



HAL
open science

Étude de la corrélation entre la perfusion ASL (Arterial Spin Labeling) et le handicap au sein d'une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive

Clara Delacour

► To cite this version:

Clara Delacour. Étude de la corrélation entre la perfusion ASL (Arterial Spin Labeling) et le handicap au sein d'une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03252327

HAL Id: dumas-03252327

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03252327>

Submitted on 7 Jun 2021

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.

Etude de la corrélation entre la perfusion ASL (Arterial Spin Labeling) et le handicap au sein d'une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive.

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 3 Juin 2021

Par Madame Clara DELACOUR

Née le 24 octobre 1991 à Vincennes (94)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur GIRARD Nadine	Président
Monsieur le Docteur (MCU-PH) STELLMAN Jan-Patrick	Directeur
Monsieur le Professeur VIDAL Vincent	Assesseur
Monsieur le Docteur TESTUD Benoît	Assesseur



Etude de la corrélation entre la perfusion ASL (Arterial Spin Labeling) et le handicap au sein d'une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive.

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 3 Juin 2021

Par Madame Clara DELACOUR

Née le 24 octobre 1991 à Vincennes (94)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur GIRARD Nadine	Président
Monsieur le Docteur (MCU-PH) STELLMAN Jan-Patrick	Directeur
Monsieur le Professeur VIDAL Vincent	Assesseur
Monsieur le Docteur TESTUD Benoît	Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso-kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016
2016		
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019
2017		
M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018
2018		
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
2019		
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967 MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974 MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975 MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976 MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977 MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978 M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980 MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981 MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982 M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985 MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986 MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikaël
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
PANUEL Michel <i>Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
PARRATTE Sébastien <i>Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
RAOULT Didier <i>Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHIERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédéric	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201	ANTHROPOLOGIE 20
----------------------	-------------------------

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
--

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801
--

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11	BIOLOGIE CELLULAIRE 4403
-------------------	---------------------------------

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405
--

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301	CARDIOLOGIE 5102
---	-------------------------

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BIostatistiques, Informatique Médicale ET Technologies de Communication 4604

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH) *Surnombre*
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 460**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303	NEPHROLOGIE 5203
-------------------------------	-------------------------

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(MOAL Valérie (PU-PH)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/ FUENTES Stéphane (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -

PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
--

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502
--

PHILOSOPHIE 17

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

PHYSIOLOGIE 4402

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGÉON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 480

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

À madame la professeure Nadine Girard, présidente du jury, merci de me faire l'honneur de présider mon jury. J'espère que ce travail vous plaira. Votre exigence et votre expertise en neuroradiologie m'aura permis de m'améliorer au cours de mes études.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur STELLMAN Jan Patrick, vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.

Vous m'avez fait confiance et guidé pour la réalisation de ce travail. Votre gentillesse, votre disponibilité et votre réactivité m'ont permis de mener à bien ce projet.

Soyez assuré, de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À monsieur le professeur Vincent Vidal, vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Votre bonne humeur et votre bienveillance m'auront accompagné pendant ces études.

Soyez assuré, de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À monsieur le Docteur TESTUD Benoît, merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour ta patience, ton investissement et ton aide si précieuse dans ce projet.

Je te souhaite une belle future carrière, qui sera à la hauteur de tes attentes.

Sois assuré, de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mes maîtres, Les Professeurs Bartoli Jean-Michel, Pr Guy Moulin, Pr Jean-Yves Gaubert, Pr Alexis Jacquier, Pr Petit Philippe, Pr Gorincour Guillaume, Pr Kathia Chaumoître, Pr Varoquaux Arthur, Pr Christophe Chagnaud, Pierre Pierre Champsaur, Pr Thomas Le Corroller.
Merci pour votre accompagnement et votre pédagogie.

Aux praticiens hospitaliers et assistants, les Docteurs Guillaume Louis, Pierre-Antoine Barral, Farouk Tradi, Pascale Siles, Alexia Dabadie, Mickaël Dassa, Gilles Piana, Basile Puech, Anaïs Grob, Melinda Kheiri, Marie Bourachot, Alexandre Allary, Paul Habert, Stéphanie Coze, Rémi Fernandez, François Poullain, Paul Knoepflin, Thomas Vives, Lisa Calderon, Clémentine Simon, Julian Touati, Camille Touzery, François Arnaud, Laure Martin, Ana Carballeira Alvarez, Catherine Desvignes, Harmony Pico, Aschero Audrey, Daphné Guenoun. Merci pour votre accompagnement et votre soutien.

Aux équipes qui m'ont formé lors de mes différents semestres :

À l'équipe du centre hospitalier de Hyères les Palmiers, pour qui j'étais la première interne, j'espère avoir été à la hauteur de cette première expérience ; au Dr Anne Dumas De La Roque (qui a eu la patience de m'appendre toutes les bases et encore plus de la radiologie et qui sera toujours mon modèle), au Dr Boutin, A Jamel, au Dr Sansot, je n'oublierai jamais cette formidable équipe.

À l'équipe de l'HIA Sainte Anne, au Pr Arteaga qui m'a appris à piquer ma première artère avec succès, au Dr Rimbot qui m'a confié mes premières responsabilités et a eu la patience de me former à toutes épreuves, votre vision de la radiologie m'inspirera toujours.

À Delphine Caudal et sa bonne humeur, à Marie Lapierre pour sa pédagogie.

Aux assistants Jean et Mickael, je vous souhaite une magnifique carrière.

À l'équipe de neuroradiologie de La Timone :

À Gilles Brun, qui est aussi à l'origine de ce projet, plus qu'un chef, j'ai aussi découvert une personne formidable, je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta nouvelle carrière (et un beau bateau bien sûr).

Au Professeur Xavier Carle (et à ses plannings !), à Antho, au Dr Philippe Dory Lautrec, au Dr Pierre Lehmann.

À Jean-François Hak, que je n'ai malheureusement pas eu la chance d'avoir comme sénior, préserve-toi de ce rythme infernal.

Aux médecins de ma parenthèse parisienne à l'hôpital Necker : Au Pr Correas, Pr Helenon, Dr Eiss, Dr Delavaud, Dr Poirée, aux assistants Clotilde, Stéphanie, Sylvain.

À l'équipe de l'IPC : au Dr Jalaguiet et Villard Mahjoub, qui m'impressionneront toujours par leur niveau d'excellence.

Aux PHs et aux assistantes, pédagogues et toujours à l'écoute, Anne Claire, Estelle, Antonia, Capucine et Firdaouss.

À l'équipe de digestif, notamment au Dr De Luca et au Dr Gach (notre référent os avant tout),

Aux médecins de mes stages hors filières, qui m'auront permis de découvrir qu'il n'y a pas que la radiologie dans la vie : à l'équipe du Doppler, au Pr Sarlon pour son accueil et aux capacitaires Thibault et Mohamed, toujours présents lors des instants de détresse de notre (grande team) d'internes (Axel, Matthieu, Remi, Vassili, Raph).

À mes co-internes qui ont permis que chaque stage reste avant tout de belles rencontres :
À Mathias et Clotilde, qui seront à jamais les premiers (comme le veut l'expression à Marseille), on aura connu la discipline « militaire » ensemble, vous êtes de vrais amis et j'espère ne jamais vous perdre de vue.

À ma promo : Kawtar (la première maman de la promo), Idir (et ses soirées mémorables) Ahmed (notre politicien), Geraldine (ma co-premeneuse de chiens) Maxime et Morgane (notre couple inséparable), Les Margaux (S et R, copines de toujours), Thomas (et ses anecdotes) et Farah (la savante).

À Remi Peyre, car une soirée sans toi n'a pas la même saveur, même si cela permet d'épargner quelques lustres.

À Maxime Castelli, et à tes expressions cultes, tu es irremplaçable.

À la promo 2017 : Vous resterez toujours nos petits « socles » même si vous êtes devenus bien plus forts que nous ... Antoine, Julien, Blandine, Léa, Christelle, AMC, Sivadji ..

À tous les internes de Marseille qui m'ont accompagné et que je ne peux pas tous citer : Lilia, Justine, Mathieu, Louis, Baptiste, Arnaud, Benjamin, Mélanie, Quentin, Arnaud, Mohamed et tant d'autres.

À ma Famille

À ma maman, mon pilier, la personne sur qui je pourrai toujours compter et qui pourra également toujours compter sur moi.

Vivement que l'on soit à nouveau réunies. En espérant avoir su te rendre fière et être à la hauteur de tout l'amour que tu m'as transmis au long de ma vie. Merci à Didier également de prendre soin de toi au quotidien.

À mon père, qui a su me transmettre ses passions et me forger mon caractère, la vie et mon travail nous a séparé ces derniers temps, je me rattraperai dans le futur je te l'assure. Merci d'être présent pour ce jour si important.

À mon grand frère, Thibault, mon binôme protecteur durant tant d'années, je ne sais pas encore si Boris Johnson t'autorisera à te rendre à ma thèse, mais sache que ce serait différent sans toi. Tu as trouvé avec Charlie, sa famille et l'Angleterre ton équilibre et cela me rend également heureuse.

À mes grands-parents, qui je l'espère seront fiers de moi :

À Mamie Michèle, toujours la plus belle et la plus élégante en toutes circonstances

À mamie Paule, ton positivisme et ta joie de vivre seront toujours un exemple pour moi

À papy Bernard et Gaby, toujours là pour me soutenir et me tirer vers le haut

À Jean Pierre, Sophie, Pierre et Danièle, tellement chers à mes yeux, la famille c'est sacré et vous me le démontrez à chaque instant, merci d'être là.

À mon oncle Guillaume : notre Guigui, tu es un exemple de réussite et t'avoir à mes côtés ce jour est un honneur.

À Catherine et Roland et à mes cousins Anaïs, Jeanne et Louis, je suis si déçue que vous ne soyez pas présents, vous êtes dans mon cœur et j'espère que l'on pourra tous se réunir à nouveau bientôt.

À l'amour de ma vie Simon, qui lui seul sait me rendre plus heureuse chaque jour, je ne suis rien sans toi et serai toujours là à tes côtés. Je t'aime plus que tout.

À Rouge, la plus belle et la plus intelligente, qui illumine notre quotidien.

À ma belle-famille : Emmanuelle et Philippe, Marie et Antoine, la mamie de Brue (Françoise) qui sont devenus également ma famille aujourd'hui, merci de me confier votre Simon ; en espérant que l'on pourra de nouveau voyager tous ensemble.

À mes amis

À Sara-Fleur, la première, aujourd'hui outre Atlantique, tu auras toujours une grande place dans mon cœur et je suis fière de la femme que tu es devenue.

Aux amis du lycée, toujours fidèles :

À lorraine et Lucie : à mes côtés depuis tant d'années, nous avons grandi et évolué ensemble, je suis si fière de nos parcours respectifs.

À Dénia et Adèle, les inséparables : désolé la pool party semble encore compromise, mais j'espère que la vie nous en réserve de belles ! Votre présence me touche et est le reflet de longues années d'amitié.

À Hadrien, et à ta personnalité si unique

Aux amis de la faculté de Paris :

À Martin, merci de me faire l'honneur d'être présent aujourd'hui, ta présence compte énormément pour moi, tu es un vrai ami.

À Justine, avec qui on me confondait au lycée, on aura toujours un trajet commun même si on se perd souvent de vue, la thèse que nous passons à quelques jours d'intervalle en est encore un exemple, merci d'avoir été là quand j'en avais besoin et de m'avoir supporté durant les révisions de l'ECN.

À Oliver, l'ovni de la fac, merci de m'avoir fait partager ta vision de la vie et ta bonne humeur.

À Alexandre, le chef d'entreprise de la radiologie, j'espère que milvue va cartonner que tu arriveras à lever un peu le pied.

Aux copines de Marseille : A Lise Noëlle, MC, Claire, Gab, Pauline, Alizée, Sandrine, en espérant vous revoir plus souvent après tout ça...

Aux amis de Simon, qui sont devenus mes amis au fil du temps, merci d'être là pour nous soutenir, j'espère que l'on passera encore de nombreuses vacances ensemble : Raphaëlle (la besta) et Roman, Céline et Jérôme, Aymeric et Raphaëlle (qui sont nos voisins maintenant !), Edouard et Mathilde (et Snow ...), François, Jérôme, Geoffrey, Max, Regis, Yannick et tant d'autres..

I. Table des matières

Partie 1 : Version Française

I.	Introduction	6
II.	Matériels et Méthodes	8
1.	Participants.....	8
2.	Protocole IRM.....	8
3.	Traitement des images.....	9
4.	Statistiques	10
III.	Résultats.....	12
1.	Caractéristiques démographiques.....	12
2.	Distribution régionale de la perfusion cérébrale	14
3.	Évolution du CBFs et du handicap au cours du temps	16
4.	Corrélation entre la perfusion et le handicap	18
5.	Valeur prédictive de la perfusion globale et régionale pour la progression de l'EDSS	21
IV.	Discussion.....	22
V.	Bibliographie :.....	27
VI.	Annexes.....	30

Partie 2 : Original Research

I.	Introduction	36
II.	Methods.....	37
1.	Participants.....	37
2.	MRI protocol.....	37
3.	Image processing.....	38
4.	Statistics	38
III.	Results.....	39
1.	Demography and diseases characteristics.....	39
2.	Regional distribution of brain perfusion	39
3.	Change of CBFs and disability over time	39
4.	Correlation between Perfusion and disability.....	40
5.	Predictive value of global and regional perfusion for EDSS progression.....	40
IV.	Discussion.....	41
V.	References.....	45
VI.	Tables & Figures	48

Liste des Abréviations

ASL : Arterial spin labeling

PASL : ASL pulsée

SEP : Sclérose en plaques

SEP-PP : Sclérose en plaques primaire progressive

SEP- RR : Sclérose en plaques rémittente récurrente

SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive

T25FW: Timed-25-Foot-Walk

SDMT: Symbol-digit modalities test

EDSS: Expanded Disability Status scale

NHPT: 9-hole-peg Test

CBF : Flux sanguin cérébral

CBFs : Equivalent CBF

CBV : Volume sanguin cérébral

DMN : Default mode network : Réseau du mode par défaut

SD: Standard deviation

FDR: False discovery rate

PARTIE 1

Thèse article - Version française

Étude de la corrélation entre la perfusion ASL (Arterial Spin Labeling) et le handicap au sein d'une cohorte de patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive

Résumé :

Objectif : Étudier l'évolution de la perfusion ASL et son association avec le handicap dans une cohorte longitudinale de patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP).

Matériels et méthodes : 77 patients atteints de SEP-PP ont été suivis pendant une période maximale de 5 ans. Pour chaque patient, le suivi comprenait une consultation annuelle incluant plusieurs tests cliniques d'évaluation du handicap physique et cognitif : le Timed-25-Foot-Walk (T25FW), le 9 Hole-Peg-Test (NHPT), le Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) et l'Expanded Disability Status Scale (EDSS) ainsi qu'une IRM cérébrale avec des séquences 3D en pondération T1, axiale en pondération T2 et FLAIR, et une séquence de perfusion cérébrale par Arterial Spin Labeling pulsée (PASL) afin d'évaluer le flux sanguin cérébral (CBF). À partir de l'atlas de Desikan Killiany, nous avons extrait des CBF équivalents (CBFs) régionaux et les avons notamment comparés à un petit groupe de 11 témoins appariés sur le sexe et l'âge.

Résultats : Aucune différence significative n'a été observée entre les CBFs des patients et des témoins ($p=0,199$). L'EDSS a légèrement augmenté au cours du suivi de l'étude ($p=0,023$) tandis que les CBFs totaux ont diminué au cours du suivi ($p<0,001$), tout comme avec la durée d'évolution de la maladie depuis les premiers symptômes ($p=0,009$), mais sans différence régionale. Un CBFs global plus faible était corrélé avec un handicap plus élevé, mesuré par l'EDSS, le NHPT et le T25FW (tous $p<0,001$). La performance au test SDMT était par contre inversement corrélée au CBFs, signifiant que des valeurs de CBFs plus faibles indiquaient une meilleure réussite du test ($p<0,001$). À l'échelle régionale, nous avons observé une corrélation inverse entre 20 régions cérébrales cortico sous corticales et le NHPT dont principalement des régions impliquées dans des tâches visuelles et motrices. Une corrélation inattendue entre le SDMT et 7 régions (notamment des régions corticales frontales et une partie du gyrus cingulaire) a été observée, de sorte qu'une perfusion plus basse reflétait de meilleure performance, faisant supposer un possible mécanisme de mal adaptation.

Conclusion : La diminution de la perfusion cérébrale semble en lien avec des mécanismes fondamentaux impliqués dans la sclérose en plaques de forme primaire progressive, tels que la neurodégénérescence, la réduction du métabolisme et la perte de résilience. Bien que le manque de sensibilité aux changements et sa variabilité limitent l'utilisation de la séquence ASL comme un outil de décision et de suivi clinique, elle pourrait fournir un aperçu instantané de la réorganisation fonctionnelle dans la sclérose en plaques.

Résultats clés : Dans une cohorte longitudinale de 77 patients atteints de SEP-PP, nous avons constaté une légère diminution globale de la perfusion cérébrale ASL, corrélée à une augmentation de l'incapacité physique (NHPT, T25FW) et cognitive (EDSS). Nous avons observé des associations régionales significatives avec les scores NHPT et SMDT soutenant la pertinence fonctionnelle de la perfusion cérébrale. La perte de perfusion cérébrale semble représenter une neurodégénérescence continue dans la SEP progressive mais semble être modulée par l'adaptation fonctionnelle.

Mots clés : Sclérose en plaques ; ASL pulsée ; Handicap ; Perfusion cérébrale ; Débit sanguin cérébral.

I. Introduction

La sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) est une forme rare de sclérose en plaques (SEP) qui comparativement à la sclérose en plaque récurrente rémittente (SEP-RR) touche une population plus masculine, plus âgée et présente une composante neurodégénérative plus importante. La progression de l'invalidité clinique se présente comme la conséquence de processus à la fois inflammatoire et de neurodégénérescence se manifestant respectivement par des poussées et une perte continue de fonction (1). Ces deux mécanismes physiopathologiques semblent être à l'origine d'une modification de la perfusion cérébrale. En effet, l'élévation du volume sanguin cérébral (CBV) et du débit sanguin cérébral (DSC) semblent associés à la pathogenèse de la lésion au sein de la substance blanche (2), mais également à une inflammation subtile de la substance blanche d'apparence normale (NAWM) (3). D'autres études ont par ailleurs montré que dans les formes plus neurodégénératives de la maladie, les lésions se situaient plus souvent dans des régions à faible perfusion (4).

Dans l'ensemble, il semble exister une diminution de la perfusion cérébrale dans la SEP (5). D'un point de vue conceptuel, l'hypoperfusion cérébrale pourrait révéler une perte neuronale ainsi qu'une diminution de l'activité métabolique, mais pourrait également survenir à un stade précoce de la maladie (6). Cette baisse de perfusion apparaît partiellement indépendante de la diminution du métabolisme énergétique axonal, comme le montre le découplage observé avec le N-acétylaspartate (NAA), marqueur de l'activité mitochondriale et de l'intégrité axonale (7). Bien que les raisons de l'altération du débit sanguin cérébral dans la SEP ne soient pas complètement comprises, la perfusion cérébrale offre un lien intéressant entre les lésions structurelles et la fonctionnalité cérébrale. Ainsi, l'«Arterial Spin Labelling» (ASL) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui pourrait aider à explorer la représentation des niveaux d'organisation supérieurs du cerveau (8).

L'évaluation de la perfusion cérébrale en IRM est considérée comme un biomarqueur prometteur dans la SEP (5). En effet, L'ASL est une séquence non invasive permettant d'évaluer la perfusion cérébrale sans avoir recours au gadolinium, ce qui apparaît comme un outil potentiellement intéressant dans le suivi des patients atteints de SEP (9).

Toutefois, les données de la littérature disponibles présentent des résultats controversés sur l'association entre le handicap et la perfusion cérébrale. Certains auteurs notent notamment une plus grande modification de la perfusion cérébrale dans les phénotypes de SEP progressives par rapport à la SEP récurrente rémittente, en particulier une hypoperfusion dans la substance blanche péri-ventriculaire et frontale d'apparence normale ainsi que dans le thalamus et les noyaux caudés (5). Cependant, la majorité de ces études sont transversales et intéressent de petits effectifs de patients atteints d'une forme progressive ou une population de phénotypes mixtes (10-15).

Ainsi, notre objectif était d'éclairer l'association entre la perfusion cérébrale, la neurodégénérescence et le handicap dans une cohorte longitudinale exclusive de SEP-PP.

II. Matériels et Méthodes

1. Participants

Les participants ont été recrutés à l'Institut de neuro-immunologie et de sclérose en plaques du centre médical universitaire de Hambourg-Eppendorf entre 2012 et 2018 pour une étude de cohorte observationnelle prospective comprenant des visites de suivi annuelles sur une durée maximale de 5 ans. Les critères d'éligibilité incluait un diagnostic de SEP-PP selon les critères de McDonald 2010 (16) ainsi qu'un score de $\leq 7,0$ sur l'échelle d'invalidité étendue (EDSS). Chaque visite comprenait une IRM cérébrale avec une séquence de perfusion ASL et une évaluation clinique par différents scores : le score EDSS et une version modifiée du Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) comprenant le Timed-25-foot-walk (T25FW, vitesse de marche sur une courte distance), le 9-Hole-Peg-Test (NHPT, explorant le fonctionnement de la main) et le Symbol Digit Modalities Test (SDMT, traitement de l'information) en remplacement du PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test).

Nous avons défini deux sous-groupes de patients en fonction de l'évolution clinique de la maladie : les patients présentant des rechutes persistantes ont été classés comme progressifs récidivants et les patients sans rechute comme purement progressifs. Nous avons comparé les données IRM à un petit groupe de patients sains appariés sur l'âge et le sexe. Tous les participants ont fourni leur consentement éclairé par écrit et l'Institutional Review Board (comité d'éthique de la Chambre des médecins de Hambourg, PV3961/PV4405) a approuvé l'étude.

2. Protocole IRM

Le protocole d'IRM cérébrale (Siemens Skyra, 3T) comprenait une acquisition rapide 3D pondérée en T1 avec écho de gradient (MPRAGE), des acquisitions pondérées en T2 et en FLAIR et une séquence de perfusion 3D pulsée Turbo gradient spin-echo ASL (PSAL) avec bolus de saturation Q2-TIPS.

Les paramètres d'acquisition étaient les suivants :

-Séquences PASL : durée du bolus = 700 ms ; délai de post-marquage = 1900 ms ; temps de répétition (TR) = 5000 ms ; temps d'écho (TE) = 15,7 ms ; angle de bascule (FA) = 150° ; taille du voxel = 4x4x4mm³.

-Séquences pondérées en T1 : TR=1900ms ; TE=2.46ms ; FA=9° ; taille du voxel = 0.9mm³.

-Séquences pondérées en T2 : TR=2800ms ; TE=18ms ; FA=160° ; taille du voxel= 0,5x0,5x3 mm³.

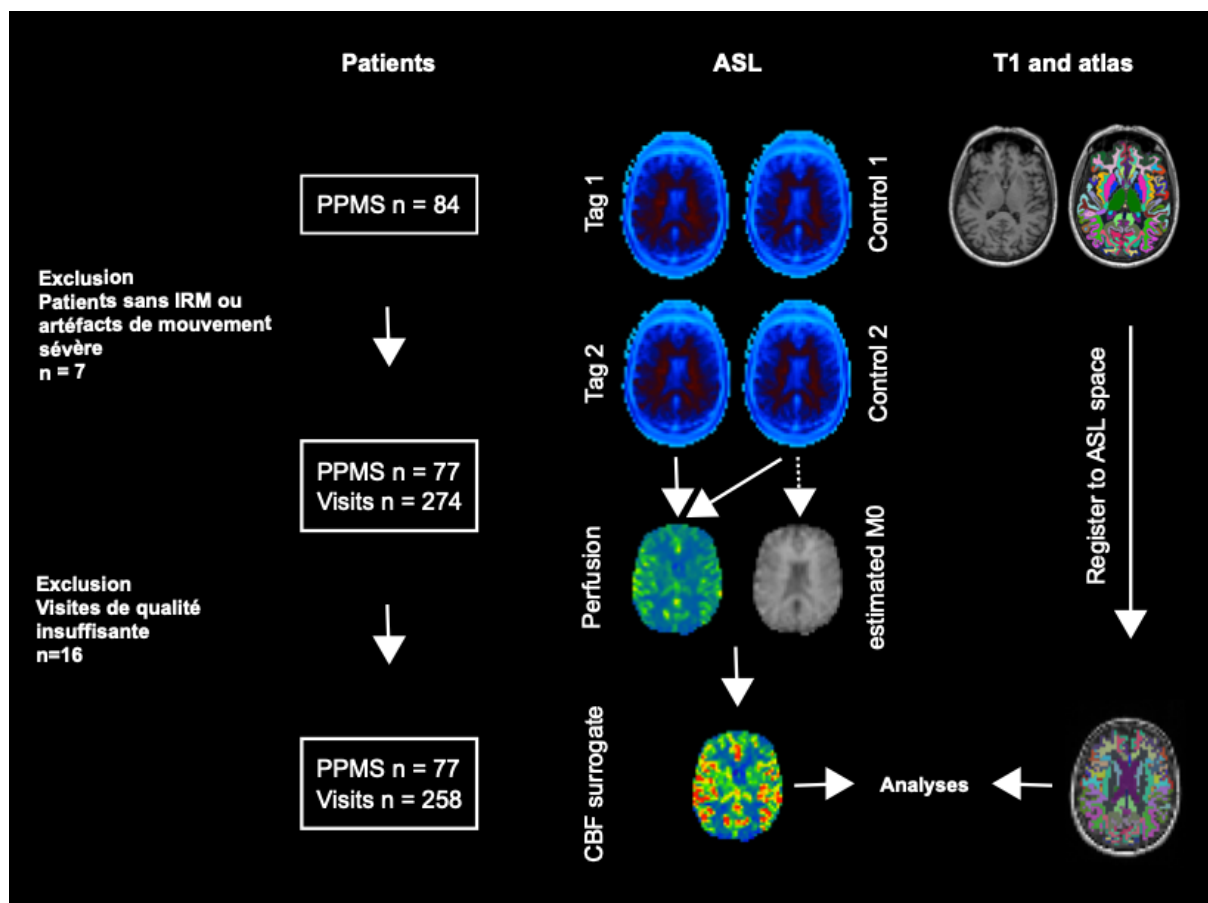
3. Traitement des images

Le traitement des images a été réalisé à l'aide de la bibliothèque de logiciels d'imagerie fonctionnelle (FSL, version 5.0, www.fmrib.ox.ac.uk) et du logiciel FreeSurfer (version 6.0) pour la reconstruction corticale et la segmentation volumétrique (surfer.nmr.mgh.harvard.edu/). Les lésions de la substance blanche ont été délimitées manuellement puis remplacées sur les images pondérées en T1 par de la substance blanche normale, afin d'éviter les erreurs de segmentation. Puis nous avons utilisé le pipeline longitudinal de FreeSurfer (17). La substance grise a été divisée en 34 régions corticales par hémisphère et 8 régions sous-corticales selon l'atlas de Desikan-Killiany (18). Les images des séquences de perfusion ASL ont été traitées à l'aide du logiciel ANTs dans R (<https://github.com/ANTsX/ANTsR>).

Du fait de l'absence d'acquisition supplémentaire (M₀) nécessaire à l'estimation quantitative absolue du CBF, nous avons calculé un CBF équivalent (nommé CBFs dans la suite de l'article) par soustraction du signal des séquences ASL avec marquage et des séquences ASL contrôles, proportionnel au CBF absolu, puis nous avons normalisé le CBFs grâce à cette formule $(M/M_c) = (M_{\text{label}} - M_{\text{control}}) / M_{\text{control}}$. Les images pondérées en T1 et les atlas de segmentation ont été recalés de manière non linéaire dans l'espace ASL et nous avons extrait le volume et la valeur moyenne des CBFs pour chaque région de l'atlas. L'ensemble des images natives, les cartographies de perfusion et de CBFs ainsi que le recalage ont été inspectés visuellement par CD et JPS. Les examens présentant des artefacts de mouvements importants, un échec de recalage ou de cartographie de perfusion ont été exclus. Nos analyses se sont exclusivement concentrées sur le cortex et la substance grise profonde.

Une vue d'ensemble du processus de traitement des données est représentée dans la figure 1.

Figure 1 : Sélection des Patients et traitement des images



4. Statistiques

Nous avons réalisé des statistiques descriptives sous forme de moyenne (avec écart type) ou de fréquences et de taux. Les deux sous-groupes ont été comparés soit par le test T de Student, soit par le test du chi-2. Pour étudier l'évolution des résultats cliniques et de la perfusion au cours du temps (définie comme le suivi pendant l'étude ou la durée d'évolution de la maladie depuis les premiers symptômes), nous avons appliqué des modèles linéaires à effet mixte tenant compte des corrélations intra-individuelles de l'observation récurrente.

Tous les modèles ont été corrigés pour l'âge et le sexe. Les modèles longitudinaux dépendants du temps (LME) pour le temps de suivi pendant l'étude ont été corrigés pour les valeurs de base. Nous avons extrait les valeurs bêta standardisées en tant qu'estimations et utilisé le false discovery rate (FDR) afin de corriger les tests multiples. Les corrélations entre les résultats ont également été estimées avec le LME. Pour déterminer si la perfusion ASL pouvait être prédictive de la progression du handicap dans notre cohorte, nous avons utilisé des modèles de risque proportionnel de Cox pour estimer les capacités prédictives du CBF global et régional pour une progression de l'EDSS confirmée à 12 mois (+1,0 si EDSS <5,5, +0,5 si EDSS \geq 5,5)(19).

III. Résultats

1. Caractéristiques démographiques

Sur les 84 participants éligibles, 7 ont été exclus car ils n'avaient pas réalisé d'imagerie cérébrale ou que leurs examens présentaient d'importants artefacts de mouvement. Parmi les 77 patients restants, 16 visites sur 274 (5,8 %) ont été exclues en raison d'un traitement d'images de qualité insuffisante ou de défauts de recalage non corrigibles (figure 1). Au début de l'étude, l'âge moyen était de 52 ans (39-69) et l'EDSS moyen était de 4 (2-7) indiquant un handicap modéré sur l'échelle allant de 0 à 10 (0 = aucun handicap, 4 = distance de marche de 500m, 7 = fauteuil roulant, 10 = décès dû à la SEP). Les données démographiques sont résumées dans le tableau 1. Le sous-groupe de patients présentant une évolution purement progressive de la maladie (n=57) présentait moins souvent un début de maladie subaigu que le sous-groupe de patients avec poussées persistantes (n=18). Les autres paramètres de la maladie, notamment le volume lésionnel et les paramètres de handicap ne différaient pas entre les deux sous-groupes. En comparant les CBFs des témoins et des SEP-PP, nous n'avons trouvé aucune différence dans les CBF globaux des patients (betastand = -0,31, p=0,199). De même, une analyse par région n'a pas permis de détecter de différence significative.

Tableau 1-Données démographiques

	Contrôles N = 11	Tous N = 77	Purement progressive N = 57	Progressive avec rechutes N= 18	p
Femmes n (%)	2 (18.2)	26 (33.8)	21 (36.8)	4 (22.2)	0.390 [§]
Age années	51.3 (4.9)	52.7 (7.1)	52.8 (7.5)	51.8 (6)	0.599 [#]
Durée de la maladie années		5.2 (5.6)	4.6 (5.4)	6.9 (5.8)	0.121 [#]
Sans Immunothérapie au cours de la maladie n (%)		27 (35.1)	19 (33.3)	7 (38.8)	0.883
Immunothérapie pendant le suivi n (%)		13 (16.9)	8 (14.0)	5 (27.7)	0.324
Suivi années médiane [range]		2 [0 - 5]	2 [0 - 5]	1 [0 - 5]	0.314 [#]
Bandes oligoclonales n (%)					0.965 [§]
Oui		63 (81.8)	46 (80.7)	15 (83.3)	
Non		5 (6.5)	4 (7.0)	1 (5.6)	
Inconnu		9 (11.7)	7 (12.3)	2 (11.1)	
Fumeur n (%)					0.261 [§]
Oui		22 (28.6)	14 (24.6)	8 (44.4)	
Non		36 (46.8)	28 (49.1)	6 (33.3)	
Inconnu		19 (24.7)	15 (26.3)	4 (22.2)	
Début n (%)					<0.001 [§]
Lentement progressif		64 (83.1)	53 (93.0)	10 (55.5)	
Subaigu		13 (16.9)	4 (7.0)	8 (44.4)	
EDSS médiane[range]		3.5 [2 - 7]	3.5 [2 - 7]	4 [2.5 - 7]	0.065 [#]
T25FW s		6.2 (2.7)	6.1 (2.6)	6.6 (3.4)	0.552 [#]
NHPT s		25.6 (7.9)	25.7 (8.2)	25.5 (6.82)	0.904 [#]
SDMT SD		-0.6 (1.3)	-0.6 (1.3)	-0.5 (1.3)	0.467 [#]
SDMT <= -1 SD n (%)		30 (39.5)	21 (37.5)	9 (50)	0.561 [§]
Volume des lésions mL		7.6 (9.3)	6.6 (8.0)	9.9 (12.2)	0.183 [#]

Les données sont exprimées en moyenne (SD= déviation standard), sauf indication contraire
Durée de la maladie = depuis les premiers symptômes

S= secondes.

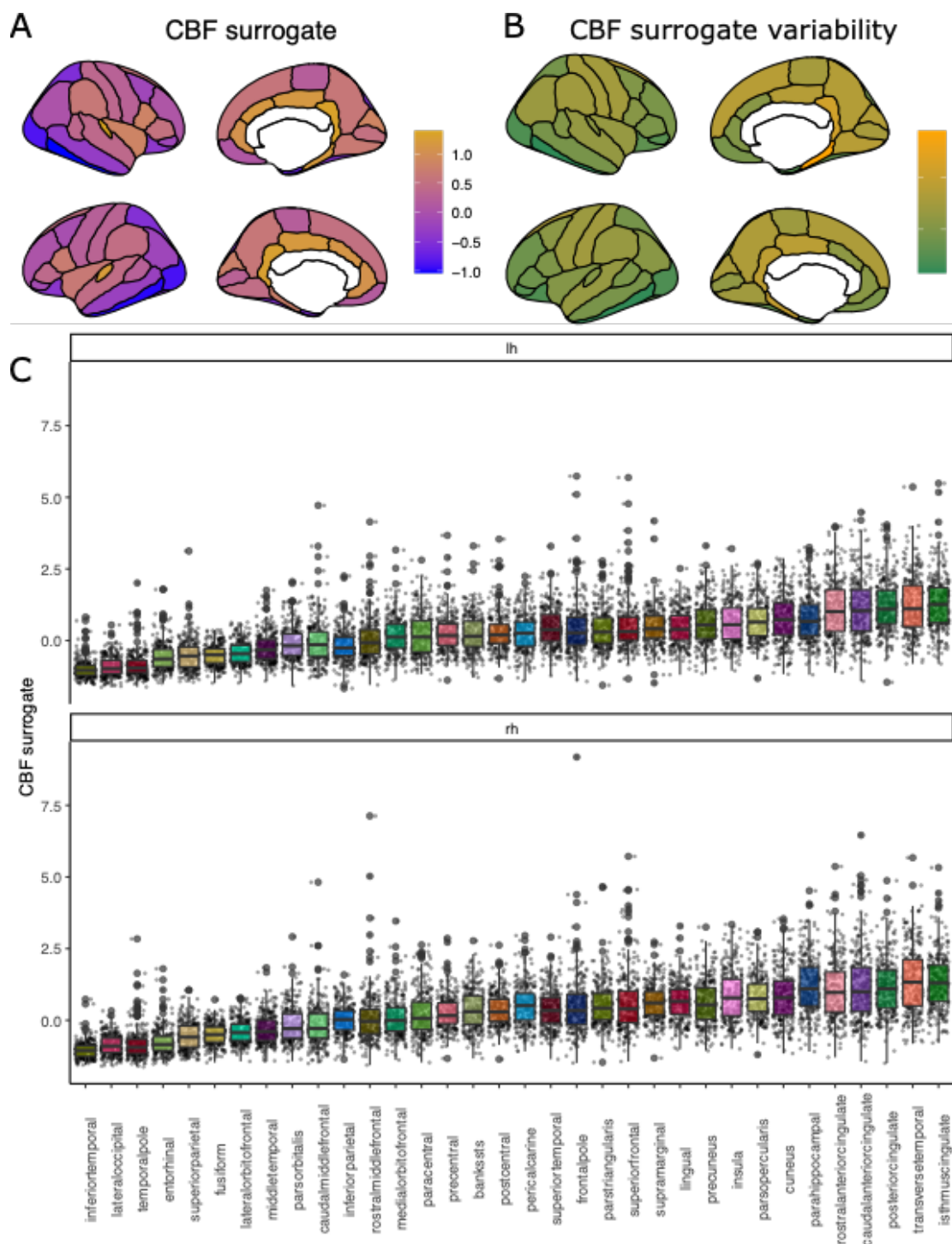
range= intervalle

§ = chi square test, # = Student T Test

2. Distribution régionale de la perfusion cérébrale

Nous avons observé des valeurs de CBFs plus élevées dans les régions temporales transverses et cingulaires (Figure 2A). Les régions temporales inférieure et latérale occipitale présentaient les valeurs de CBFs les plus faibles. La variabilité régionale augmentait avec les valeurs de CBFs les plus élevées (Figure 2B). La comparaison des profils de CBFs des 34 régions corticales entre les hémisphères (figure 2C) a révélé une corrélation élevée mais non parfaite (betastand=0,67, $p<0,001$). Dans l'ensemble, les valeurs moyennes de CBFs diminuaient avec le volume régional (betastand=-0,19, $p<0,001$).

Figure 2 : Distribution de la perfusion cérébrale ASL :



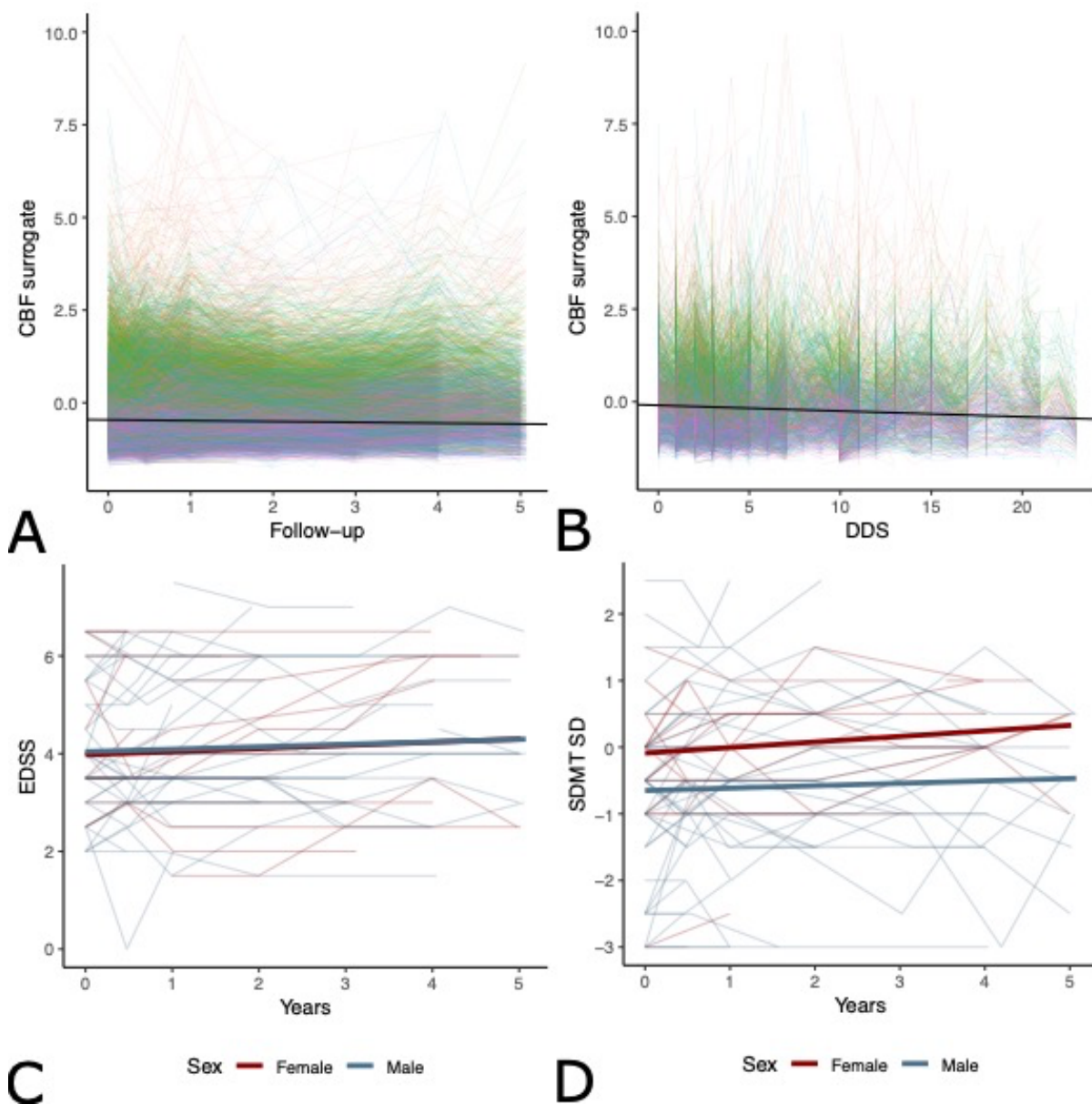
(A) CBFs moyen normalisé pour les 34 régions corticales cérébrales par hémisphères. Ecart type moyen correspondants pour ces mêmes régions (B) comme une mesure de la variabilité du CBFs dans la cohorte. Comparaison des CBFs régionaux (C) entre les hémisphères (hémisphère gauche (lh) en haut, hémisphère droit (rh) en bas)

3. Évolution du CBFs et du handicap au cours du temps

Dans l'ensemble, les CBFs ont diminué au cours du suivi de l'étude (betastand = -0,03, $p < 0,001$, figure 3A) et avec la durée de la maladie depuis les premiers symptômes (betastand = -0,08, $p = 0,009$, figure 3B). Les variations étaient plutôt homogènes, et nous n'avons pas identifié de régions présentant un changement prononcé. De plus, nous avons observé une atrophie dans toutes les régions pendant le suivi ($p = 0,003$), plus marquée avec la durée de la maladie depuis les premiers symptômes ($p = 0,075$), associée à une diminution de volume cérébral liée à l'âge ($p = 0,031$). Une charge lésionnelle plus importante était corrélée à des valeurs de CBFs plus faibles (betastand = -0.55, $p < 0.001$). En comparant les patients purement progressifs et les patients progressifs avec rechute, la diminution des CBFs régionaux était plus forte chez les patients sans rechute (suivi : $p < 0,001$, durée de la maladie $p = 0,001$).

L'EDSS a augmenté d'environ 0,1 point par an ($p = 0,023$, figure 3C). Le SDMT a eu tendance à augmenter de 0,5 bonne réponse par an ($p = 0,056$, figure 3D), probablement dû à un effet d'apprentissage. Le NHPT et le T25FW n'ont pas varié de façon significative au cours du suivi et le volume des lésions est resté stable. Le CBFs était plus faible chez les hommes pour les analyses du cerveau entier ($p < 0,023$). Enfin, nous avons également étudié le volume lésionnelle en tant que co variable possible, mais nous n'avons observé aucune interaction avec le CBF.

Figure 3 : CBFs et handicap au cours du temps :



Changement du CBFs pendant le suivi (=follow up) (A) et avec la durée d'évolution de la maladie depuis les premiers symptômes (=DDS) (B). Les couleurs indiquent des régions uniques et chaque ligne représente une seule région chez un seul patient.

L'Expanded disability status scale (EDSS) augmente légèrement pendant le suivi(C) alors que les performances cognitives évaluées par le SDMT reste stable (D).

Les courbes individuelles sont représentées par de fines lignes ; les estimations de régression pour chaque sexe sont représentées par des lignes épaisses.

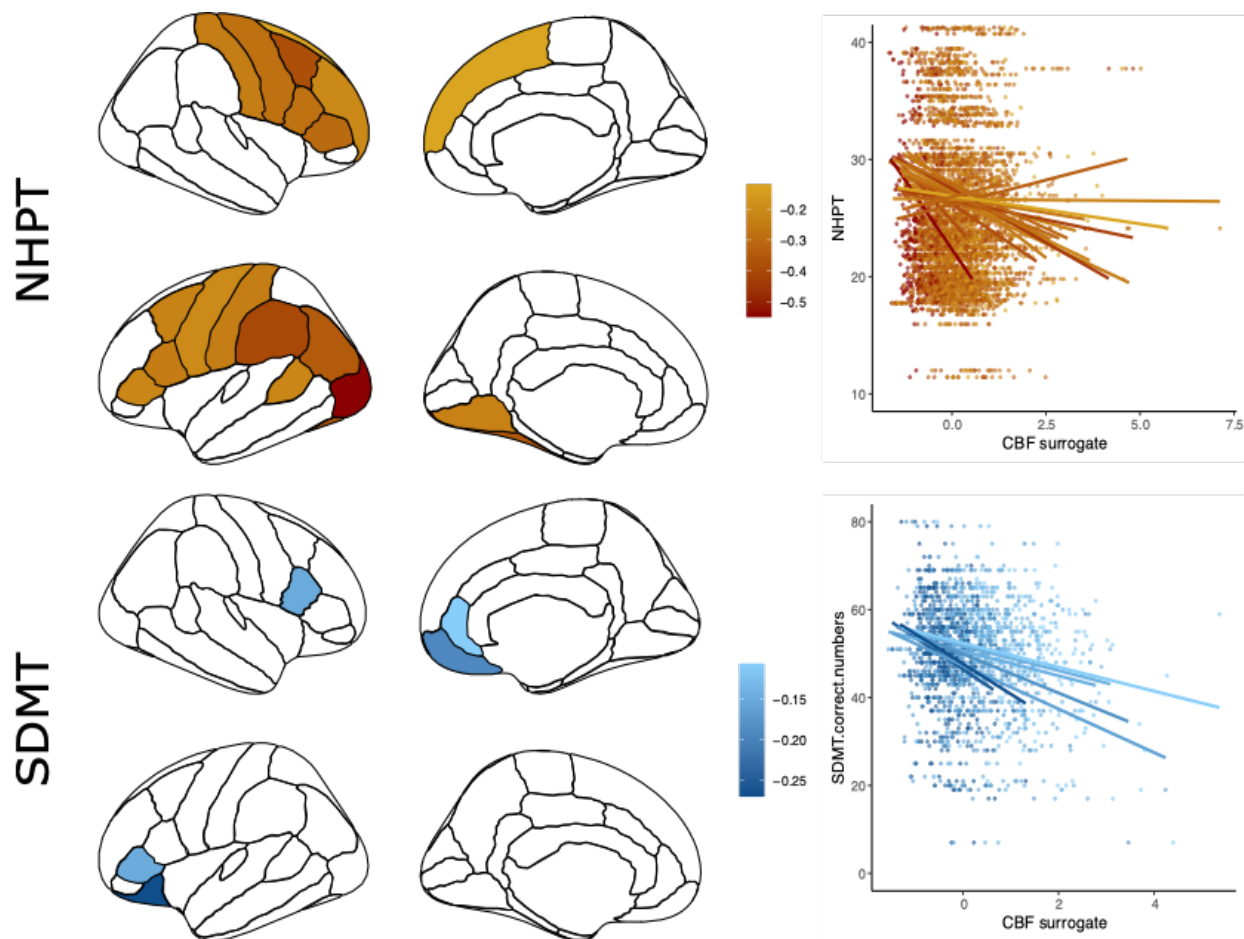
Female= femmes ; male= hommes ; years=années

4. Corrélation entre la perfusion et le handicap

Au niveau global, nous avons retrouvé une association inverse entre l'EDSS et le CBFs. En effet, des valeurs de CBFs plus faibles indiquaient un handicap plus important (betastand=-0,01, $p<0,001$). Un CBFs plus faible était également corrélé à un score NHPT plus long (betastand =-0.07, $p<0.001$) et un T25FW plus long (betastand=-0.01, $p<0.001$). En revanche, la performance du test SDMT était corrélée de telle sorte que des valeurs plus faibles de CBFs indiquaient un nombre plus élevé de réponses correctes (betastand=-0.03, $p<0.001$).

En appliquant des analyses par régions, nous n'avons observé aucune association entre les CBFs, l'EDSS et le T25FW. Pour le NHPT, 20 régions ont montré une corrélation inverse avec les CBFs, avec des valeurs plus élevées pour le cortex occipital latéral gauche (betastand=-0.55, $pFDR=0.004$, Tableau 2 et Figure 4). Nous avons également détecté 7 corrélations entre les CBFs et les scores du test SDMT dans plusieurs régions frontales, ainsi que dans la région cingulaire antérieure droite, l'amygdale droite et le putamen droit. Une perfusion plus faible était corrélée à une meilleure réussite du test (tableau 2 et figure 4).

Figure 4 : Association entre le CBF estimé (= CBF surrogate) et les scores de handicap SDMT et NHPT



Les graphiques situés à gauche représentent les régions corticales corrélées de façon significative avec le CBFs pour les scores NHPT and SDMT selon l'atlas de Desikan-Killiany. Les échelles de couleur représentent les coefficients de standardisation bêta ajustés pour l'âge et le sexe.

A droite : Tracés de l'ensemble des points représentant chaque patient et tracé des courbes de régression dont les couleurs correspondent aux régions représentées sur le schéma de gauche
 NHPT = Nine Hole Peg Test, SDMT = Symbol Digit Modality Test

Tableau 2: Associations régionales significatives entre le CBF estimé et les scores SDMT et NHPT

Scores	Hemisphere	Region	beta ^{stand}	p ^{FDR}
NHPT	R	Putamen	-0.28	0.048
	L	Caudate	-0.31	0.048
	R	Superior frontal	-0.12	0.034
	R	Rostral middle frontal	-0.21	0.002
	R	Precentral	-0.28	0.007
	R	Postcentral	-0.24	0.034
	R	Pars triangularis	-0.30	<0.001
	R	Pars opercularis	-0.28	0.002
	R	Caudal middle frontal	-0.38	<0.001
	L	Supramarginal	-0.40	<0.001
	L	Precentral	-0.20	0.048
	L	Postcentral	-0.24	0.016
	L	Pars triangularis	-0.21	0.025
	L	Pars opercularis	-0.24	0.013
	L	Lingual	-0.23	0.046
	L	Lateral occipital	-0.55	0.004
	L	Inferior parietal	-0.35	0.004
	L	Fusiform	-0.35	0.048
	L	Caudal middle frontal	-0.22	0.004
	L	Banks of the superior temporal sulcus	-0.21	0.048
SDMT	L	Pars triangularis	-0.15	0.037
	L	Lateral orbito frontal	-0.27	0.034
	R	Medial orbito frontal	-0.19	0.002
	R	Amygdala	-0.17	0.034
	R	Pars opercularis	-0.15	0.037
	R	Rostral anterior cingulate	-0.11	0.029
	R	Putamen	-0.29	0.004

*Coefficients Beta standardisés calculés avec modèles linéaires à effet mixtes
Régions sélectionnées sur les valeurs de p corrigé par le false discovery rate en dessous de 0,05.*

L= left = gauche

R= right =droit

5. Valeur prédictive de la perfusion globale et régionale pour la progression de l'EDSS

Enfin, nous avons étudié la valeur prédictive des valeurs du CBFs pour la progression de l'EDSS. Après 4 ans de suivi, 33,9 % (IC95 % : 33,0-34,9 %) des patients atteints de SEP-PP ont présenté une progression confirmée de l'EDSS. Cependant, nous n'avons pas observé d'association significative avec les valeurs de CBFs dans nos analyses de survie, tant au niveau global qu'au niveau régional.

IV. Discussion

La perfusion cérébrale est un outil conceptuellement intéressant à l'interface entre les altérations structurelles et le fonctionnement cérébral. Cependant, elle n'a jamais été étudiée dans une population exclusive de SEP-PP au sein d'une cohorte de grande ampleur avec un suivi longitudinal sur plusieurs années. Nous avons constaté une légère diminution globale du CBFs au cours du temps de suivi dans notre étude. Les CBFs diminuaient également avec la durée de la maladie depuis les premiers symptômes ; ces deux résultats pourraient indiquer une dynamique spécifique de la maladie dans cette cohorte à prédominance neurodégénérative. Nous avons également observé des associations régionales significatives avec des scores explorant la fonction de la main et la cognition ce qui confirme la pertinence fonctionnelle du CBF. Cependant, la dynamique de la maladie au niveau clinique et de l'imagerie était plutôt faible sur une période s'étendant jusqu'à cinq ans, ce qui a probablement limité nos possibilités de modélisation prédictive.

Les précédentes recherches sur la perfusion cérébrale dans la SEP s'accordent à dire que les changements de perfusion cérébrale sont différents selon le phénotype de la SEP, indépendamment de la technique de perfusion, c'est-à-dire l'ASL (11,13) ou le contraste de susceptibilité dynamique (9,10,14,21). En effet, Rashid et al (11) ont montré qu'il y avait une hypoperfusion de la substance grise et de la substance blanche adjacente chez des patients atteints de SEP par rapport aux sujets témoins, plus importante dans les sous-groupes SEP-PP et secondairement progressive (SEP-SP). Inglese et al ont retrouvé (10) des résultats cohérents avec une diminution significativement plus importante du CBF dans la SEP-PP que dans la SEP-RR dans les thalamis et les noyaux gris profonds par rapport aux sujets témoins. Enfin, une différence a également été démontrée dans la substance blanche d'apparence normale péri-ventriculaire et frontale où l'on note un CBF et un volume sanguin cérébral plus faibles chez les patients atteints de SEP-PP que chez les patients atteints de SEP-RR par rapport aux témoins (14). En revanche, une perfusion plus élevée a déjà été associée à une activité inflammatoire plus importante de la maladie comme expliquée précédemment (22).

Dans notre étude, la comparaison entre les sous-groupes de patients purement progressifs et de patients progressifs avec persistance de rechutes a révélé une plus forte diminution des CBFs régionaux chez les patients sans rechute au fil du temps. Ces résultats sont en faveur d'une diminution du CBF plutôt associée à la neurodégénérescence qu'à l'inflammation sur le long terme.

De plus, les phénomènes d'hypoperfusion dans la SEP sont le résultat de multiples facteurs. Le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial sont des acteurs importants reconnus de la neurodégénérescence axonale (1). Plusieurs études suggèrent qu'ils ne pourraient pas expliquer à eux seuls la diminution du flux sanguin cérébral. La diminution du CBF semble être déjà présente avant l'atrophie ou la perte neuronale (6),(22),(7). Ainsi, ces résultats suggèrent que la diminution de la perfusion cérébrale pourrait être due à une réduction de l'activité axonale et du métabolisme énergétique des astrocytes, mais pas nécessairement à une perte neuronale. De plus, le CBF pourrait être modulé par une implication vasculaire directe. Les taux plasmatiques d'endothéline-1 (ET1), un agent vasoconstricteur probablement sécrété par des astrocytes réactifs au sein des plaques démyélinisantes se sont avérés plus élevés chez les sujets atteints de SEP que chez les témoins sains (23). Le concept d'unité neuro-vasculaire (NVU) décrit les interactions complexes entre les composants de la matrice extracellulaire, les neurones et d'autres cellules (endothéliales, péricytes, astrocytes, microgliales et muscles lisses) via des facteurs vasculaires et endothéliaux, changeant dans le temps et l'espace et expliquant la variation de la perfusion sanguine et de la barrière hémato-encéphalique (24). Marshall et al (26) ont montré une diminution diffuse de la réactivité cérébro-vasculaire dans le cortex des patients atteints de SEP par rapport aux témoins. Cette compliance artérielle semble être notamment réduite chez les patients atteints de SEP présentant des troubles cognitifs. Sivakolundu et al (26) ont par ailleurs mis en évidence une relation entre le découplage neuro-vasculaire et la vitesse de réactivité chez des patients atteints de SEP en exécutant une tâche visuelle durant des examens d'IRM fonctionnelle. Ces résultats indiquent que les mesures de CBFs pourraient également refléter une altération du couplage neuro-vasculaire comme dans le cas des dysfonctionnements cognitifs dans la SEP.

Bien que nous n'ayons pas effectué de mesures plus longues du CBF comme celles des études d'IRM fonctionnelle au repos ou basées sur des tâches, nous avons observé une association régionale significative entre deux paramètres importants du handicap et le CBFs. Ces résultats pourraient indiquer une influence préservée des exigences fonctionnelles sur la modification du CBF régional, même lors d'acquisitions ASL très courtes.

Au niveau global, nous avons constaté que des valeurs de CBFs plus faibles étaient associées à une plus grande incapacité dans tous les tests physiques (T25FW, NHPT) et pour l'EDSS, ce qui semble en accord avec les mécanismes sus-mentionnés. Ces résultats s'inscrivent dans le prolongement de recherches antérieures menées dans des cohortes de taille plus réduite et généralement transversales, qui ont retrouvé des associations plutôt faibles (11,15) ou inexistantes avec l'EDSS (6,10,12,14). En revanche, des valeurs plus élevées de CBFs étaient corrélés à une moins bonne réussite au test SDMT.

Aucune association régionale significative n'a été mise en évidence concernant l'EDSS ou le T25FW. L'EDSS reste le gold standard pour quantifier la déficience neurologique dans la SEP, mais il sous-évalue la fonction des membres supérieurs et reste principalement axé sur des difficultés à la marche qui peuvent également être liées à des lésions de la moelle épinière (27). Par contre, nous avons retrouvé un modèle d'association robuste entre des CBFs régionaux plus faibles et un fonctionnement de la main altéré mesuré par le NHPT. Ce score demeure le gold standard (28) dans l'évaluation de la fonction des membres supérieurs chez des patients atteints SEP et mesure notamment la dextérité manuelle. Les associations régionales retrouvées dans notre étude concernent notamment des régions frontales connues pour être impliquées dans les fonctions motrices, mais également le cortex occipital latéral gauche, impliqué dans le traitement visuel des objets et les régions pariétales impliquées dans la coordination œil-main. Ainsi, une baisse de CBF dans ces régions donne un schéma d'association spatiale significatif et prolonge certaines recherches antérieures mettant en évidence une connectivité fonctionnelle plus élevée dans certaines régions similaires (région frontale moyenne caudale, gyrus frontal moyen), le gyrus fusiforme et les régions occipitales (occipitale latérale) associée à un fonctionnement préservé de la main (29).

Dans l'ensemble, la baisse régionale de la perfusion cérébrale semble représenter dans notre cohorte une perte de dextérité et pourrait être due à des changements structurels mais aussi potentiellement à l'absence d'augmentation de l'activité fonctionnelle adaptative dans des régions importantes telles que le cortex moteur.

Contrairement au NHPT, nous avons observé un schéma de corrélation non intuitif entre le CBFs et le SDMT dans sept régions corticales, où des valeurs de CBF plus élevées reflètent cette fois-ci une moins bonne réussite du test. Des études d'IRM fonctionnelle ont décrit une connectivité fonctionnelle accrue dans certaines régions du cerveau comme étant parfois associée à une moins bonne performance cognitive. Ce phénomène serait expliqué par des mécanismes de mal adaptation fonctionnelle, notamment décrits dans la SEP (30). Cette observation semble être particulièrement prononcée dans le réseau du default mode network (DMN) en association au déclin cognitif dans la SEP (31). Pour résumer brièvement, le DMN est un ensemble de régions (zone préfrontale médiane, cortex cingulaire antérieur et postérieur, précuneus et cortex pariétal latéral) qui est activé à l'état de repos et désactivé lors d'une tâche spécifique. Une absence de désactivation du cortex cingulaire droit a été décrite dès le début de l'évolution de la SEP, chez des patients dont la fonction cognitive était préservée (32). L'association inverse entre le CBFs et le SDMT dans le cortex cingulaire et certaines régions frontales (impliquées dans le DMN) dans notre étude pourrait suggérer un lien avec cette hypothèse, bien que l'évaluation du CBFs dans notre cohorte ait été réalisée sans aucune exploration fonctionnelle. Dans l'ensemble, les associations observées sont significatives en termes de localisations et pourraient mettre en évidence que la perfusion cérébrale ASL ressemble aux mécanismes d'adaptation et de mal adaptation fondamentaux du cerveau dans la SEP.

Notre étude présente plusieurs limites :

- Les faibles variations observées de la perfusion cérébrale peuvent être liées à la variabilité intra-individuelle (33) de l'estimation du CBF par les séquences par ASL pulsée. Cependant, la taille de l'échantillon et surtout la durée d'observation globale permettent de compenser l'impact de la variabilité de l'évaluation du débit sanguin cérébral.

- Les valeurs absolues de CBF n'ont pas pu être calculés du fait de l'absence d'acquisition supplémentaire M0 ; cependant elles ne sont pas nécessaires pour les conclusions de notre étude.
- L'absence de différence significative avec les témoins peut s'expliquer par le petit nombre de sujets témoins, la grande variabilité individuelle de l'ASL parmi les témoins et les faibles variations du CBFs associées à la SEP-PP, comme nous l'avons constaté dans notre étude.
- Les performances cognitives et physiques sont restées plutôt stables pendant la période de suivi, ce qui a limité nos capacités à établir des prédicteurs de l'évolution du handicap.
- Les tests physiques et cognitifs utilisés peuvent également constituer une limite : En effet, L'EDSS est critiqué pour son manque de sensibilité dans la détection de la progression de l'invalidité (34) et le SDMT est un test de dépistage mesurant principalement la vitesse de traitement de l'information, n'explorant pas d'autres fonctions cognitives spécifiques.

En conclusion, devant la faible variation dans le temps de la perfusion cérébrale ASL et son manque de sensibilité aux changements, son utilité en pratique clinique pour les patients atteints de SEP-PP semble limité. Cependant, des associations régionales entre le CBF, le fonctionnement de la main ainsi que des altérations cognitives confortent l'intérêt des séquences de perfusion comme outil de recherche à l'interface entre les altérations structurelles et le fonctionnement cérébral.

V. Bibliographie :

1. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(4):225–238. doi: 10.1038/nrneurol.2014.37.
2. Wuerfel J. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain*. 2004;127(1):111–119. doi: 10.1093/brain/awh007.
3. Rashid W. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1288–1293. doi: 10.1136/jnnp.2003.026021.
4. Holland CM, Charil A, Csapo I, et al. The Relationship between Normal Cerebral Perfusion Patterns and White Matter Lesion Distribution in 1,249 Patients with Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2012;22(2):129–136. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00585.x.
5. Lagana M, Pelizzari L, Baglio F. Relationship between MRI perfusion and clinical severity in multiple sclerosis. *Neural Regen Res*. 2020;15(4):646. doi: 10.4103/1673-5374.266906.
6. Debernard L, Melzer TR, Van Stockum S, et al. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):544–551. doi: 10.1136/jnnp-2013-305612.
7. Steen C, D'haeseleer M, Hoogduin JM, et al. Cerebral white matter blood flow and energy metabolism in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1282–1289. doi: 10.1177/1352458513477228.
8. Hahn A, Breakspear M, Rischka L, et al. Reconfiguration of functional brain networks and metabolic cost converge during task performance. *eLife*. 2020;9:e52443. doi: 10.7554/eLife.52443.
9. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89(1):212–216. doi: 10.1073/pnas.89.1.212.
10. Inglese M, Adhya S, Johnson G, et al. Perfusion Magnetic Resonance Imaging Correlates of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(1):164–171. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600504.
11. Inglese M, Park S-J, Johnson G, et al. Deep Gray Matter Perfusion in Multiple Sclerosis: Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Magnetic Resonance Imaging at 3 T. *Arch Neurol*. 2007;64(2):196. doi: 10.1001/archneur.64.2.196.
12. Rashid W. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1288–1293. doi: 10.1136/jnnp.2003.026021.

13. Ota M, Sato N, Nakata Y, et al. Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: A pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn Reson Imaging*. 2013;31(6):990–995. doi: 10.1016/j.mri.2013.03.016.
14. Amann M, Achtnichts L, Hirsch JG, et al. 3D GRASE arterial spin labelling reveals an inverse correlation of cortical perfusion with the white matter lesion volume in MS. *Mult Scler J*. 2012;18(11):1570–1576. doi: 10.1177/1352458512441984.
15. Adhya S, Johnson G, Herbert J, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *NeuroImage*. 2006;33(4):1029–1035. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.008.
16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
17. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*. 2012;61(4):1402–1418. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.084.
18. Desikan et al. - 2006 - An automated labeling system for subdividing the h.pdf. . <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/ftp/articles/desikan06-parcellation.pdf>. Accessed January 4, 2021.
19. Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Meta-analysis of the placebo-treated groups in clinical trials of progressive MS. *Neurology*. 1996;46(6):1613–1619. doi: 10.1212/wnl.46.6.1613.
20. Mulholland AD, Vitorino R, Hojjat S-P, et al. Spatial Correlation of Pathology and Perfusion Changes within the Cortex and White Matter in Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(1):91–96. doi: 10.3174/ajnr.A5410.
21. Bester M, Forkert ND, Stellmann JP, et al. Increased Perfusion in Normal Appearing White Matter in High Inflammatory Multiple Sclerosis Patients. Cercignani M, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0119356. doi: 10.1371/journal.pone.0119356.
22. Saindane AM, Law M, Ge Y, Johnson G, Babb JS, Grossman RI. Correlation of diffusion tensor and dynamic perfusion MR imaging metrics in normal-appearing corpus callosum: support for primary hypoperfusion in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(4):767–772.
23. D’haeseleer M, Beelen R, Fierens Y, et al. Cerebral hypoperfusion in multiple sclerosis is reversible and mediated by endothelin-1. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(14):5654–5658. doi: 10.1073/pnas.1222560110.
24. Monti L, Morbidelli L, Rossi A. Impaired Cerebral Perfusion in Multiple Sclerosis: Relevance of Endothelial Factors. *Biomark Insights*. 2018;13:117727191877480. doi: 10.1177/1177271918774800.

25. Marshall O, Lu H, Brisset J-C, et al. Impaired Cerebrovascular Reactivity in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1275. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1668.
26. Sivakolundu DK, West KL, Zuppichini M, et al. The neurovascular basis of processing speed differences in humans: A model-systems approach using multiple sclerosis. *NeuroImage.* 2020;215:116812. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116812.
27. Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials. *Mult Scler Int.* 2014;2014:1–13. doi: 10.1155/2014/262350.
28. Feys P, Lamers I, Francis G, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2017;23(5):711–720. doi: 10.1177/1352458517690824.
29. Zhong J, Chen DQ, Nantes JC, Holmes SA, Hodaie M, Koski L. Combined structural and functional patterns discriminating upper limb motor disability in multiple sclerosis using multivariate approaches. *Brain Imaging Behav.* 2017;11(3):754–768. doi: 10.1007/s11682-016-9551-4.
30. Has Silemek AC, Fischer L, Pöttgen J, et al. Functional and structural connectivity substrates of cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis with mild disability. *NeuroImage Clin.* 2020;25:102177. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102177.
31. Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. 2010;10.
32. Forn C, Rocca MA, Boscá I, Casanova B, Sanjuan A, Filippi M. Analysis of “task-positive” and “task-negative” functional networks during the performance of the Symbol Digit Modalities Test in patients at presentation with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Exp Brain Res.* 2013;225(3):399–407. doi: 10.1007/s00221-012-3380-5.
33. Gevers S, van Osch MJ, Bokkers RP, et al. Intra- and Multicenter Reproducibility of Pulsed, Continuous and Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling Methods for Measuring Cerebral Perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(8):1706–1715. doi: 10.1038/jcbfm.2011.10.
34. Hyland M, Rudick RA. Challenges to clinical trials in multiple sclerosis: outcome measures in the era of disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(3):255–261. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283460542.

VI. Annexes

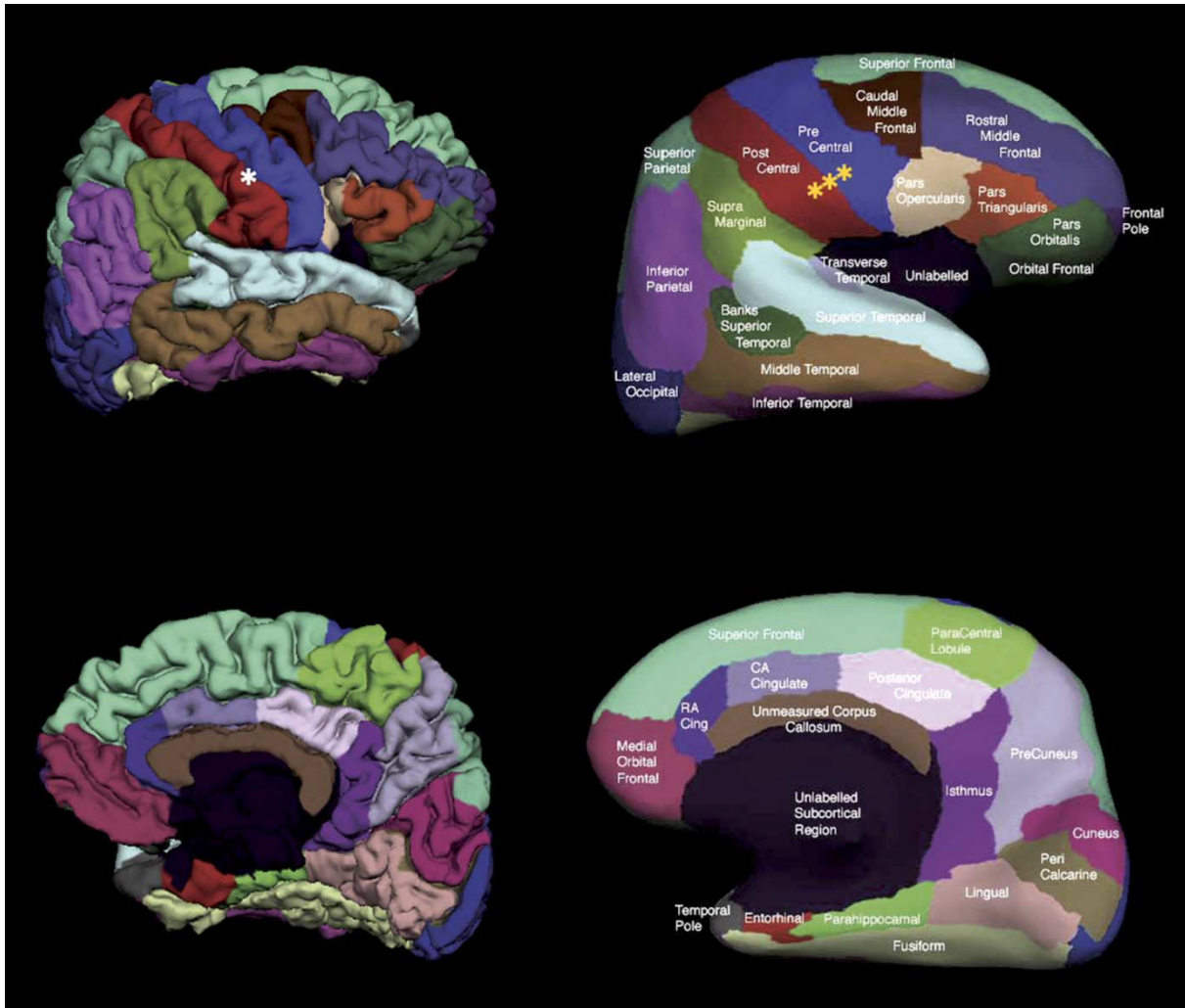
L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Atlas de Desikan killiany



Desikan et al. - 2006 -<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/ftp/articles/desikan06-parcellation.pdf>. Accessed January 4, 2021.

Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT):

KEY								
(÷	⊢	Γ	⊣	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(⊣	÷	(⊢	>	÷	Γ	(>	÷	(>	(÷

Sources - Key sequence and first line of the Symbol Digit Modalities Test. Sample material from the SDMT copyright 1973 by Western Psychological Services.

PARTIE 2**ORIGINAL RESEARCH****ASL perfusion in progressive multiple sclerosis: rather stable but mirroring reorganization
reorganization associated with cognition**

Benoit Testud^{1,2*}, Clara Delacour^{1,2*}, Ahmed Ali El Ahmadi^{1,2}, Gilles Brun², Nadine Girard^{1,3},
Guillaume Duhamel^{1,2}, Christoph Heesen^{4,5}, Vivien Häussler^{4,5}, Arzu Ceylan Has Silemek^{4,5},
Jan-Patrick Stellmann^{2,3,4,5}

* BT and CD contributed equally to this work.

¹ APHM La Timone, CEMEREM, Marseille, France ² Aix-Marseille Univ, CNRS, CRMBM, UMR 7339, Marseille, France ³ APHM La Timone, Department of Neuroradiology, Marseille, France ⁴Institute of Neuroimmunology and MS (INIMS), University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Germany ⁵Department of Neurology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Germany

Submitted to Radiology on 13 May 2021

Abstract:

Purpose: Explore evolution of ASL perfusion and its association with disability in a longitudinal cohort of primary progressive multiple sclerosis (PPMS).

Materials and methods: 77 persons with PPMS were followed over up to 5 years. Visits included a 3T MRI with pulsed ASL perfusion, the Timed-25-Foot-Walk (T25FW), 9 Hole-Peg-Test (NHPT), Symbol-Digit-Modalities-Test (SDMT) and Expanded Disability Status Scale (EDSS). Based on the Desikan Killiany atlas, we extracted regional cerebral blood flow surrogates (CBFs) and compared them to a reference cohort of 11 age matched controls. Moreover, we analyzed the change over time and associations with disability on a regional and global level.

Results: Baseline CBFs values of patients and controls did not differ ($p=0.199$). EDSS increased mildly during follow ($p=0.023$) and CBFs decreased during follow up ($p<0.001$) and with disease duration ($p=0.009$) but without regional differences. Lower global CBFs correlated with higher disability as indicated by EDSS, NHPT and T25FW (all $p<0.001$). SDMT performance was inversely correlated such as lower CBFs values indicated better performance ($p<0.001$). On a regional level, we observed a meaningful regional association pattern for the NHPT as a complex motor task. CBFs and SDMT scores correlated in seven, predominantly frontal regions inversely indicating a putative maladaptive mechanism.

Conclusion: Decreasing CBFs indicates an association with fundamental MS disease mechanisms such as neurodegeneration, reduced metabolism and loss of resilience. While the insensitivity for changes limits the use of ASL as a clinical decision tool, it might provide a snapshot of functional reorganization in MS.

Keys results: In a longitudinal primary progressive multiple sclerosis cohort of 77 patients, we found a slight overall decrease of global ASL brain perfusion and with disease duration which correlated with increased physical (NHPT, T25FW) and cognitive (EDSS) disability. We observed meaningful regional associations with NHPT and SMDT scores supporting the functional relevance of brain perfusion. Loss of brain perfusion seems to represent continuous neurodegeneration in progressive MS but seems to be modulated by functional adaptation.
Required Summary Statement: A continuous subtle decrease in cerebral perfusion during in progressive MS doesn't support its clinical use but reveals regional functional adaptation through associations with hand functioning and neuropsychological impairment.

Key words: Multiple sclerosis; pulsed ASL; disability; brain perfusion; cerebral blood flow

I. Introduction

Primary progressive multiple sclerosis (PPMS) is a rare form of multiple sclerosis (MS) that affects an older and more masculine population and seems to be more neurodegenerative than relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). Disability progression is highly heterogeneous and conceptually driven by inflammation, clinically represented rather by relapses, and by neurodegeneration, manifesting rather with a continuous loss function.(1) Both mechanisms are considered to alter brain perfusion. Elevation of cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF) are suggestive for an association with the lesion pathogenesis in the white matter(2) but also with subtle inflammation in normal appearing white matter (NAWM)(3). In patients with a more neurodegenerative disease, lesions were more often located in low perfusion regions(4) and overall there seems to be rather a decrease in CBF in MS(5). Conceptually, hypoperfusion might indicate neuronal loss and decreased metabolic activity but can occur early in the disease(6) and at least partially independently of the decreased axonal energy metabolism as shown by the decoupling observed with the N-acetylaspartate (NAA), marker of mitochondrial activity and axonal integrity(7). Although the reasons for the alteration of CBF in MS are not completely understood, brain perfusion is offering an interesting connection between structural damage and brain function. Arterial spin labelling (ASL) is a functional imaging technique and might represent higher organizational levels of the brain(8).

Brain perfusion assessment in MRI is discussed as a promising biomarker in MS(5). ASL is a non-invasive sequence for the assessment of brain perfusion without the need for gadolinium which is suitable for MS monitoring.(9) Available data include controversial results on the association between disability and brain perfusion. There seems to be a trend for greater brain perfusion modification in the progressive phenotypes compared with relapsing remitting MS, in particular a trend for hypoperfusion in periventricular and frontal normal NAWM and in the thalamus and the caudate head(5). However, the majority of studies are cross-sectional with small progressive patient population or mixed phenotype population(10–15).

Thus, our objective was to decipher the association between brain perfusion, neurodegeneration and disability in an exclusive longitudinal cohort of PPMS.

II. Methods

1. Participants

Participants with PPMS were recruited at the Institute of Neuroimmunology and MS of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf between 2012 and 2018 for a prospective observational cohort study with annual follow-up visits over 5 years. Patients were eligible if they were diagnosed with PPMS according to the McDonald criteria 2010(16) and had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) of ≤ 7.0 . Visits included a brain MRI with an ASL perfusion sequence and a clinical assessment with EDSS and a modified version of the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) including the Timed-25-foot-walk (T25FW, short distance walking speed), 9-Hole-Peg-Test (NHPT, hand functioning) and the Symbol Digit Modalities Test (SDMT, information processing) as a replacement for the PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test). We defined two subgroups of patients based on their clinical disease course: Participants with superimposed relapses were classified as relapsing progressive and were suspected to have a higher amount of inflammatory disease activity compared to purely progressive patients. MRI data from a small group of age and sex matched healthy individuals were available for comparison. All participants provided written informed consent, and the Institutional Review Board (ethics committee of the Hamburg Chamber of physicians, PV3961/PV4405) approved the study.

2. MRI protocol

The MRI protocol (Siemens Skyra, 3T) included a 3D T1-weighted magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo (MPRAGE), T2-weighted and FLAIR (Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery), Pulsed 3D Turbo gradient- spin-echo ASL (PASL) with Q2-TIPS bolus saturation perfusion sequences. Acquisition parameters were for PASL: Bolus duration = 700ms; post labelling delay = 1900ms; repetition time (TR) = 5000ms; echo time (TE) = 15.7ms; flip angle (FA) = 150°; voxel size = 4x4x4mm³. For T1w: TR=1900ms; TE=2.46ms; FA=9°; voxel size = 0.9mm³. For T2w: TR=2800ms; TE=18ms; FA=160°; voxel size= 0.5x0.5x3 mm³.

3. Image processing

Images were processed with the functional imaging software library (FSL, version 5.0, www.fmrib.ox.ac.uk) and the FreeSurfer software (Version 6.0) for cortical reconstruction and volumetric segmentation (surfer.nmr.mgh.harvard.edu/). After manual outlining of white matter lesions and subsequent lesion filling of T1w images to avoid segmentation errors, we used the FreeSurfer longitudinal pipeline(17). Gray matter was parcellated into 34 cortical regions per hemisphere and 8 subcortical regions based on the Desikan-Killiany atlas(18). Perfusion ASL images were processed with ANTs in R (<https://github.com/ANTsX/ANTsR>). As no additional M0 was acquired, we computed the normalized difference ASL image based on an estimated M0 from the two control images of the ASL acquisition as $(DM/Mc) = (M_{label} - M_{control})/M_{control}$. The ASL difference image, proportional to absolute blood flow was used as a surrogate value of CBF (CBFs) in the following. T1w images and atlases were non-linearly registered to the ASL space and we extracted the volume and the mean CBFs value for each atlas region. All raw images, perfusion and CBFs maps as well as the registration were visually inspected by CD and JPS. Visits with severe motion artefacts or failure of registration and perfusion maps were excluded. CBFs was normalized and we focused on cortex and deep gray matter. An overview over the processing pipeline is given in figure 1.

4. Statistics

We performed descriptive statistics either as mean (sd) or frequencies and rates. The two subgroups were compared either by Students' T-Test or with the Chi-Square Test. To investigate change of clinical outcomes and perfusion over time (defined as follow-up within the study or disease duration since first symptoms), we applied linear mixed effect models accounting for intraindividual correlations of recurrent observation. All models were corrected for age and sex and allowed individual intercepts for the regions. Time dependent longitudinal models (LME) for follow-up time within the study were further corrected for baseline values. We extracted standardized beta values as estimates and used false discovery rate to correct for multiple testing. The correlations between outcomes were also estimated with LME. To determine, if ASL perfusion might be predictive for disability progression in our cohort, we used cox proportional hazard models to estimate the predictive capacities of global and regional ASL CBF for 12 months confirmed EDSS progression (+1.0 if EDSS <5.5, +0.5 if EDSS >=5.5)(19).

III. Results

1. Demography and diseases characteristics

Out of 84 participants who were assessed for eligibility, 7 were excluded due to the lack of MRI or due to severe motion artifacts. From the remaining 77 patients, 16 out of 274 visits (5.8%) were excluded because the processed images had insufficient quality or non-correctable registration failures (figure 1). At baseline, the mean age was 52 years (range 39-69) and the mean EDSS was 4 (range 2-7) indicating a moderate disability on the scale ranging from 0 to 10 (0 = no disability, 4 = walking distance of 500m, 7 = wheelchair, 10 = death due to MS). Demographic data are summarized in table 1. The group of patients with a purely progressive disease course (n=57) had less often a subacute disease onset if compared to patients with relapse activity (n=18). Other disease metrics including lesion volume and disability did not differ between the two PPMS groups. Comparing CBFs of controls and PPMS, we found no difference in global CBFs in patients ($\beta^{\text{stand}} = -0.31$, $p=0.199$). Also, a regionwise analysis did not detect a difference.

2. Regional distribution of brain perfusion

We observed highest CBFs values in transverse temporal and cingulate regions (Figure 2A). Temporal inferior and occipital regions showed the lowest CBFs values. The regional variability augmented with higher CBFs values (Figure 2B). Comparing CBFs profiles of the 34 cortical regions between the hemispheres (Figure 2C) revealed a high but not perfect correlation ($\beta^{\text{stand}}=0.67$, $p<0.001$). Overall, mean CBFs values decreased with larger region volume ($\beta^{\text{stand}}=-0.19$, $p<0.001$).

3. Change of CBFs and disability over time

Overall CBFs decreased during follow up ($\beta^{\text{stand}} = -0.03$, $p<0.001$, Figure 3A) and with disease duration ($\beta^{\text{stand}}=-0.08$, $p=0.009$, Figure 3B). These changes seemed rather homogenous, and we did not identify regions with a pronounced change. Further, we observed an atrophy over all regions during follow up ($p=0.003$) and a trend of loss with disease duration ($p=0.075$) in the presence of a decrease with age ($p=0.031$). Higher lesion load correlated with lower CBFs values ($\beta^{\text{stand}}=-0.55$, $p<0.001$). Comparing purely progressive and relapsing progressive patients, decrease of regional CBFs was stronger in patients without relapses (Follow-up: $p<0.001$, disease duration $p=0.001$).

The EDSS as a summary measure of disability increased by approximately 0.1 points per year ($p=0.023$, Figure 3C). The SDMT tended to increase by 0.5 correct answers per year ($p=0.056$, Figure 3D). NHPT and T25FW did not change during follow-up and the lesion volume remained stable. CBFs was lower in males for whole brain analyses ($p<0.023$). Finally, we investigated also lesion volume as a possible covariate, but we observed no interaction with CBFs or follow-up time.

4. Correlation between Perfusion and disability

On a global level, we found an inverse association between EDSS and CBFs, such as lower CBFs values indicated greater disability ($\beta^{\text{stand}}=-0.01$, $p<0.001$). Lower CBFs was also correlated with longer NHPT ($\beta^{\text{stand}}=-0.07$, $p<0.001$) and longer T25FW ($\beta^{\text{stand}}=-0.01$, $p=<0.001$). In contrast, SDMT performance was correlated such as lower CBFs values indicated a higher number of correct responses ($\beta^{\text{stand}}=-0.03$, $p<0.001$)

Applying regionwise analyses, we observed no association between CBFs, EDSS and T25FW. For the NHPT, a total of 20 regions showed an inverse correlation with the CBFs with highest values for left lateral occipital cortex ($\beta^{\text{stand}}=-0.55$, $p^{\text{FDR}}=0.004$, Table 2 and Figure 4). We also detected seven correlations between CBFs in frontal areas, the right rostral anterior cingulate, the right amygdala and right putamen and SDMT scores. However, lower perfusion indicated here better performance (Table 2 and Figure 4).

5. Predictive value of global and regional perfusion for EDSS progression

Finally, we investigated the predictive value of CBFs values for EDSS progression. After 4 years of follow-up, 33.9% (95%CI: 33.0-34.9%) of PPMS had a confirmed EDSS progression. However, we observed no significant association with CBFs metrics in our survival analyses, neither on a global level nor on a regional level.

IV. Discussion

Brain perfusion is a conceptually interesting outcome at the intersection between brain structure and function but has never been studied in an exclusive population of PPMS in a large cohort over several years. We found a slight overall decrease of CBFs during follow-up. CBFs decreased with longer disease duration; both results indicate a disease specific dynamic in this predominantly neurodegenerative cohort. We observed also meaningful regional associations with established outcomes of hand function and cognition supporting the functional relevance of CBFs. However, the disease dynamic on a clinical and imaging level was rather low over up-to five years which probably restricted our possibilities for successful predictive modelling.

Previous research about brain perfusion in MS agrees that cerebral perfusion changes tend to be different depending on the MS phenotype independent from the perfusion technique, i.e. ASL(12,14) or dynamic susceptibility contrast(10,11,15,20). Indeed, Rashid et al(12) found that there was hypoperfusion of the gray matter and adjacent white matter of MS patients compared to control subjects, greater in the PPMS and SPMS sub groups. Inglese et al found(11) consistent results with a significantly greater decrease in CBF in PPMS than in RRMS in thalami and deep gray nuclei compared to control subjects. Lastly, a difference was also demonstrated in periventricular and frontal NAWM with lower CBF and cerebral blood volume in PPMS patients than RRMS patients compared to controls(15). In contrast higher perfusion has been previously linked to higher inflammatory disease activity(21). Here, the comparison between the subgroup of purely progressive and relapsing progressive patients revealed a stronger decrease of regional CBFs in patients without relapses over time. These findings indicate that loss of CBFs is rather associated with neurodegeneration than with inflammation on the long run.

Hypoperfusion phenomena in MS are probably the result of multiple factors. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are known important actors of axonal neurodegeneration(1). Several studies suggest that it alone could not explain the decrease in CBF. The decrease of CBF seems to be present already before atrophy or neuronal loss occurs(6),(22),(7) and is not necessarily accompanied by a decrease in axonal energy metabolism as shown by a study based on spectroscopy(7). In addition, CBF might be modulated by a direct vascular involvement. Plasma levels of Endothelin-1 (ET1), a vasoconstrictor agent possibly secreted by reactive astrocytes in MS plaques, were found to be higher in SPMS subjects than in healthy controls(23).

The concept of neurovascular unit (NVU) describe the complex interactions between extracellular matrix components, neurons and other cells (endothelial, pericytes, astrocytes, microglial and smooth muscles) via vascular and endothelial factors, changing in time and space and explain variation of blood perfusion and blood brain barrier(24). Marshall et al(25) showed a diffuse decrease in cerebrovascular reactivity in the cortex of MS patients compared to controls and a correlation with cortical volume. This arterial compliance seems to be reduced in MS patients with cognitive impairment. Sivakolundu et al(26) showed a relationship between neurovascular uncoupling and processing speed impaired MS patients but not in processing speed preserved MS patients by using a visual task during fMRI. These findings indicate that CBF measurements might mirror an altered neurovascular coupling as in the case of cognitive dysfunctions in MS. Neurodegeneration might lead to reduced abilities to adapt to functional demands and decrease also CBF variability in longstanding PPMS. Even though, we did not perform any longer CBF assessments as used for resting state or task-based fMRI studies, we observed a meaningful regional association between two important disability metrics and CBFs. These findings might indicate a preserved influence of functional demands on altered regional CBF even in very short ASL acquisitions.

At a global level, we found lower CBFs values were associated with greater disability in all physical tests (T25FW, NHPT) and EDSS which seems in line with the above-mentioned mechanisms, and which resembled the brain perfusion dynamic during the disease course. This extends previous research in smaller and usually cross-sectional cohorts, which found rather weak(11,15) or no associations(6,10,12,14) with the EDSS. In contrast, higher CBFs values indicated worse SDMT performance. In extension to these rather unspecific global association, we found a robust association pattern between lower regional CBFs and worse hand functioning but nor for EDSS or T25FW. EDSS is still the gold standard to quantify neurologic impairment in MS but undervalues upper limb impairment function and is mainly driven by walking disabilities which might be prone to spinal cord damage.(27). The NHPT is the gold standard(28) for upper limb assessment in MS and measure the manual dexterity performance. We observed a pattern of correlations with CBFs: Besides frontal regions which are known to be involved in motor functions we found associations with the left lateral occipital cortex, involved in visual object processing, and parietal regions involved in eye-hand coordination. Thus, a loss of CBFs in these regions gives a meaningful spatial association pattern and extends previous research that found higher functional connectivity between similar regions (caudal middle frontal, rostral middle frontal gyrus), fusiform gyrus and occipital regions (lateral occipital) as an indicator of preserved hand functioning(29).

Taken together, regional loss of CBFs seems to represent loss of dexterity in our cohort and might be due to structural changes but also to a lack of an adaptive activity increase in important regions such as the motor cortex.

In contrast to the NHPT, we observed a non-intuitive correlation pattern between CBFs and SDMT in seven cortical regions where higher CBFs values indicated worse performance. fMRI studies have described increased functional connectivity as associated with poorer cognitive performance that is therefore discussed as an maladaptive mechanism(30). This observation seems to be pronounced in the Default mode network (DMN) which is associated with cognitive decline, particularly in MS(31). DMN is a set of regions (medial prefrontal area, anterior and posterior cingulate cortex, precuneus and lateral parietal cortex) that is activated during the resting state and deactivated during a specific task. A lack of deactivations for the right cingulate cortex has been described already early in the disease course of MS, in patients with preserved cognitive function(32). The inverse association between CBFs and SDMT in the cingulate cortex and certain frontal regions (involved in the DNM) in our study could suggest a link with this hypothesis, although the CBF assessment in our cohort was performed without any functional exploration. Overall, the observed associations are meaningful in terms of localisations and might highlight that even single shot ASL brain perfusion resembles fundamental adaptive and maladaptive mechanisms of the brain.

Our study has several limitations. The observed variations of CBF surrogate may be related to the intra-individual(33) variability of estimation by PASL. In the absence of an additional M0 image, absolute CBF values could not be calculated. However, the sample size and especially the overall long observation time allows to compensate for the impact of variability of the surrogate CBF assessment and using an average M0 is acceptable as long as absolute values are not needed. The lack of significant difference with controls may be explained by the small number of control subjects, the high individual variability of ASL among controls and the low variations of surrogate CBF associated with PPMS, as we found in our study. Cognitive and physical performance remained rather stable during the follow-up period restricting our abilities to establish predictors of disability progressions. Lastly, physical and cognitive tests used may be a limitation. EDSS is known to lack the sensitivity to detect disability progression(34) and SDMT is a screening test measuring mainly information processing speed and does not explore other specific cognitive functions.

In conclusion, ASL perfusion seems an interesting outcome on the edge between structural and functional imaging. A mild but continuous decrease of the CBF indicates an association with fundamental MS disease mechanisms such as neurodegeneration, reduced metabolism, and loss of resilience. Moreover, regional associations with important disability metrics seem to represent adaptive and maladaptive functional reorganization. While the insensitivity for changes limits the use of ASL as a clinical decision tool, it might provide a snapshot of functional reorganization in MS.

V. References

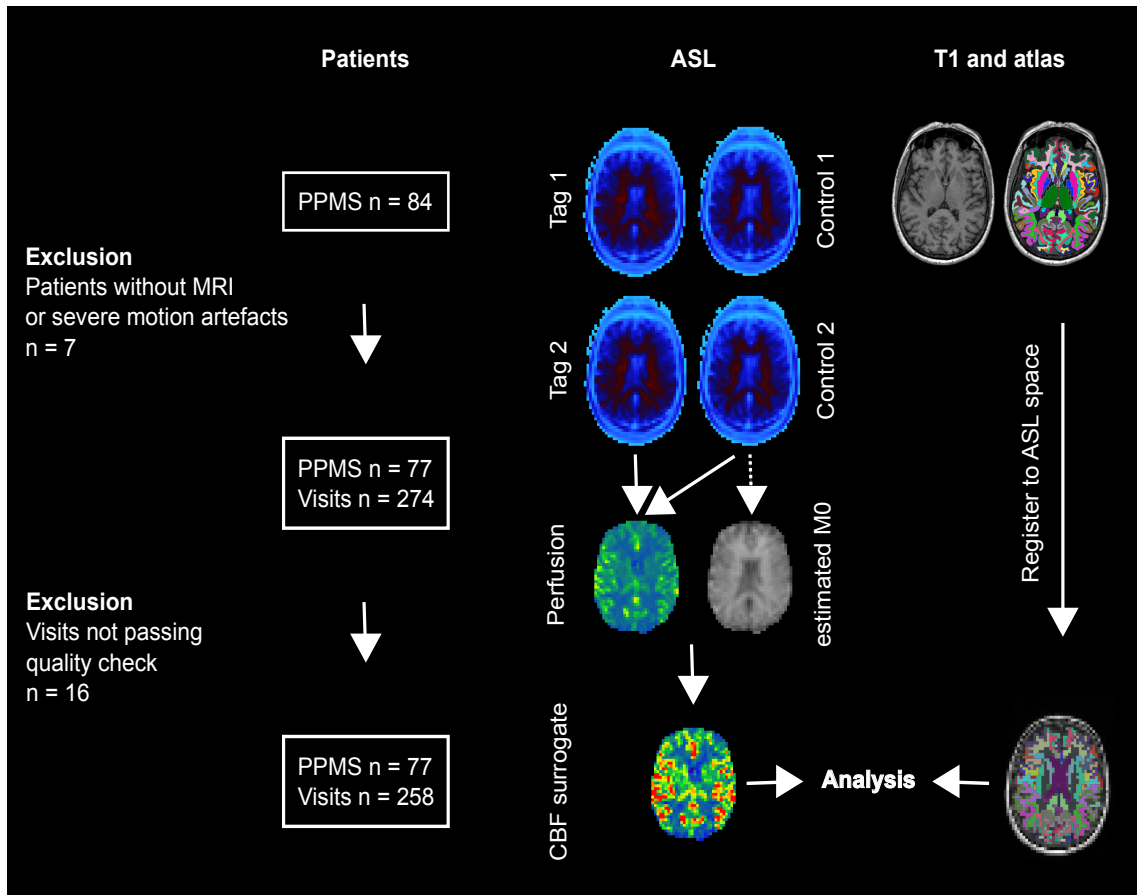
1. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(4):225–238. doi: 10.1038/nrneurol.2014.37.
2. Wuerfel J. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain*. 2004;127(1):111–119. doi: 10.1093/brain/awh007.
3. Rashid W. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1288–1293. doi: 10.1136/jnnp.2003.026021.
4. Holland CM, Charil A, Csapo I, et al. The Relationship between Normal Cerebral Perfusion Patterns and White Matter Lesion Distribution in 1,249 Patients with Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2012;22(2):129–136. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00585.x.
5. Lagana M, Pelizzari L, Baglio F. Relationship between MRI perfusion and clinical severity in multiple sclerosis. *Neural Regen Res*. 2020;15(4):646. doi: 10.4103/1673-5374.266906.
6. Debernard L, Melzer TR, Van Stockum S, et al. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):544–551. doi: 10.1136/jnnp-2013-305612.
7. Steen C, D'haeseleer M, Hoogduin JM, et al. Cerebral white matter blood flow and energy metabolism in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19(10):1282–1289. doi: 10.1177/1352458513477228.
8. Hahn A, Breakspear M, Rischka L, et al. Reconfiguration of functional brain networks and metabolic cost converge during task performance. *eLife*. 2020;9:e52443. doi: 10.7554/eLife.52443.
9. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89(1):212–216. doi: 10.1073/pnas.89.1.212.
10. Inglese M, Adhya S, Johnson G, et al. Perfusion Magnetic Resonance Imaging Correlates of Neuropsychological Impairment in Multiple Sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(1):164–171. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600504.
11. Inglese M, Park S-J, Johnson G, et al. Deep Gray Matter Perfusion in Multiple Sclerosis: Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Magnetic Resonance Imaging at 3 T. *Arch Neurol*. 2007;64(2):196. doi: 10.1001/archneur.64.2.196.
12. Rashid W. Abnormalities of cerebral perfusion in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1288–1293. doi: 10.1136/jnnp.2003.026021.

13. Ota M, Sato N, Nakata Y, et al. Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: A pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. *Magn Reson Imaging*. 2013;31(6):990–995. doi: 10.1016/j.mri.2013.03.016.
14. Amann M, Achtnichts L, Hirsch JG, et al. 3D GRASE arterial spin labelling reveals an inverse correlation of cortical perfusion with the white matter lesion volume in MS. *Mult Scler J*. 2012;18(11):1570–1576. doi: 10.1177/1352458512441984.
15. Adhya S, Johnson G, Herbert J, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *NeuroImage*. 2006;33(4):1029–1035. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.08.008.
16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302. doi: 10.1002/ana.22366.
17. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*. 2012;61(4):1402–1418. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.084.
18. Desikan et al. - 2006 - An automated labeling system for subdividing the h.pdf. . <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/ftp/articles/desikan06-parcellation.pdf>. Accessed January 4, 2021.
19. Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Meta-analysis of the placebo-treated groups in clinical trials of progressive MS. *Neurology*. 1996;46(6):1613–1619. doi: 10.1212/wnl.46.6.1613.
20. Mulholland AD, Vitorino R, Hojjat S-P, et al. Spatial Correlation of Pathology and Perfusion Changes within the Cortex and White Matter in Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2018;39(1):91–96. doi: 10.3174/ajnr.A5410.
21. Bester M, Forkert ND, Stellmann JP, et al. Increased Perfusion in Normal Appearing White Matter in High Inflammatory Multiple Sclerosis Patients. Cercignani M, editor. *PLOS ONE*. 2015;10(3):e0119356. doi: 10.1371/journal.pone.0119356.
22. Saindane AM, Law M, Ge Y, Johnson G, Babb JS, Grossman RI. Correlation of diffusion tensor and dynamic perfusion MR imaging metrics in normal-appearing corpus callosum: support for primary hypoperfusion in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(4):767–772.
23. D’haeseleer M, Beelen R, Fierens Y, et al. Cerebral hypoperfusion in multiple sclerosis is reversible and mediated by endothelin-1. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(14):5654–5658. doi: 10.1073/pnas.1222560110.
24. Monti L, Morbidelli L, Rossi A. Impaired Cerebral Perfusion in Multiple Sclerosis: Relevance of Endothelial Factors. *Biomark Insights*. 2018;13:117727191877480. doi: 10.1177/1177271918774800.

25. Marshall O, Lu H, Brisset J-C, et al. Impaired Cerebrovascular Reactivity in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1275. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1668.
26. Sivakolundu DK, West KL, Zuppichini M, et al. The neurovascular basis of processing speed differences in humans: A model-systems approach using multiple sclerosis. *NeuroImage.* 2020;215:116812. doi: 10.1016/j.neuroimage.2020.116812.
27. Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome Measures in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Capturing Disability and Disease Progression in Clinical Trials. *Mult Scler Int.* 2014;2014:1–13. doi: 10.1155/2014/262350.
28. Feys P, Lamers I, Francis G, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2017;23(5):711–720. doi: 10.1177/1352458517690824.
29. Zhong J, Chen DQ, Nantes JC, Holmes SA, Hodaie M, Koski L. Combined structural and functional patterns discriminating upper limb motor disability in multiple sclerosis using multivariate approaches. *Brain Imaging Behav.* 2017;11(3):754–768. doi: 10.1007/s11682-016-9551-4.
30. Has Silemek AC, Fischer L, Pöttgen J, et al. Functional and structural connectivity substrates of cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis with mild disability. *NeuroImage Clin.* 2020;25:102177. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102177.
31. Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. 2010;10.
32. Forn C, Rocca MA, Boscá I, Casanova B, Sanjuan A, Filippi M. Analysis of “task-positive” and “task-negative” functional networks during the performance of the Symbol Digit Modalities Test in patients at presentation with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Exp Brain Res.* 2013;225(3):399–407. doi: 10.1007/s00221-012-3380-5.
33. Gevers S, van Osch MJ, Bokkers RP, et al. Intra- and Multicenter Reproducibility of Pulsed, Continuous and Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling Methods for Measuring Cerebral Perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(8):1706–1715. doi: 10.1038/jcbfm.2011.10.
34. Hyland M, Rudick RA. Challenges to clinical trials in multiple sclerosis: outcome measures in the era of disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(3):255–261. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283460542.

VI. Tables & Figures

Figure 1 – Patient Flow and Processing pipeline:



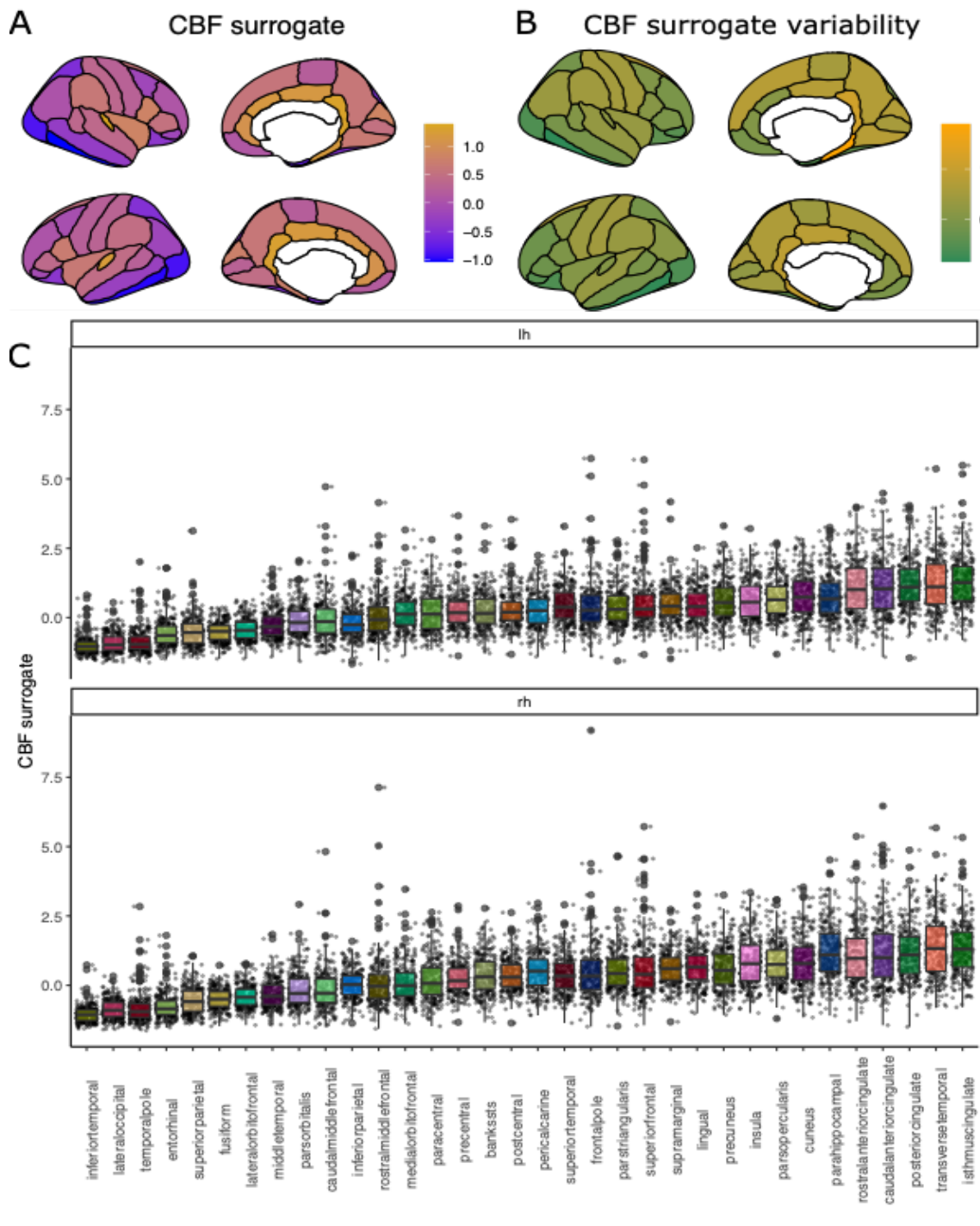
Cerebral blood flow surrogate was obtained by the normalized ASL difference image between the labeled images of the ASL acquisition (Tag) and an estimated M0 from the two control images of the ASL acquisition. Gray matter was parcellated based on the Desikan-Killiany atlas on the T1 weighted sequence then T1 weighted images and atlases were non-linearly registered to the ASL space.

Table 1 – Demographic data

	Controls N = 11	All N = 77	Purely progressive N = 57	Relapsing progressive N= 18	p
Female n (%)	2 (18.2)	26 (33.8)	21 (36.8)	4 (22.2)	0.390 [§]
Age years	51.3 (4.9)	52.7 (7.1)	52.8 (7.5)	51.8 (6)	0.599 [#]
Disease duration years		5.2 (5.6)	4.6 (5.4)	6.9 (5.8)	0.121 [#]
Immunotherapy ever n (%)		27 (35.1)	19 (33.3)	7 (38.8)	0.883
Immunotherapy during follow-up n (%)		13 (16.9)	8 (14.0)	5 (27.7)	0.324
Follow-up years median [range]		2 [0 - 5]	2 [0 - 5]	1 [0 - 5]	0.314 [#]
Confirmed disability during follow-up n (%)		24 (31.2)	17 (29.8)	7 (38.8)	0.668
Oligoclonal bands n (%)					0.965 [§]
Yes		63 (81.8)	46 (80.7)	15 (83.3)	
No		5 (6.5)	4 (7.0)	1 (5.6)	
Unknown		9 (11.7)	7 (12.3)	2 (11.1)	
Smoking n (%)					0.261 [§]
Yes		22 (28.6)	14 (24.6)	8 (44.4)	
No		36 (46.8)	28 (49.1)	6 (33.3)	
Unknown		19 (24.7)	15 (26.3)	4 (22.2)	
Onset n (%)					<0.001 [§]
Slowly progressive		64 (83.1)	53 (93.0)	10 (55.5)	
Subacute		13 (16.9)	4 (7.0)	8 (44.4)	
EDSS median [range]		3.5 [2 - 7]	3.5 [2 - 7]	4 [2.5 - 7]	0.065 [#]
T25FW s		6.2 (2.7)	6.1 (2.6)	6.6 (3.4)	0.552 [#]
NHPT s		25.6 (7.9)	25.7 (8.2)	25.5 (6.82)	0.904 [#]
SDMT SD		-0.6 (1.3)	-0.6 (1.3)	-0.5 (1.3)	0.467 [#]
SDMT ≤ -1 SD n (%)		30 (39.5)	21 (37.5)	9 (50)	0.561 [§]
Lesion volume mL		7.6 (9.3)	6.6 (8.0)	9.9 (12.2)	0.183 [#]

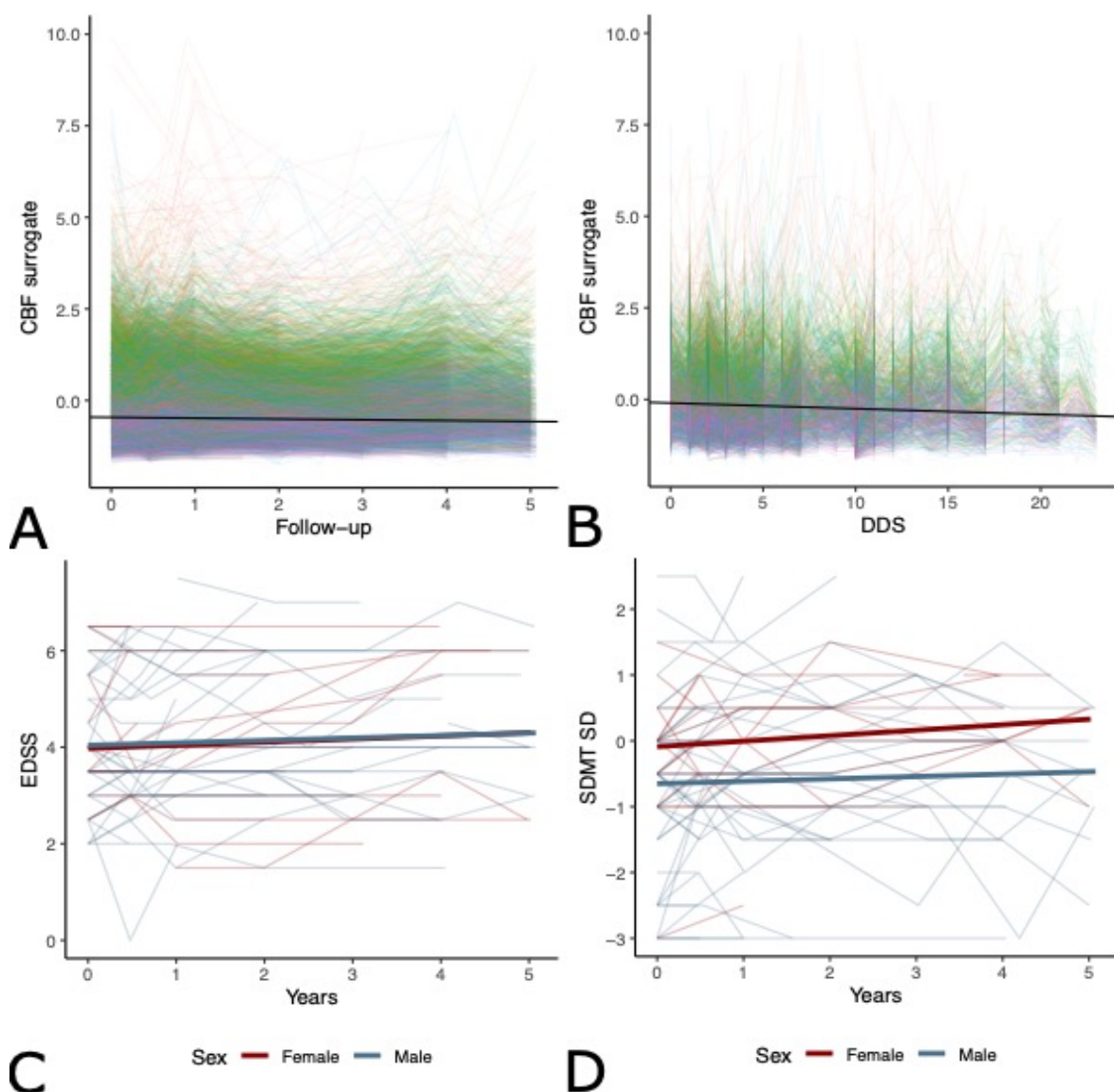
Data as mean (sd) if not otherwise indicated. Disease duration since first symptoms. § = chi square test, # = Student T Test. s = second

Figure 2 – Distribution of ASL brain perfusion in primary progressive multiple sclerosis:



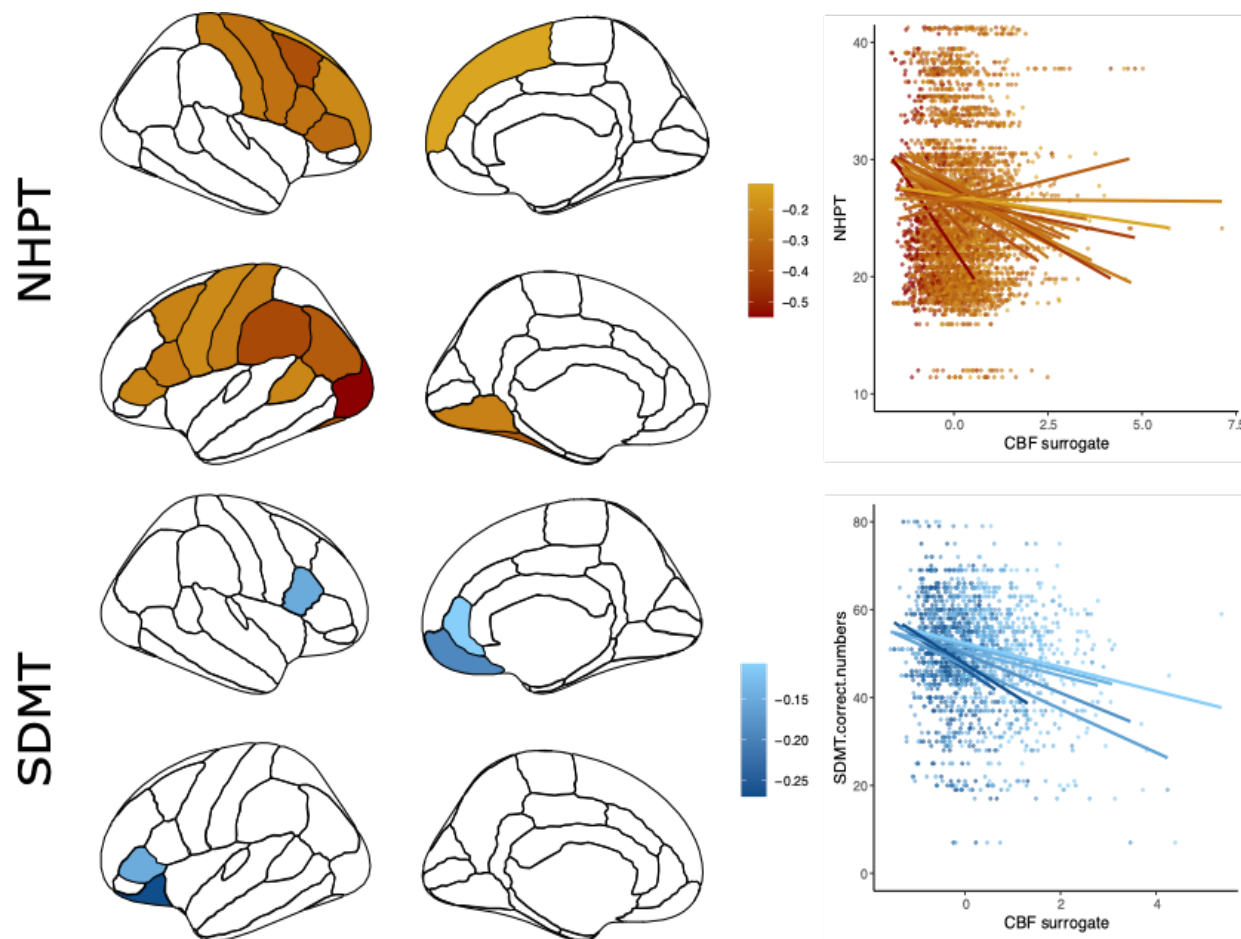
(A) Average normalized cerebral blood flow surrogate displayed for 34 cortical atlas regions per hemisphere. Corresponding average SD values for the same regions (B) as a measure of cerebral blood flow surrogate variability in the cohort. Comparison of regional cerebral blood flow surrogate (C) between the hemispheres (lh – left hemisphere, top; rh – right hemisphere, bottom). SD = standard deviation

Figure 3 – Cerebral blood flow surrogate and disability over time:



Change of cerebral blood flow surrogate during follow up (A) and during the disease course (B). Colors indicate single regions; each line represents a single region in a single patient. DDS = Disease duration since first symptoms. Expanded disability status scale (EDSS) increases mildly during follow-up (C) while cognitive performance as assessed with the SDMT remains stable (D). Individual courses as fine shaded lines, regression estimates for each sex as bold lines.

Figure 4 – Association between cerebral blood flow surrogate and disability in primary progressive multiple sclerosis:



The plots on the left show cortical regions with a false discovery rate corrected correlation between regional brain perfusion and NHPT and SDMT, respectively. The colour scales represent standardized beta coefficients from linear mixed effect models adjusted for age and sex. Plotted with ggseg in R using the Desikan-Killiany atlas. Dot plots for the correlation. Colours and unadjusted regression estimates correspond to the regions on the left. NHPT = Nine Hole Peg Test, SDMT = Symbol Digit Modality Test

Table 2 – Regional associations between normalized cerebral blood flow surrogate and disability

Scores	Hemisphere	Region	beta ^{stand}	p ^{FDR}
NHPT	R	Putamen	-0.28	0.048
	L	Caudate	-0.31	0.048
	R	Superior frontal	-0.12	0.034
	R	Rostral middle frontal	-0.21	0.002
	R	Precentral	-0.28	0.007
	R	Postcentral	-0.24	0.034
	R	Pars triangularis	-0.30	<0.001
	R	Pars opercularis	-0.28	0.002
	R	Caudal middle frontal	-0.38	<0.001
	L	Supramarginal	-0.40	<0.001
	L	Precentral	-0.20	0.048
	L	Postcentral	-0.24	0.016
	L	Pars triangularis	-0.21	0.025
	L	Pars opercularis	-0.24	0.013
	L	Lingual	-0.23	0.046
	L	Lateral occipital	-0.55	0.004
	L	Inferior parietal	-0.35	0.004
	L	Fusiform	-0.35	0.048
	L	Caudal middle frontal	-0.22	0.004
L	Banks of the superior temporal sulcus	-0.21	0.048	
SDMT	L	Pars triangularis	-0.15	0.037
	L	Lateral orbito frontal	-0.27	0.034
	R	Medial orbito frontal	-0.19	0.002
	R	Amygdala	-0.17	0.034
	R	Pars opercularis	-0.15	0.037
	R	Rostral anterior cingulate	-0.11	0.029
	R	Putamen	-0.29	0.004

Normalized beta coefficients from linear mixed effect models, regions select based on false discovery rate corrected p-values below 0.05. NHPT = Nine Hole Peg Test, SDMT = Symbol Digit Modality Test, L = Left, R = Right

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.