'intégralité de cette échelle constitue l'annexe n°5.

> Le niveau de fatigue des participants a été évalué par l'échelle de Piper. Cette échelle permet de quantifier le degré de fatigue, sa nature (dimension comportementale, affective, sensorielle, cognitive). Le score total de fatigue, coté sur 40, correspond à la somme des scores de fatigue pour chaque dimension étudiée, cette échelle est présentée en annexe n°6.

#### 2.1.4 Evaluation de la réserve cognitive

La réserve cognitive a été évaluée dans cette étude à l'aide de deux paramètres: niveau d'éducation, test d'intelligence cristallisé pour chaque sujet.

> Evaluation du niveau d'éducation : Pour chaque sujet, la durée de scolarisation a été relevée, en nombres d'années de scolarisation. Par exemple 12 correspond au niveau Baccalauréat. 12 ans de scolarisation représente le cut –off choisi dans plusieurs publications pour fixer un seuil de sujets ayant un haut/ bas niveau de réserve cognitive, notamment dans la sclérose en plaques (140). Nous avons repris ce seuil pour différencier patients ayant différents niveaux de réserve cognitive dans cette étude. Ainsi, les sujets ayant un niveau de scolarisation strictement supérieur à douze ans étaient considérés comme ayant un haut niveau de réserve cognitive pour ce paramètre.

> Evaluation de l'intelligence cristallisée : L'intelligence cristallisée était évaluée dans cette étude par la réalisation d'un test de savoir lexical, la fNART.

Ce test consiste à faire lire à haute voix une liste de quarante mots irréguliers, que la plupart des gens ne connaissent pas. (Isthme, choane, aulx, argutie, seing, chelem...). On obtient un score sur quarante, ainsi que trois estimations de score de

QI : total, verbal, performance en se référant à un abaque de correspondance. La liste des mots servant à côté de la fNART correspond à l'annexe n°7. A notre connaissance, il n'existe pas de seuil défini dans la littérature permettant de définir des sujets ayant un haut/ bas niveau de réserve cognitive en fonction du résultat à ce test. Nous avons choisi de nous intéresser à la médiane de la population d'étude pour chaque modalité d'imagerie. Les sujets ayant un score inférieur ou égal au score médian obtenu dans la population d'étude étaient considérés comme ayant un bas niveau de réserve cognitive.

Dans la mesure du possible, nous avons cherché sur le plan statistique à réaliser des corrélations entre niveau de réserve cognitive et autre variable clinique ou radiologique d'intérêt dès que cela était possible. Cela permettait en effet de perdre le moins d'information quantitative possible lors des tests, et surtout de ne pas fixer de seuil, car ceux-ci ne semblent pas toujours homogènes ni clairement définis dans la littérature selon le paramètre de réserve cognitive étudié.

## **2.2 Protocole d'Imagerie**

Patients et témoins ont réalisé une IRM cérébrale (Siemens 3T, Skyra). Le protocole d'imagerie était différent entre les deux groupes de sujets, le protocole des patients uniquement comprenait une injection de produit de contraste afin d'évaluer l'activité inflammatoire de la maladie.

>Protocole patient : T1MPRAGE, T2 FLAIR axial, run de vasoréactivité cérébrale, tenseur de diffusion, ASL, T1 avec injection de gadolinium, axial T2.

>Protocole témoin : T1MPRAGE, T2 FLAIR axial, run de vasoréactivité cérébrale, tenseur de diffusion, ASL

Les caractéristiques techniques des données d'imagerie sont les suivantes :

T1MPRAGE 3D: field of view (FOV) : 250mm, Temps d'Echo (TE) : 2,54 ms, TR=1690 ms, Temps d'inversion (TI)=920ms, flip angle = 9°, taille de voxel= 0.98 X0.98X1mm, 176 coupes, épaisseur de coupe 1mm.

FLAIR: FOV = 220mm, TE= 110 ms, TR=7000ms, TI =2210 ms, flip angle = 150°, taille de voxel : 0.9X0.9X3mm, 44 coupes, épaisseur de coupe : 3mm.

Une séquence 3D pulse ASL a permis d'obtenir les données de flux sanguin cérébral (3D GRASE) (147), les paramètres d'imagerie étaient les suivants : temps d'inversion = 1800 ms, TR = 3500 ms, TE = 14,9 ms, FoV=192mm, taille de voxel : 3X3X3 mm, 40 coupes, épaisseur de coupe 3mm.

L'acquisition des données de vasoréactivité cérébrale a été réalisée en utilisant une imagerie écho-planar pondérée T2, couvrant le cerveau entier, TE= 20ms; FOV=230mm; TR = 3000 ms, taille de matrice : 72X72, taille du voxel : 3X3X3.2mm<sup>3</sup>; 44 coupes, épaisseur de coupe : 3mm, 262 volumes d'acquisition. Un TOF a également été réalisé, pour s'affranchir de l'existence d'anomalies sténo-occlusives pouvant modifier l'interprétation de la vasoréactivité cérébrale, dont les paramètres sont les suivants : FoV=220mm, taille du voxel 0,3X0, 3X0, 8mm, TR=21ms, TE=3,43ms.

Les paramètres d'acquisition des séquences de diffusion étaient les suivants : taille du voxel : 2.5X2.5X2.5 mm, 55 coupes, FoV=220 mm, épaisseur de coupe 2.5mm, TR=6800ms, TE=79ms.

### **2.3 Remarques concernant la population d'étude**

Patients et témoins sont inclus au rythme d'un sujet par semaine environ de Juillet 2014 à Juillet 2016, et récemment prolongée de Juillet 2016 à juillet 2017. Dans la mesure où les inclusions ne sont pas terminées ce jour, les populations d'étude utilisées dans les trois parties du manuscrit ne sont pas identiques. Par ailleurs, si tous les sujets ont reçu le même protocole d'imagerie, le post traitement des trois techniques décrites ci-dessous n'a du coup pas été effectué sur tous les sujets. Le post traitement des données d'Arterial Spin Labelling a été effectué en Mars 2016, celui des données de vasoréactivité cérébrale de mai à Juillet 2016, et enfin celui de l'imagerie en tenseur de diffusion en Juin 2016. Toutes les données d'imagerie des sujets inclus après ces dates n'ont pas été prises en compte dans l'analyse de ce manuscrit. L'effectif de la population pour chaque technique d'imagerie est précisé dans la partie correspondante et dans les annexes 2 et 3.

### **3 Partie 1 : Etude de la perfusion cérébrale en Arterial Spin Labelling dans la sclérose en plaques**

## 3.1 Introduction

### 3.1.1 Description des anomalies de perfusion cérébrale dans la Sclérose en plaques

La physiopathologie de la sclérose en plaques, notamment en ce qui concerne les phénomènes neurodégénératifs diffus et de perte axonale est à l'heure actuelle inconnue. Certaines études ont mis en évidence des anomalies vasculaires dans cette pathologie, concernant notamment des anomalies de perfusion et de couplage neuro-vasculaire. Plusieurs études ont souligné l'implication d'une dysfonction endothéliale dans la sclérose en plaques (88, 89), qui altérerait la barrière hémato-encéphalique, laissant alors migrer des lymphocytes activés impliqués de cette affection (90). Ces anomalies vasculaires pourraient également être liées à une implication de la microglie, qui entraînerait une hypoxie chronique, des phénomènes d'excito-toxicité conduisant à la mort des cellules neuronales et à une altération de la perfusion cérébrale (89). Plusieurs travaux ont en effet mis en évidence des anomalies de la perfusion cérébrale dans la sclérose en plaques, et ces anomalies apparaissent comme une piste de recherche intéressante dans cette pathologie. Il existe en effet une diminution de la perfusion cérébrale dans la matière grise (92) et blanche (93) d'apparence normale, dans les lésions de la matière blanche (94, 95). Ces anomalies perfusionnelles semblent être présentes dès le stade syndrome cliniquement isolé (CIS) (96), et semblent avoir un lien avec le statut cognitif des patients. Francis et al. ont décrit une diminution du flux sanguin cérébral et du volume sanguin cérébral seulement chez des patients ayant des troubles cognitifs (97, 98). Cette modification de la perfusion cérébrale est toutefois controversée : Debernard et al. suggèrent que la diminution de perfusion cérébrale observée dans certaines études pourraient être la conséquence de l'atrophie cérébrale (148) observée dans la maladie, et non la précéder comme cela avait été proposé dans d'autres études.

Malgré des résultats controversés, la mise en évidence d'anomalies de la perfusion cérébrale apparaît comme une piste de recherche intéressante dans la sclérose en plaques. Certains points nécessitent d'être explorés, notamment le lien avec

l'atrophie cérébrale le statut cognitif, le handicap physique des patients, et la forme clinique de la maladie.

### 3.1.2 Arterial Spin Labelling et Sclérose en plaques

#### *3.1.2.1 Description de l'ASL*

La perfusion cérébrale peut être explorée grâce à différentes techniques d'imagerie. La plupart des études de perfusion sont réalisées à l'aide d'une injection de gadolinium. L'Arterial Spin Labelling (ASL) est une technique d'imagerie permettant d'explorer la perfusion cérébrale sans injection de gadolinium, à l'aide d'un marquage des noyaux d'hydrogène du sang. Le flux sanguin cérébral correspond à l'estimation à la différence entre deux valeurs de champs magnétiques mesurées entre la même zone d'intérêt, avant et après marquage des noyaux d'hydrogène.

#### *3.1.2.2 Etude de l'ASL dans la sclérose en plaques*

Actuellement il existe peu d'études concernant ASL et sclérose en plaques, néanmoins les résultats sont proches de ceux des autres travaux de perfusion cérébrale. Plusieurs études ont mis en évidence une diminution du flux sanguin cérébral dans la matière grise corticale et profonde (149, 150), dans les formes progressives (150) et rémittentes (151) de sclérose en plaques. Cette diminution de flux sanguin ne semble pas liée à une atrophie cérébrale (151) ce qui suggère que ces anomalies de perfusion seraient susceptibles de précéder la perte de volume de matière grise dans cette affection. Il existerait une corrélation entre le flux sanguin cérébral et la charge lésionnelle en hypersignal T2, la durée d'évolution de la maladie, l'âge des patients, mais pas avec le score de handicap EDSS (152). Dans la mesure où les formes progressives de la maladie semblent davantage concernées par l'installation d'une neurodégénérescence diffuse, il serait logique qu'il y ait davantage d'anomalies perfusionnelles que dans les formes rémittentes. Néanmoins, peu d'études se sont intéressées à la recherche d'anomalies différentielles de perfusion cérébrale entre ces deux formes cliniques. Taghizadeh et al. ont mis en évidence une diminution intense et étendue de la perfusion cérébrale chez des patients ayant une forme secondairement progressive de la maladie, mais ces anomalies n'ont pas été comparées avec celles d'un groupe de patients ayant une

forme rémittente de sclérose en plaques (153). Adhya et al. ont mis en évidence une diminution du flux sanguin cérébral (CBF) et du volume sanguin cérébral (CBV) dans la matière blanche d'apparence normale péri ventriculaire et frontale en imagerie de susceptibilité chez des patients ayant une forme primaire progressive comparés à des patients ayant une forme secondairement progressive de la maladie (154).

A notre connaissance, il n'existe donc pas d'étude comparant les anomalies de perfusion de la matière grise cérébrale entre forme progressive et forme rémittente de la maladie. Etant donné la part prépondérante de phénomènes dégénératifs dans les formes progressives de sclérose en plaques, nous nous attendons à trouver davantage d'anomalies de perfusion cérébrale dans cette forme clinique par rapport aux formes rémittentes. Par ailleurs, l'existence d'une corrélation entre modification de la perfusion cérébrale et paramètres cliniques et radiologiques tels qu'âge, statut cognitif, durée d'évolution de la maladie, volume de matière cérébrale, charge lésionnelle n'est pas clairement établie dans la littérature.

### 3.1.3 Objectifs de travail

Le but de ce travail est de rechercher des différences de flux sanguin cérébral entre patients et témoins d'une part, et entre formes progressives et rémittentes de sclérose en plaques d'autre part, ce qui à notre connaissance, n'a jamais été réalisé. Comme nous n'avons pas d'hypothèse a priori concernant la localisation des anomalies vasculaires, nous avons donc étudié le flux sanguin cérébral global en ASL, puis par régions d'intérêt, et enfin en analyse basée sur le voxel, guidée par les données obtenues par les analyses globales et par régions d'intérêt. Une corrélation entre flux sanguin cérébral, paramètres cliniques (âge, genre, Pression artérielle Moyenne (PAM), score de handicap clinique Expanded Disability Score Scale (EDSS), Nine Hole Peg test (NHPT), statut cognitif, type clinique de sclérose en plaques et radiologique (volume de matière grise, de matière blanche, et volume lésionnel de la matière blanche) sera également recherchée dans cette cohorte de patients.

## 3.2 Matériels et méthodes

Cette étude transversale prospective incluait des patients ayant une forme rémittente –récurrente ou progressive de sclérose en plaques, via le service de consultation de neurologie au CHRU de Montpellier. Des volontaires sains, appariés en classe d'âge et en genre étaient recrutés par le centre d'investigation clinique (CIC) du CHU de Montpellier. Tous les sujets étaient âgés de 30 à 50 ans, afin de s'affranchir d'un effet âge sur les données étudiées. Ils effectuaient tous le même jour un examen clinique, un bilan neuropsychologique et une IRM cérébrale, comme décrit dans la partie commune « matériel et méthodes ».

### 3.2.1 Protocole d'acquisition en IRM :

Les sujets ont tous réalisés une IRM cérébrale 3 tesla (Siemens, Skyra, Germany). Les images structurales comprenaient les paramètres suivants : T1MPRAGE 3D: field of view (FOV) : 250mm, Temps d'Echo (TE) : 2,54 ms, TR=1690 ms, Temps d'inversion (TI)=920ms, flip angle = 9°, voxel size= 0.98 X0.98X1mm, 176 coupes, épaisseur de coupe 1mm. FLAIR: FOV = 220mm, TE= 110 ms, TR=7000ms, TI =2210 ms, flip angle = 150°, taille de voxel : 0.9X0.9X3mm, 44 coupes, épaisseur de coupe : 3mm. Une séquence 3D pulse ASL ont permis d'obtenir les données de flux sanguin cérébral (3D GRASE) (147), les paramètres d'imagerie étaient les suivants : temps d'inversion = 1800 ms, TR = 3500 ms, TE = 14,9 ms, FoV=192mm, taille de voxel : 3X3X3 mm, 40 coupes, épaisseur de coupe 3mm.

Un système de recueil des paramètres physiologiques dans l'IRM (Maglife, Schiller medical, Wissenbourg, France) permettait de mesurer la Pression Artérielle Moyenne (PAM), la fréquence cardiaque, le taux de saturation en oxygène transcutané (SaO<sub>2</sub>).

### 3.2.2 Post traitement des données d'imagerie morphologiques

Le pré-traitement des images a été réalisé sous MATLAB par un algorithme développé au sein de la plateforme d'imagerie fonctionnelle (the MathWorks, Natick, MA) et SPM12 (Statistical Parametric Mapping ; the Wellcome Trust Center for Neuroimaging, UK). Toutes les images ont été réorientées après une identification de la commissure antérieure.

La charge lésionnelle de la matière blanche, bien décrite dans la sclérose en plaques, est un paramètre radiologique lié au handicap physique et cognitif des patients (46) et semble lié à la perfusion cérébrale dans la sclérose en plaques (149, 155), il était donc important de prendre en compte ce paramètre d'imagerie dans l'analyse radiologique. Les hyper signaux T2 ont été segmentés en premier à l'aide de LST (Lesion Segmentation Toolbox), une extension de SPM, avec un coefficient  $K=0.3$  comme utilisé dans des études précédentes (156). A l'aide du même outil, les lésions segmentées en hyper signal FLAIR, responsables d'un hypo signal T1 ont ensuite été remplies avec une intensité moyenne globale de la matière blanche afin de ne pas fausser la segmentation cérébrale.

Ensuite une segmentation standard SPM a été réalisée à l'aide de l'imagerie T1, afin d'extraire les cartographies de probabilité de Matière grise (GM), de matière blanche (MB) et de liquide cébrospinal. Les images segmentées et l'imagerie T1 ont été normalisées en utilisant la méthode DARTEL (résolution  $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ mm}^3$ ) (155).

Toutes les images T1 MPRAGE ont été ensuite traitées par le logiciel Morphobox, un logiciel de segmentation cérébrale semi automatisé pour estimer le volume cérébral par régions d'intérêt (157), afin d'estimer le volume du thalamus normalisé par rapport au volume intracrânien total.

### 3.2.3 Post traitement des données d'ASL

Les images d'Arterial Spin Labelling ont tout d'abord été réalignées en fonction de la magnétisation  $M_0$  basale acquise avec un temps de répétition long, afin d'obtenir la magnétisation du sang à l'équilibre. Les sujets ayant des artefacts de mouvements céphaliques sévères ont été retirés de l'analyse. Les images marquées ont ensuite été soustraites de l'image appariée contrôle, pour produire des images de perfusion.

Afin d'obtenir une estimation correcte du flux sanguin cérébral (CBF), une correction de volume partiel, décrite par Asllani's et al. a été appliquée (158) dans un espace natif, en utilisant un Kernel de  $7 \times 7 \times 1$  voxels.

Les données de flux sanguin cérébral ont été traitées avec un modèle à un compartiment (159) selon l'équation suivante :

$$CBF = \frac{\lambda \cdot \Delta M}{2\alpha M_0 T I_1 \exp\left(\frac{-T I_2}{T 1_a}\right)}$$

$\Delta M$  est la moyenne de différence d'intensité de signal entre l'image marquée et celle de contrôle,  $\lambda$  est le coefficient de partition sang/tissu,  $T 1_a$  le temps de relaxation longitudinal du sang,  $\alpha$  l'efficacité d'inversion et  $M_0$  la magnétisation sanguine.

Nous avons choisi une estimation de la matière grise  $\Delta M$  et  $M_0$  pour calculer le CBF de la matière grise, à l'aide de la correction d'effet de volume partiel (PVE). La magnétisation du sang  $M_0$  a été estimée à l'aide de la méthode de tissu local. Les paramètres utilisés pour la quantification du CBF étaient : efficacité de marquage 0.95, temps de relaxation longitudinal  $T 1_a = 1664$  ms,  $\lambda_{GM} = 0.98$ . Le CBF moyen de la matière grise était obtenu après correction des PVE des cartographies de CBF chez chaque sujet, puis application du masque de la matière grise issu de la segmentation du T1 (seuil = 0.8) (160).

Afin d'étudier les modifications de perfusion cérébrale en fonction des territoires vasculaires de chaque artère cérébrale, un atlas « maison » a été créé dans l'espace MNI, dérivé de l'atlas AAL (161). Cet atlas est constitué de 16 régions d'intérêt (figure 2), soit 8 territoires vasculaires par hémisphères. Les six dernières régions d'intérêt n'ont pas été prises en considération dans cette étude, car elles concernaient de très petits territoires en fosse postérieure. 10 régions d'intérêt ont été retenues (figure 2) :

>Hémisphère gauche :

1/ territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne

2/ territoire profond de l'artère cérébrale moyenne

3/ Territoire de l'artère cérébrale antérieure

4/ territoire de l'artère cérébrale postérieure

5/ thalamus

>Hémisphère droit :

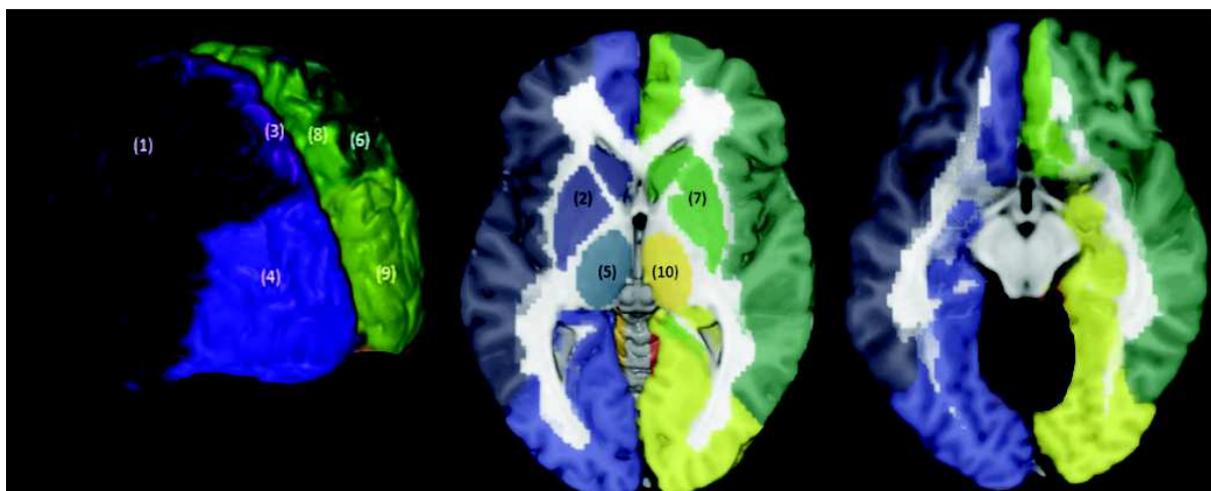
6/ territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne

7/ territoire profond de l'artère cérébrale moyenne

8/ Territoire de l'artère cérébrale antérieure

9/ territoire de l'artère cérébrale postérieure

10/ thalamus



**Figure 2 : Régions d'intérêt de l'atlas « maison » dérivé de l'AAL**

10 régions d'intérêt ont été étudiées : 1 : territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne gauche ; 2 : territoire profond de l'artère cérébrale moyenne gauche ; 3 : territoire de l'artère cérébrale antérieure gauche ; 4 : territoire de l'artère cérébrale postérieure gauche ; 5 : thalamus gauche ; 6 : territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne droite ; 7 : territoire profond de l'artère cérébrale moyenne droite ; 8 : territoire de l'artère cérébrale antérieure droite ; 9 : territoire de l'artère cérébrale postérieure droite ; 10 : thalamus droit

Enfin, les cartographies de CBF ont été normalisées à partir des paramètres estimés en T1 (cf traitement des données morphologiques plus haut) pour pouvoir réaliser l'analyse par cluster de voxels, guidée par les résultats précédemment obtenus par l'analyse globale du CBF et par ROI.

### 3.2.4 Analyse statistique

Des tests de Mann Whitney, du  $\chi^2$ , ou des tests exacts de Fisher ont permis l'analyse des paramètres sociodémographiques entre patients et témoins, et entre différents sous-groupes de patients. Une p-value inférieure ou égale à 0.05 était considérée comme significative.

Des corrélations, ajustées sur l'âge et le genre, ont permis d'étudier le lien entre Pression artérielle moyenne (PAM), volume de matière grise, durée d'évolution de la maladie, EDSS, NHPT et mesure de CBF. Ces corrélations ont été recherchées de façon globale et par région d'intérêt (ROI). Lors de l'analyse par régions d'intérêt de ces corrélations entre CBF et paramètres cliniques et radiologiques, un seuil de  $p < 0.005$  était retenu comme significatif, pour une correction effectuée sur 10 tests (chaque paramètre clinique d'intérêt étant testé sur 10 régions d'intérêt). Les analyses des paramètres cliniques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS et de Matlab (R2014a) en ce qui concerne les analyses de corrélation.

Les résultats de CBF ont été log-transformés pour normaliser leur distribution avant les analyses statistiques. Le logiciel SPM12 a été utilisé pour réaliser l'analyse par voxel des données d'ASL, et rechercher une corrélation entre mesure du CBF par voxel, ou cluster de voxels et certains paramètres cliniques (EDSS), pour lesquels avaient été retrouvée une corrélation statistique de façon globale et par région d'intérêt. Ces données étaient corrigées par cluster de voxel en Family Wise Error (FWE).

### 3.3 Résultats

Trente patients (22 formes rémittentes et 8 formes progressives) et 17 volontaires sains appariés en âge et en genre ont été inclus dans cette analyse (Annexe 2 et 3). Certains sujets ont été exclus de l'analyse de traitement des données d'ASL en raison d'artéfacts de mouvements céphaliques sévères. Les sujets exclus (N=7 patients, 2 témoins) n'étaient pas significativement différents en termes d'âge, de genre, de PAM, de durée d'évolution de la maladie, d'EDSS, de NHPT, de forme clinique de la maladie des autres sujets. En revanche ces participants étaient significativement plus déprimés ( $p=0.046$ ); plus anxieux ( $p=0.003$ ) que les sujets qui ont été inclus dans l'analyse.

Au final, 23 patients (1 forme primaire progressive, 4 formes secondairement progressives, 18 formes rémittentes-récurrentes) et 14 témoins ont été finalement analysés (Table 1, annexe n°2 et 3). Les patients – toutes formes cliniques confondues- étaient significativement plus déprimés ( $p=0.0036$ ), plus anxieux ( $p=0.0417$ ) et plus fatigués ( $p<0.001$ ) que les témoins. Les patients ayant une forme progressive de la maladie avaient un score de handicap EDSS ( $p<0.001$ ) et NHPT ( $p=0.019$ ) significativement plus élevé que les patients ayant une forme rémittente de la maladie. 6 patients présentaient des troubles cognitifs (2 formes secondairement progressives et 4 formes rémittentes récurrentes).

**Table 1 : données sociodémographiques, cliniques, et radiologiques de la population d'étude. Les valeurs médianes sont indiquées. Les écarts types des valeurs sont entre parenthèses**

variables d'intérêt	Patients			témoins N=14	comparaison patients/témoins	statistique formes progressives/ formes rémittentes
	formes rémittentes N=18	formes progressives N=5	toutes formes N=23			
âge médian	39 (ET=5.56)	48 (ET=6.58)	39 (ET=6.29)	37.5 (ET=6.2)	$p=0.117$	$p=0.052$
genre (% d'hommes)	0.222 (ET=0.38)	0.8 (ET=0.45)	0.3 (ET=0.47)	0.286 (ET=0.47)	$p=0.802$	$p=0.017$
PAM (mmHg)	89 (ET=13.57)	100 (ET=8.34)	90 (ET=13.41)	91.75 (ET=10.81)	$p=0.719$	$P=0.093$
durée d'évolution de la maladie (ans)	6.5 (ET=7.67)	9 (ET=6.35)	7 (ET=7.27)			
EDSS	2.5 (ET=1.41)	5 (ET=0.57)	3 (ET=1.76)			$p<0.001$
NHPT (secondes)	14 (ET=2.05)	20.75 (ET=3.85)				$p=0.019$
% de troubles cognitifs	0.22 (ET=0.43)	0.4 (ET=0.55)	0.26 (ET=0.45)		$p=0.0645$	$p=0.303$
BDI	9 (ET=5.09)	10 (ET=5.93)	10 (ET=5.5)	4 (ET=5.11)	$p=0.036$	$p=0.134$
STAI	68.5 (ET=19.25)	71 (ET=8.93)	70 (ET=17.59)	58 (14.46)	$p=0.042$	$p=0.391$
échelle de Piper's	14.9 (ET=9.28)	22.68 (ET=8.55)	16.86 (ET=9.43)	5.75 (ET=6.59)	$p<0.001$	$p=0.126$
CBF médian	69.62 (ET=15.82)	42.83 (ET=8.53)	67.85 (ET=16.94)	68.02 (ET=15.82)	$p=0.588$	$p=0.006$
charge lésionnelle de la MB (mm3)	2443.86 (ET=9875.93)	3878.46 (ET=10440.78)	3220.55 (ET=9781.25)	196.17 (ET=269.78)	$p<0.0001$	$p=0.325$
volume de MG (ml)	643 501.309 (ET=80467.72)	685 614.08 (ET=109901.67)	655868.646 (ET=50655.86)	707267.585 (ET=47158.7)	$p=0.066$	$p=0.914$

### 3.3.1 Comparaison du CBF entre patients et témoins

Le CBF médian des patients, toutes formes confondues, était 67.85 ml/min, Ecart type (ET)=16.94 ; le CBF médian des témoins était de 68.02 ml/min, ET=19.49. Ces deux CBF globaux médians n'étaient pas significativement différents ( $p=0.588$ ). Il n'y avait pas non plus de différence significative de CBF entre patients et témoins en analyse par régions d'intérêt.

### 3.3.2 Analyse du CBF chez les patients

#### 3.3.2.1 Analyse globale et par régions d'intérêt du CBF

Le CBF médian des patients ayant une forme progressive (formes primaire et secondairement progressives confondues) était de 42.83 ml/min, ET=8.53. Il était significativement plus bas que celui des formes rémittentes récurrentes, CBF médian = 69.62 ml/min ; ET=15.82 ( $p=0.006$ ). Chez les patients toutes formes cliniques confondues le CBF global était significativement lié au score EDSS ( $p=0.008$ ). Il n'y avait pas de corrélation entre la charge lésionnelle en hypersignal T2 et le débit sanguin cérébral (table II).

**Table II : CBF patients global et paramètres d'intérêt.**

*Pression artérielle Moyenne (PAM), Durée d'évolution de la maladie, EDSS, NHPT, Volume de matière grise, volume de matière blanche, volume lésionnel en hypersignal T2 de la substance blanche.*

CBF Global	PAM 0.0531	durée d'évolution de la maladie 0.9779	EDSS 0.0076	*	NHPT 0.3134	volume MG 0.6586	charge lésionnelle MB 0.9618
------------	---------------	---	----------------	---	----------------	---------------------	---------------------------------

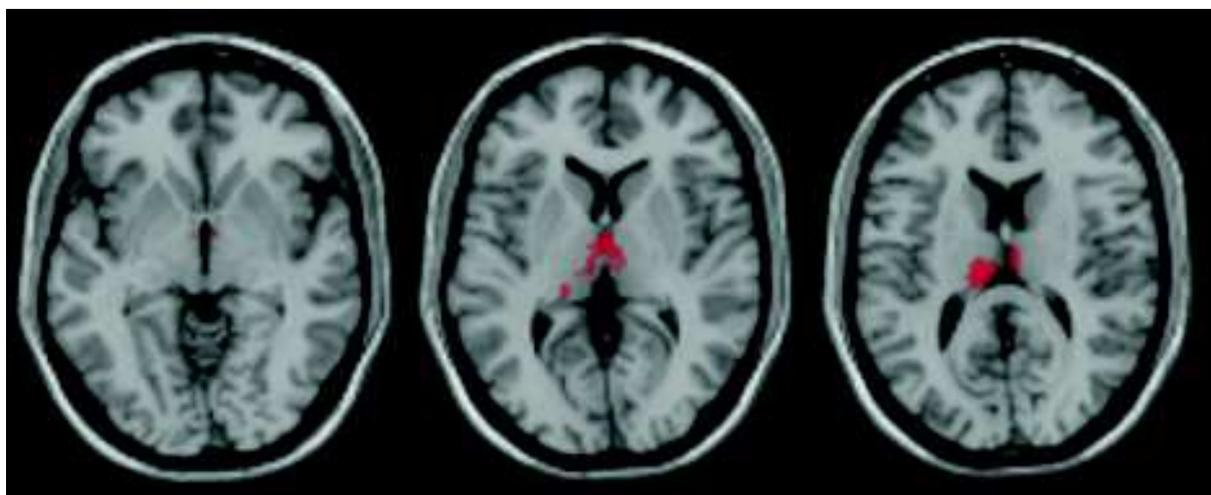
En analyse par régions d'intérêt, le CBF était significativement lié au score EDSS dans les territoires suivants : territoire superficiel et profond de l'artère cérébrale moyenne gauche, dans les territoires des deux artères cérébrales antérieures et postérieure, dans les deux thalamus (table 3). Après correction de Bonferroni, le CBF reste significativement lié au score EDSS dans les deux thalamus, et plus particulièrement dans le gauche. (Table 3) ( $p<0.0001$  dans le thalamus gauche ;  $p=0.002$  dans le thalamus droit).

**Table III : Corrélation par ROI entre CBF et paramètres d'intérêt**

CBF	durée d'évolution de la maladie	EDSS	NHPT	Volume MG
ACM superficielle G	0.8263	0.0054	0.3401	0.7749
ACM profonde G	0.8656	0.0452	0.9611	0.1977
ACA G	0.7124	0.0303	0.1985	0.3282
ACP G	0.8683	0.0097	0.9833	0.6989
thalamus G	0.8683	0.0004 *	0.4274	0.9889
ACM superficielle D	0.8548	0.0633	0.2725	0.3207
ACM profonde D	0.8529	0.2167	0.9851	0.099
ACA D	0.7228	0.0335	0.2581	0.2751
ACP D	0.615	0.0216	0.7057	0.7598
thalamus D	0.6189	0.0022 *	0.1924	0.7899

### 3.3.2.2 Analyse en VBM du CBF

Nous nous sommes focalisés en CBF sur l'analyse du lien entre CBF et score EDSS dans les deux thalamus, cette analyse nous ayant paru pertinente d'après les résultats de l'analyse en régions d'intérêt. En analyse VBM, le CBF dans les thalamus restait négativement lié au score EDSS ( $p=0.015$ , analyse par cluster de voxels, corrigé en FWE) (figure 3). Ce résultat était ajusté sur l'âge et le genre des patients.



**Figure 3 : Analyse basée sur le voxel des thalamus**

Il existe une corrélation significative en VBM, en cluster de voxels, entre EDSS et CBF des deux thalamus ( $p=0.015$ , corrigé FWE, taille de cluster). Les zones de corrélations sont colorées en rouge, et projetées sur un T1 d'un sujet contrôle pour mieux apprécier la localisation anatomique de cette corrélation.

### 3.3.3 Résumé des résultats d'étude du flux sanguin cérébral

Cette étude de la perfusion en marquage de spin artériel a mis en évidence un lien significatif chez les patients ayant une sclérose en plaques entre flux sanguin cérébral dans les thalamus et échelle EDSS en région d'intérêt et en analyse basée sur le voxel. Les patients ayant une forme progressive avaient un flux sanguin cérébral globalement plus bas que les patients ayant une forme rémittente de la maladie. Il n'existait pas de différence significative de flux sanguin cérébral entre patients et témoins. L'ensemble de ces résultats sera discuté dans la partie « discussion » de ce manuscrit.

## **4 Partie 2 : Etude de la vasoreactivité cérébrale dans la sclérose en plaques**

## 4.1 Introduction

### 4.1.1 Anomalies vasculaires dans la sclérose en plaques

Il existerait donc possiblement une physiopathologie différente entre forme rémittente et progressive de sclérose en plaques. Les anomalies vasculaires décrites en introduction du chapitre « Etude de la perfusion cérébrale en Arterial Spin Labelling dans la sclérose en plaques » pourraient correspondre à des pistes de recherche permettant de mieux appréhender la différence de physiopathologie entre ces deux formes cliniques. C'est pourquoi la première partie de ce manuscrit s'est attaché à rechercher des anomalies de perfusion cérébrale, d'une part entre patients et témoins, et d'autre part entre patients ayant une forme rémittente et ayant une forme progressive de la maladie, et enfin de corrélérer ces anomalies de perfusion à certains marqueurs cliniques (EDSS, statut cognitif) et radiologiques (volume de matière grise, de matière blanche, charge lésionnelle) du handicap de ces patients.

L'étude de la vasoréactivité cérébrale est une technique permettant d'appréhender in vivo les capacités d'adaptation (artérielles notamment) du couplage neuro-vasculaire chez un groupe de sujets, en fonction de certains paramètres physiologiques. Cette technique décrite permet d'apporter des informations complémentaires à ceux de la perfusion cérébrale. En effet, les études de perfusion cérébrale et d'arterial spin labelling permettent d'évaluer la perfusion cérébrale basale, mais non les capacités d'adaptation du cerveau à adapter le flux sanguin cérébral selon les besoins des neurones. Il paraissait donc intéressant de mettre en relation, chez une même population de patients, les résultats obtenus à l'aide de ces deux techniques d'étude du flux sanguin cérébral.

### 4.1.2 Technique d'étude de la vasoréactivité cérébrale in vivo

L'étude de la vasoréactivité cérébrale permet d'étudier in vivo le couplage neuro-vasculaire physiologique du cerveau. Ce système permet de maintenir un débit sanguin cérébral quasi constant, malgré des variations importantes de certains paramètres physiologiques (pression artérielle, saturation en oxygène de l'air ambiant, taux de CO<sub>2</sub>), grâce à la régulation du tonus artériel des petits vaisseaux cérébraux.

L'étude de la vasoréactivité cérébrale consiste à mesurer une différence de flux sanguin cérébral avant et après l'application d'un stimulus vasoactif en imagerie.

Dans la littérature, plusieurs types de stimuli vasoactifs ont été utilisés. La plupart sont des stimuli vasodilatateurs : injection intraveineuse d'acétazolamide (162), une durée de temps variable en apnée (163), une inhalation de gaz enrichi en CO<sub>2</sub> (99). Quelques études ont utilisé des stimuli vasoconstricteurs : hyperventilation, inhalation d'O<sub>2</sub>. Actuellement, le stimulus vasoactif le plus utilisé est l'inhalation de gaz enrichi en CO<sub>2</sub>. La mesure de la fraction expirée de CO<sub>2</sub> sert de contrôle du respect du paradigme d'inhalation.

Plusieurs méthodes d'imagerie sont également utilisées pour la mesure de la vasoréactivité cérébrale. Par ordre de fréquence décroissante sont utilisés dans les études : IRM cérébrale (mesure du signal BOLD, artériel Spin Labelling), SPECT, mesure de la vitesse du flux sanguin cérébral dans l'artère cérébrale moyenne en doppler trans-crânien (164), PET scanner cérébral au xénon (165). Actuellement, la plupart des études utilisent l'IRM cérébrale pour quantifier la vasoréactivité cérébrale.

Cette technique d'imagerie a montré plusieurs anomalies dans certaines pathologies neurodégénératives en comparaison à des témoins sains, notamment dans la maladie d'Alzheimer (166, 167), la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens atypiques (168). Les résultats sont controversés concernant la maladie de Parkinson (169). A notre connaissance, il n'existe actuellement que deux articles étudiant la vasoréactivité dans la sclérose en plaques (99, 170). Ceux –là ont mis en évidence un déficit étendu de vasoréactivité cérébrale chez des patients par rapport à des témoins sains.

Ce déficit de vasoréactivité était significativement lié à la charge lésionnelle de la substance blanche, et à l'index d'atrophie de la substance grise, mais n'était pas en lien ni avec l'âge, ni avec le score de handicap EDSS, ni avec la durée d'évolution de la maladie (99).

Marshall et al. ont également mis en évidence une diminution des capacités de vasoréactivité cérébrale dans certains réseaux de neurones en arterial spin labelling. Les patients avaient une vasoréactivité diminuée dans le réseau du mode par défaut (DMN), du réseau fronto pariétal, sensitivo-moteur, et de l'attention ventrale après correction pour des comparaisons multiples (170). Ces réseaux de neurones sont en particuliers impliqués dans le traitement des processus cognitifs. Le réseau par défaut correspondrait au réseau de neurones qui serait activé lorsque le sujet est éveillé et ne réalise aucune tâche particulière, et pourrait être impliqué dans certaines tâches attentionnelles.

Une analyse de régression montrait une corrélation significative entre la vasoréactivité cérébrale et la charge lésionnelle de la matière blanche, dans le réseau du mode par défaut. Il existait également une corrélation entre la vasoréactivité cérébrale dans ce réseau par défaut et le réseau de l'attention ventrale, et l'atrophie de la matière grise.

A notre connaissance, aucun n'article n'a étudié la vasoréactivité de la substance blanche dans cette pathologie.

Il existe donc peu de travaux concernant étude de la vasoréactivité cérébrale dans la sclérose en plaques. En particulier, aucun article n'a recherché des anomalies différentielles de la vasoréactivité de la substance grise cérébrale entre forme progressive et rémittente de sclérose en plaques. Le lien entre déficit de vasoréactivité cérébrale et statut cognitif des patients n'a jamais été exploré.

#### 4.1.3 Hypothèses de travail et objectifs de l'étude

Nos hypothèses de travail concernant l'étude de la vasoréactivité cérébrale dans la sclérose en plaques sont les suivantes :

- 1- Tout d'abord, nous nous attendons à ce que cette étude confirme le déficit étendu de vasoréactivité cérébrale globale de la matière grise chez des patients par rapport à des témoins sains.
- 2- Nous nous attendons également à ce que ce déficit de vasoréactivité cérébrale soit plus marqué dans les formes progressives de la maladie par rapport aux formes rémittentes, étant donné la prépondérance de phénomènes dégénératifs dans les formes progressives.
- 3- Ce déficit de vasoréactivité pourrait précéder le déficit de perfusion basal observé dans la sclérose en plaques, rapporté dans certaines études, et en être la cause. Nous nous attendons donc à trouver un déficit de vasoréactivité plus marqué et plus étendu que le déficit de perfusion mesuré en arterial spin labelling.
- 4- Nous nous attendons également à ce que ce déficit de vasoréactivité cérébrale, s'il existe, soit corrélé à certains paramètres cliniques (statut cognitif, score EDSS, âge, durée d'évolution de la maladie, forme de sclérose en plaques) et radiologique (volume de matière grise, volume de matière blanche, charge lésionnelle de la substance blanche)

Nous avons donc défini pour cette partie d'analyse les objectifs de travail suivants :

- 1- rechercher des anomalies de vasoréactivité cérébrale dans la matière grise des patients ayant une sclérose en plaques par rapport à des témoins sains. Ces anomalies de vasoréactivité seront recherchées par régions d'intérêt et de façon globale.
- 2- Rechercher des anomalies différentielles de vasoréactivité cérébrale entre patients ayant une forme progressive et ceux ayant une forme rémittente de la maladie.

- 3- Etudier la corrélation entre déficit de vasoréactivité et certains paramètres cliniques : âge, genre, durée d'évolution de la maladie, statut cognitif, score EDSS.
  
- 4- Etudier la corrélation entre un éventuel déficit de vasoréactivité cérébrale et certains paramètres d'imagerie : volume de matière grise et de matière blanche, charge lésionnelle de la matière grise.

## **4.2 Matériels et Méthodes**

### **4.2.1 Population d'étude**

Cette étude a porté sur 36 patients (12 formes progressives, 24 formes rémittentes de la maladie) et sur 22 témoins sains, inclus prospectivement au sein du CHU de Montpellier (Annexe 2 et 3). Tous les sujets inclus répondaient aux critères d'inclusion et de non inclusion décrits dans la partie introduction et ont suivi le protocole de l'étude : bilan neuropsychologique et IRM cérébrale dans la même journée.

Pour chacun des sujets, certaines données socio-démographiques telles qu'âge, genre ont été recueillies, ainsi que pour les patients : durée d'évolution de la maladie, forme clinique de la maladie, score EDSS et NHPT recueillis de façon prospective lors de l'examen clinique.

Le niveau de dépression d'anxiété, de fatigue ont également été recueillis chez ces sujets afin de compléter l'interprétation du bilan neuropsychologique, car ces facteurs sont susceptibles d'interférer avec les performances des sujets lors de la passation du bilan neuropsychologique. La dépression était évaluée à l'aide de la Beck Depression Inventory (BDI), l'anxiété à l'aide de l'échelle STAI (State and Trait Anxiety Inventory), et le niveau de fatigue à l'aide de l'échelle de Piper.

Le niveau de réserve cognitive a été estimé à l'aide du recueil de la durée de scolarisation et de l'estimation de l'intelligence cristallisée (fNART) comme décrit dans le chapitre matériel et méthodes.

### **4.2.2 Protocole d'imagerie et paradigme d'inhalation**

L'imagerie a été acquise sur une IRM 3T (Siemens, Skyra, Germany). Des séquences anatomiques ont également été acquises, permettant d'exploiter les données de volumétrie des sujets : T1 MPRAGE 3D : FoV =250mm, épaisseur de coupe 1mm, TR=1690ms, TE=2,54ms, TI=920ms, 176 coupes. FLAIR : FoV : 220ms, épaisseur de coupe 3mm, TR=7000ms, TE 111ms, TI=2210ms, taille de voxel = 0,9X0, 9X0, 3mm, 44 coupes.

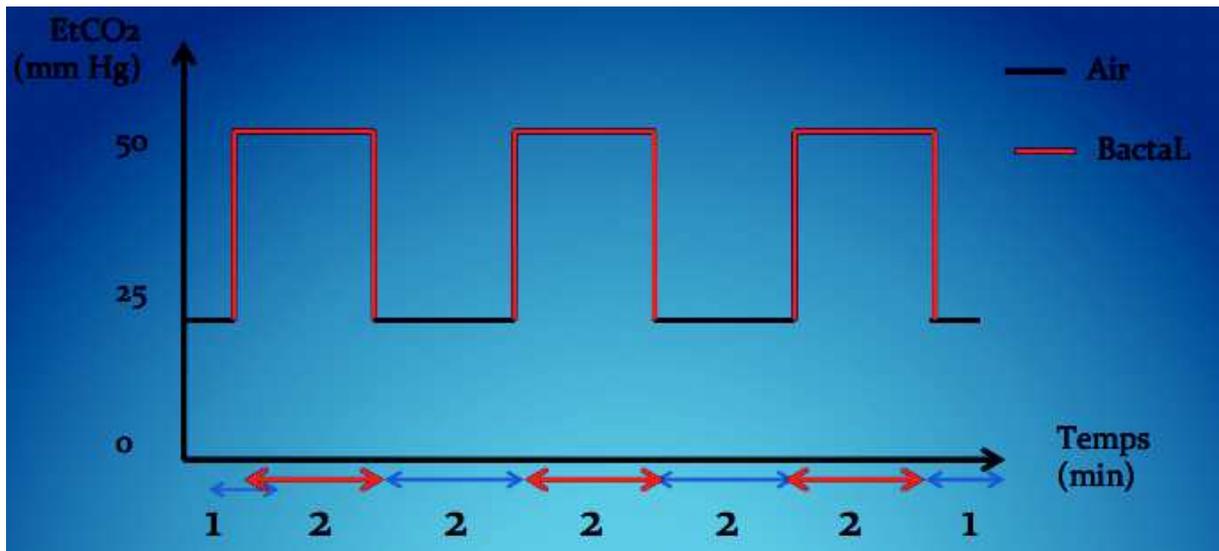
### 4.2.3 Traitement des données de volumétrie cérébrale

Les données de volumétrie cérébrale ont été traitées par un logiciel de segmentation cérébrale semi-automatique Morphobox (157). Ce traitement a permis d'obtenir le volume global de matière grise, matière blanche, le volume total intracrânien, le volume lésionnel en hyposignal T1 de la substance blanche et également le volume de matière grise et blanche par régions d'intérêt.

#### *4.2.3.1 Acquisition de la vasoréactivité cérébrale*

L'acquisition des données a été réalisée en utilisant une imagerie écho-planar pondérée T2, couvrant le cerveau entier, TE= 20ms; FOV=230mm; TR = 3000 ms, taille de matrice : 72X72, taille du voxel : 3X3X3.2mm<sup>3</sup>; 44 coupes, épaisseur de coupe : 3mm, 262 volumes d'acquisition. Un TOF a également été réalisé, pour s'affranchir de l'existence d'anomalies sténo occlusives pouvant modifier l'interprétation de la vasoréactivité cérébrale, dont les paramètres sont les suivants : FoV=220mm, taille du voxel 0,3X0, 3X0, 8mm, TR=21ms, TE=3,43ms.

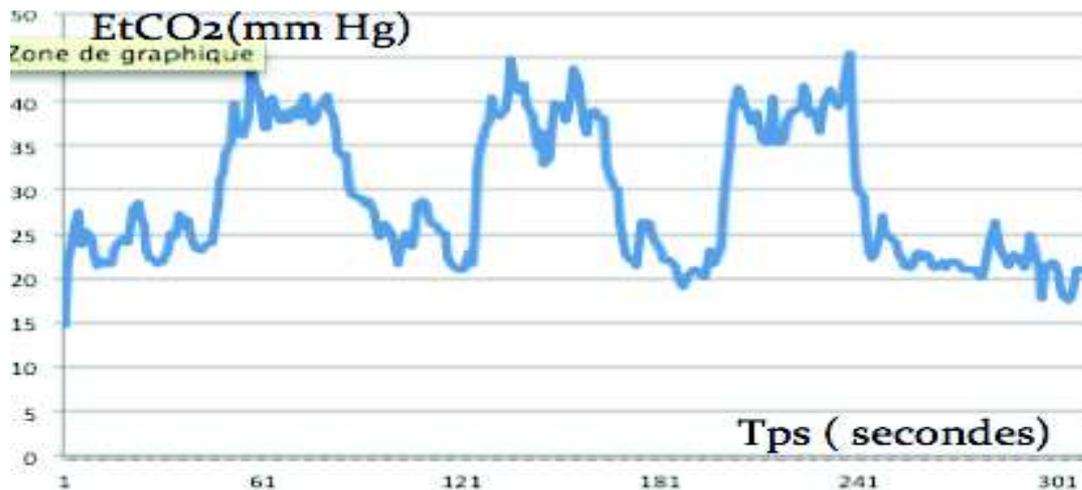
La mesure du signal BOLD avant/pendant l'inhalation d'un gaz enrichi en CO<sub>2</sub> a permis d'estimer la vasoréactivité cérébrale (CVR). Tous les sujets inhalaient par alternance de l'air et un gaz correspondant à de l'air enrichi en CO<sub>2</sub> (72% azote, 20% O<sub>2</sub>, 8% de CO<sub>2</sub>) appelé BACTAL® 4 : il s'agissait du stimulus vasodilatateur choisi dans cette étude. Le paradigme d'inhalation durait 12 minutes, et était divisé en « bloc de temps » correspondant à l'alternance d'inhalation des deux gaz, (figure 4): 1 minutes d'air, 2 minutes de Bactal, 2 minutes d'air, 2 minutes de Bactal, 2 min d'air, 2 minutes de Bactal, 1 minute d'air. Les sujets respiraient les deux gaz avec un masque à haute concentration, le débit de l'air était environ de 10l/min, et de 6L/min pour le Bactal.



**Figure 4 : paradigme d'inhalation**

Ce paradigme reprend celui de plusieurs études déjà réalisées en vasoréactivité cérébrale (Krainik et al. 2013). En abscisse est représenté l'axe du temps, en ordonnée le taux de fraction expirée de CO<sub>2</sub> selon l'inhalation d'air ou de BACTAL®

Un système Maglife permettait de mesurer tout au long de l'imagerie certains paramètres physiologiques tels que S<sub>O</sub>2, EtCO<sub>2</sub>, mesure de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire. Le respect du paradigme d'inhalation était vérifié grâce à l'enregistrement de la fraction expirée de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) durant la séquence de mesure de la vasoréactivité cérébrale. Le paradigme d'inhalation était considéré comme bien respecté si l'on pouvait individualiser sur le tracé de l'ETCO<sub>2</sub> (enregistré sur un fichier Excel en temps réel pendant la séquence de mesure de la vasoréactivité) (figure 5).



**Figure 5 : Vérification du respect du paradigme d'inhalation.** Pour chaque sujet, le système maglife permettait d'enregistrer sur un fichier excel en temps réel les données physiologiques du sujet lors de l'inhalation des gaz. A partir de ce fichier excel on obtient un graphique représentant en ordonnée le taux d'EtCO<sub>2</sub> en fonction du temps. On retrouve ici les trois blocs correspondant à l'inhalation de BACTAL®

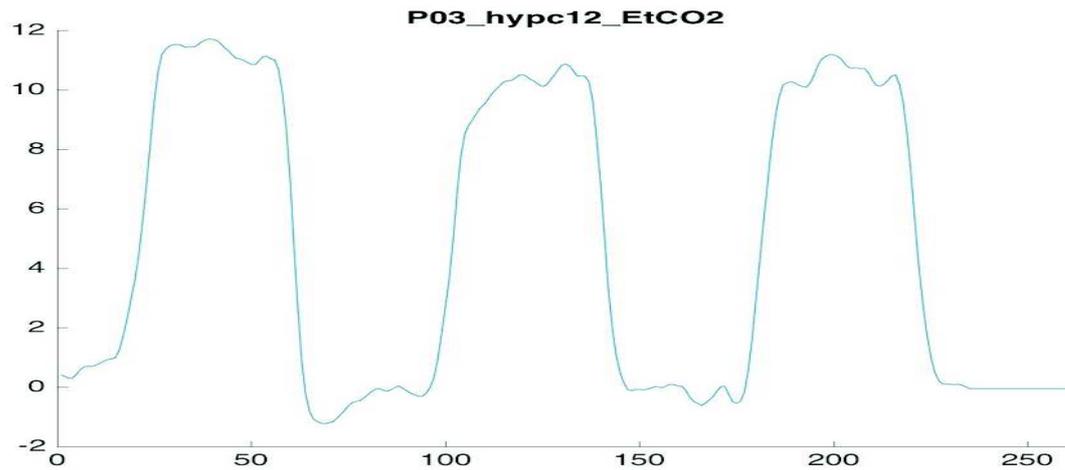
Le respect du paradigme d'inhalation est une condition nécessaire à l'interprétation de la mesure de la vasoréactivité cérébrale. Si le paramètre d'inhalation n'était pas correct, les images issues de la mesure de la vasoréactivité cérébrale n'étaient pas traitées en imagerie.

#### 4.2.3.2 Analyse des données de vasoréactivité cérébrale

Le post traitement des données de vasoréactivité à été réalisé sous matlab en utilisant la tool box SPM 12 (Wellcome Department of cognitive Neurology, London, UK), dans le centre du groupement d'imagerie médicale, à Grenoble (GIM) (Pr Krainik). Le prétraitement comprend la correction de mouvement et une normalisation spatiale DARTEL (155), suivi d'un lissage via un kernel de 8mm.

La matière grise et la matière blanche cérébrale ont été segmentées, et ont permis d'extraire un masque de matière grise par seuillage des cartographies individuelles normalisées et lissées.

Les analyses de premier niveau concernaient l'étude de la réponse BOLD à l'hypercapnie en utilisant le modèle linéaire général avec un régresseur standard. Ce régresseur correspond à la variation d'ETCO<sub>2</sub> moyenne pendant le paradigme d'inhalation décrit ci-dessus établi sur une population étalon. (Figure 6)



**Figure 6 : régresseur commun utilisé lors de la vasoréactivité pour les sujets.** L'ordonnée correspond à la variation d'EtCO2 enregistrée sur une population étalon en fonction du temps (sec) en abscisse.

Le GLM est un modèle mathématique, qui a été utilisé pour traiter les données d'imagerie. Il correspond à la formule théorique suivante :

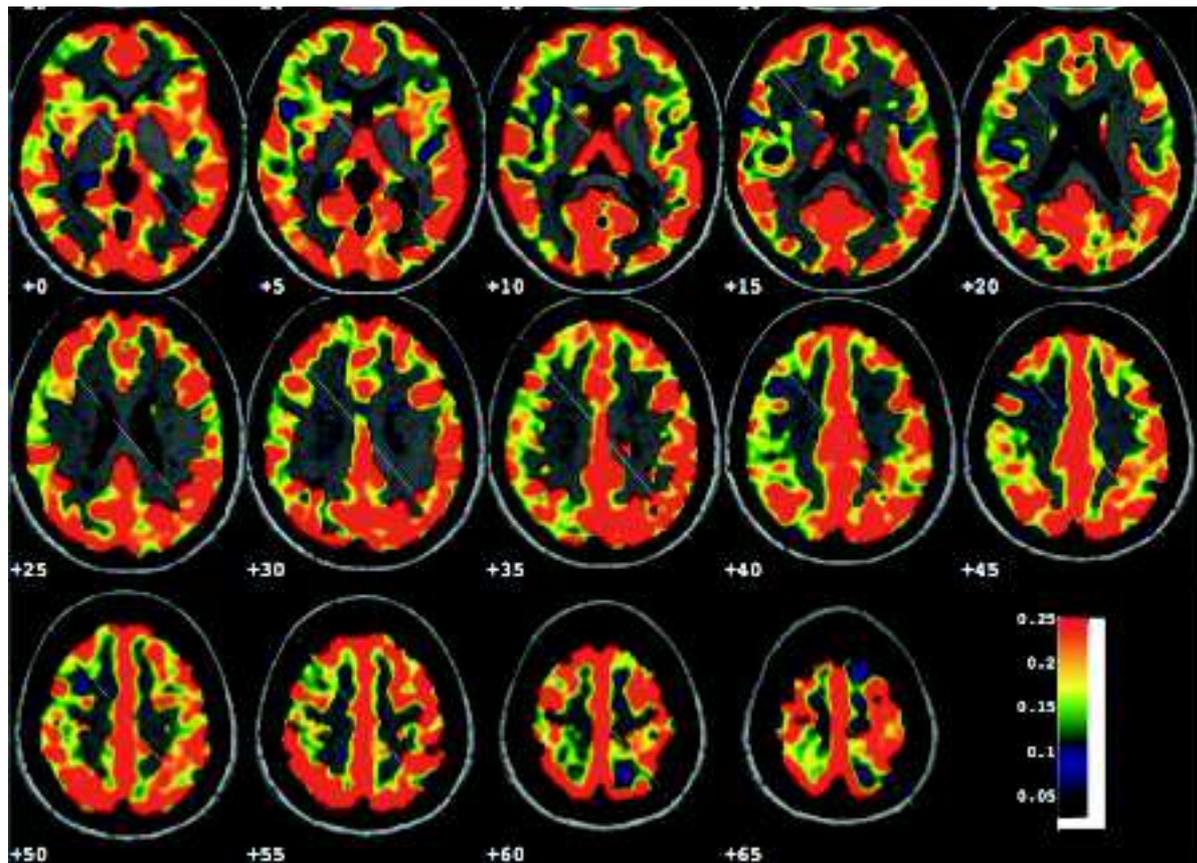
$$\text{GLM} = \alpha \times \beta$$

Où alpha représente une constante, et Beta l'effet du régresseur, ici la tâche de vasoréactivité

Le coefficient  $\beta$  peut être compris comme la variation de signal BOLD par rapport à la variation d'EtCO2 enregistrée, selon la formule suivante :

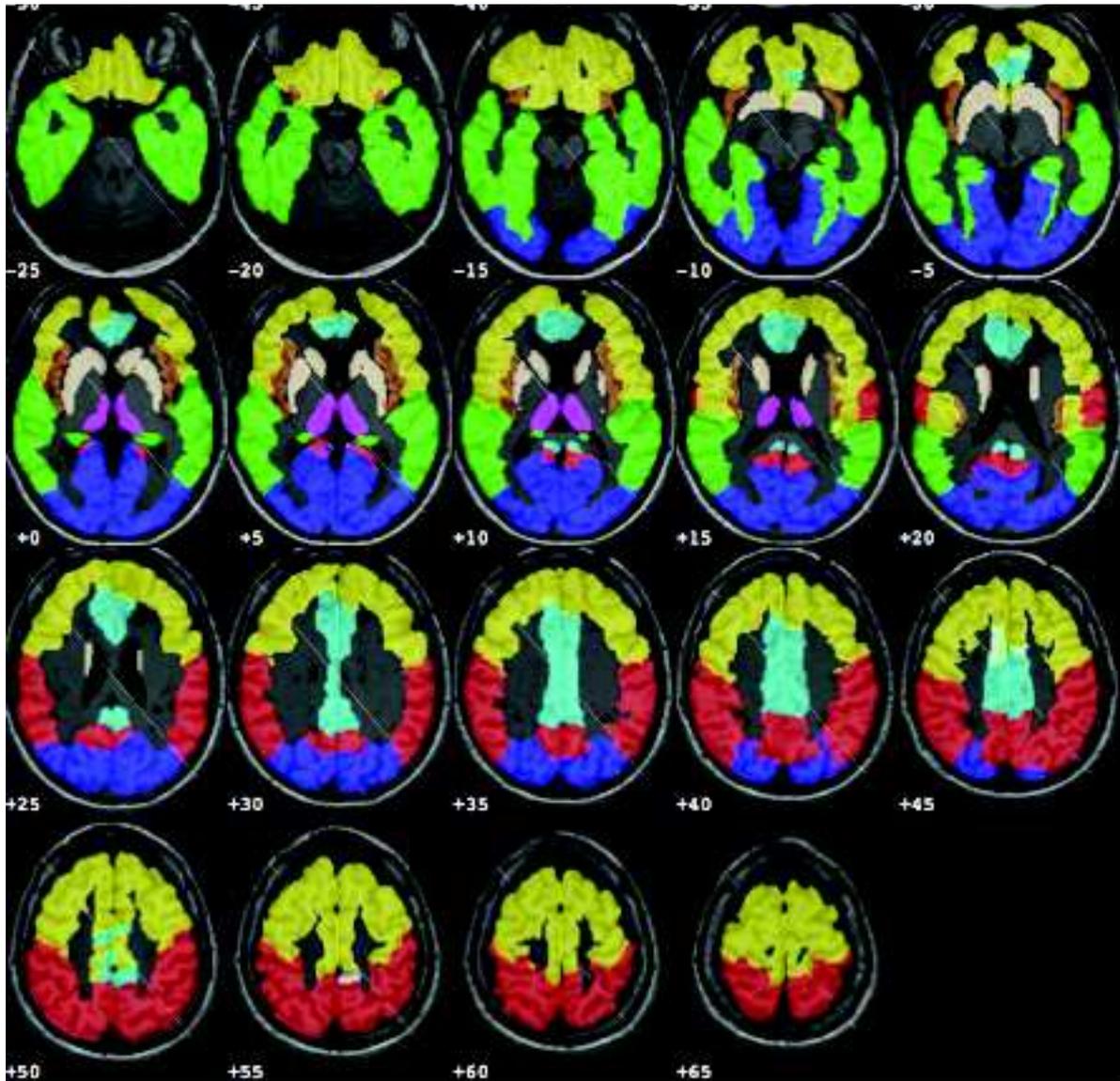
$$\text{CVR} (\% / \text{mm Hg}) = \frac{100 \times (\text{CBF}_{\text{hypercapnia}} - \text{CBF}_{\text{normocapnia}}) / \text{CBF}_{\text{normocapnia}}}{\text{ETCO}_{2,\text{hypercapnia}} - \text{ETCO}_{2,\text{normocapnia}}}$$

Les valeurs de  $\beta$  sont ensuite extraites par régions d'intérêt et de façon globale et comparées entre les groupes de sujets. Sur la base de ce GLM, des cartographies  $\beta$  correspondant à l'effet de la tâche de vasoréactivité sont générées. (Figure 7)



**Figure 7 :** Cartographie étudiant le coefficient  $\beta$ , représentant les variations du signal BOLD en fonction de la variation de l'EtCO<sub>2</sub>, pour chaque sujet. La valeur absolue de la variation du coefficient  $\beta$  est représentée selon une échelle de couleur ; selon l'intensité de la variation de  $\beta$  durant la tâche de vasoréactivité.

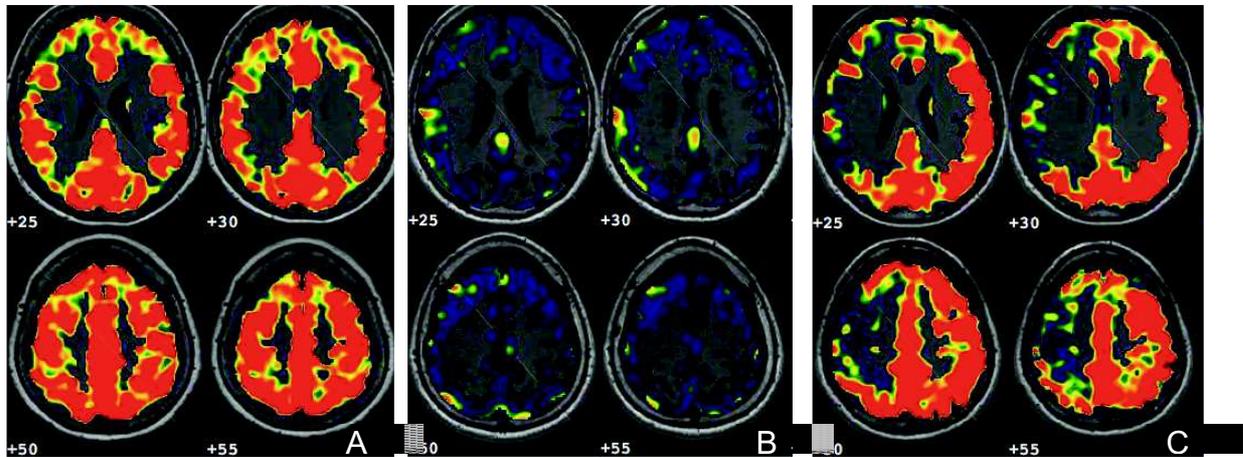
Les régions d'intérêt choisies sont dérivées de l'atlas AAL (précédemment décrit et utilisé dans la partie ASL), et comprennent les territoires cérébraux suivants : matière grise frontale, pariétale, temporale et occipitale, cingulum, insula, striatum et thalamus bilatéraux, soit 16 ROI au total. Les ROI droite et gauche dans chaque région cérébrale ont ensuite été poolées ensemble pour obtenir au final 8 régions d'intérêt (ROIs).



**Figure 8 :** cartographie des Régions d'intérêt utilisées pour l'analyse de la vasoréactivité cérébrale. La région frontale est représentée en jaune, le lobe pariétal en rouge, le lobe occipital en bleu foncé, le lobe temporal en vert, l'insula en marron, le striatum en beige, les thalamus en rose fushia, le cingulum est représenté en bleu clair.

Les sujets ayant des artéfacts de mouvements céphaliques importants ont été enlevés de l'analyse des résultats., ainsi que ceux pour lesquels le paradigme d'inhalation n'a pas été respecté (courbe d'EtCO<sub>2</sub> au cours du temps ne montrant pas les trois blocs correspondant à l'inhalation de BACTAL®). Ensuite, pour juger de la qualité de la cartographie  $\beta$  obtenue, chaque donnée individuelle a été examinée par deux opérateurs entraînés indépendamment. La qualité de cette cartographie été

évaluée à l'aide d'une échelle quantitative visuelle ( figure 9), ainsi que sa symétrie en considérant les données du TOF. Les deux examinateurs décidaient ensuite consensuellement si une cartographie  $\beta$  devait être exclue.



**Figure 9 :** Exemple d'analyse visuelle qualitative concernant deux cartographies  $\beta$ . La cartographie A est jugée pertinente ( gradient de couleur jaune rouge, symétrie). Les cartes B et C sont jugées non pertinentes. B : gradient de couleur bleu, correspondant à peu/ pas de variation du signal BOLD en fonction de l'EtCO<sub>2</sub>. C : asymétrie importante des deux hémisphères sans explication sur le TOF.

#### 4.2.4 Tests statistiques

Nous avons utilisés des tests non paramétriques en raison de la taille de l'échantillon. Pour les données socio démographiques, les variables qualitatives - âge, genre, statut cognitif des sujets- ont été évaluées à l'aide de tests exacts de Fisher ou d'un Chi<sup>2</sup> lorsque les effectifs théoriques le permettaient. Les variables quantitatives entre deux groupes ont été étudiées à l'aide d'un test de Mann-Whitney. Le traitement des données de vasoréactivité cérébrale a été fait avec ces deux logiciels. Nous avons également utilisé un test de Mann Whitney pour comparer les  $\beta$  entre deux groupes de sujets. Un test de corrélation de Pearson a été utilisé pour rechercher des corrélations entre entre les données de vasoréactivité et certains paramètres cliniques ou radiologiques. Tous ces tests statistiques ont été réalisés sous SPSS ou statistica.

## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Population d'étude

36 patients et 22 témoins ont été inclus dans cette analyse. La population de patients comprenait 10 formes progressives (3 formes primaires progressives et 7 formes secondairement progressives) et 26 formes rémittentes récurrentes.

22 sujets ont été ensuite exclus de l'analyse d'imagerie, en raison d'artéfacts de mouvement sévères (N=12), et lorsque la cartographie  $\beta$  a été jugée comme de mauvaise qualité. (N=7). 3 sujets ont été exclus car l'acquisition de la vasoréactivité cérébrale était défectueuse, ou qu'il manquait certaines séquences d'acquisition.

Au final, la vasoréactivité cérébrale a été analysée chez 26 sujets : 17 patients (1 forme primaire progressive, 1 forme secondairement progressive, 15 formes rémittentes) et 9 témoins.

Les caractéristiques socio démographiques de la population d'étude sont décrites dans la table IV. L'âge médian des patients était 39 ans (ET=5.53 ans), le score EDSS médian était de 3 (ET=2.05), la durée d'évolution médiane de la maladie était de 6 ans (ET=8.79 ans). Les patients inclus par rapport aux témoins inclus étaient significativement plus déprimés ( $p=0.005$ ), plus anxieux ( $p=0.002$ ) et plus fatigués ( $p=0.001$ ) que les témoins, le volume de matière grise, de matière blanche n'étaient pas statistiquement différents entre patients et témoins, en revanche la charge lésionnelle de la matière blanche était plus élevée chez les patients ( $p<0.001$ ).

**Table IV : Caractéristiques de la population d'étude de la vasoréactivité cérébrale**

Les valeurs médianes sont indiquées pour chaque variable d'intérêt, les écarts types sont précisés entre parenthèses.

variables	patients		témoins N=9	comparaisons statistiques		
	troubles cognitifs N=6	tous les patients N=17		patients/ témoins	patients cognitifs/ statut cognitif préservé	
âge (ans)	39.5 (ET=6.83)	39 (ET=5.53)	37 (5.87)	p=0.685	p=0.761	
genre (nombre hommes)		1	3	3	p=0.629	p=0.719
durée évolution médiane de la maladie ( ans)	5.5 (ET=10.76)	6 (ET=8.79)			p=0.997	
EDSS	4 (ET=1.79)	3 (ET=8.78)			p=0.186	
NHPT	14.88 (ET=6.24)	14 (ET=9.26)			p=0.393	
durée de scolarité (ans)	14 (ET=2.76)	16 (ET=2.42)	15 (ET=1)	p=0.348	p=0.407	
fNART	26.5 (ET=5.17)	29 (ET=4.43)	28 (ET=4.04)	p=0.704	p=0.066	
Estimation QI total	108 (ET=7.09)	111 (ET=6.18)	110 (ET=6.21)	p=0.828	p=0.066	
Estimation QI verbal	109.5 (ET=9.14)	114 (ET=7.88)	112 (ET=7.64)	p=0.828	p=0.066	
Estimation QI performance	105 (ET=3.97)	107 (ET=3.45)	106 (ET=3.32)	p=0.828	p=0.05	
BDI	17 (ET=8.5)	10 (ET=6.71)	4 (ET=3.96)	p=0.005	p=0.05	
STAI	89 (ET=8.16)	83 (ET=19.93)	51 (ET=12.05)	p=0.002	p=0.063	
Echelle de Piper	20.59 (ET=3.98)	19.9 (ET=8.5)	5.39 (ET=6.08)	p=0.001	p=0.508	
volume de MG (ml)	626.99 (ET=71.34)	663.06 (ET=82.63)	700.13 (ET=67.74)	p=0.419	p=0.583	
Volume de MB (ml)	410.5 (ET=52.46)	416.883 (ET=58.46)	441.76 (ET=48.34)	p=0.301	p=0.913	
charge lésionnelle de la MB (ml)	6.54 (ET=32.44)	2.43 (19.52)	0.48 (ET=0.3)	p<0.001	p=0.028	
Volume intra cérébral total (ml)	1504.78 (ET=76.6)	1499.16 (142.93)	1414.32 (ET=151.46)	p=0.634	p=0.913	

Les patients exclus (N=19) étaient significativement plus âgés (p=0.02) que les patients inclus, avaient un EDSS plus élevé (p=0.05), un niveau d'anxiété significativement plus bas (p=0.04) que les patients inclus. Le pourcentage de formes progressives était significativement plus élevé chez les patients exclus (p=0.03). Le volume de matière grise, matière blanche, charge lésionnelle de la matière blanche n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes d'étude. Les témoins exclus n'étaient pas statistiquement différents des témoins inclus.

Six des patients inclus présentaient des troubles cognitifs. Ces patients avaient un QI performance significativement plus bas (p=0.05) que les patients inclus n'ayant pas de troubles cognitifs, il existait également une tendance à des résultats à la fNART en score brut (p=0.066), à une estimation du QI total et verbal (p=0.066) plus bas également chez ces patients ayant des troubles cognitifs. Ils étaient également significativement plus déprimés (p=0.05), et avaient une charge lésionnelle de la matière blanche significativement plus élevée (p=0.028) que les patients n'ayant pas de troubles cognitifs. Aucun des témoins n'avait de troubles cognitifs.

Aucune anomalie vasculaire n'a été observée sur le TOF pour l'ensemble des sujets de la cohorte.

#### 4.3.2 Comparaison des données de vasoréactivité cérébrale entre patients et témoins

Il n'y a pas de différence statistiquement significative de vasoréactivité cérébrale globale entre ces deux groupes d'étude:  $\beta$  médian chez les patients= 0.1964, ET =0.051 ;  $\beta$  médian chez les témoins=0.2184, ET=0.054,  $p=0.366$ . Lors de l'analyse par ROI, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée non plus entre patients et témoins.

Lorsque l'on scinde le groupe de patients en fonction de leur score EDSS, avec un groupe dont l'EDSS est strictement inférieur à 3 (N=8), et un autre groupe dont le score EDSS est supérieur ou égal à 3 (N=9), il n'existe pas non plus de différence statistiquement significative de vasoréactivité cérébrale, en étude globale ou par région d'intérêt.

En revanche, lorsque l'on étudie la vasoréactivité cérébrale chez les patients en fonction de leur statut cognitif, il existe une différence significative de vasoréactivité cérébrale entre patients ayant des troubles cognitifs (N=6)  $\beta$  médian = 0.1608, ET=0.036 par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé (N=11)  $\beta$  médian=0.2157, ET=0.044 ( $p=0.01$ ). Cette différence significative était retrouvée lors de l'analyse par ROI dans presque toutes les aires cérébrales de l'atlas utilisé, c'est à dire dans les régions occipitales bilatérales ( $p=0.03$ ), au niveau pariétal ( $p=0.012$ ), temporal ( $p=0.018$ ), au niveau frontal ( $p=0.023$ ), du cingulum ( $p=0.014$ ), du striatum ( $p=0.044$ ). Les deux seules ROI non significatives étaient l'insula ( $p=0.056$ ) et les thalamus ( $p=0.057$ ), ces deux zones d'intérêt étant toutefois à la limite de la différence statistiquement significative entre ces deux groupes d'étude.

**Table V :  $\beta$  de vasoréactivité globale pour chacun des groupes d'étude**

	patients		témoins	
	tous les patients	troubles cognitifs	pas de troubles cognitifs	
valeur $\beta$				
médiane	0.1964 (ET=0.051)	0.1608* (ET=0.036)	0.2157 (ET=0.044)	0.2184 (ET=0.054)

#### 4.3.3 Corrélations entre données de vasoréactivité cérébrale et paramètres cliniques ou radiologiques chez les patients

Chez les patients, les données de vasoréactivité cérébrale n'étaient pas corrélées à la durée d'évolution, à l'âge des patients, ni au score EDSS ou NHPT, ni aux paramètres radiologiques tels que volume de la matière grise ( $p=0.755$ ), au volume de la matière blanche ( $p=0.922$ ), ni au volume lésionnel de la matière blanche ( $p=0.3195$ ), ni au volume total intracrânien ( $p=0.785$ ). En revanche, le score  $\beta$  médian global des patients était corrélé à l'estimation du QI performance ( $p=0.048$  ;  $\beta=0.4859$ , (0.0069 ; 0.7836)). La corrélation des données de vasoréactivité cérébrale aux autres paramètres de mesure de QI était également proche de la significativité : corrélation du  $\beta$  de la vasoréactivité au QI total ( $p=0.07$ ) au QI verbal  $p=0.062$ ) et à la fNART ( $p=0.065$ ). Les données de vasoréactivité cérébrale n'étaient en revanche pas corrélées à la durée de scolarité des patients ( $p=0.414$ ).

Les données de vasoréactivité cérébrale étaient également négativement corrélées au niveau d'anxiété des patients ( $p=0.014$ ),  $\beta=-0,5855$  (-0,832 ; -0,1459), mais pas au score de fatigue ou de dépression.

#### 4.3.4 Corrélation des données de vasoréactivité cérébrale aux paramètres cliniques chez patients et témoins

Nous avons essayé de savoir si la corrélation entre les données de vasoréactivité cérébrale et les paramètres de QI d'une part, et le niveau d'anxiété d'autre part étaient présentes uniquement dans la population de témoins, ou également dans l'ensemble de la cohorte ( patients et témoins).

Il existait en effet une corrélation négative significative chez les sujets entre le niveau d'anxiété et les données globales de vasoréactivité cérébrale  $p=0.023$ ,  $\beta=-0.44$ , (-0.7097 ; -0.0691). Il existait une tendance à la significativité concernant la corrélation entre données de vasoréactivité cérébrale et QI performance ( $p=0.08$ ), en revanche ces données n'étaient pas liées aux autres paramètres tels que fNART, estimation du QI total, QI verbal et durée de scolarisation.

#### 4.3.5 Comparaison des données de vasoréactivité cérébrale et de flux sanguin cérébral en ASL

Afin de rechercher une corrélation entre CBF cérébral estimé en Arterial Spin Labelling et données de vasoréactivité cérébrale, nous avons conservé les sujets ayant eu l'analyse de ces deux techniques d'imagerie, c'est-à-dire 10 patients et 6 témoins. Parmi les patients, il s'agissait exclusivement de patients ayant eu une forme rémittente de la maladie, deux d'entre eux présentaient des troubles cognitifs.

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le CBF global en ASL et le  $\beta$  global en vasoréactivité cérébrale chez les patients, chez les témoins, ni sur l'ensemble des sujets.

Il n'existait pas non plus de corrélation entre le CBF en ASL et les données de vasoréactivité cérébrale dans chacun des thalamus chez les patients.

#### 4.3.6 Résumé des résultats concernant la mesure de la vasoréactivité cérébrale

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative globale, ni par région d'intérêt de vasoréactivité cérébrale entre patients ayant une sclérose en plaques et témoins. Les patients ayant des troubles cognitifs avaient une vasoréactivité cérébrale moins élevée que les patients ayant un statut cognitif préservé. Il existait une corrélation entre niveau de QI performance et mesure de la vasoréactivité cérébrale globale. Il n'y avait pas de lien entre anomalies de vasoréactivité cérébrale et mesure flux sanguin cérébral en arterial spin labelling.

Notre étude mettait en évidence une corrélation entre niveau d'anxiété et mesure de la vasoréactivité cérébrale sur l'ensemble des sujets de la cohorte.

Tous ces résultats seront discutés dans la partie « discussion » du manuscrit.

**5 Partie 3 : Etude en tenseur de diffusion des faisceaux de substance blanche dans la sclérose en plaques : différence entre phénotypes cliniques, corrélation avec le statut cognitif des patients et la réserve cognitive**

## 5.1 Introduction

Cette étude a pour but d'identifier les anomalies de la substance blanche d'apparence normale en tenseur de diffusion et son implication dans le statut cognitif, la forme clinique de la maladie chez des patients atteints de sclérose en plaques. En effet l'apparition de troubles cognitifs marque un tournant évolutif dans le pronostic clinique des patients, ainsi que le passage en forme progressive, et n'est que peu appréhendé par l'échelle EDSS. Ces deux facteurs compromettent l'autonomie du patient, et son maintien dans une activité professionnelle (4).

Actuellement les bases physiopathologiques des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques sont incomplètement connues, et ont été présentées dans la partie introduction. Ces troubles semblent en lien avec l'installation d'une atrophie cérébrale et de phénomènes de dysconnexion de certains faisceaux de substance blanche, dont l'avènement des nouvelles imageries a permis d'en découvrir l'implication.

Un lien entre apparition des troubles cognitifs et passage en forme progressive de la maladie est parfois retrouvé dans les études, mais les résultats sont controversés. En effet ces troubles cognitifs seraient en lien avec le versant progressif neurodégénératif diffus de la maladie, leur prévalence est plus élevée chez des patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques (27), mais ils peuvent être présents en début d'évolution de la maladie (171).

De plus le concept de réserve cognitive serait un facteur susceptible de modifier le lien entre lésions cérébrales et apparition des troubles cognitifs. Les bases neuroradiologiques de ce concept sont à l'heure actuelle peu étudiées.

Ce travail a deux principaux objectifs. Tout d'abord, nous chercherons à identifier des modifications de certains faisceaux de la substance blanche en lien avec le statut cognitif des patients, qui seraient susceptibles de constituer un potentiel « biomarqueurs » des patients ayant des troubles cognitifs, et d'étudier ces modifications de substance blanche entre forme rémittentes et progressives de la maladie. Ensuite, nous chercherons à mieux appréhender les bases physiologiques du concept de réserve cognitive en tenseur de diffusion. Nous chercherons si

certaines modifications de faisceaux de substance blanche et de volumétrie cérébrale pourraient constituer des marqueurs en imagerie de patients ayant un haut niveau de réserve cognitive, et donc constituer des facteurs de protection contre l'installation de troubles cognitifs dans cette maladie.

Les notions théoriques et les données de la littérature concernant la problématique d'étude de cette troisième partie du manuscrit ont été présentées dans la partie « introduction ». Pour faciliter la lecture de cette dernière sous-partie les trois points abordés précédemment : physiopathologie des troubles cognitifs et imagerie en tenseur de diffusion dans la sclérose en plaques, lien entre troubles cognitifs et passage en forme progressive de la maladie, et réserve cognitive dans la sclérose en plaques seront discutés brièvement.

### 5.1.1 Imagerie en tenseur de diffusion et troubles cognitifs dans la sclérose en plaques

#### *5.1.1.1 Tenseur de diffusion et troubles cognitifs dans les formes rémittentes de SEP*

Dans la sclérose en plaques, il existe des lésions microscopiques de la substance blanche, qui apparaît normale en IRM conventionnelle (55), et sont corrélées à la survenue de troubles cognitifs (56). Les troubles cognitifs observés sont en lien avec une dysconnexion des faisceaux impliqués dans la cognition (57-59). Ces anomalies peuvent être présentes dès le début de la maladie au stade de syndrome cliniquement isolé (CIS), notamment concernant le corps calleux. Certains auteurs ont mis en évidence des anomalies en tractographie des fornix, de la corona radiata, des faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs bilatéraux, du cingulum (58, 59), les faisceaux fronto-occipitaux bilatéraux, les radiations thalamiques antérieures bilatérales, le faisceau unciné droit (63) dans la sclérose en plaques. Certains auteurs ont pu corréler l'atteinte de certains faisceaux de substance blanche avec une diminution des performances lors de la réalisation d'une tâche cognitive donnée. Ainsi, une atteinte du faisceau unciné est liée à une diminution de la vitesse de traitement de l'information, des troubles de la mémoire spatiale dans cette affection (60). Une atteinte du cingulum serait corrélée à une altération de la mémoire épisodique verbale, et à une diminution de la vitesse de traitement de l'information

dans la sclérose en plaques (61). Sahin et al. ont mis en évidence une corrélation entre atteinte du cingulum, du fornix, et des tractus mammillothalamiques, et présence de troubles de la mémoire épisodique verbale dans cette affection (62).

Ces anomalies semblent être dynamiques dans le temps. Fleisher et al., ont mis en évidence des modifications au cours de l'évolution de la maladie des faisceaux de substance blanche reliant le cervelet, le cingulum et les régions pariéto-temporales (64). Cette modification des faisceaux de substance blanche deviendrait donc de plus en plus importante au fur et à mesure de la progression de la maladie. Au bout d'un certain temps d'évolution de la maladie, variable d'un individu à l'autre, la sévérité des microlésions de la substance blanche cérébrale va devenir trop importante pour que le sujet arrive à les compenser : c'est à ce moment-là que le statut cognitif des sujets commencerait à décliner.

#### *5.1.1.2 Tenseur de diffusion et troubles cognitifs dans les formes progressives de SEP*

Comme dans les formes rémittentes de sclérose en plaques, un phénomène de dysconnexion diffus serait impliqué dans l'apparition de troubles cognitifs chez ces patients (66). Les anomalies de diffusion retrouvées concernent à la fois la matière grise et blanche cérébrale (67).

Les anomalies de la substance blanche rapportées en tenseur de diffusion semblent plus marquées d'après certains travaux que dans les formes rémittentes (69). Ces anomalies concernaient les faisceaux arqués, le corps calleux, les faisceaux longitudinaux inférieurs, le faisceau fronto-occipital inférieur droit (70) comparées aux formes rémittentes de la maladie.

Ces anomalies en tenseur de diffusion semblent d'autant plus sévères que les patients auraient des troubles cognitifs (68). Ainsi, dans une cohorte de 30 patients ayant une forme secondairement progressive, il existait une perte d'intégrité majeure chez les patients ayant des troubles cognitifs (N=12), notamment au niveau du fornix, du faisceau longitudinal supérieur et du forceps majeur par rapport aux autres patients de la cohorte ayant un statut cognitif préservé.

Cependant il existe actuellement peu d'études concernant les troubles cognitifs dans les formes progressives de sclérose en plaques, et dont les résultats sont parfois contradictoires entre plusieurs études. Le passage en forme progressive de la maladie pourrait être lié dans certaines études au statut cognitif des patients, sans qu'il soit actuellement possible de savoir lequel de ces deux phénomènes précède l'autre.

### 5.1.2 Réserve cognitive dans la sclérose en plaques

La réserve cognitive est donc un concept théorique, susceptible d'expliquer une différence de statut cognitif chez deux patients ayant la même charge lésionnelle d'une maladie neurodégénérative donnée. La réserve cognitive serait le plus important prédicteur du statut cognitif des patients ayant une sclérose en plaques (129). La réserve cognitive n'est pas directement mesurable, et repose actuellement sur des paramètres d'estimation tels que niveau socio culturel (145), score d'intelligence pré-morbide (143), type de métier pratiqué, pratique d'activité physique (146) et cognitivement stimulantes (132) dans la sclérose en plaques.

Ce concept serait sous-tendu par des phénomènes de plasticité cérébrale impliquant une réorganisation des réseaux de neurones, des modifications de la connectivité cérébrale dynamiques au cours du temps. Cependant il s'agit là d'hypothèses théoriques, la base physiologique de la réserve cognitive dans la sclérose en plaques étant à l'heure actuelle mal connue. Néanmoins, quelques études en IRM ont permis de mieux appréhender les bases de la réserve cognitive dans cette affection.

L'effet de l'atrophie cérébrale sur le statut cognitif des patients ayant une sclérose en plaques pourrait être limité par ce phénomène de réserve. Ainsi, le degré d'atrophie n'était pas corrélée au statut cognitif si les sujets étudiés avaient un bon niveau de réserve (130, 138). Certains auteurs soulignent que la réserve cognitive serait susceptible de moduler l'atrophie hippocampique par rapport à l'atrophie globale dans la sclérose en plaques, car ils mettaient en évidence une corrélation du niveau de réserve cognitive au volume de l'hippocampe (131, 143). A différents stades d'évolution de la maladie, un haut niveau d'éducation serait susceptible de limiter

l'effet négatif de la charge lésionnelle en hyper signal T2 et de la largeur du troisième ventricule (reflet de l'atrophie thalamique) sur les performances cognitives de patients ayant une sclérose en plaques (144).

.Sumowski et al. ont mis en évidence en IRM fonctionnelle et de repos des différences entre patients ayant des capacités de réserve cognitive différentes (145). Les patients ayant une bonne réserve cognitive ont le profil suivant en IRM fonctionnelle au repos et lors de la réalisation d'une tâche cognitive: grande taille de réseau par défaut au repos, recrutement préfrontal lors des tests. La pratique d'exercices aérobie chez des patients ayant une sclérose en plaques augmenterait la connectivité fonctionnelle d'un réseau du mode par défaut (146).

Il existe donc peu de données dans la littérature concernant l'étude des bases physiologiques de la réserve cognitive dans la sclérose en plaques. De plus, la plupart des travaux dans la littérature ont porté sur l'étude de l'implication de la substance grise cérébrale (volumétrie, activation en IRM fonctionnelle, réseaux neuronaux en IRM fonctionnelle de repos) dans la réserve.

Très peu de travaux ont étudié le lien entre substance blanche et réserve cognitive dans la sclérose en plaques (ajustement sur la charge lésionnelle en IRM fonctionnelle uniquement). Notamment, à l'heure actuelle, aucun travail n'est publié concernant l'étude de la substance blanche en tenseur de diffusion selon le niveau de réserve cognitive. Cette étude serait intéressante car les troubles cognitifs dans la sclérose en plaques reposent sur une dysconnexion des faisceaux impliqués dans la cognition. Il serait possible, que par un phénomène de plasticité cérébrale, les sujets ayant un haut niveau de réserve cognitive aient des différences des faisceaux impliqués dans la cognition par rapport aux sujets ayant un bas niveau de réserve.

### 5.1.3 Hypothèses de travail et objectifs de l'étude

#### *5.1.3.1 Hypothèses de travail*

Les hypothèses de travail concernant le lien entre anomalies de la substance blanche cérébrale et présence de troubles cognitif dans notre étude sont les suivantes :

- 1- Conformément aux données de la littérature, il existerait des différences de substance blanche en tenseur de diffusion entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé dans la sclérose en plaques, qui concernerait notamment les principaux faisceaux impliqués dans la cognition
- 2- Egalement selon les données de la littérature, les patients ayant des troubles cognitifs auraient un volume cérébral, thalamique significativement plus petit, un volume du troisième ventricule significativement plus élevé que les patients ayant un statut cognitif préservé.
- 3- Les patients ayant une forme progressive auraient davantage de troubles cognitifs, et d'anomalies des faisceaux de substance blanche que les patients ayant une forme rémittente de la maladie, car il existe dans ces formes une prépondérance de phénomènes neurodégénératifs diffus.

Les hypothèses de travail concernant le lien entre modifications de la substance blanche cérébrale et niveau de réserve cognitive dans notre étude sont les suivantes :

- 1- Les patients ayant un haut niveau de réserve cognitive auraient de meilleures performances cognitives que les sujets ayant un bas niveau de réserve.
- 2- En tenseur de diffusion, il existerait des différences de substance blanche entre patients ayant des niveaux de réserve cognitive différents, notamment en ce qui concerne certains faisceaux impliqués dans la cognition.
- 3- Un haut niveau de réserve cognitive serait susceptible de moduler l'atrophie cérébrale due à la progression de la maladie, notamment en termes de volume de substance blanche.
- 4- Cette plasticité cérébrale interviendrait dans le maintien de plus nombreuses connexions cérébrales chez des patients ayant un haut niveau de réserve cognitive

### *5.1.3.2 Objectifs de l'étude*

- 1- Etudier l'impact de la réserve sur le statut cognitif et les données de volumétrie cérébrale dans une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques
- 2- Rechercher des différences de fraction d'anisotropie au sein des faisceaux de substance blanche entre patients ayant différents niveaux de réserve cognitive, notamment en ce qui concerne les faisceaux impliqués dans la cognition.
- 3- Etudier s'il existe des différences de volume de substance blanche entre patients ayant différents niveaux de réserve cognitive.

## 5.2 Matériels et méthodes

### 5.2.1 Protocole d'imagerie

Les imageries de diffusion ont été obtenues à partir d'une acquisition dans 32 directions non colinéaires sur une IRM 3 tesla (Siemens, Skyra, Germany). Les paramètres d'acquisition des séquences de diffusion étaient les suivants : taille du voxel : 2.5X2.5X2.5 mm, 55 coupes, FoV=220 mm, épaisseur de coupe 2.5mm, TR=6800ms, TE=79ms. Pour les données morphologiques, une séquence 3D T1 MPRAGE a été utilisée, dont les paramètres sont les suivants : FoV=250mm, épaisseur de coupe=1mm, TR=1690ms, TE=2.54ms, TI=920ms.

### 5.2.2 Post traitement des données de tenseur de diffusion

Le logiciel FSL (FMRIB, Oxford) a été utilisé pour le post traitement des données d'imagerie.

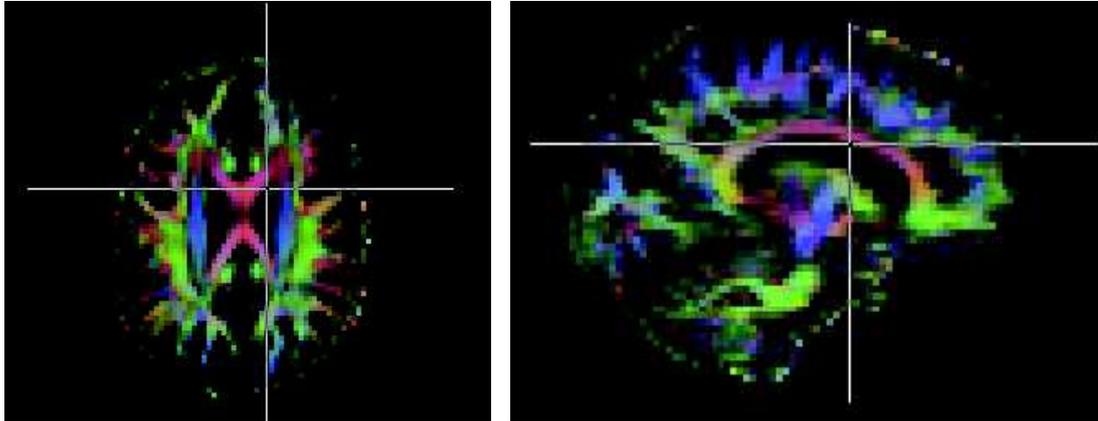
Un pré traitement des données a été réalisé à l'aide de ce logiciel, tout d'abord pour corriger les artéfacts de mouvements céphaliques (module Eddy current correction), puis pour soustraire la boîte crânienne des données obtenues (module bet brain extraction. Le seuil d'extraction  $p=0.35$  a été choisi d'après les données des autres études concernant le post traitement des images de diffusion dans cette affection.

Après ce pré-traitement, le tenseur de diffusion -outil mathématique permettant de matérialiser la direction des molécules d'eau en 3 dimensions pour chaque unité d'imagerie, afin de déterminer l'orientation des fibres de substance blanche- a été estimé pour chaque voxel d'imagerie toujours à l'aide du même logiciel.

La fraction d'anisotropie (FA), est le paramètre de diffusivité qui a été étudié cette analyse. La fraction d'anisotropie est liée au degré de cohérence de l'architecture de la substance blanche. Il s'agit d'un paramètre sans unité, compris entre 0 et 1, abaissé en cas de lésions de la substance blanche.

Au terme de la reconstruction du tenseur de diffusion pour les données de chaque sujet individuellement à l'aide du module DTI-fit, on obtient alors des cartographies de fraction d'anisotropie pour chaque sujet, avec un code couleur qui représente la

direction des fibres de substance blanche. (Figure 10). Ces données ont ensuite été analysées par la méthode Tract Based Spatial Statistics (TBSS).



**Figure 10 : cartographie de FA** (codage couleur RGB selon la direction préférentielle des fibres de substance blanche) vert : antéro-postérieure, bleu : supérieur-inférieur : rouge : droite-gauche

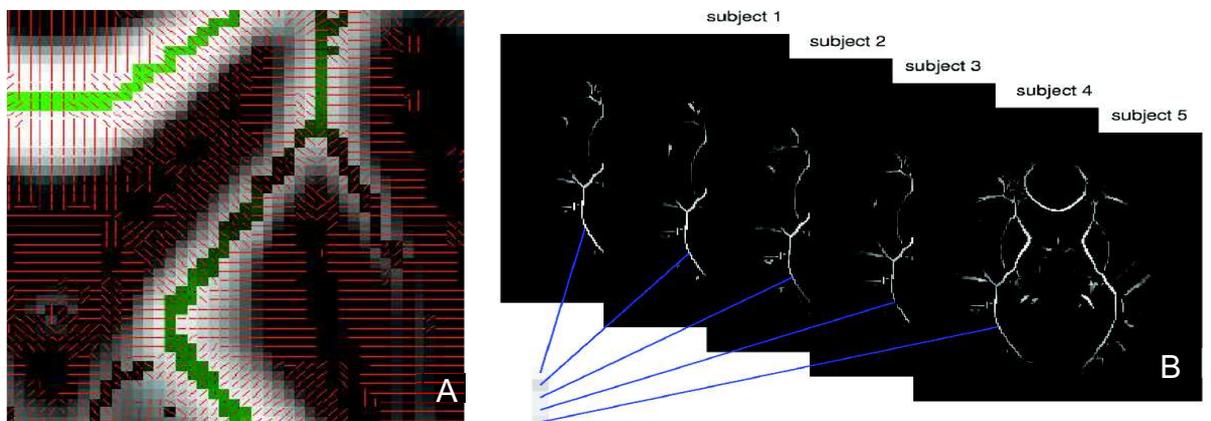
### 5.2.3 Analyse des données de diffusion en TBSS

Le tenseur de diffusion a été exploité à l'aide de la méthode TBSS (tract based spatial statistics, logiciel FSL). Cette méthode de traitement statistique des données de tenseur de diffusion repose sur la comparaison de cartographies de fraction d'anisotropie. Cette méthode permet de comparer des anomalies de faisceaux de substance blanche entre différents groupes de patients, ou de rechercher dans une même population une corrélation entre faisceaux de substance blanche et une variable d'intérêt. La description de la méthode ci-dessous concerne la recherche d'une différence de fraction d'anisotropie entre deux groupes de sujets, la méthode de post traitement en TBSS concernant la recherche d'une corrélation entre la fraction d'anisotropie et une variable d'intérêt est exactement semblable.

L'ensemble des lignes de code utilisées pour le post traitement des cartographies de fraction d'anisotropie sont disponibles sur le site du logiciel FSL, dans l'onglet TBSS, rubrique « user guide »

Les données étaient tout d'abord soumises à une transformation affine linéaire et non linéaire, puis projetée dans un espace commun référentiel (MNI 152). Pour

chaque donnée individuelle, le centre géométrique des zones sur la cartographie de fraction d'anisotropie où les valeurs étaient les plus élevées étaient extraites, et sont appelées « squelette de fraction d'anisotropie ». Ces squelettes correspondent aux principaux faisceaux de substance blanche cérébrale. Puis les données individuelles de squelettes de fraction d'anisotropie étaient regroupées et moyennées pour tous les sujets d'un même groupe. Les squelettes moyennés des deux groupes de sujets étaient comparés, voxel par voxel par une méthode de randomisation par permutation ( $n=5000$ ). La même méthode de permutation était utilisée lors de la recherche d'une corrélation voxel par voxel entre une variable d'intérêt et le squelette de fraction d'anisotropie dans un groupe de mêmes sujets (*figures 11 et 12*).

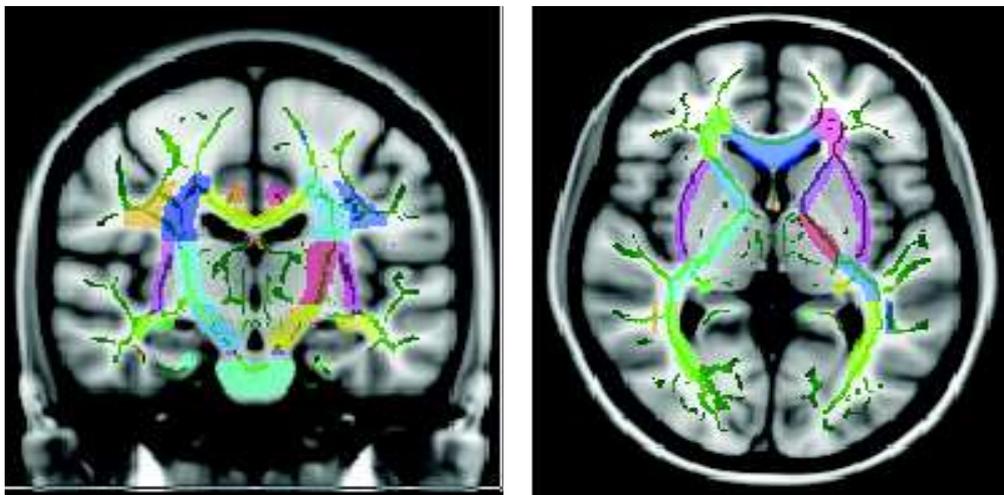


**Figure 11 : Méthode TBSS 1 :** extraction du centre géométrique où la fraction d'anisotropie est la plus élevée « squelettes de FA » en vert (A), superposition de tous les squelettes de FA pour tous les sujets d'un même groupe (B)



**Figure 12 : Méthode TBSS 2 :** les zones en rouge correspondent aux voxels d'imagerie où il existe des différences significatives entre les squelettes de fraction d'anisotropie des 2 groupes comparés

Les zones ou les squelettes de fraction d'anisotropie diffèrent significativement entre les deux groupes comparés, apparaissent en rouge ou en bleu selon le sens de la différence entre les deux groupes. S'il existe une corrélation entre une variable d'intérêt et le squelette de fraction d'anisotropie sur un groupe de sujet, les portions de squelettes de fraction d'anisotropie concernées sont également visualisées en rouge. La superposition d'atlas anatomiques des principaux faisceaux de substance blanche cérébrale (JHU ICBM-DTI-81 White matter Labels, JHU White-matter Tractography atlas, *figure 13*) permettait de localiser ces différences de fraction d'anisotropie dans les deux groupes.



**Figure 13 : Atlas anatomiques de la substance blanche : JHU ICBM-DTI-81 white matter labels, JHU White matter tractography atlas.** Ces atlas étaient superposés aux résultats de squelettes de fraction d'anisotropie obtenus à l'aide de la méthode TBSS, et permettaient de localiser sur les principaux faisceaux de substance blanche les différences significatives d'analyse par voxel entre les deux groupes.

#### 1.1.1. Données de volumétrie cérébrale

La volumétrie cérébrale a été réalisée à l'aide d'un logiciel de segmentation semi-automatisée : Morphobox (brain-morpho@epfl.ch). Ce logiciel calcule la volumétrie globale de la substance blanche et de la substance grise cérébrale, des ventricules. Il permet de détailler également les volumes de substance grise (corticale par lobe, profonde par noyaux) de la substance blanche (par lobe, profonde, et estimation du volume du corps calleux) et de chacun des ventricules cérébraux. Ces résultats sont présentés en termes de volume absolu pour chaque structure cérébrale concernée.

Ce logiciel a également permis de calculer le volume absolu de charge lésionnelle en hypo signal T1 de la matière blanche cérébrale pour chacun des sujets.

### **5.3 Tests statistiques**

#### **5.3.1 Données socio démographiques**

Les variables quantitatives (âge, tabagisme, durée de scolarisation, volumétrie cérébrale le niveau d'anxiété, de fatigue et de dépression) étaient comparées entre deux groupes d'études à l'aide d'un test de Mann Whitney. Les variables qualitatives (genre, effectif de formes progressives) étaient comparés entre les deux groupes d'étude par un test du Chi<sup>2</sup>, avec correction de Yates si un effectif théorique était inférieur à 5 et supérieur à 3, si un des effectif théorique calculé était inférieur à trois un test exact de Fischer était utilisé. Le risque alpha consenti était de 5%, les tests étaient bilatéraux. Ces données ont été étudiées sur les groupes suivants de sujets :

- 1- groupe patients -toutes formes confondues de sclérose en plaques- par rapport au groupe témoin
- 2- formes rémittentes de sclérose en plaques par rapport aux formes progressives de la maladie
- 3- patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé

#### **5.3.2 Niveau de réserve cognitive**

Un test de corrélation de Pearson a été utilisé pour rechercher un lien entre les données de volumétrie cérébrale en analyse globale et par régions d'intérêt, les variables cliniques et socio démographiques quantitatives telles qu'âge, durée d'évolution de la maladie et proxies de réserve cognitive : score brut de fNART (entre 0 et 40), durée de scolarisation en années, estimation du QI total, verbal et performance, obtenus à partir des scores bruts de fNART.

#### **5.3.3 Tenseur de diffusion**

La méthode TBSS permet de rechercher des différences statistiques entre squelettes de fraction d'anisotropie pour chaque voxel, par un t-test bilatéral ( $\alpha=5\%$ ) entre deux groupes de sujets, le seuil minimal de fraction d'anisotropie pour faire les tests était

de 0.2. Ces différences de squelette de fraction d'anisotropie ont été recherchées entre patients et témoins, entre patients ayant des troubles cognitifs et ceux ayant un statut cognitif préservé, entre patients ayant une forme rémittente de sclérose en plaques et ceux ayant une forme progressive, et entre patients ayant un « haut » par rapport à ceux ayant un « bas » niveau de réserve cognitive en fNART et en durée de scolarisation. Concernant la durée de scolarité, le cut-off choisi pour séparer les deux groupes était l'obtention du baccalauréat, il s'agit de la limite déjà rapportée dans la littérature concernant l'étude des proxies de réserve cognitive (139). Il n'existe en revanche pas de cut-off défini dans la littérature concernant le score brut de fNART et l'estimation du QI qui en est dérivée. Nous avons donc choisi de séparer la cohorte en fonction du score médian obtenu à la fNART. Les patients considéré comme ayant un faible niveau de réserve cognitive pour ce paramètre avaient donc une score inférieur ou égal à 30. Dans la mesure ou les estimations de QI sont directement obtenues à partir du score brut de la fNART : il s'agit d'abaques de détermination du QI pour un score brut de fNART donné, la recherche de différence en tenseur de diffusion de substance blanche en fonction du niveau d'intelligence cristallisé n'a été fait que sur les scores bruts de fNART, les analyses statistiques étant superposables pour les indices de QI qui sont dérivés de ce test.

La méthode TBSS permet également de rechercher une corrélation entre le squelette de FA en substance blanche et une variable quantitative d'intérêt chez un groupe de sujet. Nous avons donc également recherché une corrélation entre faisceaux de substance blanche et proxies de réserve cognitive : fNART et durée de scolarisation.

## 5.4 Résultats

### 5.4.1 Données socio démographiques

35 patients et 19 témoins ont été inclus dans cette étude. (Table VII). La population de patients comptait 12 formes progressives : 8 formes secondairement progressives et 4 formes primaires progressives, 23 formes rémittentes de sclérose en plaques. Les patients étaient significativement plus déprimés ( $p < 0.0001$ ), plus anxieux ( $p = 0.0001$ ), plus fatigués ( $p < 0.0001$ ) que les témoins.

**Table VII : caractéristiques socio démographiques de la population d'étude**  
Les valeurs médianes sont indiquées, les écarts types sont entre parenthèses

	patients N=35	Témoins N=19	comparaisons statistiques
âge (ans)	41 (6,23)	40.5 (6.38)	$p = 0.506$
genre effectifs d'hommes	15	9	$p = 0.997$
Durée d'évolution de la maladie	9 (7.91)		
EDSS	4 (2)		
durée de scolarité	14 (2.76)	14 (2.28)	$p = 0.881$
fNART	29 (4.25)	29 (4.05)	$p = 0.604$
QI total	111 (5.94)	111 (5.82)	$p = 0.717$
QI verbal	114 (7.54)	114 (7.37)	$p = 0.717$
QI performance	107 (3.32)	107 (3.2)	$p = 0.597$
BDI	10 (6.37)	3.5 (4.62)	$p < 0.001$
STAI	72 (17.61)	51.5 (13.06)	$p < 0.001$
Piper	19.9 (8.58)	5.99 (6.0)	$p < 0.001$
Volume de MG (ml)	658.65 (78.79)	700.13 (67.27)	$p = 0.10$
Volume de MB(ml)	417.28 (57.75)	454 (49.85)	$p = 0.085$
Charge lésionnelle de la MB (ml)	2.1 (13.97)	0.475 (0.266)	$p < 0.001$
TIV (ml)	1491.99 (149.73)	1485.04 (138.09)	$p = 0.885$

Les patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques avaient un score EDSS significativement plus élevé ( $p < 0.0001$ ), ils étaient significativement plus âgés ( $p = 0.014$ ) et plus fatigués ( $p = 0.042$ ) que les patients ayant une forme rémittente de la maladie. En revanche la durée d'évolution de la maladie n'était pas différente entre les deux groupes. Le pourcentage d'hommes était significativement plus élevé chez les patients ayant une forme progressive ( $p = 0.01$ ) par rapport à ceux ayant une forme rémittente de la maladie. Le pourcentage de patients ayant des troubles

cognitifs n'était pas significativement différent entre les deux groupes forme rémittente et forme progressive de la maladie (table VIII).

**Table VIII : Caractéristiques des différents sous-groupes de patients pour l'analyse en tenseur de diffusion :**

Les valeurs indiquées correspondent à la médiane du groupe pour chacun des paramètres étudiés. L'écart type est indiqué entre parenthèses.

	patients ayant une forme progressive N=12	patients ayant des troubles cognitifs N=12
âge (ans)	45.5 (6.417)	45.2 (6.585)
genre effectifs d'hommes	3	7
Durée d'évolution de la maladie	10.5 (7.01)	15 (8.426)
EDSS	5.5 (0.829)	4.25 (1.412)
durée de scolarité	13 (3.175)	12.5 (3.088)
fNART	26 (5.737)	25.5 (3.499)
QI total	107 (8.04)	106.5 (4.833)
QI verbal	108 (10.101)	107.5 (6.25)
QI performance	105 (4.522)	104.5 (2.746)
BDI	12 (5.374)	15 (7.746)
STAI	76 (14.578)	86.5 (14.484)
Piper	22.84 (7.016)	20.66 (6.755)
Volume de MG (ml)	673.726 (58.914)	635.787 (91.504)
Volume de MB (ml)	408.678 (56.325)	429.325 (69.19)
Charge lésionnelle de la MB (ml)	2.96 (6.754)	6.042 (22.11)
TIV (ml)	1485.04 (138.093)	1522.105 (159.722)
effectif formes progressives		5
effectifs troubles cognitifs	5	

#### 5.4.2 Bilan neuropsychologique et données de réserve cognitive

##### 5.4.2.1 Statut cognitif des patients

12 patients avaient des troubles cognitifs : 5 formes progressives (1 forme primaire progressive, 4 formes secondairement progressives) et 7 formes rémittentes. Tous les témoins avaient un bilan neuropsychologique normal. Il n'y avait pas de différence de niveau de réserve cognitive entre les patients et les témoins, pour aucun des paramètres utilisés : fNART, estimation des QI total, verbal, performance.

Il existait une corrélation entre préservation du statut cognitif et tous les paramètres de réserve cognitive. Ainsi, la moyenne de la fNART était significativement plus élevée chez des patients ayant un statut cognitif préservé par rapport à ceux ayant des troubles cognitifs ( $p=0.007$ ). L'estimation du QI total ( $p=0.007$ ), du QI verbal ( $p=0.006$ ) et du QI performance ( $p=0.005$ ) était significativement plus élevée dans le groupe ayant un statut cognitif préservé par rapport au groupe de patients ayant des troubles cognitifs. La durée de scolarité était significativement plus élevée chez des patients ayant un statut cognitif préservé ( $p=0.0445$ ) par rapport à ceux ayant des troubles cognitifs. Il n'y avait pas de différence significative d'échelle de dépression, de niveau d'anxiété et de fatigue, de score EDSS chez les patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux qui avaient un statut cognitif préservé.

#### **5.4.2.2 Proxies de réserve cognitive**

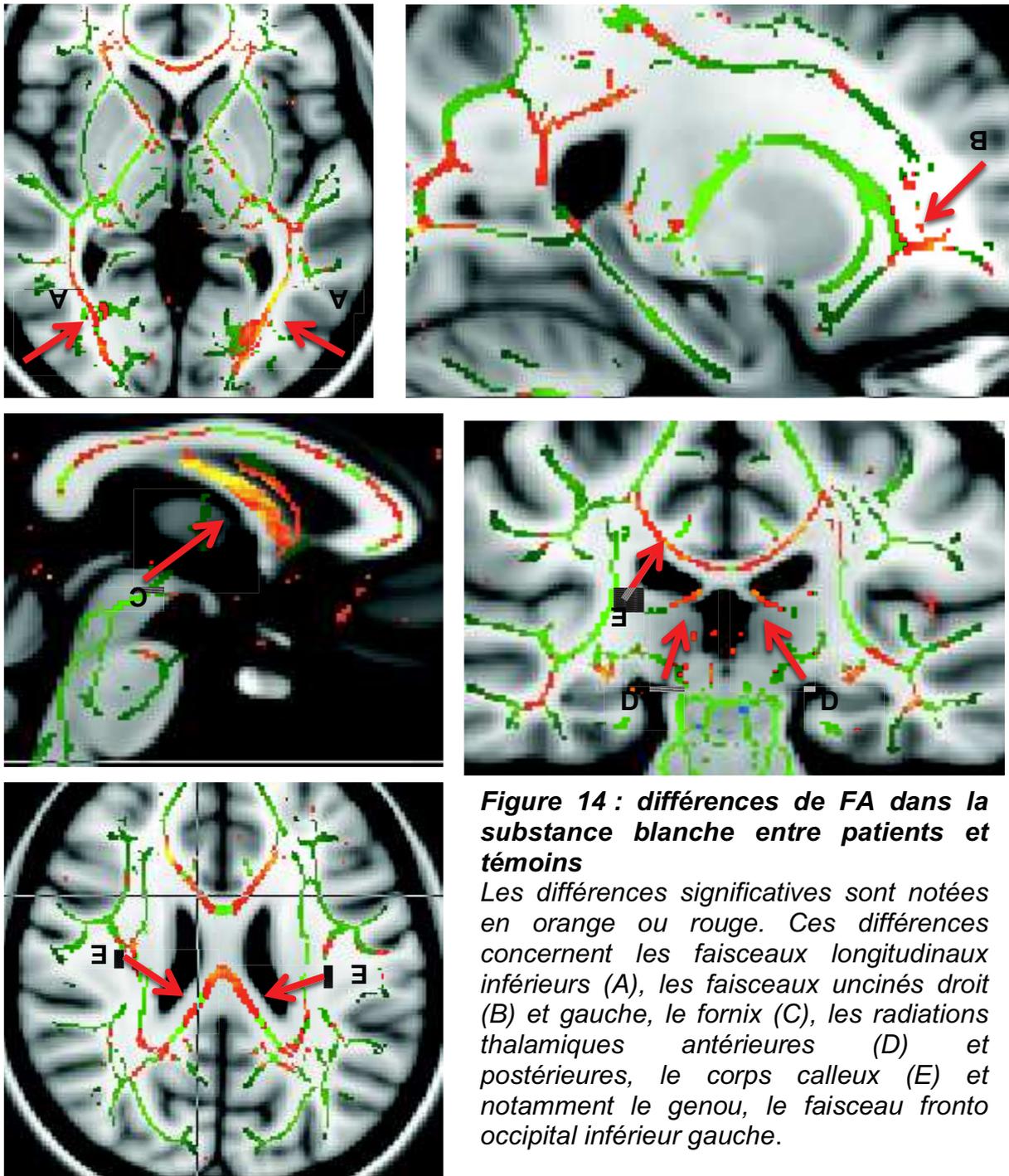
Il existait une corrélation entre score brut de fNART et durée d'évolution de la maladie ( $p=0.031$ ). Le score de fNART était significativement lié à la durée de scolarité des patients ( $p=0.039$  ;  $\beta=0.351$  ;  $IC95\%=0.0197$  ;  $0.6124$ ).

Il existait une corrélation inverse entre durée de scolarisation et l'âge des patients  $p=0.046$  ;  $\beta=-0.334$  ;  $IC95\%=-0.605$  ;  $-0.008$ ). La durée de scolarisation était significativement liée au score brut de fNART ( $p=0.04$  ;  $\beta=0.351$  ;  $IC95\%=0.0197$  ;  $0.6124$ ) et aux autres indices d'estimation de l'intelligence cristallisée : QI total ( $p=0.04$  ;  $\beta=0.3477$  ;  $IC95\%=0.016$  ;  $0.612$ ), QI verbal ( $p=0.04$  ;  $\beta=.0343$  ;  $IC95\%=0.011$  ;  $0.607$ ) et QI performance ( $p=0.04$  ;  $\beta=0.341$  ;  $IC95\%=0.1012$  ;  $0.608$ ).

### **5.4.3 Tenseur de diffusion**

#### **5.4.3.1 Comparaison des patients aux témoins**

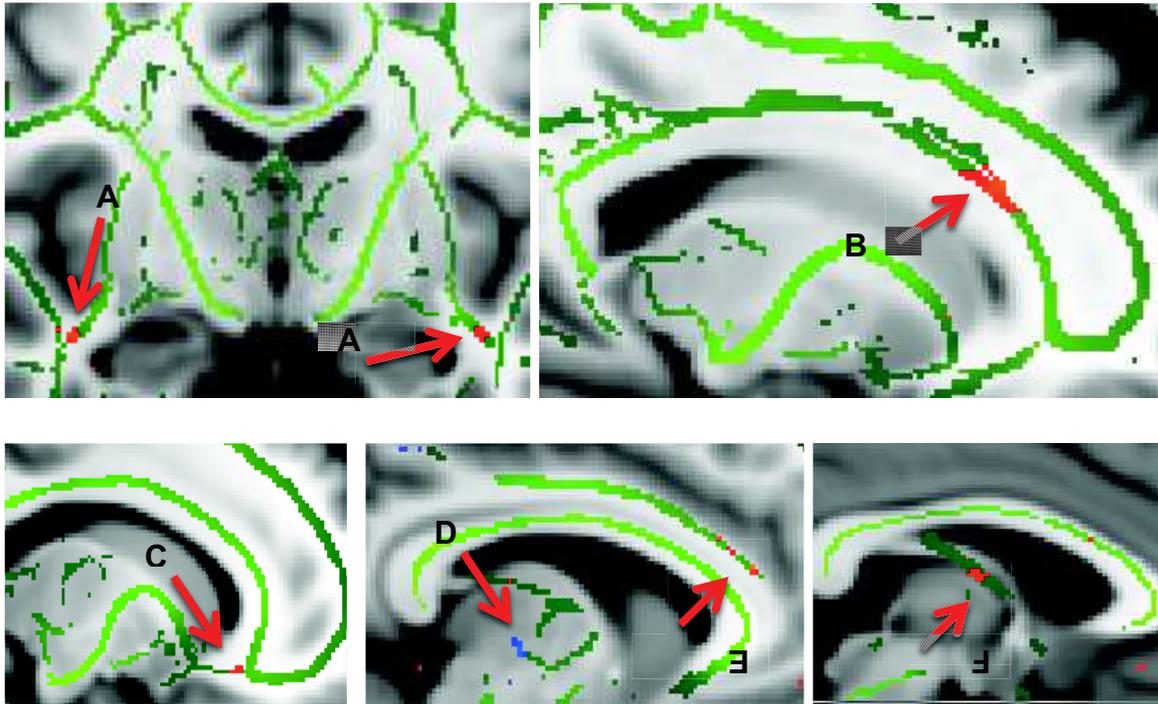
Il existait des différences significatives de squelettes des faisceaux de substance blanche entre patients (formes progressives et rémittentes) par rapport aux volontaires sains. Les différences concernaient : les faisceaux longitudinaux inférieurs (A), les faisceaux uncinés droit (B) et gauche, le fornix (C), le corps calleux (A) et notamment le genoux, les radiations thalamiques antérieures (E) et postérieures, le faisceau fronto occipital inférieur gauche.



#### 5.4.3.2 Comparaison des faisceaux de substance blanche entre patients ayant une forme rémittente et progressive de la maladie

Les patients ayant une forme progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente avaient des différences significatives de FA au niveau des faisceaux longitudinaux inférieurs (A) du genou du corps calleux (B), des faisceaux uncinés

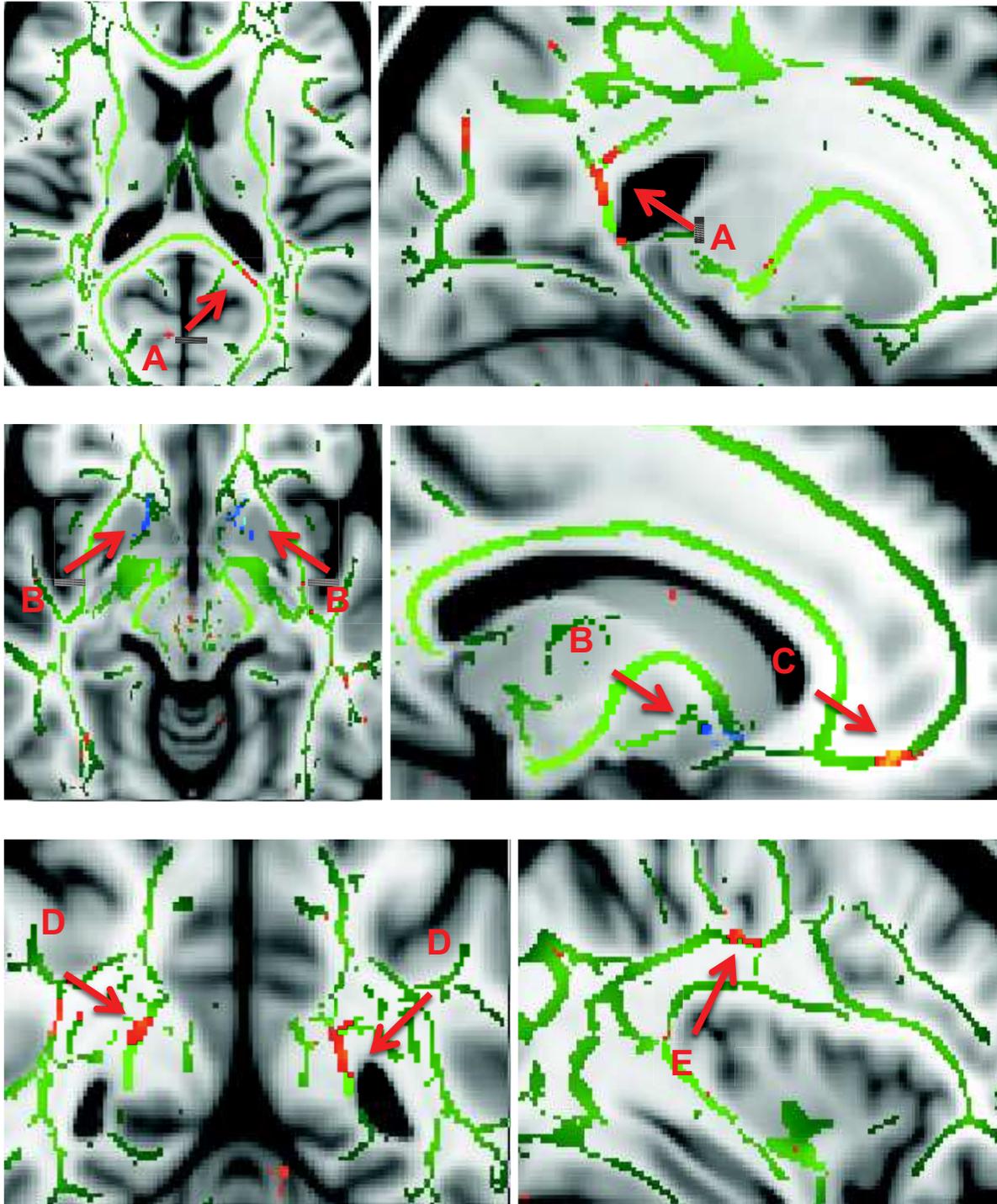
(C), des radiations thalamiques antérieures (D), des cingulum (E), du faisceau longitudinal supérieur gauche (G).



**Figure 15 : Différences de FA dans la substance blanche entre patients ayant une forme progressive et ceux ayant une forme rémittente. Les différences significatives de fraction d'anisotropie apparaissent en rouge et en bleu : faisceaux longitudinaux inférieurs (A), genou du corps calleux (B), faisceaux uncinés (C), radiations thalamiques antérieures (D), cingulum (E), faisceau longitudinal supérieur gauche (G).**

#### **5.4.3.3 Comparaison des patients ayant des troubles par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé**

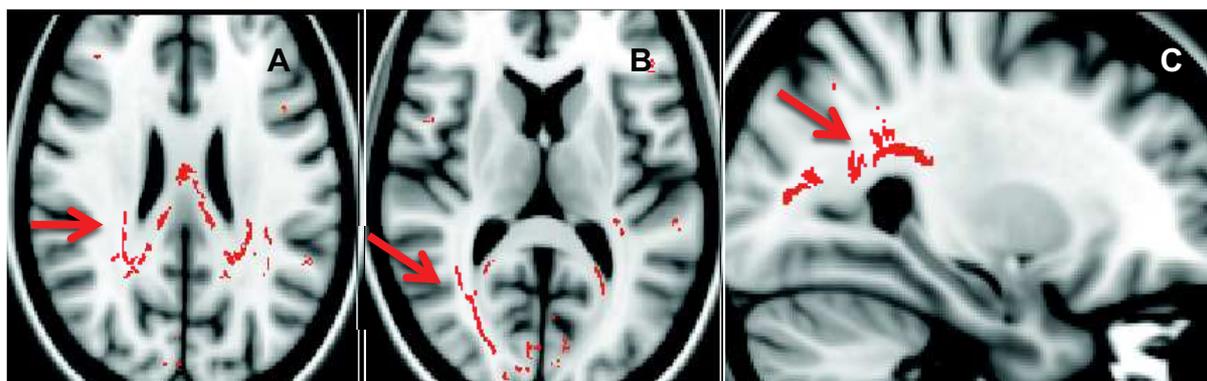
Il existait des différences de fraction d'anisotropie entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé au niveau du splénium du corps calleux (A), des faisceaux uncinés (B), du faisceau fronto occipital gauche (C), des radiations thalamiques antérieures (D), des faisceaux longitudinaux supérieurs (E),



**Figure 16 : Différences de FA dans la substance blanche entre patients ayant des statuts cognitifs différents.** Les différences significatives de fraction d'anisotropie apparaissent en rouge et en bleu : splénium du corps calleux (A), faisceaux uncinés (B), faisceau fronto occipital gauche (C), les radiations thalamiques antérieures (D), faisceaux longitudinaux supérieurs (E)

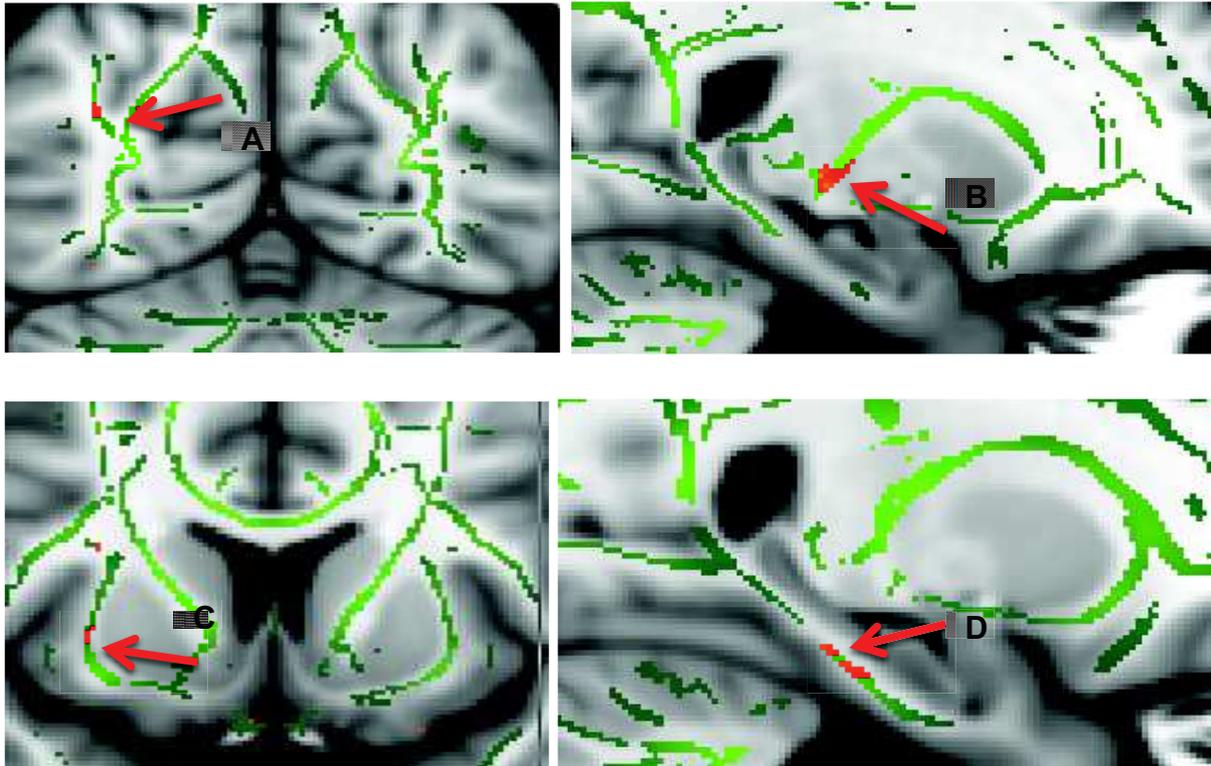
#### 5.4.3.4 Comparaison du squelette de substance blanche des patients en fonction de leur durée de scolarisation

Il existe des différences de squelette de fraction d'anisotropie entre patients ayant des durées de scolarisation différentes au niveau du splénium du corps calleux (A), des radiations thalamiques postérieures, du faisceau fronto occipital droit (B), du faisceau longitudinal supérieur gauche (C).



**Figure 17 : Corrélation entre FA et durée de scolarisation chez les patients.** Les voxels où cette corrélation est significative apparaissent en rouge. A : Splénium du corps calleux, B : faisceau fronto-occipital inférieur droit, C : faisceau longitudinal supérieur gauche

Lorsque l'on sépare le groupe de patients en deux sous-groupes ayant des durées de scolarisation différentes (durée scolarisation inférieure ou égale à 12 ans, ou supérieure à 12 ans ; niveau baccalauréat), il existait des différences de substance blanche entre les deux groupes d'étude au niveau du faisceau longitudinal supérieur gauche (A), du cingulum droit (B), du faisceau cortico spinal droit (C), du faisceau fronto-occipital inférieur droit (D).

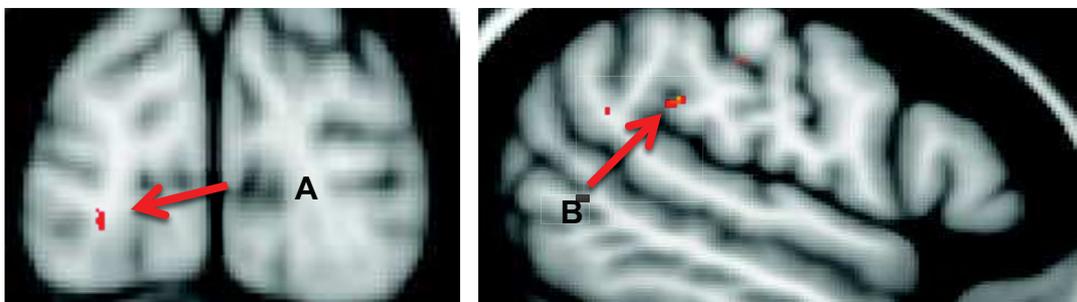


**Figure 17 : Différence de FA dans la substance blanche entre patients ayant des durées de scolarisation différentes.**

Les différences significatives sont notées en rouge : faisceau longitudinal supérieur gauche (A), cingulum droit (B), faisceau cortico spinal droit (C), faisceau fronto-occipital inférieur droit (D)

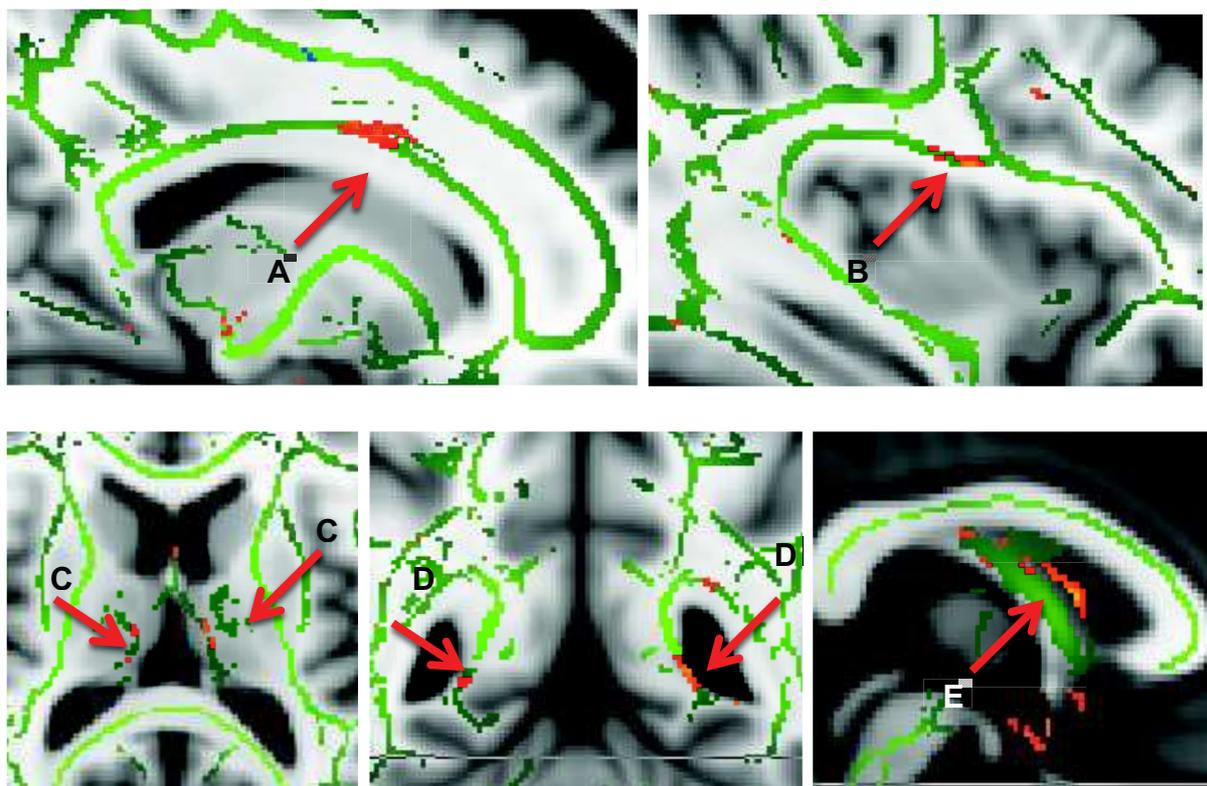
#### 5.4.3.5 Comparaison substance blanche en tenseur de diffusion et matière blanche et fNART

Il existait une corrélation entre FA et score brut de fNART au niveau du faisceau longitudinal inférieur droit (A) et du faisceau longitudinal supérieur gauche (B).



**Figure 18 : Corrélation entre FA et fNART chez les patients.** Les voxels où cette corrélation est significative apparaissent en rouge : faisceau longitudinal inférieur droit (A), faisceau longitudinal supérieur gauche (B).

Lorsque qu'on séparait la cohorte de patients en deux groupes en fonction de leur résultat à la fNART, il existait des différences significatives entre les patients au niveau du corps calleux (A), du fornix (E), des faisceaux longitudinaux supérieurs (B) et inférieurs, du cingulum droit et gauche (D), des radiations thalamiques antérieures (C), du faisceau fronto occipital inférieur droit.



**Figure 19 : Différences de FA dans la substance blanche entre patients ayant des scores de fNART différents.** Les différences significatives sont notées en rouge – orangé : corps calleux (A), fornix (E), faisceaux longitudinaux supérieurs (B) et inférieurs, cingulum droit et gauche (D), radiations thalamiques antérieures (C), faisceau fronto occipital inférieur droit.

#### 5.4.4 Volumétrie cérébrale

##### 5.4.4.1 *Volumétrie des patients par rapport aux témoins*

Les patients avaient un volume de substance grise et blanche totale, un volume intracrânien total qui n'était pas significativement différent de celui des témoins. La charge lésionnelle de la matière blanche était significativement plus élevée chez les patients que chez les témoins ( $p < 0.001$ ).

Les patients avaient un volume ventriculaire total significativement plus élevé que les témoins ( $p < 0.0001$ ). Le volume du troisième ventricule et des ventricules latéraux des patients étaient significativement plus élevés que chez les témoins ( $p < 0.001$  pour les trois valeurs). Le volume du quatrième ventricule n'était pas significativement différent entre ces deux groupes d'étude.

En analyse par régions d'intérêts, les insula droite et gauche avaient un volume significativement plus bas chez les patients par rapport aux témoins ( $p < 0.001$  pour les deux insulas). Le reste de la volumétrie de la substance grise profonde (thalamus, putamen, noyaux caudés, pallidi) et corticale (aires frontales, pariétales, temporales, occipitales) n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative de volumétrie de l'hippocampe entre les deux groupes d'étude.

Le volume de substance blanche pariétale ( $p = 0.002$ ), le volume de substance blanche temporale ( $p = 0.002$ ) étaient significativement plus bas chez les patients que chez les témoins. Le volume corps calleux ( $p = 0.03$ ) et du cingulum ( $p = 0.001$ ) étaient significativement plus bas chez les patients que les témoins.

#### ***5.4.4.2 Comparaison des données de volumétrie cérébrale chez les patients ayant une forme progressive par rapport aux patients ayant une forme rémittente de la maladie***

Les patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques avaient une charge lésionnelle de la substance blanche significativement plus élevée ( $p = 0.052$ ) que les patients ayant une forme rémittente de sclérose en plaques. Le volume absolu de matière grise, de matière blanche et le volume ventriculaire n'étaient pas statistiquement différents entre les deux groupes d'étude.

#### ***5.4.4.3 Comparaison des patients ayant des troubles par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé***

Les patients ayant des troubles cognitifs avaient un volume ventriculaire total ( $p = 0.02$ ), un volume du ventricule latéral droit ( $p = 0.05$ ), du troisième ventricule, ( $p = 0.03$ ), du quatrième ventricule ( $p = 0.03$ ) significativement plus grand chez les patients ayant des troubles cognitifs, par rapport à ceux n'en ayant pas. La charge lésionnelle de la matière blanche était plus élevée chez les patients ayant des

troubles cognitifs ( $p=0.008$ ). Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes d'étude concernant le volume de matière grise, le volume de matière blanche de façon globale et en analyse par région d'intérêt.

#### 5.4.5 Volumétrie cérébrale et réserve cognitive

##### *5.4.5.1 Corrélation entre estimation du niveau d'intelligence cristallisé et volumétrie cérébrale*

Il existait une corrélation inverse entre volume ventriculaire total ( $p=0.004$  ;  $\beta=-0,4698$  ; IC95% $[-0,6944 ; -0,162]$ ), volume des ventricules latéraux droit ( $p=0.01$ ,  $\beta=-0.4235$  IC 95%  $[-0.6632 ; -0.1051]$ ) et gauche ( $p=0.04$   $\beta= -0.348$  ; IC 95% $[-0.6105 ; -0.0168]$ ) et niveau de réserve cognitive.

Il n'existait pas de corrélation entre score brut de fNART et les autres paramètres de volumétrie, à savoir le volume de matière grise, de matière blanche, en analyse globale ou par régions d'intérêt.

De même, les estimations du QI total, verbal et performance étaient significativement liées au volume ventriculaire total des patients, et au volume des deux ventricules latéraux car ces paramètres sont des estimations dérivées du score brut de fNART.

##### *5.4.5.2 Corrélation entre durée de scolarisation et volumétrie cérébrale*

La durée de scolarisation n'était corrélée à aucun paramètre de volumétrie cérébrale, et notamment pas au volume ventriculaire.

#### 5.4.6 Résumé des résultats concernant l'étude de la substance blanche en imagerie du tenseur de diffusion

##### *5.4.6.1 Données en imagerie du tenseur de diffusion*

Cette étude a mis en évidence des différences de faisceaux de substance blanche en imagerie du tenseur de diffusion entre patients et sujets contrôles, entre patients ayant une forme rémittente et patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques, entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé, et entre patients ayant des niveaux de réserve cognitive différents. Ces différences de faisceaux de substance blanche sont diffuses, et ne semblent pas spécifiques d'un paramètre clinique ou d'un faisceau donné. Il existait une corrélation

entre certains paramètres de réserve cognitive : fNART et durée de scolarisation, et la fraction d'anisotropie dans quatre faisceaux de substance blanche : faisceau longitudinal inférieur droit, faisceau longitudinal supérieur gauche, faisceau fronto-occipital inférieur droit et corps calleux.

#### *5.4.6.2 Volumétrie cérébrale*

Concernant les données de volumétrie cérébrale, les patients avaient un volume ventriculaire global et du troisième ventricule plus élevé que les témoins. Les patients ayant des troubles cognitifs avaient un volume ventriculaire total, un volume des troisième et quatrième ventricules cérébraux plus élevé que les patients ayant un statut cognitif préservé.

Le volume de substance grise et de substance blanche n'était pas significativement différent entre patients et témoins, ni entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé. Il n'existait pas de différence de volume de certaines structures cérébrales : hippocampe, corps calleux, thalamus, entre patients ayant des troubles cognitifs et ceux ayant un statut cognitif préservé. Les patients ayant des niveaux de réserve cognitive différents n'avaient pas de différence en termes de volume intracrânien total, de volume de substance grise ou de substance blanche cérébrale.

La charge lésionnelle en hyposignal T1 était plus élevée chez des patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé, et chez des patients ayant une forme progressive, par rapport à ceux ayant une forme rémittente de la maladie.

Tous ces résultats seront discutés dans la partie « discussion » du manuscrit.

## Discussion

### 5.5 Partie n°1 : Etude du débit sanguin Cérébral en Arterial Spin Labelling dans la sclérose en plaques

#### 5.5.1 Comparaison du CBF entre patients et témoins

**Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative de flux sanguin cérébral dans la matière grise corticale ou profonde entre patients ayant une sclérose en plaques –toutes formes cliniques confondues- et volontaires sains appariés en âge et en genre.** Les données de la littérature concernant d'éventuelles modifications de la perfusion cérébrale sont controversées. Plusieurs études ont souligné une diminution du flux et/ou volume sanguin cérébral (98, 172) corticale, dans le thalamus et les noyaux caudés (97). Cette diminution de la perfusion cérébrale semble être liée à la présence de troubles cognitifs (97, 98), ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Un article récent souligne l'absence de modification de perfusion cérébrale entre patients ayant une sclérose en plaques et témoins après prise en compte de l'atrophie cérébrale chez les patients (148). Les auteurs supposent donc que l'atrophie cérébrale bien décrite dans la sclérose en plaques pourrait être un facteur de confusion conduisant à une erreur d'estimation de la perfusion cérébrale dans cette maladie, ce facteur n'étant pas toujours pris en compte dans les articles. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence de volume cérébral et de volume de matière grise entre patients et témoins, ce qui pourrait expliquer l'absence de différence de flux sanguin cérébral médian entre patients et témoins selon Debernard et al. Ce résultat négatif pourrait également être en lien avec la petite taille de l'échantillon d'étude. Il est surprenant étant donné la longue durée d'évolution de la maladie chez les plupart des patients ayant une forme de sclérose en plaques rémittente-récurrente inclus dans cette étude.

Il existe actuellement peu d'études concernant la perfusion cérébrale en ASL dans la sclérose en plaques, mais la plupart mettent en évidence une diminution significative de la perfusion de la matière grise corticale et profonde chez ces patients (149-152). Rashid et al. ont mis en évidence une diminution de la perfusion cérébrale dans la matière grise corticale et profonde, et notamment dans les thalamus, chez une

cohorte de 59 patients ayant une sclérose en plaques comparés à 33 volontaires sains. Amann et al., on mis en évidence une corrélation négative entre flux sanguin cérébral et volume lésionnel en hyper signal T2 de la matière blanche chez 165 patients ayant une sclérose en plaques, il n'y avait pas de groupe contrôle dans cette étude. Debernard et al. et Ota et al. ont également trouvé une diminution étendue de la perfusion corticale (151) et de la matière grise profonde (149, 151). Cependant, seule l'étude de Debernard et al. a pris en compte le degré d'atrophie de la matière grise cérébrale comme un potentiel facteur de confusion. En considérant la variabilité de définition des régions d'intérêt de la perfusion cérébrale parmi les différentes études, les variations d'acquisition de l'arterial spin labelling, comparer les résultats des différents travaux concernant l'étude de la perfusion cérébrale en ASL de la littérature aux nôtres et entre elles reste à l'heure actuelle compliqué.

### **5.5.2 Corrélation entre EDSS et CBF dans les thalamus**

**Notre étude a mis en évidence une corrélation significative négative entre échelle de handicap EDSS et le débit sanguin cérébral dans les thalamus en Arterial Spin Labelling.** A notre connaissance, une telle corrélation n'a jamais été soulignée ni en ASL ni en perfusion avec injection de produit de contraste. Quelques études (149, 150) en Arterial Spin Labelling, ou en étude de la perfusion cérébrale avec injection de produit de contraste (97, 148) ont également montré une modification de la perfusion dans les thalamus. Cette atteinte thalamique est bien décrite dans la sclérose en plaques, et est liée au handicap physique des patients, en particuliers avec la survenue de troubles cognitifs (45). En effet une atteinte thalamique dans la sclérose en plaques serait responsable d'une atteinte de la mémoire épisodique verbale, de la vitesse de traitement de l'information et de certaines fonctions exécutives (173). Cette modification de perfusion cérébrale pourrait être en lien avec une dysconnexion des faisceaux de matières blanches afférents ou efférents au thalamus, récemment décrits dans cette affection (174), particulièrement au niveau du thalamus gauche (62) ou en lien avec des dépôts de fer thalamiques, décrits en SWI (175) ou en relaxométrie décrits chez les patients atteints de sclérose en plaques, notamment dans le thalamus gauche (176) . Cette hypoperfusion ne semble pas être en lien avec l'atrophie du thalamus (45), car il n'y avait pas de lien entre le flux sanguin cérébral et le volume de chacun des thalamus,

et pas de différence significative de volume de matière grise global entre patients et contrôles dans notre étude.

Des dépôts de fer peuvent être présents de façon physiologique chez des sujets sains, leur prévalence augmente avec l'âge. Mais plusieurs études ont mis en évidence une augmentation de tels dépôts chez des patients atteints de sclérose en plaques par rapport à des volontaires sains de même âge, en particulier dans la matière grise profonde (176, 177). Adhya et al. ont mis en évidence un lien entre hypo signal T2 en IRM lié aux dépôts de fer dans les ganglions de la base en anatomopathologie et le score EDSS des patients (154). Ces dépôts de fer semblent être négativement liés au volume de matière grise et au volume cortical (178), et entraîner une dysconnexion de la substance blanche péri-thalamique (176). Ces résultats peuvent expliquer le lien dans notre étude entre diminution de la perfusion cérébrale dans les thalamus et score EDSS. Nous suggérons que ces dépôts de fer pourraient altérer la perfusion cérébrale dans les thalamus, et ainsi conduire à l'apparition d'un handicap clinique, puisque le thalamus est impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives (60) et motrices dans la sclérose en plaques. Hagemeyer et al. suggèrent que ces dépôts de fer observés dans cette affection pourraient précéder l'installation d'une atrophie cérébrale (179). Ces résultats concordent avec notre étude, qui retrouve une diminution de la perfusion des thalamus, sans perte de volume associée de cette structure. La physiopathologie de ces dépôts de fer dans la sclérose en plaques est actuellement inconnue. Ces dépôts pourraient être des médiateurs de neurotoxicité causés par des dommages tissulaires ou une dégénération neuronale, ou au contraire être à la source de cette dégénérescence, et secondaire à une défaillance perfusionnelle. Les dépôts de fer pourraient également être la résultante des phénomènes de démyélinisation classiquement décrits dans cette affection, qui de part une augmentation du relargage de peptides pro-inflammatoires IL3, IL6, NO, conduirait à un phénomène d'ischémie chronique à bas bruit de la matière grise cérébrale, et ayant pour conséquence de tels dépôts dans les structures cérébrales atteintes. Cette hypothèse pourrait être étayée par le fait qu'il existe une décroissance physiologique relative de la perfusion cérébrale avec l'âge chez le sujet sain, tandis que ces dépôts augmentent de façon physiologique chez ces mêmes sujets.

Debernard et al., ont mis en évidence une corrélation négative entre CBF dans le thalamus et charge lésionnelle en hypersignal T2 de la matière blanche frontale ( $R=-0.33$  ;  $p=0.0838$ ) et péri ventriculaire ( $R=-0.48$  ;  $p=0.0016$ ), qui n'a pas été mise en évidence dans notre étude (148). Cette discordance de résultat pourrait s'expliquer par une différence de mesure de la charge lésionnelle ; nous n'avons estimé en effet que globalement la charge lésionnelle en hyper signal T2, alors que Debernard et al. ont estimé cette charge lésionnelle par régions d'intérêt.

### 5.5.3 Différence de CBF entre formes rémittentes et progressives de Sclérose en plaques

**Notre étude a mis en évidence un flux sanguin cérébral plus bas chez les patients ayant une forme progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente de sclérose en plaques.** Cette observation nécessite d'être vérifiée, étant donné le petit échantillon de formes progressives ( $N=5$ ) dans notre étude. A notre connaissance, il s'agit de la première étude ayant mis en évidence une différence de perfusion de la matière grise cérébrale entre formes progressives et rémittentes de la maladie en Arterial Spin Labelling. Cette diminution de la perfusion de la matière grise dans les formes progressives de la maladie n'était pas en lien ni avec le volume de matière grise, ni avec la durée d'évolution de la maladie, ni avec le statut cognitif de ces patients, mais était en lien avec le score EDSS. Adhya et al. ont mis en évidence une diminution significative de flux sanguin cérébral et de volume sanguin cérébral dans la matière blanche d'apparence normale péri ventriculaire et frontale en imagerie de susceptibilité entre formes primaires progressives et rémittentes de sclérose en plaques (154). Taghizadeh et al. ont mis en évidence une diminution étendue de la perfusion de la matière grise corticale chez des patients ayant une forme secondairement progressive de la maladie (153). Cette diminution de la perfusion de la matière grise était négativement corrélée au score EDSS, mais la perfusion du thalamus n'était pas étudiée, et il n'y avait pas dans cette étude une comparaison à un groupe de patients ayant une forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques. Cette différence de perfusion cérébrale entre formes progressives et rémittentes semble cohérente avec l'hypothèse d'une physiopathologie différente entre les formes cliniques de la maladie. Les formes progressives de sclérose en plaques seraient en lien avec une

neurodégénérescence et une perte axonale diffuse, possiblement en lien avec une dysfonction endothéliale (88, 180), alors que les formes rémittentes-récurrentes semblent être davantage en lien avec des processus inflammatoires focaux.

#### 5.5.4 Limites de l'étude

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord, la petite taille de l'échantillon d'étude, en particulier en ce qui concerne les formes progressives de sclérose en plaques, limite la puissance de nos analyses statistiques, et peuvent conduire à sous-estimer certains résultats. Cela pourrait également expliquer l'absence de lien entre des données qui sont habituellement corrélées dans d'autres études. Notre étude ne tient pas en compte la charge lésionnelle de la matière blanche par région, par exemple dans le thalamus ou dans les régions frontales ou péri ventriculaires. Cette mesure aurait permis de rechercher une corrélation entre CBF régional et charge lésionnelle spécifique dans le thalamus ou une autre aire cérébrale d'intérêt. L'absence de différence de flux sanguin cérébral entre patients et témoins est en contradiction avec certains résultats de la littérature. Une analyse basée sur le voxel entre ces deux groupes d'étude aurait peut être été plus sensible pour mettre en évidence une telle différence. De plus, cette étude transversale ne peut évaluer le lien entre l'évolution de la perfusion cérébrale au cours du temps, ni son lien avec le développement de l'atrophie cérébrale dans cette maladie, ce qui pourrait être intéressant dans la sclérose en plaques.

#### 5.5.5 Conclusion de l'étude de la perfusion de la matière grise en ASL

Les principaux résultats de cette partie de manuscrit concernant l'étude du flux sanguin cérébral de la matière grise en ASL sont donc :

- 1- L'existence d'une corrélation en analyse basée sur le voxel entre CBF des thalamus et score EDSS chez les patients atteints de sclérose en plaques
- 2- Un Flux sanguin cérébral plus bas chez les patients ayant une forme progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente de la maladie

- 3- Une absence de différence significative de flux sanguin cérébral de la matière grise entre patients, toutes formes confondues de sclérose en plaques et contrôles sains, en analyse globale et par régions d'intérêt.

Les deux premiers résultats de cette analyse, à notre connaissance, n'ont jamais été mis en évidence. L'existence d'anomalies de perfusion cérébrale pourrait constituer un potentiel biomarqueur d'imagerie en lien avec le handicap clinique des patients dans la sclérose en plaques, et pourrait permettre de mieux appréhender la physiopathologie de cette affection. Ces résultats mettent en exergue le rôle crucial du thalamus dans la physiopathologie de cette affection, et suggèrent un lien fort avec le handicap des patients, possiblement par déafférentation de certains réseaux neuronaux cérébraux. Une étude en tractographie probabiliste des faisceaux afférents et efférents du thalamus couplé à une étude des zones cérébrales en lien avec ces faisceaux en imagerie cérébrale de repos permettrait de faire le lien entre cette modification perfusionnelle et le handicap clinique résultant des patients. Il serait également intéressant de réaliser une étude couplant recherche de dépôt de fer en séquence SWI ou en relaxométrie et recherche d'anomalie de perfusion dans les thalamus, afin de voir si ces anomalies de perfusion sont bien en lien avec des dépôts de fer dans cette structure.

La différence de modifications de perfusion cérébrale entre formes progressives et rémittentes de la maladie est également un résultat très intéressant qui apporte des éléments nouveaux soutenant l'existence d'une différence de physiopathologie entre les différentes formes cliniques de la maladie. Ces résultats sont toutefois à confirmer par une étude en perfusion cérébrale dont l'objectif principal serait d'étudier ces modifications différentielles de perfusion cérébrale, et ses corrélats avec certains paramètres clinico-radiologiques.

## **5.6 Partie 2 : Analyse de la vasoréactivité cérébrale dans la sclérose en plaques**

### **5.6.1 Comparaison des données de vasoréactivité cérébrale entre patients et témoins**

**Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative de vasoréactivité cérébrale de façon globale, et par régions d'intérêt entre patients et témoins.** Il existe à l'heure actuelle deux études concernant la vasoréactivité dans la sclérose en plaques. Nos résultats sont discordants par rapport à ceux de ces deux travaux (99, 170) qui ont mis en évidence un déficit étendu de la vasoréactivité cérébrale entre patients et témoins. Il existerait en effet une diminution de la vasoréactivité dans de nombreux territoires cérébraux comme le cortex temporal, l'opercule rolandique, le gyrus de Heschl, le cortex cingulaire antérieur, le noyau lenticulaire. Il existait également dans l'étude de Marshall et al. une diminution de la vasoréactivité dans différents réseaux fonctionnels cérébraux : le réseau par défaut, le réseau frontopariétal, somatomoteur, visuel, limbique, les réseaux de l'attention dorsale et ventrale (170). La mesure de la vasoréactivité cérébrale était négativement corrélée au volume de matière grise, et charge lésionnelle de la substance blanche dans ces deux études, ce que nous n'avons pas non plus retrouvé dans nos résultats. De telles discordances posent question quant à la pertinence de nos résultats par rapport à ceux de la littérature. Quelques éléments de réponse à ces résultats opposés pourraient être en lien avec des méthodes et une population d'étude différentes entre l'équipe de Marshall et al et notre équipe.

En effet, Marshall et al. ont employé une mesure de la vasoréactivité cérébrale basée sur l'Arterial Spin Labelling (ASL) (181), alors que notre équipe a utilisé une mesure de la vasoréactivité cérébrale basée sur la mesure du signal BOLD. A notre connaissance, une étude comparant les deux méthodes a été réalisée chez des patients ayant une sténose carotidienne (182). Celle-ci mettait en évidence des performances relativement similaires entre les deux méthodes ; avec toutefois une meilleure fiabilité concernant la mesure de la vasoréactivité en ASL pour certains patients. Par ailleurs, Marshall et al. ont utilisé une méthode d'analyse des

cartographies basée sur le voxel pour comparer les deux groupes d'étude en plus de l'analyse globale, alors que nous avons estimé la vasoréactivité que de façon globale et par région d'intérêt dans notre étude. Une estimation de la mesure basée sur le voxel aurait peut être été plus précise pour mettre en évidence une différence de vasoréactivité entre les deux groupes d'étude.

Les populations de patients inclus dans les trois études sont difficiles à comparer, faute de données précises dans la littérature. Il semblerait également que le statut cognitif des patients inclus dans l'étude de Marshall et al. n'ait pas été pris en compte, de même que l'estimation de leur QI et de certains paramètres tels que l'anxiété des sujets. Ces paramètres, d'après les résultats de notre étude, seraient susceptibles de modifier l'interprétation des données de vasoréactivité cérébrale. Par ailleurs, il n'existe pas de critères de sélection précis permettant de jauger la fiabilité des cartographies de vasoréactivité cérébrale. Nous avons choisi d'exclure tous les sujets pour lesquels nous avons un doute concernant l'interprétabilité des résultats, étant donné la nouveauté de cette technique d'imagerie, le peu de données dans la littérature, et d'absence de critères de qualités précis. D'autres équipes ont peut-être une tolérance plus grande concernant l'inclusion des sujets avec cette technique d'imagerie.

Le peu d'études publiés concernant ce champs de recherche dans la sclérose en plaques et le caractère récent et innovant de cette technique complexifie encore la discussion, et ne permet, à notre sens, à l'heure actuelle, pas de trancher définitivement en faveur de la présence/ de l'absence d'un déficit de la vasoréactivité cérébrale dans cette pathologie.

#### 5.6.2 Corrélation des données de vasoréactivité cérébrale avec le statut cognitif des patients

**Notre étude a mis en évidence une différence de vasoréactivité cérébrale entre les patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé.** A notre connaissance, ce résultat n'a jamais été mis en évidence dans la littérature. Toutefois, Marshall et al. ont montré l'existence d'une altération en vasoréactivité cérébrale de certains réseaux fonctionnels cérébraux chez des patients ayant une sclérose en plaques (170), impliquant notamment certains

réseaux de neurones liés au traitement des processus cognitifs : réseau par défaut, réseau d'attention dorsale et ventrale, le réseau frontopariétal. Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux de notre étude, même si le statut cognitif de ces patients n'a pas été exploré. Dans l'étude de Marshall et al. L'atteinte de la vasoréactivité cérébrale dans le réseau du mode par défaut et du système attentionnel ventral était significativement corrélée à l'atrophie de la matière grise. Ce résultat suggère un lien entre troubles cognitifs, atrophie de la matière grise cérébrale d'une part, bien décrit dans cette affection (45) et possiblement entre atrophie de la matière grise et déficit de vasoréactivité cérébrale d'autre part. Toutefois notre étude n'a pas retrouvé de différence significative de volume de matière grise entre patients ayant des troubles cognitifs et ceux n'en ayant pas.

Certaines études ont mis en évidence une différence de perfusion cérébrale chez des patients ayant des troubles cognitifs dans cette affection par rapport à des sujets n'en ayant pas (97, 98). Ces résultats semblent suggérer un lien entre déficit de la perfusion cérébrale (basale et lors de l'inhalation d'un gaz enrichi en CO<sub>2</sub>) dans la sclérose en plaques et la survenue de troubles cognitifs. Néanmoins, dans notre étude il n'existait pas de différence significative de CBF entre le groupe de patient ayant des troubles cognitifs et celui ayant un statut cognitif préservé.

**Notre étude a également mis en évidence une corrélation significative entre l'estimation du QI performance des patients et les données de vasoréactivité cérébrale.** Le QI performance, tout comme les autres indices de QI et le score fNART et la durée de scolarisation sont considérés comme des paramètres de mesure de la réserve cognitive, et ont été introduits dans cette analyse en tant que tels. Le groupe de patients ayant des troubles cognitifs avaient des scores de fNART, de QI significativement plus bas que ceux ayant un statut cognitif préservé, ce qui favorise d'après le concept de réserve cognitive la survenue précoce de troubles cognitifs chez ces sujets. Il est donc difficile dans cette situation de préciser si la vasoréactivité cérébrale est négativement corrélée à la survenue de troubles cognitifs dans la sclérose en plaques, ou si ces données sont positivement corrélées au niveau de réserve cognitive d'un patient. L'absence de corrélation entre QI et données de vasoréactivité cérébrale sur l'ensemble des sujets (patients + témoins) ne permet pas de répondre à la question, car ce concept n'est applicable que lors de

la survenue d'une pathologie neurodégénérative, et est donc en théorie différent d'une différence de niveau socio-culturel (103).

### 5.6.3 Corrélation entre données de vasoréactivité cérébrale et niveau d'anxiété chez les sujets

**Notre étude a mis en évidence un lien entre données de vasoréactivité cérébrale globale et niveau d'anxiété chez les patients, sur l'ensemble des sujets de la cohorte.** A notre connaissance, aucune autre étude de vasoréactivité cérébrale n'a porté sur les troubles anxieux, que ce soit sur des sujets sains ou comme épiphénomène d'une pathologie neurologique ou psychiatrique. Cela rend donc particulièrement difficile la critique et la discussion de ce résultat surprenant, ainsi que la recherche d'un éventuel corrélât physiopathologique. L'existence d'une telle corrélation à la fois chez les patients, mais également sur l'ensemble de la cohorte de sujets, semble suggérer que ce phénomène n'est pas en lien avec la sclérose en plaques.

Il existe dans la littérature plusieurs études concernant des anomalies de perfusion cérébrale dans l'anxiété généralisée et autres troubles anxieux. Zhuang et al. ont mis en évidence un flux sanguin cérébral plus bas dans le gyrus frontal droit, le cuneus droit, le putamen droit, les lobules paracentraux bilatéraux, le cortex pariétal chez une cohorte de patients ayant une anxiété généralisée en SPECT (183). Un score d'anxiété élevé serait corrélé à une diminution de la perfusion basale frontale droite chez des sujets âgés (184). La diminution de la perfusion basale du cortex orbito-frontal prédirait la survenue d'attaque de panique lors d'une manœuvre d'hyperventilation chez des sujets ayant un trouble panique (185). Enfin, une asymétrie de perfusion du cortex préfrontal serait en lien avec le niveau d'anxiété chez des hommes sains âgés (entre 55 et 81 ans) (186).

Les sujets souffrant de troubles anxieux auraient également des anomalies de connectivité en IRM fonctionnelle de repos. Il existerait une altération de la connectivité du réseau par défaut, du cortex dorsal frontal, pariétal et occipital ainsi que d'une atteinte du système limbique.

Il existerait donc un substrat neurologique en lien avec les troubles anxieux, qui impliquerait notamment les régions frontales et les structures limbiques. Néanmoins,

les données de la littérature se composent d'étude portant sur des pathologies différentes : troubles obsessionnels compulsifs, troubles panique, phobie sociale, anxiété généralisée...rendant difficile la comparaison de toutes ses études entre elles et à nos résultats. L'étude de la vasoréactivité cérébrale dans ces troubles serait susceptible d'apporter des éléments de compréhension supplémentaires quant à la physiopathologie de cette affection.

#### 5.6.4 Corrélation entre les données de vasoréactivité cérébrale et de flux sanguin cérébral en ASL

**Notre étude n'a pas montré de lien entre données de vasoréactivité cérébrale et mesure du flux sanguin cérébral chez les patients.** A notre connaissance, aucune autre étude n'a recherché une telle corrélation, il sera donc difficile de critiquer et de discuter ces résultats. Nous avons fait l'hypothèse qu'il existerait un lien entre anomalie de vasoréactivité cérébrale et troubles de la perfusion cérébrale chez les patients en ASL, et que ces anomalies de vasoréactivité cérébrale pourraient précéder les anomalies en CBF de perfusion basale. Ces anomalies auraient pu être en lien avec une dysfonction endothéliale (88) comme cela est décrit dans la sclérose en plaques. Marshall et al. ont suggéré qu'il existerait un état d'hypoxie chronique en lien avec un découplage partiel neuro-vasculaire, dû à une production accrue de NO, neuromédiateur de l'inflammation et puissant vasodilatateur relargué en quantité dans cette affection (99). Cela aurait pour conséquence une perte du tonus basal des petits vaisseaux cérébraux. Notre étude ne permet pas de conclure à l'absence de lien entre données de vasoréactivité cérébrale et flux sanguin cérébral, en raison du petit nombre de patients ayant eu les deux techniques d'imagerie.

#### 5.6.5 Limites de l'analyse des données de vasoréactivité cérébrale

L'analyse des données de vasoréactivité cérébrale dans cette cohorte de patients comporte certaines limites. Tout d'abord, l'échantillon d'étude est de petite taille, ce qui conduit à une faible puissance statistique. De plus, de nombreux sujets ont été exclus secondairement car la qualité des données de vasoréactivité cérébrale a été jugée insuffisante pour être finalement prise en compte dans l'analyse, et cela

notamment au détriment des formes progressives. En effet, comme la vasoréactivité cérébrale est une méthode d'imagerie relativement nouvelle, nous avons préféré n'inclure que les sujets dont nous étions sûrs de l'interprétabilité des résultats. Ce phénomène a engendré une nouvelle perte de puissance, et possiblement également un biais de sélection. Par ailleurs, le traitement des données ne comprenait pas d'analyse basée sur le voxel, qui aurait peut-être été plus fine et plus précise qu'une analyse par régions d'intérêt.

#### 5.6.6 Conclusion et perspectives

L'analyse des données de vasoréactivité cérébrale a permis de mettre en évidence les points suivants :

- 1- Une absence de différence significative de vasoréactivité cérébrale globale de la matière grise entre patients ayant une sclérose en plaques et témoins
- 2- Une différence significative de vasoréactivité cérébrale de la matière grise entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé.
- 3- Une corrélation sur l'ensemble des sujets de la cohorte inverse entre mesure de vasoréactivité cérébrale et niveau d'anxiété
- 4- Une absence de corrélation entre données de vasoréactivité cérébrale et analyse du flux sanguin cérébral en ASL chez les patients.

La plupart de ces résultats sont surprenants, et certains sont en contradiction avec les données de la littérature. Etant donné le peu de données disponibles concernant vasoréactivité et sclérose en plaques, il est difficile de jauger de leur pertinence.

Concernant l'absence de différence significative de vasoréactivité cérébrale entre patients ayant une sclérose en plaques et témoins, la réalisation d'autres études comparatives, incluant un nombre de sujets plus important pourrait apporter des éléments permettant de trancher l'existence ou non d'une telle différence.

La prise en compte du statut cognitif des sujets dans ces futures études de vasoréactivité cérébrale semble intéressante, et pourra apporter des éléments de compréhension de la physiopathologie responsable de la survenue de troubles cognitifs dans la sclérose en plaques. Il serait intéressant également d'investiguer plus en détail le lien entre vasoréactivité cérébrale, statut cognitif des sujets et paramètres de réserve cognitive qui a été mis en évidence dans notre étude.

Bien que notre étude n'ait pas mis en évidence de lien entre diminution de la vasoréactivité cérébrale et flux sanguin cérébral en Arterial Spin Labelling, ce lien semble néanmoins plausible aux vues de certaines études dans cette pathologie (88, 180), et mériterait la réalisation d'une nouvelle étude incluant ces deux techniques d'imagerie et portant sur davantage de sujets.

Enfin, l'existence d'un lien entre données de vasoréactivité cérébrale et niveau d'anxiété sur l'ensemble des sujets de la cohorte d'étude suscite des interrogations dépassant le cadre de la sclérose en plaques. Concernant les bases neuroradiologiques des phénomènes anxieux, plusieurs études ont démontrées l'existence de modifications de perfusion et de connectivité cérébrale dans les troubles anxieux. Une étude combinant là encore étude du flux sanguin cérébral basal et des données de vasoréactivité serait susceptible d'apporter des éléments nouveaux de compréhension de la physiopathologie de ces troubles.

### **Partie 3 : Etude en tenseur de diffusion des faisceaux de substance blanche dans la sclérose en plaques : différence entre phénotypes cliniques, corrélation avec le statut cognitif des patients et la réserve cognitive**

#### 5.6.7 Comparaison entre patients et témoins

##### *5.6.7.1 Données cliniques*

Cette étude a mis en évidence que **les patients étaient en moyenne plus déprimés, plus anxieux et plus fatigués que les témoins. Environ un tiers des patients avaient des troubles cognitifs (12/35)**, proportion moindre par rapport aux données de la littérature qui rapportent entre 43-62% de troubles cognitifs (20). Cette observation peut être en lien une durée d'évolution de la maladie relativement brève, un bon niveau socio-culturel, ou encore avec une proportion moindre (30%) de formes progressives. En effet, la prévalence des troubles cognitifs est plus élevée dans les formes progressives de la maladie que dans les formes rémittentes (27) On peut également imaginer que les patients ayant un statut cognitif préservé, ou ayant un haut niveau socio-culturel soient plus enclins à participer à des essais de recherche cliniques.

Conformément aux données de la littérature, il n'y avait pas de lien entre forme clinique de la maladie, score de handicap moteur EDSS (58), âge, genre, et durée d'évolution de la maladie. Il n'y avait pas non plus de lien entre le statut cognitif des patients, et la dépression, l'anxiété et la fatigue.

##### *5.6.7.2 Tenseur de diffusion*

**Les patients, toutes formes cliniques confondues, avaient des différences de faisceaux de la substance blanche substance blanche diffuses, comparés aux témoins.** Ces différences concernaient concernent : le fornix, le corps calleux, les radiations thalamiques antérieures et postérieures, le faisceau fronto occipital inférieur gauche, les faisceaux longitudinaux inférieurs, les faisceaux uncinés.

Cette observation est concordante par rapport aux données de la littérature (57, 59, 187) concernant l'existence de ces nombreux phénomènes de dysconnexion de la matière blanche dans la sclérose en plaques, qui est corrélée au handicap clinique des patients.

L'altération du corps calleux est bien décrite dans la sclérose en plaques, tant en tenseur de diffusion (57, 59) qu'en volumétrie cérébrale (188). Le corps calleux est impliqué dans de nombreuses fonctions, et semble être déjà atteint chez des sujets ayant un syndrome cliniquement isolé. L'atrophie du corps calleux est liée à une perte de volume de la matière grise dans cette affection (188). La fraction d'anisotropie dans le corps calleux est liée à la progression du score EDSS à 5 ans, une fraction d'anisotropie basse dans l'ensemble du corps calleux serait corrélée à une altération dans les cinq ans de la mémoire verbale, de la vitesse de traitement de l'information, et des fonctions exécutives (59). Dans une étude longitudinale en IRM d'une cohorte de patients ayant une forme primaire progressive de la maladie, l'atteinte du corps calleux en tenseur de diffusion était corrélée à une détérioration de la fonction motrice des membres supérieurs à cinq ans (189).

L'altération du système limbique est également bien documentée dans la littérature, ce qui concorde avec nos résultats. En tenseur de diffusion, il existe des modifications de la fraction d'anisotropie du fornix et du cingulum dans la sclérose en plaques (61, 62, 190). Dans une méta analyse récente, une fraction d'anisotropie basse dans le cingulum, le faisceau fronto-occipital inférieur et dans le fornix était corrélée à un plus grand handicap physique chez les patients ayant une sclérose en plaques (190). Sahin et al ont mis en évidence chez 21,3% des patients une atteinte d'au moins un des trois faisceaux de substance blanche du système limbique : cingulum, fornix, faisceaux mamillo-thalamiques (62). Le fornix est impliqué dans l'efficacité de la mémoire épisodique dans différentes pathologies neuro-dégénératives (191). L'atteinte du système limbique est corrélée au statut cognitif des patients (190, 192).

Le faisceau fronto occipital inférieur relie cortex occipital, temporo basal et pariétal supérieur, et est impliqué dans le traitement des informations sémantiques. Une atteinte de la mémoire sémantique n'est pas classiquement décrite dans les troubles cognitifs de la sclérose en plaques, cependant une atteinte du faisceau fronto-

occipital inférieur a déjà été décrite dans cette affection (190) par rapport à une population de témoins.

Une atrophie thalamique peut être présente dès le stade précoce de la maladie (193) ce qui expliquerait dans notre étude l'atteinte des radiations thalamiques. Le thalamus est en effet impliqué dans un grand nombre de fonctions dans la sclérose en plaques, et notamment dans la survenue de troubles cognitifs (45). Le thalamus serait en lien avec la mémoire épisodique verbale, la vitesse de traitement de l'information, les capacités de flexibilité mentale (Trail making Test) et d'inhibition chez des sujets ayant une sclérose en plaques (173).

#### *5.6.7.3 Données de volumétrie cérébrale*

**Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative de volume de substance grise totale, de substance grise corticale et de substance blanche cérébrale entre patients et témoins. Le volume ventriculaire total et de chacun des quatre ventricules était significativement plus élevé chez les patients que chez les témoins.** Ces données sont en désaccord avec celles de la littérature (42). L'atrophie de la matière grise et de la matière blanche cérébrale est en effet bien décrite dans la sclérose en plaques, et témoigne de l'évolution de la maladie. L'augmentation du volume ventriculaire étant un témoin indirect de l'atrophie cérébrale due à l'évolution de la maladie. Dans la mesure où il existe dans notre étude également un volume ventriculaire plus élevé chez les patients que les témoins, il pourrait effectivement s'agir de l'installation d'une atrophie cérébrale à minima entre les deux groupes d'étude, qui précéderait l'atrophie de la matière grise. Le fait qu'il existe en analyse par région d'intérêt une atrophie des insula bilatérales, de la substance blanche temporale et occipitale, du corps calleux, du cingulum irait dans ce sens. L'installation de cette atrophie pourrait être moindre dans notre étude par rapport à d'autres cohortes, car la durée d'évolution de la maladie est relativement brève, et que les patients ont un bon niveau socio-culturel pouvant nuancer cette atrophie cérébrale. Ces résultats pourraient également être liés soit à un manque de puissance statistique, soit d'un manque de sensibilité de la méthode de volumétrie cérébrale. Etant donné que patients et témoins ont été appariés par classe d'âge, il ne peut s'agir d'un biais de confusion lié à l'âge.

### 5.6.8 Comparaison entre patients ayant une forme progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente de sclérose en plaques

#### *5.6.8.1 Données cliniques*

**Il n'existait pas de lien entre la forme clinique de la maladie et le statut cognitif des patients.** Ces résultats sont un peu en contradiction avec les données de la littérature. En effet, la des études plupart mettent en évidence une augmentation de la prévalence des troubles cognitifs chez les patients ayant une forme progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente de sclérose en plaques (27-29). Cependant cette corrélation n'est pas univoque dans la littérature. Les patients qui avaient une forme progressive de la maladie avaient un score EDSS plus élevé que les patients ayant une forme progressive, ce qui est classiquement décrit dans la littérature (194, 195).

#### *5.6.8.2 Tenseur de diffusion*

**Il existait des différences de substance blanche entre patients ayant une forme progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente de la maladie,** au niveau des faisceaux longitudinaux inférieurs, du corps calleux, des faisceaux uncinés, des radiations thalamiques antérieures, du cingulum, du faisceau longitudinal supérieur gauche. Ces différences sont toutefois discrètes, et ne semblent pas focalisées à un faisceau particulier. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature, et peuvent rendre compte d'une prépondérance de phénomènes neurodégénératifs dans les formes progressives par rapport aux formes rémittentes. Notre étude est en accord avec les données de la littérature, qui présentaient les troubles cognitifs des patients ayant une forme progressive comme la résultante d'une dysconnexion diffuse de la matière blanche cérébrale d'apparence normale (69). Ainsi, Hannoun et al. ont mis en évidence une diminution globale significative de la fraction d'anisotropie chez des patients ayant une forme secondairement progressive de sclérose en plaques par rapport à des patients ayant une forme rémittente de la maladie (69). Preziosa et al. ont mis en évidence une altération diffuse de la fraction d'anisotropie chez des patients ayant une forme progressive de sclérose en plaques par rapport à des sujets ayant une forme rémittente de la maladie, dont les résultats sont proches de notre étude. Cette baisse

de fraction d'anisotropie concernait les faisceaux arqués, le corps calleux, les faisceaux longitudinaux inférieurs comme dans notre étude. En revanche la diminution de fraction d'anisotropie retrouvée dans notre étude dans le cingulum et les faisceaux uncinés n'avait pas été mise en évidence. Preziosa montraient une diminution de fraction d'anisotropie au niveau du faisceau fronto occipital inférieur droit que nous n'avons pas retrouvée (70). Les différences de faisceaux observées entre les deux études pourraient être en lien avec l'utilisation d'atlas de régions de faisceaux de substance blanche différents, et également dus à une différence de méthodologie de post traitement du tenseur de diffusion: cartographie de fraction d'anisotropie pour Preziosa et al., méthode TBSS dans notre étude. Dans cette même étude, ces auteurs ont également comparés les patients ayant une forme primaire progressive de sclérose en plaques à des témoins sains en tenseur de diffusion. Ceux-ci avaient une diminution de fraction d'anisotropie dans les faisceaux arqués, le corps calleux, le faisceau fronto-occipital inférieur droit et gauche, le fornix, le faisceau cortico spinal, les fibres de projection thalamocorticales, les radiations optiques. Ce groupe de patients n'a pas été comparé aux formes rémittentes de la maladie. Nous avons choisi dans notre étude de regrouper les formes primaires et secondairement progressives de la maladie, ce qui n'a pas permis d'étudier de façon différentielle les modifications de faisceaux de substance blanche entre ces deux groupes d'étude.

Nos résultats concernant une différence de fraction d'anisotropie dans les radiations thalamiques antérieures sont concordants avec ceux d'une décrivant des altérations de la fraction d'anisotropie péri-thalamique plus prononcée dans une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques secondairement progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente récurrente (194) de la maladie.

Savio et al. ont mis en évidence une asymétrie de fraction d'anisotropie moins prononcée dans la substance blanche d'apparence normale des centre semi-ovales chez une cohorte de patients ayant une forme primaire progressive par rapport à ceux ayant une forme rémittente de la maladie (71). Bien que nous n'ayons dans notre travail pas recherché un index d'asymétrie en tenseur de diffusion, nos résultats semblent partiellement en accord avec cette étude. En effet, la majorité des différences de fraction d'anisotropie entre formes progressives et rémittentes de la

maladie concernant les faisceaux droit et gauche, mais cette atteinte bilatérale est également retrouvée dans notre étude lors de la comparaison entre patients ayant une forme rémittente de la maladie comparés aux témoins. Il est possible qu'en étudiant l'asymétrie entre les deux hémisphères dans notre cohorte par la méthode TBSS, cette asymétrie concernant les formes rémittentes apparaisse. Cette observation serait concordante avec l'hypothèse de l'installation croissante de phénomènes neurodégénératifs entre syndrome cliniquement isolés, forme rémittente de la maladie et formes progressives de sclérose en plaques.

Nos résultats sont donc en accord avec les données de la littérature, attestant de différences de fraction d'anisotropie dans de nombreux faisceaux de substance blanche chez des patients ayant une forme progressive par rapport aux patients ayant une forme rémittente de sclérose en plaques. Ce résultat atteste probablement d'un phénomène de dégénérescence wallérienne plus prononcé par rapport au phénotype rémittent. Néanmoins la diversité des méthodes utilisées en tenseur de diffusion dans les études et la variabilité des cohortes limite la comparaison des différentes études entre elles.

#### *5.6.8.3 Données de volumétrie cérébrale*

**Les patients ayant une forme progressive avaient une charge lésionnelle de la substance blanche plus élevée que les patients ayant une forme rémittente de la maladie.** Cette donnée est en accord avec la littérature (67, 194). En revanche les patients ayant une forme progressive ont également dans les études un volume de substance grise et de substance blanche plus faible que les patients ayant une forme rémittente, ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude (29, 52). Cependant, une étude serait en accord avec nos résultats concernant volume de matière grise et charge lésionnelle de la substance blanche chez des patients ayant une sclérose en plaques secondairement progressive. Galego et al. ont mis en évidence que le handicap des patients ayant une forme progressive de la maladie était lié à la charge lésionnelle de la substance blanche, et non directement au volume de matière grise, qui n'était pas significativement différent des témoins dans cette étude (54). Il existait une corrélation entre les mesures en tenseur de diffusion et volume normalisé de substance blanche et la charge lésionnelle en hyper signal T2 chez des patients

ayant une forme progressive de la maladie (195), qui n'a pas été mis en évidence dans notre étude.

#### 5.6.9 Comparaison entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé

##### 5.6.9.1 *Tenseur de diffusion*

**Il existait également des différences en tenseur de diffusion concernant le corps calleux, les faisceaux uncinés, le faisceau fronto occipital gauche, les radiations thalamiques antérieures, les faisceaux longitudinaux supérieurs, chez les patients ayant un statut cognitif préservé par rapport à ceux des troubles cognitifs.** Tous ces faisceaux sont impliqués, au moins en partie, dans le traitement des processus cognitifs. Ces données sont en accord avec celles de la littérature. Une atteinte du corps calleux a déjà été rapportée chez des patients ayant des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques dans de nombreuses études (57), et notamment en lien avec une atteinte de la mémoire de travail. Par ailleurs, la présence d'une atteinte du corps calleux semble être un facteur prédicteur de survenue de troubles cognitifs à 5 ans chez des patients ayant une sclérose en plaques (59). Les Faisceaux longitudinaux supérieurs associent les lobes frontaux, pariétaux, occipitaux, temporaux inférieurs, et ont un rôle majeur dans le langage car ils relient les aires de Broca et de Wernicke. Une atteinte de ces faisceaux a été rapportée comme corrélée à une atteinte des apprentissages verbaux (57) dans la sclérose en plaques. Le faisceau unciné est le principal faisceau d'association fronto temporal, et assure une connexion entre les structures limbiques et paralimbiques. Il intervient notamment dans la mémoire visuo spatiale, fonction qui est atteinte de façon précoce dans la sclérose en plaques (5). **Notre étude a également mis en évidence une atteinte des radiations thalamiques, ce qui est en accord avec certains résultats de la littérature,** en tenseur de diffusion (190) ou en volumétrie cérébrale (196, 197). L'atrophie thalamique, bien décrite dans la sclérose en plaques, est à l'origine de nombreux types de troubles cognitifs, notamment concernant la mémoire épisodique verbale et visuelle, la vitesse de traitement de l'information, et certaines fonctions exécutives.

### 5.6.9.2 Volumétrie cérébrale

Dans cette étude, **il n'existait pas de différence significative de volume de matière grise ou de matière blanche chez les patients ayant des troubles cognitifs**, par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé. Ce résultat est en contradiction avec la plupart des données de la littérature, l'atrophie cérébrale étant considérée comme un marqueur de risque de la survenue de troubles cognitifs. Il existe en effet une corrélation entre le degré d'atrophie cérébrale (56) et notamment corticale (42) et thalamique (196, 197) et le statut cognitif des patients dans cette pathologie. Ce phénomène mis en évidence l'implication des lésions de la substance grise d'apparence normale dans la survenue de troubles cognitifs chez ces patients (198). Aux vues de ces résultats, on pourrait également considérer que l'atrophie de la matière grise décrite dans cette affection pourrait être la conséquence de cette dysconnexion diffuse de la matière blanche. Ce résultat est concordant avec ceux de Bodini et al. (5, 53) concernant le lien entre matière grise et matière blanche dans cette maladie. Néanmoins, étant donné le peu d'étude concernant cette relation, il serait intéressant, par des études longitudinales, ou en couplant tenseur de diffusion et connectivité fonctionnelle en resting state, de mieux préciser cette relation entre atrophie de la matière grise et dysconnexion de la substance blanche.

**Il n'existait pas non plus de corrélation entre volume du corps calleux, et statut cognitif des patients dans cette étude** contrairement aux données de la littérature (199, 200) dans lesquelles l'épaisseur du corps calleux était en lien avec le score EDSS et le statut cognitif des patients. Cette discordance est probablement en lien avec un manque de puissance dans notre cohorte d'analyse, ou à mettre en lien avec une atrophie très ténue chez nos patients par rapport aux autres cohortes. Etant donné qu'il existe des anomalies en tenseur de diffusion de cette structure cérébrale entre patients ayant des statuts cognitifs différents, on pourrait faire l'hypothèse que ces anomalies structurales du corps calleux précèderaient de quelques années la survenue d'une atrophie de cette structure.

La réalisation d'études longitudinales comparant atrophie et anomalies en tenseur de diffusion du corps calleux pourrait permettre d'éclaircir ce point. **Il n'y avait pas non plus dans cette cohorte de corrélation entre volume des hippocampes et statut cognitif**, au contraire des données de la littérature qui mettaient en évidence

une corrélation entre bonne efficacité de la mémoire verbale et volume de l'hippocampe gauche (42, 201, 202).

**Le volume ventriculaire total, le volume du troisième ventricule V3, et le volume du 4ème ventricule V4 étaient plus importants chez les patients ayant des troubles par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé.** Il existe des données dans la littérature concernant la corrélation entre volume ventriculaire total (203) et volume du troisième ventricule et statut cognitif des patients (8). La largeur du troisième ventricule est un facteur indépendant de prédiction du statut cognitif des patients ayant une sclérose en plaques. Cette dilatation du troisième ventricule est un témoin indirect d'une atrophie thalamique (196). En revanche il n'existe pas de données dans la littérature concernant une corrélation entre volume du quatrième ventricule cérébral et troubles cognitifs. Il peut s'agir là encore, d'un témoin indirect de l'atrophie cérébrale profonde, de la fosse postérieure. En effet une atteinte de certains faisceaux du tronc cérébral (pédoncules cérébelleux) est également impliquée dans la cognition chez ces patients.

**La Charge lésionnelle T1 était plus élevée chez les patients ayant des troubles cognitifs** dans notre étude. L'existence d'un lien entre troubles cognitifs et charge lésionnelle T1 et T2 est actuellement bien établie dans la littérature. Certaines études mettent en lien une corrélation entre la charge lésionnelle en hypo signal T1 et le statut cognitif des patients (204), la charge lésionnelle en hyper signal T2 (14, 46). Cette corrélation a été retrouvée pour toutes les formes cliniques de la maladie : syndrome cliniquement isolé (205), formes rémittentes (204) et formes progressives de la maladie (46, 54). Néanmoins cette corrélation peut être en lien avec l'existence d'un facteur confondant, non pris en compte dans certaines études en imagerie cérébrale, qui pourrait être l'atrophie cérébrale, la durée d'évolution de la maladie, ou d'autres facteurs non connus à l'heure actuelle. En effet, une étude récente a montré que la charge lésionnelle T2 et T1 étaient inversement corrélées à l'atrophie corticale (54), et que l'apparition de nouvelles lésions en hypersignal T2 était prédictrice d'une atrophie cérébrale à 2 ans (41).

## 5.6.10 Réserve cognitive

### *5.6.10.1 Tenseur de diffusion*

**Il existait une corrélation entre valeur de fraction d'anisotropie dans certains faisceaux de substance blanche et paramètres de réserve cognitive (score brut de fNART, durée de scolarisation).** La fraction d'anisotropie dans le corps calleux, des radiations thalamiques postérieures, du faisceau fronto-occipital droit, du faisceau longitudinal supérieur gauche était significativement liée à la durée de scolarisation des patients. La Fraction d'anisotropie dans le corps calleux , le fornix, les faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs bilatéraux, du cingulum, des radiations thalamiques antérieures bilatérales, du faisceau fronto-occipital inférieur droit était significativement liée au score brut de fNART des patients. A notre connaissance, il s'agit de la première étude ayant recherché des différences en tenseur de diffusion de certains faisceaux de substance blanche entre patients ayant une sclérose en plaques en fonction de leur niveau de réserve cognitive.

Les fonctions du corps calleux, des faisceaux uncïnés, des faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs ont été décrits ci-dessus, ainsi que leur implication dans la genèse des troubles cognitifs dans la sclérose en plaques. Le faisceau longitudinal inférieur relie les lobes temporaux, il semble impliqué dans les perceptions émotionnelles, la reconnaissance faciale et des émotions. Une atteinte de ces fonctions a été rapportée récemment dans la sclérose en plaques (206). Une atteinte du cingulum semble être en lien avec une atteinte de la mémoire épisodique, et de la vitesse de traitement de l'information dans la sclérose en plaques (61). Le fornix est également impliqué dans l'efficacité de la mémoire épisodique dans différentes pathologies neuro-dégénératives (191).

Ces résultats semblent suggérer que le niveau de réserve cognitive chez un individu pourrait être sous tendu par un phénomène de plasticité de la substance blanche cérébrale dans la sclérose en plaques. Cette différence de conformation de la substance blanche ne serait pas spécifique d'un réseau de neurones ou du traitement d'une tâche cognitive particulière, mais semblerait intéresser l'ensemble des faisceaux encéphaliques. Il serait donc impossible d'isoler en tenseur de diffusion des différences de faisceaux de substance blanche pouvant constituer un

marqueur du niveau de réserve des patients, et que ce concept soit plutôt en lien avec une plasticité globale intéressant tous les faisceaux de substance blanche. Toutefois, il serait intéressant de rechercher des différences de faisceaux de substance blanche entre patients ayant des niveaux de réserve différents pour plusieurs tâches cognitives : vitesse de traitement de l'information, fonctions exécutives, mémoire épisodique verbale...il serait peut-être plus facile d'isoler un faisceau spécifique de réserve cognitive en fonction d'un processus cognitif.

#### *5.6.10.2 Volumétrie cérébrale*

**Il existait une corrélation entre volume ventriculaire total et volume des ventricules latéraux droit et gauche et score brut de fNART, estimation des QI verbal, QI total et QI performance.** En revanche ce volume ventriculaire n'était pas corrélé à l'autre paramètres de réserve cognitive, qui était la durée de scolarisation. Cette association n'est pas décrite dans la littérature, néanmoins, si l'on considère que ce volume ventriculaire est le témoin indirect d'un volume de matière grise, ou d'un volume intracrânien total plus faible, alors ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. En effet, un haut niveau d'éducation serait susceptible de moduler l'effet de la charge lésionnelle en hyper signal T2 et la largeur du troisième ventricule chez des patients ayant une sclérose en plaques (144). Néanmoins, **Aucun paramètre de réserve cognitive n'était corrélé au volume intracrânien total, au volume de substance grise cérébrale** dans notre étude, ce qui rend moins plausible cette hypothèse.

Il n'y avait pas dans notre étude de corrélation entre volume de matière blanche et niveau de réserve cognitive, comme nous en avons fait l'hypothèse. Ce résultat est surprenant, car dans une étude préliminaire, nous avons mis en évidence une corrélation entre niveau de réserve et volume de substance blanche totale et pariétale. Il existait également une corrélation entre niveau de réserve et volume de l'insula, une corrélation inverse entre niveau de réserve et volume ventriculaire total et volume du troisième ventricule chez une cohorte de patients ayant une sclérose en plaques. Une étude récente a mis en évidence des anomalies d'activation du cortex cingulaire et pariéto-occipital dans la sclérose en plaques, corrélé à une atrophie de la matière blanche cérébrale (207). Ces anomalies d'activation étaient en lien avec une baisse d'efficacité à la PASAT. Les résultats de Tona et al. auraient

été en accord avec nos travaux préliminaires, supportant l'hypothèse de phénomènes de plasticité cérébrale de la substance blanche expliquant au moins en partie le phénomène de réserve cognitive. Les sujets ayant un haut niveau de réserve cognitive auraient réussi à préserver leur statut cognitif en rétablissant ou préservant une connectivité cérébrale plus importante dans certains faisceaux impliqués dans la cognition que les sujets, ce qui expliquerait qu'ils aient un volume de substance blanche significativement plus grand que les patients ayant un niveau de réserve cognitive plus faible. Une différence de méthodologie concernant le calcul de la volumétrie cérébrale serait peut être à l'origine de la différence observée entre cette étude et nos travaux préliminaires concernant cette corrélation entre volume cérébrale et niveau de réserve cognitive dans la sclérose en plaques.

Dans notre étude, le volume de matière grise et blanche cérébrale n'était pas différent entre patients et témoins, ce qui semble suggérer que l'atrophie de la matière grise décrite dans cette affection pourrait être la conséquence de cette dysconnexion diffuse de la matière blanche. Ce résultat est concordant avec ceux de Bodini et al. (5, 53) concernant le lien entre matière grise et matière blanche dans cette maladie. Néanmoins, étant donné le peu d'études concernant cette relation, il serait intéressant, par des études longitudinales, ou en couplant tenseur de diffusion et connectivité fonctionnelle en resting state, de mieux préciser cette relation entre atrophie de la matière grise et dysconnexion de la substance blanche.

#### 5.6.11 Limites de cette étude

**L'échantillon de sujet de cette étude était de taille modérée par rapport à certaines études en tenseur de diffusion dans la littérature (187).** Il est donc possible que certains résultats dans cette étude soient sous-estimés par manque de puissance. Ceci expliquerait l'absence de lien entre troubles cognitifs et volume de l'hippocampe ou du corps calleux, bien décrit dans la littérature, ou l'absence de lien entre niveau de réserve cognitive et durée de scolarisation, d'autant plus que les chiffres tendent vers la significativité. Cette taille modérée de l'échantillon imposait également des contraintes sur le plan statistique, notamment une impossibilité de réaliser des tests avec ajustement sur certaines co-variables, et réalisation de test de

régression multiples, afin de caractériser l'indépendance des variables étudiées. Néanmoins, cette limite a heureusement été contournée par le fait que la plupart des facteurs de confusion (âge, durée d'évolution de la maladie, score de handicap physique...) n'étaient pas différents dans les groupes étudiés, affranchissant cette étude de la nécessité de réaliser des tests statistiques d'ajustement.

**La charge lésionnelle de la substance blanche en hyper signal T2 n'a pas pu être mesurée dans cette étude, du fait de contraintes techniques inhérentes au protocole d'imagerie.** Ceci a pour conséquence théorique d'induire un biais méthodologique, car la charge lésionnelle T2 semble être en lien avec le statut cognitif des patients atteints de sclérose en plaques (46-48). Néanmoins, il est possible que la charge lésionnelle en hyper signal T2 soit en lien avec le statut cognitif des patients, parce qu'elle correspond en grande partie à la charge lésionnelle T1, qui est effectivement en lien avec le statut cognitif des patients. En effet, les lésions en hypo signal T1, représentent une destruction sévère et irréversible de la myéline (black holes). Les hyper signaux T2 non hypo intense en T1 peuvent représenter des phénomènes anatomopathologiques différents, qui ne semblent pas toujours en lien avec le handicap clinique définitif des patients (infiltrat inflammatoire, remyélinisation...)

Les autres limites de cette étude ne concernent pas stricto sensu les limites méthodologiques mais plutôt la portée des résultats, et la comparaison de ceux-ci aux données de la littérature. En effet, selon les études concernant troubles cognitifs et sclérose en plaque, **la définition de troubles cognitifs est différente selon les articles.** Certaines études utilisent des batteries standardisées telles que la bccog SEP (32) ou la BrNB (9, 30), d'autres études n'utilisent que certains tests (SDMT, PASAT) pour établir le statut cognitif des patients (14). Il en découle que les sujets ayant des troubles cognitifs dans les différentes études ne sont pas forcément des populations comparables, ce qui rend compliqué l'extrapolation des résultats et peut expliquer certains résultats discordants de notre étude par rapport aux données de la littérature, et entre différents articles. Enfin, **la dernière limite concerne le concept de réserve cognitive** en lui-même. Il s'agit d'une notion relativement récente dans les pathologies neurodégénératives, et notamment dans la sclérose en plaques. Il s'agit d'une notion très séduisante pour rendre compte des différences de statut

cognitif chez des patients ayant des lésions cérébrales importantes. Néanmoins, malgré un nombre d'étude croissant publiés sur le sujet, il s'agit d'un concept qui reste assez évanescent : la réserve cognitive est-elle variable d'un sujet à l'autre ? Différente dans la sclérose en plaques par rapport à la maladie d'Alzheimer ? Les investigations futures concernant ce concept apporteront certainement des éléments de réponse quant aux corrélats physiologiques de cette réserve.

#### 5.6.12 Conclusions et perspectives

Cette étude, concernant tenseur de diffusion dans la sclérose en plaques, a mis en évidence les résultats suivants :

- 1- Des différences de faisceaux de substance blanche plus marquée, plus étendue chez les patients ayant une forme progressive par rapport aux patients ayant une forme rémittente de sclérose en plaques
- 2- Des différences de faisceaux de substance blanche entre patients ayant un statut cognitif préservé par rapport à ceux ayant des troubles cognitifs

Néanmoins, dans les deux cas ces différences de faisceaux de substance blanche sont diffuses et ne concerne pas un faisceau particulier pouvant constituer un marqueur diagnostique ou pronostique en imagerie. Cette altération globale des faisceaux en imagerie, s'inscrit dans l'hypothèse d'un processus neurodégénératif diffus et peu visible en imagerie conventionnelle, et qui serait responsable du handicap clinique au long terme des patients. Cela concernerait notamment les patients ayant des troubles cognitifs et ceux ayant une forme progressive de la maladie. Ce handicap clinique serait donc médié, en accord avec les données de la littérature par une dysconnexion diffuse des faisceaux de substance blanche (57, 208). Dans notre étude, le volume de matière grise et blanche cérébrale n'était pas différent entre patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé. Ce résultat est étonnant, car en contradiction avec le résultat de nombreuses études. On peut également postuler que l'atrophie de la matière grise décrite dans cette affection pourrait être la conséquence de cette dysconnexion diffuse de la matière blanche.

Cette étude a également mis en évidence les résultats suivants concernant étude de la substance blanche et niveau de réserve cognitive dans la sclérose en plaques :

- 1- Une corrélation entre niveau de réserve cognitive et fraction d'anisotropie dans la plupart des faisceaux de substance blanche
- 2- Une absence de corrélation entre niveau de réserve cognitive et volume de matière grise et de matière blanche cérébrale

Il s'agit à notre connaissance de la première étude recherchant une corrélation entre substance blanche et substrat du concept de réserve cognitive. Là encore, entre patients ayant des niveaux de réserve différents, les différences de faisceaux de substance blanche intéressent de façon diffuse tout l'encéphale, et non un faisceau particulier. Ces résultats suggèreraient que le phénomène de réserve cognitive ne serait pas sous-tendu par un réseau de neurones particuliers, mais par des phénomènes de plasticité cérébrale intéressant l'ensemble des faisceaux impliqués dans la cognition. Il n'existait pas non plus de lien entre volumétrie cérébrale et niveau de réserve cognitive, en l'absence de résultats dans la littérature, et aux vues de ce résultat contradictoire avec nos travaux préliminaires qui avaient mis en lien le volume de matière blanche totale avec le niveau de réserve cognitive, ces résultats sont à vérifier.

#### 5.6.13 Publications en cours

Les trois parties d'étude de ce manuscrit ont permis d'élaborer trois articles originaux de recherche. L'article issue de l'étude de la perfusion cérébrale, intitulé : « decrease of CBF in thalamus is linked to EDSS in multiple sclerosis : an arterial spin labelling study » a été soumis il y a un mois à l'AJNR. L'article issu de la deuxième partie du manuscrit, portant sur l'étude de la vasoréactivité cérébrale, intitulé : « cerebral vasoreactivity decrease is linked to cognitive impairment in multiple sclerosis » a été soumis au même journal début novembre. Le dernier article, concernant l'étude de la réserve cognitive dans la sclérose en plaques, intitulé : « plasticity of the cerebral

white matter : a source of cognitive reserve in multiple sclerosis ? » est actuellement en cours de relecture, et sera soumis très prochainement, avant le 21 novembre 2016.

## 6 Conclusions et Perspectives

La sclérose en plaques est une affection neurologique, qui, dans les vingt dernières années a connu un tournant évolutif sur le plan diagnostique et de la prise en charge thérapeutique des patients grâce en grande partie à l'avènement de l'IRM cérébrale. En effet, le pronostic clinique et la qualité de vie des patients a été transformé grâce à l'emploi d'immunothérapies de plus en plus puissantes et sélectives. Cependant, la part du handicap clinique du patient due aux phénomènes de neurodégénérescence diffuse, et notamment l'apparition de troubles cognitifs chez ces sujets jeunes, reste à l'heure actuelle un challenge thérapeutique, ses bases physiopathologiques étant inconnue.

Nous pensons que dans les années à venir, ce sont là encore les progrès de l'imagerie cérébrale, et notamment des séquences d'IRM dites non conventionnelles, qui vont permettre de mieux comprendre les phénomènes physiopathologiques qui sous-tendent cette neurodégénérescence diffuse, actuellement inéluctable. Nous espérons également que ces progrès vont permettre de conduire à des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses pour lutter contre le handicap dû à cette perte axonale diffuse.

Notamment, nous pensons également que le phénomène de réserve cognitive, concept très séduisant mais dont les bases anatomiques et la mesure restent à l'heure actuelle compliquée, pourrait être utilisé chez des patients ayant une sclérose en plaques dans la pratique clinique courante pour dépister les patients à risque de troubles cognitifs, et retarder l'apparition de troubles cognitifs en lien avec la progression de la maladie.

Ce projet d'étude avait pour objectif d'essayer de mieux appréhender la physiopathologie de la sclérose en plaques, et les bases anatomiques de la réserve cognitive, de par l'application de trois techniques d'IRM non conventionnelles : l'arterial spin labelling, la mesure de la vasoréactivité cérébrale et le tenseur de diffusion.

Bien que l'échantillon d'étude de ce projet soit de relative petite taille, et malgré les autres limites méthodologiques de cette analyse, certains résultats intéressants et parfois surprenants ont pu être mis en évidence :

L'étude en arterial spin labelling de la perfusion cérébrale a mis en évidence une corrélation négative entre score EDSS et flux sanguin cérébral dans les thalamus, un flux sanguin cérébral diminué dans les formes progressives par rapport aux formes rémittentes de sclérose en plaques. Ces données soulignent le rôle clé du thalamus dans la physiopathologie de la sclérose en plaques. Ces résultats suggèrent que la neurodégénérescence diffuse observée dans la maladie pourrait être médiée par des anomalies vasculaires.

Nous avons mis en évidence un déficit de vasoréactivité cérébrale chez les patients ayant des troubles cognitifs par rapport à ceux ayant un statut cognitif préservé. Ces résultats suggéreraient un lien entre défaillance du couplage neurovasculaire et troubles cognitifs qui n'a jamais été décrit dans la sclérose en plaques. Les études publiées ont mis en évidence une différence de vasoréactivité cérébrale entre patients et témoins, que nous n'avons pas retrouvée. L'étude de la vasoréactivité cérébrale dans cette affection semble donc intéressante à poursuivre. De futurs travaux permettront de savoir si le statut cognitif est en effet lié au couplage neurovasculaire chez ces patients, ou si ce paramètre est en lien avec la maladie elle-même, quelle que soit le degré de handicap des patients.

Il existe des différences de diffusivité de la plupart des principaux faisceaux de substance blanche encéphaliques entre patients et témoins, entre formes progressives et rémittentes de sclérose en plaques, entre patients ayant des troubles cognitifs et ceux ayant un statut cognitif préservé. Hélas, ces différences de faisceaux de substance blanche sont diffuses et ne semblent pas permettre d'identifier chez ces différents groupes de patients des faisceaux de substance blanche marqueurs pronostiques en imagerie. Cette analyse avait également pour but d'essayer d'identifier en partie le substrat anatomique du concept de réserve cognitive. Notre étude suggérerait que cette réserve pourrait être en lien avec des différences de conformation de faisceau de substance blanche concernant la plupart des faisceaux de substance blanche encéphalique selon le niveau de réserve d'un sujet. Là encore, il ne semble pas possible d'individualiser une différence de

conformation concernant un faisceau particulier comme un marqueur en imagerie du niveau de réserve cognitive d'un patient.

Enfin, dépassant le cadre de la sclérose en plaques, notre étude a également mis en évidence un lien entre degré d'anxiété d'un sujet et ses capacités de vasoréactivité cérébrale. Ce résultat surprenant est néanmoins en adéquation avec certaines études de perfusion cérébrale concernant les troubles anxieux. Ces résultats sont un argument de plus en faveur d'une origine neurologique, et notamment vasculaire de ce trouble, et pourrait apporter des éléments de compréhension de leur physiopathologie.

La réalisation de cette étude a donc permis à présent de générer d'autres problématiques de recherche, dans lesquelles la réalisation d'IRM multimodale nous paraît être encore davantage un outil pertinent de compréhension de la physiopathologie dans la sclérose en plaques, et d'autres pathologies neuropsychiatriques de façon plus large. Notamment, le couplage de techniques de vasoréactivité cérébrale et de perfusion représenterait un axe d'étude intéressant et complémentaire. L'application d'une méthode d'analyse basée sur le voxel pour ces deux techniques serait peut être plus pertinente qu'une analyse globale ou basée sur la définition de régions d'intérêt. L'intégration de séquence d'étude des données métaboliques et structurelles nous paraîtrait également très pertinente pour avancer dans la compréhension des phénomènes de neurodégénérescence dans la sclérose en plaques.

.

## 7 Bibliographie

1. Nielsen JM, Uitdehaag BM, Korteweg T, Barkhof F, Polman CH. Performance of the Swanton multiple sclerosis criteria for dissemination in space. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2010;16(8):985-7.
2. Kelly SB, Kinsella K, Duggan M, Tubridy N, McGuigan C, Hutchinson M. A proposed modification to the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2013;19(8):1095-100.
3. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2010;22(1):2-13.
4. Debouverie M, Rumbach L, Clavelou P. [The organisation of health care and epidemiology of multiple sclerosis in France]. *Revue neurologique*. 2007;163(6-7):637-45.
5. Bodini B, Khaleeli Z, Cercignani M, Miller DH, Thompson AJ, Ciccarelli O. Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis: an in vivo study with TBSS and VBM. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(9):2852-61.
6. Filippi M, Alberoni M, Martinelli V, Sirabian G, Bressi S, Canal N, et al. Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1994;34(6):324-8.
7. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1997;19(6):810-24.
8. Benedict RH, Zivadinov R. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):67-72.
9. Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G. Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. *Archives of neurology*. 1993;50(6):658-62.
10. Beatty WW. Assessment of cognitive and psychological functions in patients with multiple sclerosis: considerations for databasing. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 1999;5(4):239-43.
11. Rao SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 1995;8(3):216-20.
12. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1139-51.
13. Defer G. [Neuropsychological evaluation and psychopathology of multiple sclerosis]. *Revue neurologique*. 2001;157(8-9 Pt 2):1128-34.
14. Marasescu R, Cerezo Garcia M, Aladro Benito Y. Impairment of visuospatial/visuoconstructional skills in multiple sclerosis patients: the correlation with regional lesion load and subcortical atrophy. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2016;31(3):169-75.
15. Thornton AE, Raz N, Tucke KA. Memory in multiple sclerosis: contextual encoding deficits. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2002;8(3):395-409.

16. Ruchkin DS, Grafman J, Krauss GL, Johnson R, Jr., Canoune H, Ritter W. Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1994;117 ( Pt 2):289-305.
17. Bergendal G, Fredrikson S, Almkvist O. Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*. 2007;57(4):193-202.
18. Kail R. Speed of information processing in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1998;20(1):98-106.
19. Archibald CJ, Fisk JD. Information processing efficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2000;22(5):686-701.
20. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991;41(5):692-6.
21. Nebel K, Wiese H, Seyfarth J, Gizewski ER, Stude P, Diener HC, et al. Activity of attention related structures in multiple sclerosis patients. *Brain research*. 2007;1151:150-60.
22. Foong J, Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2000;247(2):97-101.
23. Dujardin K, Donze AC, Hautecoeur P. Attention impairment in recently diagnosed multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 1998;5(1):61-6.
24. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain : a journal of neurology*. 1997;120 ( Pt 1):15-26.
25. Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Archives of neurology*. 2001;58(10):1602-6.
26. Amato MP, Razzolini L, Goretti B, Stromillo ML, Rossi F, Giorgio A, et al. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2013;80(19):1728-33.
27. Planche V, Gibelin M, Cregut D, Pereira B, Clavelou P. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2016;23(2):282-9.
28. Rosti-Otajarvi E, Ruutiainen J, Huhtala H, Hamalainen P. Cognitive performance profile in different phenotypes of MS with cognitive complaints. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2014;3(4):463-72.
29. Jonkman LE, Rosenthal DM, Sormani MP, Miles L, Herbert J, Grossman RI, et al. Gray Matter Correlates of Cognitive Performance Differ between Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0129380.
30. Moccia M, Lanzillo R, Palladino R, Chang KC, Costabile T, Russo C, et al. Cognitive impairment at diagnosis predicts 10-year multiple sclerosis progression. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(5):659-67.
31. Benedict RH, Duquin JA, Jurgensen S, Rudick RA, Feitcher J, Munschauer FE, et al. Repeated assessment of neuropsychological deficits in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test and the MS Neuropsychological Screening

- Questionnaire. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2008;14(7):940-6.
32. Dujardin K, Sockeel P, Cabaret M, De Seze J, Vermersch P. [BCcogSEP: a French test battery evaluating cognitive functions in multiple sclerosis]. *Revue neurologique*. 2004;160(1):51-62.
  33. Krupp LB, Elkins LE. Fatigue and declines in cognitive functioning in multiple sclerosis. *Neurology*. 2000;55(7):934-9.
  34. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM, et al. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning. *Neuropsychology*. 1999;13(3):434-46.
  35. Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, McDermott MP, Giang DW, Goodman AD. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. *Archives of neurology*. 1999;56(3):319-24.
  36. Klapper JA. Interferon beta treatment of multiple sclerosis. *Neurology*. 1994;44(1):188; author reply -90.
  37. Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, Pai LY, Muenz LR, et al. Multicenter randomized clinical trial of donepezil for memory impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76(17):1500-7.
  38. He D, Zhou H, Guo D, Hao Z, Wu B. Pharmacologic treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(10):Cd008876.
  39. Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Frontiers in neurology*. 2015;6:67.
  40. Sastre-Garriga J, Alonso J, Renom M, Arevalo MJ, Gonzalez I, Galan I, et al. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(4):457-67.
  41. Tedeschi G, Dinacci D, Comerci M, Lavorgna L, Savettieri G, Quattrone A, et al. Brain atrophy evolution and lesion load accrual in multiple sclerosis: a 2-year follow-up study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2009;15(2):204-11.
  42. Sacco R, Bisecco A, Corbo D, Della Corte M, d'Ambrosio A, Docimo R, et al. Cognitive impairment and memory disorders in relapsing-remitting multiple sclerosis: the role of white matter, gray matter and hippocampus. *Journal of neurology*. 2015;262(7):1691-7.
  43. Piras MR, Magnano I, Canu ED, Paulus KS, Satta WM, Soddu A, et al. Longitudinal study of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: neuropsychological, neuroradiological, and neurophysiological findings. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2003;74(7):878-85.
  44. Calabrese M, Rinaldi F, Seppi D, Favaretto A, Squarcina L, Mattisi I, et al. Cortical diffusion-tensor imaging abnormalities in multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Radiology*. 2011;261(3):891-8.
  45. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2006;63(9):1301-6.
  46. Bodini B, Battaglini M, De Stefano N, Khaleeli Z, Barkhof F, Chard D, et al. T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(1):72-7.

47. Fahrbach K, Huelin R, Martin AL, Kim E, Dastani HB, Rao S, et al. Relating relapse and T2 lesion changes to disability progression in multiple sclerosis: a systematic literature review and regression analysis. *BMC neurology*. 2013;13:180.
48. Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, Ravnborg M, Kyllingsbaek S, Holm S, et al. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology*. 2000;54(3):558-64.
49. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998;50(6):1601-8.
50. Sperling RA, Guttman CR, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Archives of neurology*. 2001;58(1):115-21.
51. Ranjeva JP, Audoin B, Au Duong MV, Confort-Gouny S, Malikova I, Viout P, et al. Structural and functional surrogates of cognitive impairment at the very early stage of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):161-7.
52. Ruggieri S, Petracca M, Miller A, Krieger S, Ghassemi R, Bencosme Y, et al. Association of Deep Gray Matter Damage With Cortical and Spinal Cord Degeneration in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1466-74.
53. Bodini B, Chard D, Altmann DR, Tozer D, Miller DH, Thompson AJ, et al. White and gray matter damage in primary progressive MS: The chicken or the egg? *Neurology*. 2016;86(2):170-6.
54. Galego O, Gouveia A, Batista S, Moura C, Machado E. Brain atrophy and physical disability in primary progressive multiple sclerosis: A volumetric study. *The neuroradiology journal*. 2015;28(3):354-8.
55. Mesaros S, Rocca MA, Kacar K, Kostic J, Copetti M, Stosic-Opincal T, et al. Diffusion tensor MRI tractography and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;78(13):969-75.
56. Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(5):685-92.
57. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 1):239-49.
58. Vrenken H, Pouwels PJ, Geurts JJ, Knol DL, Polman CH, Barkhof F, et al. Altered diffusion tensor in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: cortical diffusion changes seem related to clinical deterioration. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(5):628-36.
59. Bodini B, Cercignani M, Khaleeli Z, Miller DH, Ron M, Penny S, et al. Corpus callosum damage predicts disability progression and cognitive dysfunction in primary-progressive MS after five years. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(5):1163-72.
60. Kern KC, Gold SM, Lee B, Montag M, Horsfall J, O'Connor MF, et al. Thalamic-hippocampal-prefrontal disruption in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage Clinical*. 2015;8:440-7.
61. Koenig KA, Sakaie KE, Lowe MJ, Lin J, Stone L, Bermel RA, et al. The relationship between cognitive function and high-resolution diffusion tensor MRI of the cingulum bundle in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(14):1794-801.

62. Sahin N, Selouan R, Markowitz CE, Melhem ER, Bilello M. Limbic pathway lesions in patients with multiple sclerosis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2016;57(3):341-7.
63. Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, Stromillo ML, Enzinger C, Gallo A, et al. Structural MRI correlates of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis: A Multicenter Study. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(4):1627-44.
64. Fleischer V, Groger A, Koirala N, Droby A, Muthuraman M, Kolber P, et al. Increased structural white and grey matter network connectivity compensates for functional decline in early multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016.
65. Bergendal G, Martola J, Stawiarz L, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, Almkvist O. Callosal atrophy in multiple sclerosis is related to cognitive speed. *Acta neurologica Scandinavica*. 2013;127(4):281-9.
66. Yaldizli O, Pardini M, Sethi V, Muhlert N, Liu Z, Tozer DJ, et al. Characteristics of lesional and extra-lesional cortical grey matter in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: A magnetisation transfer and diffusion tensor imaging study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(2):150-9.
67. Steenwijk MD, Daams M, Pouwels PJ, Balk LJ, Tewarie PK, Killestein J, et al. What explains gray matter atrophy in long-standing multiple sclerosis? *Radiology*. 2014;272(3):832-42.
68. Meijer KA, Muhlert N, Cercignani M, Sethi V, Ron MA, Thompson AJ, et al. White matter tract abnormalities are associated with cognitive dysfunction in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016.
69. Hannoun S, Bagory M, Durand-Dubief F, Ibarrola D, Comte JC, Confavreux C, et al. Correlation of diffusion and metabolic alterations in different clinical forms of multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(3):e32525.
70. Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Stosic-Opincal T, Kacar K, et al. Intrinsic damage to the major white matter tracts in patients with different clinical phenotypes of multiple sclerosis: a voxelwise diffusion-tensor MR study. *Radiology*. 2011;260(2):541-50.
71. Savio S, Hakulinen U, Ryymin P, Hagman S, Dastidar P, Soimakallio S, et al. Hemispheric asymmetry measured by texture analysis and diffusion tensor imaging in two multiple sclerosis subtypes. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2015;56(7):844-51.
72. Tian W, Zhu T, Zhong J, Liu X, Rao P, Segal BM, et al. Progressive decline in fractional anisotropy on serial DTI examinations of the corpus callosum: a putative marker of disease activity and progression in SPMS. *Neuroradiology*. 2012;54(4):287-97.
73. Braun U, Plichta MM, Esslinger C, Sauer C, Haddad L, Grimm O, et al. Test-retest reliability of resting-state connectivity network characteristics using fMRI and graph theoretical measures. *Neuroimage*. 2012;59(2):1404-12.
74. Sweet LH, Rao SM, Primeau M, Mayer AR, Cohen RA. Functional magnetic resonance imaging of working memory among multiple sclerosis patients. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2004;14(2):150-7.

75. Roosendaal SD, Hulst HE, Vrenken H, Feenstra HE, Castelijns JA, Pouwels PJ, et al. Structural and functional hippocampal changes in multiple sclerosis patients with intact memory function. *Radiology*. 2010;255(2):595-604.
76. Hulst HE, Schoonheim MM, Van Geest Q, Uitdehaag BM, Barkhof F, Geurts JJ. Memory impairment in multiple sclerosis: Relevance of hippocampal activation and hippocampal connectivity. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(13):1705-12.
77. Hulst HE, Schoonheim MM, Roosendaal SD, Popescu V, Schweren LJ, van der Werf YD, et al. Functional adaptive changes within the hippocampal memory system of patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2012;33(10):2268-80.
78. Audoin B, Reuter F, Duong MV, Malikova I, Confort-Gouny S, Cherif AA, et al. Efficiency of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2008;14(6):786-92.
79. Loitfelder M, Fazekas F, Koschutnig K, Fuchs S, Petrovic K, Ropele S, et al. Brain activity changes in cognitive networks in relapsing-remitting multiple sclerosis - insights from a longitudinal FMRI study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93715.
80. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Upadhyay N, Piattella MC, Filippini N, et al. Functional connectivity changes and their relationship with clinical disability and white matter integrity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(13):1681-92.
81. Roosendaal SD, Schoonheim MM, Hulst HE, Sanz-Arigita EJ, Smith SM, Geurts JJ, et al. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 6):1612-21.
82. Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, Lorenzo A, Jones K, Carney MJ, et al. The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *The Yale journal of biology and medicine*. 2016;89(1):49-57.
83. Hawellek DJ, Hipp JF, Lewis CM, Corbetta M, Engel AK. Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(47):19066-71.
84. Bonavita S, Gallo A, Sacco R, Corte MD, Bisecco A, Docimo R, et al. Distributed changes in default-mode resting-state connectivity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(4):411-22.
85. Faivre A, Robinet E, Guye M, Rousseau C, Maarouf A, Le Troter A, et al. Depletion of brain functional connectivity enhancement leads to disability progression in multiple sclerosis: A longitudinal resting-state fMRI study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016.
86. Esen E, Sizmaz S, Demir T, Demirkiran M, Unal I, Demircan N. Evaluation of Choroidal Vascular Changes in Patients with Multiple Sclerosis Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Ophthalmologica Journal international d'ophtalmologie International journal of ophthalmology Zeitschrift fur Augenheilkunde*. 2016;235(2):65-71.
87. Huang M, Allen DR, Keller DM, Fadel PJ, Frohman EM, Davis SL. Impaired carotid baroreflex control of arterial blood pressure in multiple sclerosis. *Journal of neurophysiology*. 2016;116(1):81-7.
88. De Keyser J, Steen C, Mostert JP, Koch MW. Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanisms and pathophysiological significance. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(10):1645-51.

89. Durfinova M, Bartova R, Prochazkova L, Balco M, Liska B, Gavurnikova G. Role of astrocytes in pathogenesis of multiple sclerosis and their participation in regulation of cerebral circulation. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(8):666-72.
90. Ortiz GG, Pacheco-Moises FP, Macias-Islas MA, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramirez MA, Gonzalez-Renovato ED, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Archives of medical research.* 2014;45(8):687-97.
91. Jankowska-Lech I, Terelak-Borys B, Grabska-Liberek I, Palasik W, Bik W, Wolinska-Witort E. Decreased endothelin-1 plasma levels in multiple sclerosis patients: a possible factor of vascular dysregulation? *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research.* 2015;21:1066-71.
92. Peruzzo D, Castellaro M, Calabrese M, Veronese E, Rinaldi F, Bernardi V, et al. Heterogeneity of cortical lesions in multiple sclerosis: an MRI perfusion study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(3):457-63.
93. Bester M, Forkert ND, Stellmann JP, Sturmer K, Aly L, Drabik A, et al. Increased perfusion in normal appearing white matter in high inflammatory multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119356.
94. Sowa P, Bjornerud A, Nygaard GO, Damangir S, Spulber G, Celius EG, et al. Reduced perfusion in white matter lesions in multiple sclerosis. *European journal of radiology.* 2015;84(12):2605-12.
95. Chen ZY, Ma L. Hyperperfusion of multiple sclerosis plaques characterized by 3D FSE arterial spin labelling. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences.* 2014;29(3):194-6.
96. Papadaki EZ, Mastorodemos VC, Amanakis EZ, Tsekouras KC, Papadakis AE, Tsavalas ND, et al. White matter and deep gray matter hemodynamic changes in multiple sclerosis patients with clinically isolated syndrome. *Magn Reson Med.* 2012;68(6):1932-42.
97. Francis PL, Jakubovic R, O'Connor P, Zhang L, Eilaghi A, Lee L, et al. Robust perfusion deficits in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2013;34(1):62-7.
98. Aviv RI, Francis PL, Tenenbein R, O'Connor P, Zhang L, Eilaghi A, et al. Decreased frontal lobe gray matter perfusion in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis detected by the bookend technique. *AJNR American journal of neuroradiology.* 2012;33(9):1779-85.
99. Marshall O, Lu H, Brisset JC, Xu F, Liu P, Herbert J, et al. Impaired cerebrovascular reactivity in multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1275-81.
100. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology.* 2012;11(11):1006-12.
101. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol.* 1989;25(4):317-24.
102. Sumowski JF, Chiaravalloti N, DeLuca J. Cognitive reserve protects against cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology.* 2009;31(8):913-26.
103. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015-28.
104. Valenzuela MJ, Sachdev P Fau - Wen W, Wen W Fau - Chen X, Chen X Fau - Brodaty H, Brodaty H. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. (1932-6203 (Electronic)).

105. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Dackovic J, Mesaros S, Drulovic J, et al. Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*. 2014;82(20):1776-83.
106. Roe CM, Xiong C Fau - Miller JP, Miller Jp Fau - Morris JC, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. (1526-632X (Electronic)).
107. Luck T, Riedel-Heller SG, Lupp M, Wiese B, Kohler M, Jessen F, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 genotype and a physically active lifestyle in late life: analysis of gene-environment interaction for the risk of dementia and Alzheimer's disease dementia. (1469-8978 (Electronic)).
108. Kishimoto H, Ohara T, Hata J, Ninomiya T, Yoshida D, Mukai N, et al. The long-term association between physical activity and risk of dementia in the community: the Hisayama Study. (1573-7284 (Electronic)).
109. Beckett MW, Ardern CI, Rotondi MA. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. (1471-2318 (Electronic)).
110. Brown BM, Peiffer Jj Fau - Taddei K, Taddei K Fau - Lui JK, Lui Jk Fau - Laws SM, Laws Sm Fau - Gupta VB, Gupta Vb Fau - Taddei T, et al. Physical activity and amyloid-beta plasma and brain levels: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. (1476-5578 (Electronic)).
111. Hall CB, Lipton Rb Fau - Sliwinski M, Sliwinski M Fau - Katz MJ, Katz Mj Fau - Derby CA, Derby Ca Fau - Verghese J, Verghese J. Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. (1526-632X (Electronic)).
112. Helzner EP, Scarmeas N Fau - Cosentino S, Cosentino S Fau - Portet F, Portet F Fau - Stern Y, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. (0003-9942 (Print)).
113. Wilson RS, Boyle Pa Fau - Yu L, Yu L Fau - Barnes LL, Barnes Ll Fau - Schneider JA, Schneider Ja Fau - Bennett DA, Bennett DA. Life-span cognitive activity, neuropathologic burden, and cognitive aging. (1526-632X (Electronic)).
114. Cheng ST, Chow PK, Song YQ, Yu EC, Lam JH. Can leisure activities slow dementia progression in nursing home residents? A cluster-randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr*. 2014;26(4):637-43.
115. Cheng ST, Chow Pk Fau - Song Y-Q, Song Yq Fau - Yu ECS, Yu Ec Fau - Chan ACM, Chan Ac Fau - Lee TMC, Lee Tm Fau - Lam JHM, et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22 (1):1545-7214 (Electronic).
116. Gold BT. Lifelong bilingualism and neural reserve against Alzheimer's disease: a review of findings and potential mechanisms. *Behav Brain Res*. 2015;17:9-15.
117. Boots EA, Schultz SA, Almeida RP, Oh JM, Kosciak RL, Dowling MN, et al. Occupational Complexity and Cognitive Reserve in a Middle-Aged Cohort at Risk for Alzheimer's Disease. *Arch Clin Neuropsychol*. 2015;17(7):634-42.
118. Reuter-Lorenz PA, Park DC. Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc*. 2010;65(4):405-15.
119. Raichle ME. The brain's default mode network. *Annual review of neuroscience*. 2015;38:433-47.
120. Vinetti G, Mozzini C, Desenzani P, Boni E, Bulla L, Lorenzetti I, et al. Supervised exercise training reduces oxidative stress and cardiometabolic risk in adults with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Scientific reports*. 2015;5:9238.

121. Nishida Y, Tanaka K, Hara M, Hirao N, Tanaka H, Tobina T, et al. Effects of home-based bench step exercise on inflammatory cytokines and lipid profiles in elderly Japanese females: A randomized controlled trial. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(3):443-51.
122. Gong J, Chen X, Li S. Efficacy of a Community-Based Physical Activity Program KM2H2 for Stroke and Heart Attack Prevention among Senior Hypertensive Patients: A Cluster Randomized Controlled Phase-II Trial. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139442.
123. Erickson KI, Leckie RL, Weinstein AM. Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2:S20-8.
124. Sexton CE, Betts JF, Demnitz N, Dawes H, Ebmeier KP, Johansen-Berg H. A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *Neuroimage*. 2016;131:81-90.
125. Boyle CP, Raji CA, Erickson KI, Lopez OL, Becker JT, Gach HM, et al. Physical activity, body mass index, and brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2015;36 Suppl 1:S194-202.
126. ten Brinke LF, Bolandzadeh N, Nagamatsu LS, Hsu CL, Davis JC, Miran-Khan K, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *British journal of sports medicine*. 2015;49(4):248-54.
127. Colcombe SJ, Erickson KI, Scaif PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, et al. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006;61(11):1166-70.
128. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4398-403.
129. Sundgren M, Wahlin A, Maurex L, Brismar T. Event related potential and response time give evidence for a physiological reserve in cognitive functioning in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015;356(1-2):107-12.
130. Modica CM, Bergsland N, Dwyer MG, Ramasamy DP, Carl E, Zivadinov R, et al. Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016;22(1):36-42.
131. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Meani A, Comi G, et al. Reading, writing, and reserve: Literacy activities are linked to hippocampal volume and memory in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016.
132. Sumowski JF, Wylie GR, Gonnella A, Chiaravalloti N, DeLuca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;75(16):1428-31.
133. Sumowski JF, Chiaravalloti N, Leavitt VM, DeLuca J. Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(10):1454-8.
134. Sumowski JF, Wylie GR, Chiaravalloti N, DeLuca J. Intellectual enrichment lessens the effect of brain atrophy on learning and memory in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):1942-5.

135. Martins Da Silva A, Cavaco S, Moreira I, Bettencourt A, Santos E, Pinto C, et al. Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(10):1312-21.
136. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Comi G, DeLuca J, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*. 2013;80(24):2186-93.
137. Sandry J, Paxton J, Sumowski JF. General Mathematical Ability Predicts PASAT Performance in MS Patients: Implications for Clinical Interpretation and Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2016;22(3):375-8.
138. Booth AJ, Rodgers JD, Schwartz CE, Quaranto BR, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R, et al. Active cognitive reserve influences the regional atrophy to cognition link in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2013;19(10):1128-33.
139. Schwartz CE, Ayandeh A, Ramanathan M, Benedict R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, et al. Reserve-building activities in multiple sclerosis patients and healthy controls: a descriptive study. *BMC neurology*. 2015;15:135.
140. Luerding R, Gebel S, Gebel EM, Schwab-Malek S, Weissert R. Influence of Formal Education on Cognitive Reserve in Patients with Multiple Sclerosis. (1664-2295 (Electronic)).
141. Ghaffar O, Fiati M, Feinstein A. Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47206.
142. Sandry J, Sumowski JF. Working memory mediates the relationship between intellectual enrichment and long-term memory in multiple sclerosis: an exploratory analysis of cognitive reserve. (1469-7661 (Electronic)).
143. Sumowski JF, Rocca MA, Leavitt VM, Riccitelli G, Sandry J, DeLuca J, et al. Searching for the neural basis of reserve against memory decline: intellectual enrichment linked to larger hippocampal volume in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2016;23(1):39-44.
144. Pinter D, Sumowski J, DeLuca J, Fazekas F, Pichler A, Khalil M, et al. Higher education moderates the effect of T2 lesion load and third ventricle width on cognition in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87567.
145. Sumowski JF, Wylie GR, DeLuca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(Pt 2):362-74.
146. Leavitt VM, Cirnigliaro C, Cohen A, Farag A, Brooks M, Wecht JM, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume and improves memory in multiple sclerosis: preliminary findings. *Neurocase*. 2014;20(6):695-7.
147. Gunther M, Oshio K, Feinberg DA. Single-shot 3D imaging techniques improve arterial spin labeling perfusion measurements. *Magn Reson Med*. 2005;54(2):491-8.
148. Debernard L, Melzer TR, Alla S, Eagle J, Van Stockum S, Graham C, et al. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Psychiatry research*. 2015;234(3):352-61.
149. Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, et al. Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn Reson Imaging*. 2013;31(6):990-5.

150. Rashid W, Parkes LM, Ingle GT, Chard DT, Toosy AT, Altmann DR, et al. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(9):1288-93.
151. Debernard L, Melzer TR, Van Stockum S, Graham C, Wheeler-Kingshott CA, Dalrymple-Alford JC, et al. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014;85(5):544-51.
152. Amann M, Achtnichts L, Hirsch JG, Naegelin Y, Gregori J, Weier K, et al. 3D GRASE arterial spin labelling reveals an inverse correlation of cortical perfusion with the white matter lesion volume in MS. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2012;18(11):1570-6.
153. Taghizadeh Asl M, Nemati R, Chabi N, Salimipour H, Nabipour I, Assadi M. Brain perfusion imaging with voxel-based analysis in secondary progressive multiple sclerosis patients with a moderate to severe stage of disease: a boon for the workforce. *BMC neurology*. 2016;16(1):79.
154. Adhya S, Johnson G, Herbert J, Jaggi H, Babb JS, Grossman RI, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage*. 2006;33(4):1029-35.
155. Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage*. 2009;46(3):786-802.
156. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Forschler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage*. 2012;59(4):3774-83.
157. Schmitter D, Roche A, Marechal B, Ribes D, Abdulkadir A, Bach-Cuadra M, et al. An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *NeuroImage Clinical*. 2015;7:7-17.
158. Asllani I, Borogovac A, Brown TR. Regression algorithm correcting for partial volume effects in arterial spin labeling MRI. *Magn Reson Med*. 2008;60(6):1362-71.
159. Wang J, Alsop DC, Song HK, Maldjian JA, Tang K, Salvucci AE, et al. Arterial transit time imaging with flow encoding arterial spin tagging (FEAST). *Magn Reson Med*. 2003;50(3):599-607.
160. Cavusoglu M, Pfeuffer J, Ugurbil K, Uludag K. Comparison of pulsed arterial spin labeling encoding schemes and absolute perfusion quantification. *Magn Reson Imaging*. 2009;27(8):1039-45.
161. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273-89.
162. Likitjaroen Y, Suwanwela NC, Phanthumchinda K. Vasoreactivity induced by acetazolamide in patients with vascular dementia versus Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2009;283(1-2):32-5.
163. Kastrup A, Krüger G, Glover G, Neumann-Haefelin T, Moseley M. <vasokastrup1999.pdf>. *Neuroimage*. 1999;10(6):675-81.
164. Dahl A, Russell D Fau - Nyberg-Hansen R, Nyberg-Hansen R Fau - Rootwelt K, Rootwelt K Fau - Bakke SJ, Bakke SJ. Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid artery disease. A comparison of blood flow velocity and regional cerebral blood flow measurements. *stroke*. 1994;25(3):621-6.

165. De Reuck J, Decoo D Fau - Hasenbroekx MC, Hasenbroekx Mc Fau - Lamont B, Lamont B Fau - Santens P, Santens P Fau - Goethals P, Goethals P Fau - Strijckmans K, et al. Acetazolamide vasoreactivity in vascular dementia: a positron emission tomographic study. *Eur Neurol*. 1999;41(1):31-6.
166. Cantin S, Villien M, Moreaud O, Tropres I, Keignart S, Chipon E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity to CO<sub>2</sub> in Alzheimer's disease using BOLD fMRI. *Neuroimage*. 2011;58(2):579-87.
167. Oishi M, Mochizuki Y, Takasu T. Regional differences in cerebrovascular reactivity to acetazolamide in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 1999;6(5):380-1.
168. Gurevich T, Gur AY, Bornstein NM, Giladi N, Korczyn AD. Cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Sci*. 2006;243(1-2):57-60.
169. Krainik A, Maillet A, Fleury V, Sahin M, Tropres I, Lamalle L, et al. Levodopa does not change cerebral vasoreactivity in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(4):469-75.
170. Marshall O, Chawla S, Lu H, Pape L, Ge Y. Cerebral blood flow modulation insufficiency in brain networks in multiple sclerosis: A hypercapnia MRI study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016.
171. Rocca MA, Preziosa P, Mesaros S, Pagani E, Dackovic J, Stosic-Opincal T, et al. Clinically Isolated Syndrome Suggestive of Multiple Sclerosis: Dynamic Patterns of Gray and White Matter Changes-A 2-year MR Imaging Study. *Radiology*. 2016;278(3):841-53.
172. Hojjat SP, Cantrell CG, Carroll TJ, Vitorino R, Feinstein A, Zhang L, et al. Perfusion reduction in the absence of structural differences in cognitively impaired versus unimpaired RRMS patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2016.
173. Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Panagiotakis G, Gourzis P, Georgiou V, et al. Thalamic atrophy predicts cognitive impairment in relapsing remitting multiple sclerosis. Effect on instrumental activities of daily living and employment status. *J Neurol Sci*. 2015;358(1-2):236-42.
174. Bisecco A, Rocca MA, Pagani E, Mancini L, Enzinger C, Gallo A, et al. Connectivity-based parcellation of the thalamus in multiple sclerosis and its implications for cognitive impairment: A multicenter study. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(7):2809-25.
175. Bakshi R, Benedict RH, Bermel RA, Caruthers SD, Puli SR, Tjoa CW, et al. T2 hypointensity in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Archives of neurology*. 2002;59(1):62-8.
176. Bergsland N, Tavazzi E, Lagana MM, Baglio F, Cecconi P, Viotti S, et al. White Matter Tract Injury is Associated with Deep Gray Matter Iron Deposition in Multiple Sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2016.
177. Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson GA. MRI of brain iron. *AJR American journal of roentgenology*. 1986;147(1):103-10.
178. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, Deistung A, Goessler W, Scheurer E, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage*. 2012;62(3):1593-9.
179. Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Bergsland N, Heininen-Brown M, Carl E, Kennedy C, et al. Iron deposition on SWI-filtered phase in the subcortical deep gray

matter of patients with clinically isolated syndrome may precede structure-specific atrophy. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2012;33(8):1596-601.

180. Cambron M, D'Haeseleer M, Laureys G, Clinckers R, Debruyne J, De Keyser J. White-matter astrocytes, axonal energy metabolism, and axonal degeneration in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(3):413-24.

181. Tancredi FB, Gauthier CJ, Madjar C, Bolar DS, Fisher JA, Wang DJ, et al. Comparison of pulsed and pseudocontinuous arterial spin-labeling for measuring CO<sub>2</sub>-induced cerebrovascular reactivity. *J Magn Reson Imaging*. 2012;36(2):312-21.

182. Mandell DM, Han JS, Poublanc J, Crawley AP, Stainsby JA, Fisher JA, et al. Mapping cerebrovascular reactivity using blood oxygen level-dependent MRI in Patients with arterial steno-occlusive disease: comparison with arterial spin labeling MRI. *Stroke*. 2008;39(7):2021-8.

183. Zhuang L, Shenxun S, Xingdang L, Menglong Z, Congjin L, Yuankai W, et al. [Evaluation of 99mTc-ECD SPECT/CT brain imaging with scenium analysis in patients with generalized anxiety disorder]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2015;95(13):1017-20.

184. Alosco ML, Gunstad J, Beard C, Xu X, Clark US, Labbe DR, et al. The synergistic effects of anxiety and cerebral hypoperfusion on cognitive dysfunction in older adults with cardiovascular disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2015;28(1):57-66.

185. Kent JM, Coplan JD, Mawlawi O, Martinez JM, Browne ST, Slifstein M, et al. Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(7):1379-81.

186. Tankard CF, Waldstein SR, Siegel EL, Holder LE, Lefkowitz D, Anstett F, et al. Cerebral blood flow and anxiety in older men: an analysis of resting anterior asymmetry and prefrontal regions. *Brain and cognition*. 2003;52(1):70-8.

187. Rocca MA, Valsasina P, Hulst HE, Abdel-Aziz K, Enzinger C, Gallo A, et al. Functional correlates of cognitive dysfunction in multiple sclerosis: A multicenter fMRI Study. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(12):5799-814.

188. Klawiter EC, Ceccarelli A, Arora A, Jackson J, Bakshi S, Kim G, et al. Corpus callosum atrophy correlates with gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2015;25(1):62-7.

189. Bodini B, Cercignani M, Toosy A, De Stefano N, Miller DH, Thompson AJ, et al. A novel approach with "skeletonised MTR" measures tract-specific microstructural changes in early primary-progressive MS. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(2):723-33.

190. Welton T, Kent D, Constantinescu CS, Auer DP, Dineen RA. Functionally relevant white matter degradation in multiple sclerosis: a tract-based spatial meta-analysis. *Radiology*. 2015;275(1):89-96.

191. Douet V, Chang L. Fornix as an imaging marker for episodic memory deficits in healthy aging and in various neurological disorders. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:343.

192. Syc SB, Harrison DM, Saidha S, Seigo M, Calabresi PA, Reich DS. Quantitative MRI demonstrates abnormality of the fornix and cingulum in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international*. 2013;2013:838719.

193. Steckova T, Hlustik P, Sladkova V, Odstrcil F, Mares J, Kanovsky P. Thalamic atrophy and cognitive impairment in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;342(1-2):62-8.

194. Tortorella P, Lagana MM, Saresella M, Tavazzi E, Preti MG, Ricci C, et al. Determinants of disability in multiple sclerosis: an immunological and MRI study. *BioMed research international*. 2014;2014:875768.
195. Cappellani R, Bergsland N, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Carl E, Ramasamy DP, et al. Subcortical deep gray matter pathology in patients with multiple sclerosis is associated with white matter lesion burden and atrophy but not with cortical atrophy: a diffusion tensor MRI study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2014;35(5):912-9.
196. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(12):1213-23.
197. Cifelli A, Arridge M, Jezard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2002;52(5):650-3.
198. Pirko I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(9):634-42.
199. Caligiuri ME, Barone S, Cherubini A, Augimeri A, Chiriaco C, Trotta M, et al. The relationship between regional microstructural abnormalities of the corpus callosum and physical and cognitive disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *NeuroImage Clinical*. 2015;7:28-33.
200. Granberg T, Martola J, Bergendal G, Shams S, Damangir S, Aspelin P, et al. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in multiple sclerosis: Results of a 17-year longitudinal study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2015;21(9):1151-8.
201. Sumowski JF. Cognitive Reserve as a Useful Concept for Early Intervention Research in Multiple Sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2015;6:176.
202. Muhlert N, Penner IK. Understanding intellectual enrichment: how cognitive reserve impacts on hippocampal volume in multiple sclerosis. *European journal of neurology*. 2016;23(1):9-10.
203. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology*. 2003;60(11):1793-8.
204. Rovaris M, Rocca MA, Barkhof F, Calabrese M, De Stefano N, Khalil M, et al. Relationship between brain MRI lesion load and short-term disease evolution in non-disabling MS: a large-scale, multicentre study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2011;17(3):319-26.
205. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkief KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 3):808-17.
206. Berneiser J, Wendt J, Grothe M, Kessler C, Hamm AO, Dressel A. Impaired recognition of emotional facial expressions in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders*. 2014;3(4):482-8.
207. Tona F, Petsas N, Sbardella E, Prosperini L, Carmellini M, Pozzilli C, et al. Multiple sclerosis: altered thalamic resting-state functional connectivity and its effect on cognitive function. *Radiology*. 2014;271(3):814-21.
208. Tovar-Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, Richert ND, Ostuni JL, Ohayon JM, et al. Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(7):1380-6.

## 8 Annexes

### 8.1 Annexe I : critères d'inclusion et de non inclusion des patients et témoins

#### CRITERES D'INCLUSION PATIENTS:

1 - Sujet âgé de 30 ans à 50 ans inclus	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2 - Affiliation ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3 - Sujet capable de comprendre la nature, le but et la méthodologie de l'étude	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4 - Ayant signé un consentement éclairé écrit avant l'inclusion dans l'étude	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
5 - Atteint d'une forme progressive de sclérose en plaques (formes primaire progressive ou secondairement progressive) <u>OU</u> Atteint d'une forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

#### CRITERES DE NON INCLUSION PATIENTS :

1 - Pathologie systémique à manifestation neurologique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2 - Troubles psychiatriques à type de psychose, hors épisode anxio-depressif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3 - Contre-indication à la réalisation d'une IRM (corps étranger métallique, pace-maker)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4 - Claustrophobie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
5 - Femme enceinte ou allaitant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
6 - Majeur protégé par la loi (tutelle, curatelle ou sous sauvegarde de justice)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
7 - Incapacité de comprendre la nature et les buts de l'étude et/ou difficultés de communication avec l'investigateur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
8 - Antécédent de traumatisme crânien grave (suivant la classification), pathologie neurologique antérieure ou évolutive autre que la sclérose en plaques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

9 - Poussée récente (< 3 mois) ou prise de corticoïdes récente (< 1mois)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
--	---

**CRITERES D'INCLUSION TEMOINS :**

1 - Sujet âgé de 30 ans à 50 ans inclus	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2 - Affiliation ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3 - Sujet capable de comprendre la nature, le but et la méthodologie de l'étude	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4 - Ayant signé un consentement éclairé écrit avant l'inclusion dans l'étude	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

***Toutes les cases « OUI » doivent être cochées pour que le sujet soit inclus dans l'étude***

**CRITERES DE NON INCLUSION TEMOINS:**

1 - Pathologie systémique à manifestation neurologique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
2 - Troubles psychiatriques à type de psychose, hors épisode anxio-dépressif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
3 - Contre-indication à la réalisation d'une IRM (corps étranger métallique, pace-maker)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
4 - Claustrophobie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
5 - Femme enceinte ou allaitant	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
6 - Majeur protégé par la loi (tutelle, curatelle ou sous sauvegarde de justice)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
7 - Incapacité de comprendre la nature et les buts de l'étude et/ou difficultés de communication avec l'investigateur	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
8 - Antécédent de traumatisme crânien grave (suivant la classification), pathologie neurologique antérieure ou évolutive	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 - Antécédent de maladie neurologique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
10 - En période d'exclusion relative à un autre protocole ou pour lequel le montant annuel des indemnités maximum de 4500 € a été atteint	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

***Toutes les cases « NON » doivent être cochées pour que le sujet soit inclus dans l'étude***

## 8.2 Annexe n°2 : Récapitulatif des population d'étude pour chaque modalité d'imagerie

	patients	témoins	nb de patients	nb de témoins	population finale	
	inclus	inclus	exclus de l'analyse	exclus de l'analyse	patients	témoins
ASL	N=30 22 SEP RR 8 SEP progressives 2 SEP PP 6 SEP SP  Troubles cognitifs N=9	N=17	N=7 4 SEP RR 3 SEP progressives 1 SEP PP 2 SEP SP  Troubles cognitifs N=3	N=2	N=23 18 SEP RR 5 SEP progressives 1 SEP PP 4 SRP SP  Troubles cognitifs N=6	N=14
vasoréactivité	N=36 24 SEP RR 12 SEP progressives 4 SEP PP 8 SEP SP  Troubles cognitifs N=13	N=22	N=19 9 SEP RR 10 SEP progressives 3 SEP PP 7 SEP SP  Troubles cognitifs N=7	N=13	N=17 15 SEP RR 2 SEP progressives 1 SEP PP 1 SEP SP  Troubles cognitifs N=6	N=9
DTI	N=35 23 SEP RR 12 SEP progressives 4 SEP PP 8 SEP SP  Troubles cognitifs N=12	N=22	N=0	N=0	N=35 23 SEP RR 12 SEP progressives 4 SEP PP 8 SEP SP  Troubles cognitifs N=12	N=22

*Légende : SEP RR = sclérose en plaques rémittente récurrente, SEP SP= sclérose en plaques secondairement progressives, SEP PP= sclérose en plaques primaire progressive. Les trois modalités d'imagerie sont présentées par ordre chronologique de post traitement informatique dans cette cohorte.*

### 8.3 Annexe n° 3 : Récapitulatif de participation de chacun des sujets aux différentes population d'imagerie

#### 8.3.1 Tableau patients

	forme clinique	troubles cognitifs? O = oui, N=non	modalités imagerie		
			ASL	DTI	vasoréactivité
P01	SP	O		X	
P02	PP	N		X	
P03	RR	N	X	X	X
P04	SP	N	X	X	
P05	SP	O	X	X	
P06	RR	O	X	X	
P07	RR	O	X	X	
P08	RR	N	X	X	X
P09	RR	N	X	X	X
P10	RR	N	X	X	
P11	SP	N	X	X	
P12	RR	O	X	X	X
P13	RR	N	X	X	X
P14	SP	N		X	X
P15	RR	O	X	X	X
P16	RR	N	X	X	X
P17	RR	N	X	X	
P18	RR	N	X	X	X
P19	RR	N	X	X	
P20	RR	N		X	X
P21	RR	N		X	X
P22	PP	N	X	X	
P23	RR	N	X	X	
P24	RR	N	X	X	X
P25	SP	O	X	X	
P26	RR	O		X	
P27	RR	O		X	X
P28	RR	N	X	X	
P29	RR	N	X	X	X
P30	RR	N	X	X	
P31	PP	N		X	
P32	PP	O		X	X
P33	SP	N		X	
P34	SP	O		X	
P35	RR	O		X	X
P36	RR	O			X

### 8.3.2 Tableau témoins

	modalités imagerie		
	ASL	DTI	vasoréactivité
T01	X	X	
T02	X	X	
T03	X	X	
T04	X	X	
T05	X	X	X
T06	X	X	
T07		X	X
T08	X	X	X
T09	X	X	X
T10		X	X
T11	X	X	X
T12	X	X	
T13	X	X	X
T14	X	X	X
T15	X	X	
T16	X	X	
T17		X	
T18		X	
T19		X	
T20			
T21			X
T22			

## 8.4 Annexe n°4 : Echelle Beck Depression inventory (BDI)- version 2

Nom \_\_\_\_\_ Situation de famille \_\_\_\_\_  marié(e)  vivant maritalement  
 divorcé(e)  veuf(ve)  
 séparé(e)  célibataire

Âge \_\_\_\_\_ Sexe \_\_\_\_\_  M  F Profession \_\_\_\_\_ Niveau d'études \_\_\_\_\_

Consigne: Ce questionnaire comporte 21 groupes d'énoncés. Veuillez lire avec soin chacun de ces groupes puis, dans chaque groupe, choisissez l'énoncé qui décrit le mieux comment vous vous êtes senti(e) au cours des deux dernières semaines, sachant au jourd'hui. Encerclez alors le chiffre placé devant l'énoncé que vous avez choisi. Si, dans un groupe d'énoncés, vous en trouvez plusieurs qui semblent décrire également bien ce que vous ressentez, choisissez celui qui a le chiffre le plus élevé et encerclez ce chiffre. Assurez-vous bien de ne choisir qu'un seul énoncé dans chaque groupe, y compris le groupe n° 16 (modifications dans les habitudes de sommeil) et le groupe n° 18 (modifications de l'appétit).

<p><b>1 Tristesse</b></p> <p>0 Je ne me sens pas triste.</p> <p>1 Je me sens très souvent triste.</p> <p>2 Je suis tout le temps triste.</p> <p>3 Je suis si triste ou si malheureux(se), que ce n'est pas supportable.</p> <p><b>2 Pessimisme</b></p> <p>0 Je ne suis pas découragé(e) face à mon avenir.</p> <p>1 Je me sens plus découragé(e) qu'avant face à mon avenir.</p> <p>2 Je ne m'attends pas à ce que les choses s'arrangent pour moi.</p> <p>3 J'ai le sentiment que mon avenir est sans espoir et qu'il ne peut qu'empirer.</p> <p><b>3 Échecs dans le passé</b></p> <p>0 Je n'ai pas le sentiment d'avoir échoué dans la vie, d'être un(e) raté(e).</p> <p>1 J'ai échoué plus souvent que je n'aurais dû.</p> <p>2 Quand je pense à mon passé, je constate un grand nombre d'échecs.</p> <p>3 J'ai le sentiment d'avoir complètement raté ma vie.</p> <p><b>4 Perte de plaisir</b></p> <p>0 J'éprouve toujours autant de plaisir qu'avant aux choses qui me plaisent.</p> <p>1 Je n'éprouve pas autant de plaisir aux choses qu'avant.</p> <p>2 J'éprouve très peu de plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.</p> <p>3 Je n'éprouve aucun plaisir aux choses qui me plaisaient habituellement.</p>	<p><b>5 Sentiments de culpabilité</b></p> <p>0 Je ne me sens pas particulièrement coupable.</p> <p>1 Je me sens coupable pour bien des choses que j'ai faites ou que j'aurais dû faire.</p> <p>2 Je me sens coupable la plupart du temps.</p> <p>3 Je me sens tout le temps coupable.</p> <p><b>6 Sentiment d'être puni(e)</b></p> <p>0 Je n'ai pas le sentiment d'être puni(e).</p> <p>1 Je sens que je pourrais être puni(e).</p> <p>2 Je m'attends à être puni(e).</p> <p>3 J'ai le sentiment d'être puni(e).</p> <p><b>7 Sentiments négatifs envers soi-même</b></p> <p>0 Mes sentiments envers moi-même n'ont pas changé.</p> <p>1 J'ai perdu confiance en moi.</p> <p>2 Je suis déçu(e) par moi-même.</p> <p>3 Je ne m'aime pas du tout.</p> <p><b>8 Attitude critique envers soi</b></p> <p>0 Je ne me blâme pas ou ne me critique pas plus que d'habitude.</p> <p>1 Je suis plus critique envers moi-même que je ne l'étais.</p> <p>2 Je me reproche tous mes défauts.</p> <p>3 Je me reproche tous les malheurs qui arrivent.</p> <p><b>9 Pensées ou désirs de suicide</b></p> <p>0 Je ne pense pas du tout à me suicider.</p> <p>1 Il m'arrive de penser à me suicider, mais je ne le ferais pas.</p> <p>2 J'aimerais me suicider.</p> <p>3 Je me suiciderais si l'occasion se présentait.</p>
---	--

**10 Pleurs**

- 0 Je ne pleure pas plus qu'avant.
- 1 Je pleure plus qu'avant.
- 2 Je pleure pour la moindre petite chose.
- 3 Je voudrais pleurer mais je n'en suis pas capable.

**11 Agitation**

- 0 Je ne suis pas plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 1 Je me sens plus agité(e) ou plus tendu(e) que d'habitude.
- 2 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que j'ai du mal à rester tranquille.
- 3 Je suis si agité(e) ou tendu(e) que je dois continuellement bouger ou faire quelque chose.

**12 Perte d'intérêt**

- 0 Je n'ai pas perdu d'intérêt pour les gens ou pour les activités.
- 1 Je m'intéresse moins qu'avant aux gens et aux choses.
- 2 Je ne m'intéresse presque plus aux gens et aux choses.
- 3 J'ai du mal à m'intéresser à quoi que ce soit.

**13 Indécision**

- 0 Je prends des décisions toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Il m'est plus difficile que d'habitude de prendre des décisions.
- 2 J'ai beaucoup plus de mal qu'avant à prendre des décisions.
- 3 J'ai du mal à prendre n'importe quelle décision.

**14 Dévalorisation**

- 0 Je pense être quelqu'un de valable.
- 1 Je ne crois pas avoir autant de valeur ni être aussi utile qu'avant.
- 2 Je me sens moins valable que les autres.
- 3 Je sens que je ne vaudrais absolument rien.

**15 Perte d'énergie**

- 0 J'ai toujours autant d'énergie qu'avant.
- 1 J'ai moins d'énergie qu'avant.
- 2 Je n'ai pas assez d'énergie pour pouvoir faire grand-chose.
- 3 J'ai trop peu d'énergie pour faire quoi que ce soit.

**16 Modifications dans les habitudes de sommeil**

0 Mes habitudes de sommeil n'ont pas changé.

- 1a Je dors un peu plus que d'habitude.
- 1b Je dors un peu moins que d'habitude.

- 2a Je dors beaucoup plus que d'habitude.
- 2b Je dors beaucoup moins que d'habitude.

- 3a Je dors presque toute la journée.
- 3b Je me réveille une ou deux heures plus tôt et je suis incapable de me rendormir.

**17 Irritabilité**

- 0 Je ne suis pas plus irritable que d'habitude.
- 1 Je suis plus irritable que d'habitude.
- 2 Je suis beaucoup plus irritable que d'habitude.
- 3 Je suis constamment irritable.

**18 Modifications de l'appétit**

0 Mon appétit n'a pas changé.

- 1a J'ai un peu moins d'appétit que d'habitude.
- 1b J'ai un peu plus d'appétit que d'habitude.

- 2a J'ai beaucoup moins d'appétit que d'habitude.
- 2b J'ai beaucoup plus d'appétit que d'habitude.

- 3a Je n'ai pas d'appétit du tout.
- 3b J'ai constamment envie de manger.

**19 Difficulté à se concentrer**

- 0 Je parviens à me concentrer toujours aussi bien qu'avant.
- 1 Je ne parviens pas à me concentrer aussi bien que d'habitude.
- 2 J'ai du mal à me concentrer longtemps sur quoi que ce soit.
- 3 Je me trouve incapable de me concentrer sur quoi que ce soit.

**20 Fatigue**

- 0 Je ne suis pas plus fatigué(e) que d'habitude.
- 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Je suis trop fatigué(e) pour faire un grand nombre de choses que je faisais avant.
- 3 Je suis trop fatigué(e) pour faire la plupart des choses que je faisais avant.

**21 Perte d'intérêt pour le sexe**

- 0 Je n'ai pas noté de changement récent dans mon intérêt pour le sexe.
- 1 Le sexe m'intéresse moins qu'avant.
- 2 Le sexe m'intéresse beaucoup moins maintenant.
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour le sexe.

Note: Ce formulaire est imprimé en noir et bleu.  
Si ces deux couleurs n'apparaissent pas sur  
le présent exemplaire, c'est qu'il a été photocopié  
en violation des lois ayant trait aux droits d'auteur.

\_\_\_\_\_ Sous-total, page 2

\_\_\_\_\_ Sous-total, page 1

\_\_\_\_\_ Score total

## 8.5 Annexe n°5 : Echelle d'Anxiété STAI (State and Trait Anxiety Inventory)

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous- Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponse. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments **actuels**.

	Non	Plutôt Non	Plutôt Oui	Oui
1. Je me sens calme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Je suis tendu(e), crispé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je me sens surmené(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Je me sens tranquille, bien dans ma peau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. L'idée de malheurs éventuels me tracassent en ce moment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Je me sens content(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Je me sens effrayé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je me sens à mon aise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je sens que j'ai confiance en moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Je me sens nerveux (se), irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je me sens indécis(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je suis décontracté(e), détendu(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Je suis satisfait(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19. Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e)

20. Je me sens de bonne humeur aimable

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les quatre points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez **EN GENERAL**. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments habituels

	<i>Presque jamais</i>	<i>Parfois</i>	<i>Souvent</i>	<i>Presque toujours</i>
21. Je me sens de bonne humeur, aimable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je me sens nerveux(se) et agité(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Je me sens content(e) de moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Je voudrais être aussi heureux(se) que les autres semblent l'être	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. J'ai un sentiment d'échec	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Je me sens reposé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. J'ai tout mon sang froid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. J'ai l'impression que les difficultés s'accroissent à un tel point que je ne peux plus les surmonter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Je m'inquiète à propos de choses sans importance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Je suis heureux(se)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. J'ai des pensées qui me perturbent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32. Je manque de confiance en moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Je prends facilement des décisions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

36. Je suis satisfait(e)
- 
37. Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent
- 
38. Je prends des décisions tellement à cœur que je les oublie difficilement
- 
39. Je suis une personne posé(e), solide, stable
- 
40. Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis
-

## 8.6 Annexe n°6 : Echelle de mesure de la Fatigue Piper

**Recommandations :** Les questions suivantes concernent la fatigue que vous éprouvez **en ce moment**. Répondez à toutes les questions du mieux que vous pouvez et notez le temps que vous avez mis à la fin du questionnaire. Nous vous en remercions.

1. Vous sentez-vous fatigué(e) **en ce moment**? OUI  NON

Si OUI

Depuis combien de temps vous sentez-vous fatigué(e) ?

Chiffrez et cochez **une seule réponse**.

a) .....Jours .....

b) .....Semaines .....

c) .....Mois .....

d) .....Autres (précisez) : .....

Pour les questions qui suivent, entourez, dans la ligne des chiffres, celui qui correspond le mieux à votre état de fatigue en ce moment.

2. A quel point la fatigue que vous ressentez en ce moment est-elle une souffrance ou un souci pour vous ?

Pas du tout

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Énormément

3. La fatigue que vous ressentez en ce moment affecte-t-elle votre capacité à travailler ou à suivre une activité scolaire ?

Pas du tout

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Énormément

4. La fatigue que vous ressentez en ce moment affecte-t-elle vos possibilités de sortir et/ou de passer du temps avec vos amis ?

Pas du tout

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Énormément

5. La fatigue que vous ressentez en ce moment perturbe-t-elle votre capacité à avoir une activité sexuelle ?

Pas du tout

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Énormément

6. Dans l'ensemble votre fatigue actuelle affecte-t-elle votre capacité à profiter des choses auxquelles normalement vous prenez plaisir?

<b>Pas du tout</b>												<b>Énormément</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

7. Quelle est l'intensité ou la sévérité de la fatigue que vous ressentez **en ce moment**?

<b>Légère</b>												<b>Forte</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

8. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

<b>Plaisante</b>												<b>Déplaisante</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

9. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

<b>Agréable</b>												<b>Désagréable</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

10. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

<b>Protectrice</b>												<b>Destructrice</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

11. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

<b>Positive</b>												<b>Négative</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

12. La fatigue que vous éprouvez **en ce moment** est-elle :

<b>Normale</b>												<b>Anormale</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

13. Comment vous sentez vous **en ce moment**

<b>Fort(e)</b>												<b>Faible</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

14. Comment vous sentez vous **en ce moment**?

<b>Bien réveillé(e)</b>												<b>Endormi(e)</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

15. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Dynamique</b>											<b>Vide, sans entrain</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

16. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Reposé(e)</b>											<b>Fatigué(e)</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

17. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Énergique</b>											<b>Sans énergie</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

18. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Patient(e)</b>											<b>Impatient(e)</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

19. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Détendu(e)</b>											<b>Tendu(e)</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

20. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Gai (e)</b>											<b>Déprimé(e)</b>
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

21. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Capable de vous concentrer</b>											<b>Incapable de vous concentrer</b>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

22. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Capable de vous souvenir</b>											<b>Incapable de vous souvenir</b>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

23. Comment vous sentez vous en ce moment ?

<b>Capable de réfléchir</b>											<b>Incapable de réfléchir</b>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

24. Globalement, quelle est selon vous la cause la plus directe de votre fatigue?

.....  
.....  
.....

25. Globalement, ce qui s'est avéré le plus efficace pour soulager votre fatigue est :

.....  
.....  
.....

26. Y a-t-il d'autres termes que vous aimeriez ajouter pour mieux nous décrire **vos**re fatigue?

.....  
.....  
.....

27. Avez vous d'autres symptômes en ce moment?

NON

OUI

Si OUI, lesquels :

.....  
.....  
.....

**Calcul du score :**

**La dimension comportementale = 6 items : #2 – 7**

**La dimension affective = 5 items : #8 – 12**

**La dimension sensorielle = 5 items : #13 – 17**

**La dimension cognitive/humeur = 6 items : #18 – 23**

Pour chaque malade les résultats sont exprimés sous la forme d'un score attribué pour chaque dimension et d'un score total.

Le score de chaque dimension est calculé en faisant la somme des notes données par le patient pour les items correspondants, divisée par le nombre d'items de cette dimension.

Le score total de fatigue est calculé en faisant la somme des scores obtenus pour chaque dimension divisée par le nombre de dimensions explorées. (4)

Le score obtenu pour chaque dimension est comparé au score total de fatigue, et permet ainsi de classer les résultats en plusieurs types de fatigue en fonction de chaque composante. Ce sont les prédominances d'une ou plusieurs caractéristiques qui permettront de déterminer l'intervention appropriée pour le patient pour diminuer son niveau de fatigue.

\*Traduit de PIPER (S.F.), DIBBLE (S.L.), DODD (M.J.), WEBB (M.C.), SLAGHTER (L.E.), & PAUL (S. M.) (1998). The revised Piper Fatigue Scale : Psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*, 25 (6) : 677 – 684.

**8.7 Annexe n° 7 : French New Adult Reading Test (fNART) :  
Evaluation de la réserve cognitive**

<b>isthme</b>	<b>rébus</b>
<b>coccyx</b>	<b>chamsin</b>
<b>lichen</b>	<b>occire</b>
<b>facétie</b>	<b>gnose</b>
<b>asthme</b>	<b>oignon</b>
<b>damner</b>	<b>gars</b>
<b>aulne</b>	<b>Joug</b>
<b>beatnik</b>	<b>aulx</b>
<b>broc</b>	<b>prompt</b>
<b>speaker</b>	<b>zinc</b>
<b>reître</b>	<b>gnome</b>
<b>starter</b>	<b>croc</b>
<b>béotien</b>	<b>varech</b>
<b>stagnant</b>	<b>argutie</b>
<b>pouls</b>	<b>charisme</b>
<b>caecal</b>	<b>charale</b>
<b>scherzo</b>	<b>fasciste</b>
<b>choane</b>	<b>fuel</b>
<b>chorion</b>	<b>seing</b>
<b>agenda</b>	<b>chelem</b>