

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE :2019

N°103

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'État

Mention : D.E.S. de Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

PAR

LEFEVRE SIEDLECKA Agnieszka
Née le 20 février 1983 à Poznan, Pologne

**EFFETS DU NATALIZUMAB
SUR L'ATTEINTE DE LA SUBSTANCE BLANCHE
DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES**

Président de thèse : Pr J. DE SEZE

Directeur de thèse : Pr S. KREMER

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition JUILLET 2019
Année universitaire 2018-2019

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
-------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jérôme DE SEZE,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce Jury de thèse. Merci d'avoir été l'instigateur de l'étude Tysadiff et de m'avoir ainsi permis d'accomplir ce travail de thèse.

Votre spécialité est passionnante et j'espère pouvoir de nouveau faire partie de vos projets de recherche dans le cadre de futures collaborations entre les services de neurologie et de neuroradiologie.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Stéphane KREMER,

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et d'avoir dirigé ce travail.

Merci pour votre confiance, votre soutien, vos conseils (aussi immobiliers) et votre enseignement. Vous avez grandement contribué à mon choix de m'engager dans la voie de la neuroradiologie. Il me tarde de venir travailler dans votre service et j'espère notre collaboration la plus longue et fructueuse possible.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Guillaume BIERRY,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce Jury de thèse. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre pédagogie. Je suis impatiente de pouvoir vous côtoyer dès le début novembre au sein du Service de Radiologie 2 et espère pouvoir collaborer avec vous dans le cadre des projets éclectiques.

Veillez trouver dans ce travail que vous estimerez certainement trop long le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur François Lersy,

Cher François, merci d'avoir accepté de faire partie de ce Jury de thèse. Merci de m'avoir transmis ta passion pour la neuroradiologie, pour ta disponibilité et tes conseils bienveillants. Veuille trouver dans ce travail l'expression de mon amitié.

A Monsieur le Docteur Thibault Willaume,

Cher Thibault, merci d'avoir accepté de faire partie de ce Jury de thèse. Notre rencontre a participé à mon choix de me tourner vers la radiologie. Merci pour ta passion contagieuse de la radiologie, ta bienveillance, ta pédagogie.

Veuille trouver dans ce travail l'expression de mon amitié.

Aux ingénieurs du laboratoire I Cube, Julien Lamy et Mary Mondino,

Merci pour votre participation à ce travail et vos conseils.

A Samuel,

Merci pour ton soutien, ton amour, tous les sacrifices que tu as faits pour que je puisse reprendre mes études. Nous voilà au bout du chemin. C'est notre réussite.

Veuille trouver dans ce travail l'expression de tout mon amour.

A mes enfants Daniel, Joseph, Gabrielle,

Vous êtes tout pour moi. Je vous aime. Je n'ai peut-être pas été aussi présente que je l'aurais voulu auprès de vous pendant mon internat et j'espère me rattraper dès maintenant.

Dziękuję moim Rodzicom,

Dziękuję za Wasze wsparcie, oddanie i modlitwę.

Bez Was nic nie byłoby możliwe.

Dziękuję Zosi, Lukaszowi, Wojtkowi, Marcinowi i ich Malzonkom: Sebastianowi, Angelice i Justynie,

Dziękuję za wsparcie i za Waszą obecność we wszystkich ważnych momentach.

A mes beaux-parents,

Merci pour vos encouragements et vos conseils.

A mes amis : Mathieu et Aurélie, Pierre – Yves et Clémentine, Joël et Frederike, Jean et Célia, Déborah, Aska et Clément, Isabelle et Michel, Bogna, Barbara, Dominique, Claire, Nadia,

Merci pour votre présence dans les moments importants.

Dziękuję Ani, Piotrowi i Pani Lilianie za niezbedna pomoc w opiece nad dziecmi.

A mes co-internes devenus amis : Tri Thaï, Anne- Lise, Gwen, Agathe, Maxime, Deborah, Sonia, Claire, Julie, Mylène, POC, Anne,

Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

A mes seniors : Consuelo, Flaviu, Rouxandra, Adriana, Maher, Seyid, Sébastien, Sophie, Marie-Noëlle, Jeanne, Bogdan, Pierre, Marysa, Dorel, Marie-Christine, Elsa, Jeremy, Apolline, Daniela, Ouhaïd, Bertrand.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Table des Matières

TABLE DES MATIERES	19
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	21
LISTE DES ABREVIATIONS	22
PARTIE 1 : INTRODUCTION	23
I. SCLEROSE EN PLAQUES	23
A. <i>Généralités.....</i>	23
1) Définition et Historique	23
2) Épidémiologie.....	23
3) Étiologie.....	24
4) Physiopathologie	24
5) Clinique.....	25
B. <i>Imagerie conventionnelle et critères diagnostiques.....</i>	27
1) Imagerie IRM conventionnelle dans la SEP	27
2) Critères diagnostiques.....	31
C. <i>Traitements de SEP.....</i>	32
1) Traitement de la poussée.....	32
2) Traitement de fond.....	32
II. IMAGERIE EN TENSEUR DE DIFFUSION	35
A. <i>Principe.....</i>	35
B. <i>Application du tenseur de diffusion dans la SEP.....</i>	38
C. <i>Évolution sous Natalizumab des paramètres du tenseur: donnés de la littérature.....</i>	40
PARTIE 2 : EFFETS DU NATALIZUMAB SUR LA SUBSTANCE BLANCHE ETUDIES PAR IMAGERIE EN TENSEUR DE DIFFUSION DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES	42
I. OBJECTIFS.....	42
II. MATERIEL ET METHODES.....	43
A. <i>Design de l'étude et population.....</i>	43
B. <i>Critères d'évaluation.....</i>	46

1)	Critère d'évaluation principal	46
2)	Critères d'évaluation secondaires	46
C.	<i>Recueil des données et analyses</i>	46
1)	Protocole IRM	46
2)	Analyse d'images	47
3)	Données cliniques	47
4)	Analyses statistiques	47
III.	RESULTATS	49
A.	<i>Résultats d'imagerie</i>	49
1)	Tenseur de diffusion	49
2)	Charge lésionnelle FLAIR	49
B.	<i>Résultats cliniques</i>	49
1)	EDSS	50
2)	CSCT	50
C.	<i>Corrélations radio-cliniques</i>	50
IV.	DISCUSSION	51
V.	CONCLUSIONS	56
	ANNEXES	58
	BIBLIOGRAPHIE	61

Table des illustrations

FIGURE 1 : SCORE EDSS, REPRESENTATION SIMPLIFIEE (11)	27
FIGURE 2 : PROTOCOLE OFSEP (13)	28
FIGURE 3 : IRM CONVENTIONNELLE DANS LA SEP / SEQUENCES PONDEREES FLAIR (A), T1 (B) ET T1 APRES INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE GADOLINE (C).....	30
FIGURE 4 : TENSEUR DE DIFFUSION	36
FIGURE 5 : ELLIPSOÏDE REPRESENTANT LE TENSEUR DE DIFFUSION AVEC LES TROIS VALEURS PROPRES (λ) IDENTIFIEES (32)	37
FIGURE 6 : DTI CARTES DE FA ET DE MD CHEZ LE SUJET SAIN (CONTROL) ET DANS LA SEP (MS) MONTRANT UNE CHUTE DE LA FA DANS LA SEP DANS LE CORPS CALLEUX D'APPARENCE NORMALE (FLECHES NOIRES) AINSI QU'UNE CHUTE DE LA FA ET UNE AUGMENTATION DE LA MD DANS LA SEP AU NIVEAU DES LESIONS HYPERINTENSES JUXTA ET PERI VENTRICULAIRES (FLECHES TRANSPARENTES)(47).....	39
FIGURE 7 : DIAGRAMME DE FLUX.....	45
TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION A L'INCLUSION (MEDIANE OU MOYENNE) N=70	44
TABLEAU 2 : SCORE EDSS A M0 ET M24 (MEDIANE), N=40.....	50

Liste des abréviations

SEP = Sclérose en plaques

EDSS = Expanded disability status scale

CSCT = Computerized speed cognitive test

OFSEP = Observatoire français de sclérose en plaques

IRM = Imagerie par résonance magnétique

FLAIR = Fluid attenuated inversion recovery

DIS = Dissémination spatiale

LCS = Liquide cérébro-spinal

DWI = Diffusion weighted Imaging

ADC = Coefficient apparent de diffusion

DTI = Imagerie en tenseur de diffusion

AD = Diffusivité axiale

RD = Diffusivité radiale

MD = Diffusivité moyenne

FA = Fraction d'anisotropie

SB = Substance blanche

SBAN = Substance blanche d'apparence normale

SEP RR = Sclérose en plaques récurrente rémittente

CC = Corps calleux

CCAN = Corps calleux d'apparence normale

SNC = Système nerveux central

BHE = Barrière hémato-encéphalique

Partie 1 : Introduction

I. Sclérose en plaques

A. Généralités

1) *Définition et Historique*

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central responsable de lésions démyélinisantes.

L'entité anatomo-clinique fut décrite de façon précise pour la première fois par Jean Martin Charcot et Alfred Vulpian qui ont introduit le terme de sclérose en plaques en 1866 (1).

Cependant selon certains la maladie serait apparue bien avant, vers le XI siècle en Scandinavie et se serait répandue au fur et à mesure des conquêtes des Vikings (1).

2) *Épidémiologie*

La sclérose en plaques touche plus particulièrement les sujets jeunes avec une médiane de début à 32 ans et une prédominance féminine (3 femmes pour 1 homme). Elle affecte environ deux millions de personnes dans le monde.

Avec plus de 110000 personnes atteintes de SEP recensées en France en 2015 (2) cette affection est la deuxième cause de handicap dans la population des 20 à 40 ans.

Il existe un gradient nord-sud aussi bien en France où une prévalence plus forte est observée dans le nord-est par rapport au sud-ouest que dans le monde. En effet la maladie est plus fréquente en Amérique du nord, Scandinavie et au Royaume Uni.

3) *Étiologie*

L'étiologie de la SEP est multifactorielle. Elle semble associée à des facteurs génétiques, géographiques et environnementaux.

Il existe une certaine susceptibilité génétique avec notamment l'implication de la région HLA sur le chromosome 6, connue depuis longtemps (3) et considérée comme expliquant 10 à 60% du risque génétique de la SEP. On admet aujourd'hui qu'une centaine de gènes seraient associés au risque de développer une SEP dont des dizaines ont déjà été découverts (4) mais ne confèrerait individuellement qu'un faible risque.

Le risque de récurrence est de 30% pour les jumeaux homozygotes.

Parmi les facteurs environnementaux on peut citer les facteurs infectieux, notamment le virus d'Epstein-Barr (5), le tabac (6), le stress, l'obésité. Les études concernant une éventuelle implication du vaccin contre l'hépatite B, ont montré l'absence d'association entre ce vaccin et le développement d'une SEP (7).

4) *Physiopathologie*

La physiopathologie de la SEP n'est pas encore complètement élucidée, en cause notamment des mécanismes immunologiques complexes qui la sous-tendent.

Dans cette maladie inflammatoire chronique démyélinisante la gaine de myéline et les oligodendrocytes sont la cible du système immunitaire. Il existe plusieurs patterns de démyélinisation décrits par Luchinetti (8). On sait depuis une vingtaine d'années qu'à côté de l'atteinte de la myéline il existe également une souffrance axonale qui pourrait expliquer la survenue d'une atteinte neurologique irréversible à l'origine du processus neurodégénératif (9).

La SEP est une maladie auto-immune du SNC due à l'action des lymphocytes T et B dirigée contre les molécules du soi.

D'un point de vue immunopathologique, l'activation des lymphocytes T CD4+ a longtemps semblé être un phénomène central de la maladie. Or, les études plus récentes ont pu démontrer un rôle crucial des lymphocytes T CD8+ ainsi que l'implication des lymphocytes B dans les lésions de SEP (10).

Une remyélinisation est possible par les oligodendrocytes expliquant la possible récupération d'une poussée.

5) Clinique

(1) Symptômes et signes cliniques

Il existe une multiplicité de symptômes et donc des présentations cliniques très variables.

La maladie peut être révélée dans 25% de cas par une névrite optique rétrobulbaire se traduisant par une baisse de l'acuité visuelle accompagnée d'une douleur périorbitaire avec un fond d'œil normal et par des symptômes sensitifs dans 20% de cas, subjectifs à type de paresthésies ou objectifs, hypoesthésies ou parfois de véritables anesthésies.

Enfin, les symptômes moteurs peuvent être présents au début de la maladie, notamment des troubles de la marche, des mono ou paraparésies et des troubles de l'équilibre.

A la phase d'état la symptomatologie peut comprendre une diplopie ou une paralysie faciale, des troubles sphinctériens et des troubles cognitifs.

Ces symptômes s'installent dans la plupart de cas de manière subaiguë puis durent plus de 24 heures et régressent, ce qui définit une poussée. Plus rarement le mode d'installation est plus progressif et les symptômes s'aggravent sur plusieurs mois, ce qui définit une progression.

(2) Formes cliniques

On distingue ainsi 3 principales formes cliniques.

La forme récurrente rémittente, la plus fréquente est définie par des poussées successives qui peuvent néanmoins laisser des séquelles, ces dernières restent stables entre 2 poussées.

La forme secondairement progressive est l'évolution naturelle tardive de la forme récurrente rémittente avec installation progressive d'un handicap.

Enfin dans la forme primaire progressive, plus rare, la progression est présente dès le début.

Pour les formes d'emblée ou secondairement progressive des poussées peuvent se surajouter.

(3) Scores cliniques

(a) EDSS

L'échelle EDSS (Expanded disability status scale), échelle de cotation du handicap, reste le principal outil standardisé de l'évaluation clinique des patients (11).

Ce score prend en compte huit systèmes fonctionnels dont les quatre majeurs : la fonction pyramidale, cérébelleuse, sensitive et la fonction du tronc cérébral. Il s'agit d'un score global sur une échelle de 20 niveaux (1 à 10 par demi points).

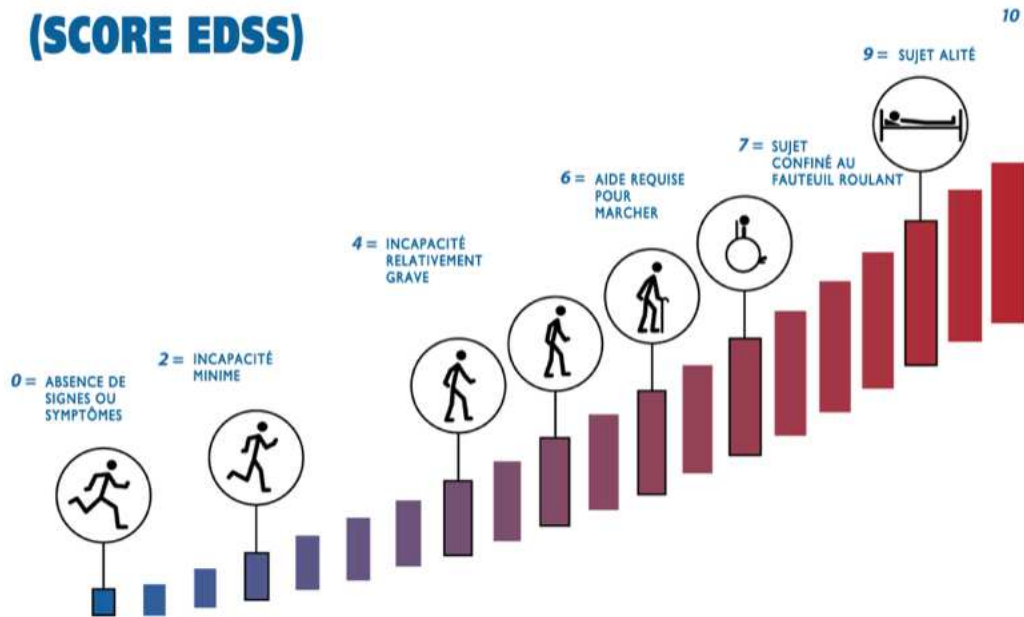


Figure 1 : Score EDSS, représentation simplifiée (11)

(b) CSCT

Le score CSCT (Computerized speed cognitive test) est un outil d'évaluation de la vitesse du traitement de l'information (12). C'est un test de dépistage des troubles cognitifs dans la SEP.

B. Imagerie conventionnelle et critères diagnostiques

1) Imagerie IRM conventionnelle dans la SEP

(1) Protocole

L'Observatoire Français de Sclérose en Plaque (OFSEP) a défini le protocole IRM (13), (figure 2) qui consiste en une acquisition encéphalique dans le plan bi-calleux sur des machines 1,5T ou 3T.

IRM cérébrale	IRM médullaire
Séquences recommandées	
Protocole OFSEP standard	Protocole OFSEP standard
3D T1 DWI axiale + dADC <i>Injection de gado (0,1 mmol/kg) *</i> 3D FLAIR 3D T1 gadolinium *	T2 sagittale T1 sagittale gadolinium * (pour un 1er diagnostic)
Protocole OFSEP réduit (suivi LEMP)	
DWI axiale + dADC 3D FLAIR	
Séquences optionnelles	
2D TSE DP/T2 axiale ou 3D T2 DTI ≥ 15 directions 2D T2 EG (pour un 1er diagnostic) SWI 3D DIR	T2 EG axiale T1 axiale gadolinium * STIR sagittale
Quand injecter du gadolinium ?	
<ul style="list-style-type: none"> - Au début du suivi (diagnostic, IRM antérieures non disponibles) - Au changement de traitement de fond - [Optionnel] En cas de poussée - [Optionnel] Pour rechercher une activité en vue d'une indication thérapeutique - [Optionnel] 6 mois après changement de traitement de fond 	

Figure 2 : Protocole OFSEP (13)

La fréquence des examens de suivi est d'au moins une IRM cérébrale tous les 3 ans et d'au moins une IRM médullaire tous les 6 ans.

Le protocole standard à l'étage encéphalique comprend une séquence T1 3D afin d'approcher au mieux la trophicité et la présence d'éventuels trous noirs.

La séquence de référence pour le diagnostic et suivi de patients atteints de SEP est la séquence FLAIR. Actuellement la séquence FLAIR 3 D plus sensible, a remplacé la séquence FLAIR 2D. La réalisation de séquence T2 n'est plus recommandée de manière systématique.

La séquence de diffusion fait également partie du protocole standard de l'exploration cérébrale.

La tendance actuelle est de limiter l'utilisation surtout répétée des produits de contraste gadolinés en raison de leur dépôt dans les noyaux gris centraux (14)(15). Même si les conséquences cliniques de cette accumulation ne sont pas connues pour le moment le principe de précaution prime. Ainsi, les situations dans lesquelles l'utilisation de gadolinium est indiquée se limitent au diagnostic initial et au changement de traitement de fond ; elle est optionnelle 6 mois après un changement de traitement de fond, pour rechercher une activité en vue d'une indication thérapeutique et en cas de poussée (13). La séquence utilisée sera alors la T1 3D réalisée 5 min après injection de produit de contraste, ce dernier étant un agent macrocyclique. Les séquences T1 en spin écho, plus sensibles pour la détection de rehaussements sont à privilégier par rapport aux séquences en écho de gradient.

Les nouvelles séquence de type 3D DIR (double inversion récupération) permettent de détecter avec plus de sensibilité que la séquence FLAIR les lésions de la substance blanche mais aussi des lésions corticales que l'on sait également présentes dans la SEP (16) (17).

A l'étage médullaire, une séquence T2 sagittale de la totalité de la moelle épinière fait partie du protocole standard.

(2) Résultats

A l'étage encéphalique, les lésions de la substance blanche en hypersignal FLAIR sont classiquement ovoïdes, de plus de 3 mm, de disposition radiaire, de topographie juxta et péri-

ventriculaire, juxta-corticale (atteinte des fibres en U) mais également corticale (figure 3a). Le corps calleux, le tronc cérébral, le pédoncule cérébelleux moyen et les nerfs optiques sont autant des régions concernées classiquement par la SEP. On peut parfois noter sur la séquence FLAIR une hypointensité centrale au sein de la plaque en hypersignal, en rapport avec un vaisseau central. La séquence 3D T1 permet d'apprécier le degré d'atrophie ainsi que la présence d'éventuels trous noirs se présentant sous forme d'un hyposignal franc en T1 en rapport avec des lésions axonales irréversibles (figure 3b).

Enfin les plaques récentes actives présentent une rupture de la barrière hématoencéphalique ce qui se traduit par une prise de contraste sur les séquences T1 réalisées après injection d'un agent gadoliné macrocyclique (figure 3c).

A l'étage médullaire les lésions s'étendent sur une hauteur inférieure à 3 corps vertébraux et se situent au niveau des cordons latéraux ou postérieurs.

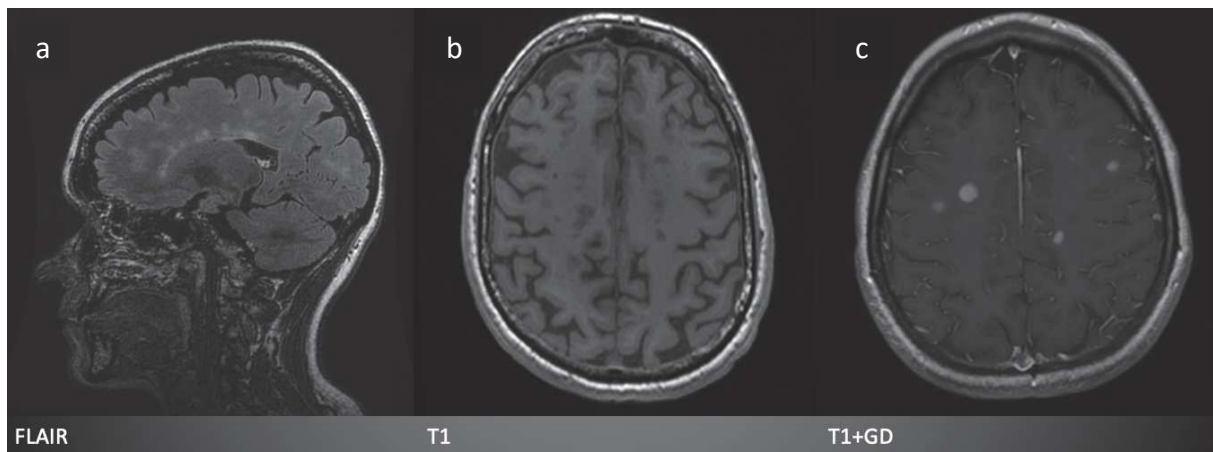


Figure 3 : IRM conventionnelle dans la SEP / séquences pondérées FLAIR (a), T1 (b) et T1 après injection de produit de contraste gadoliné (c)

2) Critères diagnostiques

Le diagnostic de SEP est basé sur la dissémination spatiale (DIS) et temporelle (DIT) des lésions démyélinisantes.

Les critères révisés de MC Donald 2010 (18) définissaient la dissémination spatiale par la présence d'au moins une lésion en hypersignal T2 dans au moins 2 localisations caractéristiques de la SEP : juxtacorticale, périventriculaire, infratentorielle et médullaire. Plus récemment (2016) le groupe de travail MAGNIMS a proposé de nouveaux critères IRM pour la DIS des lésions.(19) Une 5ème localisation caractéristique de lésion de SEP a ainsi été proposée (le nerf optique) mais au final n'a pas été retenue dans les critères révisés de MC Donald 2017 (20).

En revanche la localisation corticale a été rajoutée dans les critères de DIS.

La dissémination temporelle est définie par la succession d'événements neurologiques dans le temps et pouvait jusqu'alors être affirmée par la clinique ou par l'IRM (apparition de nouvelles lésions ou association de lésions se rehaussant et ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste) selon les critères révisés de McDonald 2010 (18). Suite à la révision la plus récente des critères de Mc Donald en 2017 (20), les critères de DIT clinique ou remnographiques ne sont plus indispensables au diagnostic si les critères de DIS sont remplis et associés à la présence de bandes oligoclonales dans le liquide cérébro-spinal (LCS).

En effet, de nombreuses études ont montré le caractère prédictif de la présence de bandes oligoclonales dans le LCS sur le risque de faire une seconde poussée (21)(22).

C. Traitements de SEP

1) *Traitement de la poussée*

Le traitement de la poussée consiste en une perfusion intraveineuse de corticoïdes (méthylprednisolone) à la dose de 1 g par jour pendant 3 jours.

2) *Traitement de fond*

Les traitements de fond qui agissent sur la réponse immune ont tous pour l'objectif de réduire la fréquence des poussées et de prévenir la progression du handicap.

(1) Arsenal thérapeutique 2019

Immunomodulateurs :

- Interféron β (BETEFERON[®], AVONEX[®], REBIF 22/44[®], EXTAVIA[®])
- Acétate de glatiramère (COPAXONE[®])
- Diméthyl fumarate (TECTIDERA[®])
- Tériflunomide (AUBAGIO[®])

Immunosuppresseurs :

- Mitoxantrone (ELSEP[®])
- Fingolimid (GILENYA[®])

Immunosuppresseurs - Anticorps monoclonaux

- Alemtuzumab (LEMTRADA[®]), en restriction d'utilisation
- Ocrelizumab (OCREVUS[®])
- Natalizumab (TYSABRI[®])

(2) Natalizumab (TYSABRI®)

AMM européenne 2006. Prix 1800 euros (1 flacon).

Le Natalizumab est un anticorps anti $\alpha 4$ intégrine humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant.

(a) Mode d'action

Dans la SEP les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Le Natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines, exprimée à la surface des leucocytes. Plus précisément, le Natalizumab se lie à l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ en bloquant son interaction avec le récepteur, la molécule VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1). Le Natalizumab bloque également l'interaction de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ avec la molécule MadCAM-1 (Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires et donc le recrutement de cellules immunitaires (23).

Le Natalizumab pourrait également supprimer les réactions inflammatoires dans les tissus pathologiques en bloquant les interactions des leucocytes avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire ainsi qu'au niveau cellulaire (23).

Le Natalizumab agit donc sur les phénomènes inflammatoires cérébraux.

(b) Indications

Le Natalizumab est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de la SEP récurrente rémittente chez les groupes de patients suivants :

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron β ou acétate de glatiramère (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins 1 poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de Gadolinium.

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une SEP RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle par rapport à une IRM antérieure récente.

(c) Efficacité

L'efficacité du Natalizumab sur les rechutes, le handicap et les critères IRM a été établie dans l'étude AFFIRM (24) et soutenue par plusieurs études de cohorte (25).

II. Imagerie en tenseur de diffusion

A. Principe

L'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) est une modalité d'IRM non conventionnelle connue depuis les années 90 (26) (27).

Elle constitue une variante de l'imagerie de diffusion DWI (Diffusion - Weighted Imaging) qui est basée sur la diffusion des molécules d'eau à travers les tissus (28).

Les images de diffusion peuvent être obtenues à partir d'un minimum de 3 directions de gradient de diffusion. Dans ce cas il s'agit d'une imagerie DWI qui, utilisée depuis 1986 dans de nombreuses applications, permet notamment la détection d'œdème cytotoxique dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques aigus (28). La quantification du déplacement des molécules d'eau est obtenue en DWI grâce au calcul du coefficient apparent de diffusion (ADC) selon l'équation : atténuation du signal $AS = e^{-bADC}$.

Cette équation permet de quantifier les mouvements des molécules d'eau dans un milieu isotrope, ce dernier étant défini par l'invariance de ses propriétés physiques en fonction de la direction. Or, le cerveau n'est pas un milieu isotrope (en dehors du LCS). L'orientation préférentielle des mouvements de diffusion, appelée anisotropie contraint les molécules d'eau à se déplacer préférentiellement dans certaines directions. La substance blanche est un milieu fortement anisotrope et l'utilisation d'un modèle plus complexe s'impose dans ce contexte. Avec 6 directions de gradient au minimum (xx, yy, zz, xy, xz, yz) le tenseur de diffusion permet de modéliser le mouvement tridimensionnel des molécules d'eau grâce à une matrice symétrique 3X3 (figure 4).

$$[D] = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Figure 4 : Tenseur de diffusion

Le tenseur permet de localiser et caractériser les fibres de substance blanche étant donné que les molécules d'eau diffusent plus facilement le long des faisceaux de la SB que perpendiculairement à eux.

On peut ainsi mesurer le degré d'anisotropie des tissus, reflet de leur organisation microstructurelle. Le tenseur de diffusion peut être représenté par un ellipsoïde à 3 axes principaux qui schématise la distance parcourue par les molécules d'eau dans un repère tridimensionnel. La forme de l'ellipsoïde reflète le degré d'anisotropie, ainsi un voxel parfaitement isotrope sera représenté par une sphère. En revanche, l'ellipsoïde sera d'autant plus allongé que le voxel est anisotrope. Sa taille reflète les propriétés de diffusion globale. L'ellipsoïde sera caractérisé par trois vecteurs, dont les amplitudes sont appelées valeurs propres ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) (figure 5) à partir desquels différents indices pourront être calculés.

L'axe principal de l'ellipsoïde (λ_1) reflète la diffusivité parallèle aux fibres ou diffusivité axiale (AD). En moyennant les 2 autres axes (λ_2, λ_3) on obtient la mesure de la diffusivité perpendiculaire aux fibres, appelée la diffusivité radiale (RD).

Il est aujourd'hui admis que l'AD est un marqueur de l'intégrité axonale et la RD celui de l'intégrité de la myéline (29)(30)(31).

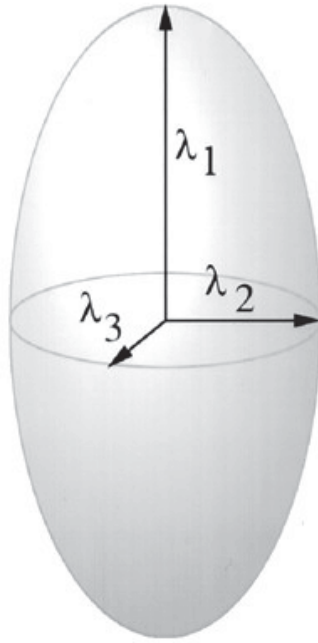


Figure 5 : Ellipsoïde représentant le tenseur de diffusion avec les trois valeurs propres (λ) identifiées (32)

La fraction d'anisotropie (FA), l'indice le plus utilisé aujourd'hui, est un paramètre important, dérivé d'une combinaison mathématique des 3 axes de l'ellipsoïde. En effet elle est proportionnelle à la racine carrée de la variance des valeurs propres divisée par la racine carrée de la somme des carrés des valeurs propres et sa valeur varie de 0 (milieu parfaitement isotrope, comme le LCS) à 1 (milieu parfaitement anisotrope, à orientation unique). La FA serait corrélée essentiellement à la quantité de myéline et dans une moindre mesure à la densité axonale (33).

Enfin la diffusivité moyenne (MD) (moyenne des valeurs propres des trois vecteurs) permet d'approcher la facilité globale de la diffusibilité et serait notamment influencé par de l'œdème (34), la perte physiologique de barrières de diffusion et les altérations cellulaires (35).

MD, AD et RD quantifient directement la diffusion alors que la FA représente une disproportion entre l'AD et la RD. Tant que le ratio de ces dernières reste le même la FA ne changera pas significativement.

B. Application du tenseur de diffusion dans la SEP.

Il est admis que la FA est un marqueur de l'intégrité de la substance blanche (36) et pourrait selon certains auteurs être considéré comme un biomarqueur du handicap notamment dans la SEP (37), cette dernière atteignant principalement la substance blanche. La corrélation entre les indices issus du tenseur de diffusion et le handicap pourrait être plus forte qu'avec l'IRM conventionnelle même si les études de corrélations entre les indices du tenseur et l'EDSS montrent des résultats contradictoires (27)(38).

Les indices issus du tenseur de diffusion permettent de quantifier les variations de diffusion causées par les différents processus pathologiques de la SEP, notamment l'atteinte axonale et la démyélinisation (39).

La FA est corrélée essentiellement à la quantité de la myéline et dans un moindre degré à la densité axonale (33). La FA apparaît basse dans les lésions hyperintenses en T2 (40).

La RD reflète plus spécifiquement la quantité de myéline et sa hausse est en faveur de la démyélinisation (41).

Alshowaer (42) a montré un lien étroit entre l'augmentation de la RD et les mesures électrophysiologiques de démyélinisation dans la SEP.

Une augmentation de la RD a été démontrée dans les lésions de SEP (40).

A contrario une baisse de l'AD correspond histologiquement à une augmentation de la protéine précurseur de l'amyloïde et du neurofilament, les 2 étant des marqueurs de la perte axonale (43).

Sa baisse traduit essentiellement une atteinte axonale. Dans le modèle animal d'encéphalomyélite auto-immune une baisse de l'AD a été observée et attribuée à la perte axonale (44).

Dans la SEP l'atteinte axonale a longtemps été considérée comme secondaire à l'atteinte de la myéline. Or des études récentes montrent que la perte axonale est au moins en partie indépendante de la démyélinisation (45).

Enfin il existe une augmentation de la MD dans les lésions demyélinisantes hyperintenses en raison entre autres de l'oedème vasogénique extracellulaire (46).

Ainsi plusieurs études ont montré des modifications des paramètres du tenseur de diffusion avec notamment une chute de la FA ainsi qu'une augmentation de la MD et de la RD dans les lésions hyperintenses en T2/Flair (40) mais également dans la substance blanche d'apparence normale (SBAN) dans la SEP (46) (47) (48) (49) (50) (Figure 6).

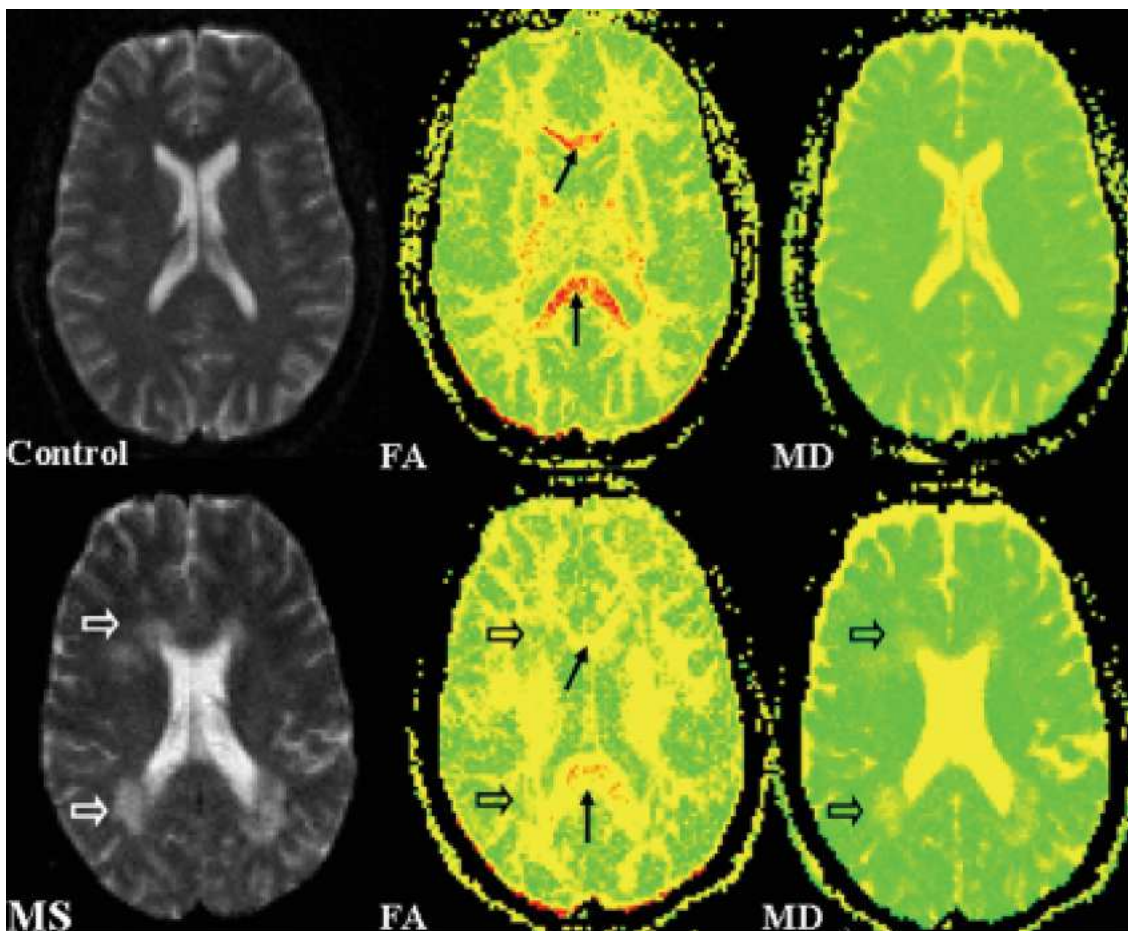


Figure 6 : DTI Cartes de FA et de MD chez le sujet sain (control) et dans la SEP (MS) montrant une chute de la FA dans la SEP dans le corps calleux d'apparence normale (flèches noires) ainsi qu'une chute de la FA et une augmentation de la MD dans la SEP au niveau des lésions hyperintenses juxta et péri ventriculaires (flèches transparentes)(47)

Une baisse de l'AD a également été observée dans la SBAN dans la SEP (50).

Ceci pourrait être expliqué en partie par des phénomènes de dégénérescence wallérienne proximale ou distale par rapport aux lésions visibles. La SBAN est le siège d'altérations occultes microstructurelles (51) à proximité des lésions hyperintenses mais également à distance de celles-ci (52).

L'imagerie conventionnelle dans la SEP basée sur la charge lésionnelle sur la séquence Flair et les éventuels rehaussements sur les séquences T1 SE après injection de produit de contraste gadoliné n'est que faiblement corrélée au handicap physique et cognitif (53).

Grâce au tenseur de diffusion des changements microscopiques au sein de la substance blanche non visibles en imagerie conventionnelle peuvent être détectés. Le tenseur permet de quantifier ces changements et d'évaluer leur évolution sous traitement.

C. Évolution sous Natalizumab des paramètres du tenseur: données de la littérature

L'efficacité de Natalizumab sur les poussés et sur les critères d'IRM conventionnelle a été établie dans l'étude AFFIRM (54) (24) mais il n'y a que peu d'études disponibles concernant les effets de Natalizumab sur la SBAN: 4 études monocentriques avec résultats contradictoires (50) (55) (56) (57).

Klistorner a montré une stabilité de tous les indices dans la SBAN avec un suivi moyen de 3 ans et demi mais seuls 7 patients ont été traités par Natalizumab dans sa cohorte (57).

Ontaneda a également trouvé une stabilité des tous les indices scalaires du tenseur dans la SBAN chez les patients sous Natalizumab avec cependant une durée de suivi très variable, de seulement 6 mois chez certains patients (56).

Fox en 2011 a observé une diminution de la FA au faveur d'une poursuite de la démyélinisation et une baisse de l'AD en faveur d'une perte axonale dans la substance blanche et grise d'apparence normale dans la SEP sous Natalizumab après 1 an de traitement (50).

A contrario, Wienberger en 2016 a montré une augmentation de la FA dans la substance blanche totale sous Natalizumab à 1 an qui pourrait suggérer une remyélinisation (55).

Partie 2 : Effets du Natalizumab sur la substance blanche étudiés par Imagerie en Tenseur de Diffusion dans la Sclérose en Plaques.

I. Objectifs

Ce travail prospectif multicentrique avait pour objectif d'étudier les changements microarchitecturaux au sein de la substance blanche et notamment au sein de la substance blanche d'apparence normale (SBAN) visibles à l'IRM de diffusion dans la réponse au traitement par Natalizumab à deux ans chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

L'objectif primaire était d'étudier l'évolution de la FA dans la SBAN.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les modifications des autres indices scalaires du tenseur de diffusion (RD, AD, MD) dans la SBAN après 2 ans de traitement, d'évaluer la charge lésionnelle et d'analyser l'évolution des paramètres cliniques (EDSS, CSCT) et des corrélations clinico-radiologiques.

II. Matériel et méthodes

A. Design de l'étude et population

70 patients atteints de SEP récurrente rémittente ont été inclus entre février 2015 et septembre 2017 dans cette étude prospective, multicentrique ; les 4 centres étant les CHU de Strasbourg, Nancy, Besançon et Dijon. Après un suivi de 2 ans, les données de 23 patients ont été disponibles pour l'analyse du tenseur de diffusion, les données cliniques des 40 patients ont été disponibles pour l'analyse de l'EDSS et les données cliniques de 36 patients ont été disponibles pour l'analyse du CSCT (figure 7).

Les patients ont reçu des perfusions intraveineuses de 300 mg de Natalizumab tous les 28 jours.

Les données du tenseur de diffusion, de l'IRM conventionnelle ainsi que les données cliniques ont été récoltées à l'inclusion (M0) et à 24 mois (M24).

Chaque patient a été son propre témoin.

Critères d'inclusion

- Patient majeur
- Patient atteint de SEP-RR et éligible à un traitement par Natalizumab selon l'AMM (formes très actives de SEP -RR malgré un traitement de 1^{ère} ligne bien conduit ou formes sévères définies par 2 poussées en un an)
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale
- Patient ayant signé un consentement éclairé

Critères de non inclusion

- Patient non éligible à un traitement par Natalizumab

- Contre-indication à l'IRM
- Impossibilité d'obtenir un consentement éclairé
- Patient sous tutelle, curatelle ou sous sauvegarde de justice
- Grossesse
- Allaitement

Les caractéristiques à l'inclusion de la population sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion (médiane ou moyenne) n=70

	Patients (n=70)
Age (moyenne)	33,9
Sexe (femme : homme)	50: 20
Education ⁽¹⁾ (moyenne)	4.5
Score EDSS (médiane, valeur min-max)	3 (0-7)
Durée de la maladie depuis le diagnostic (années, moyenne)	6.5

⁽¹⁾ éducation: de 1(sans diplôme) à 7 (ingénieur ou BAC+5)

Le protocole d'étude a été approuvé par le Comité de protection des personnes et un consentement éclairé écrit a été signé par tous les sujets.

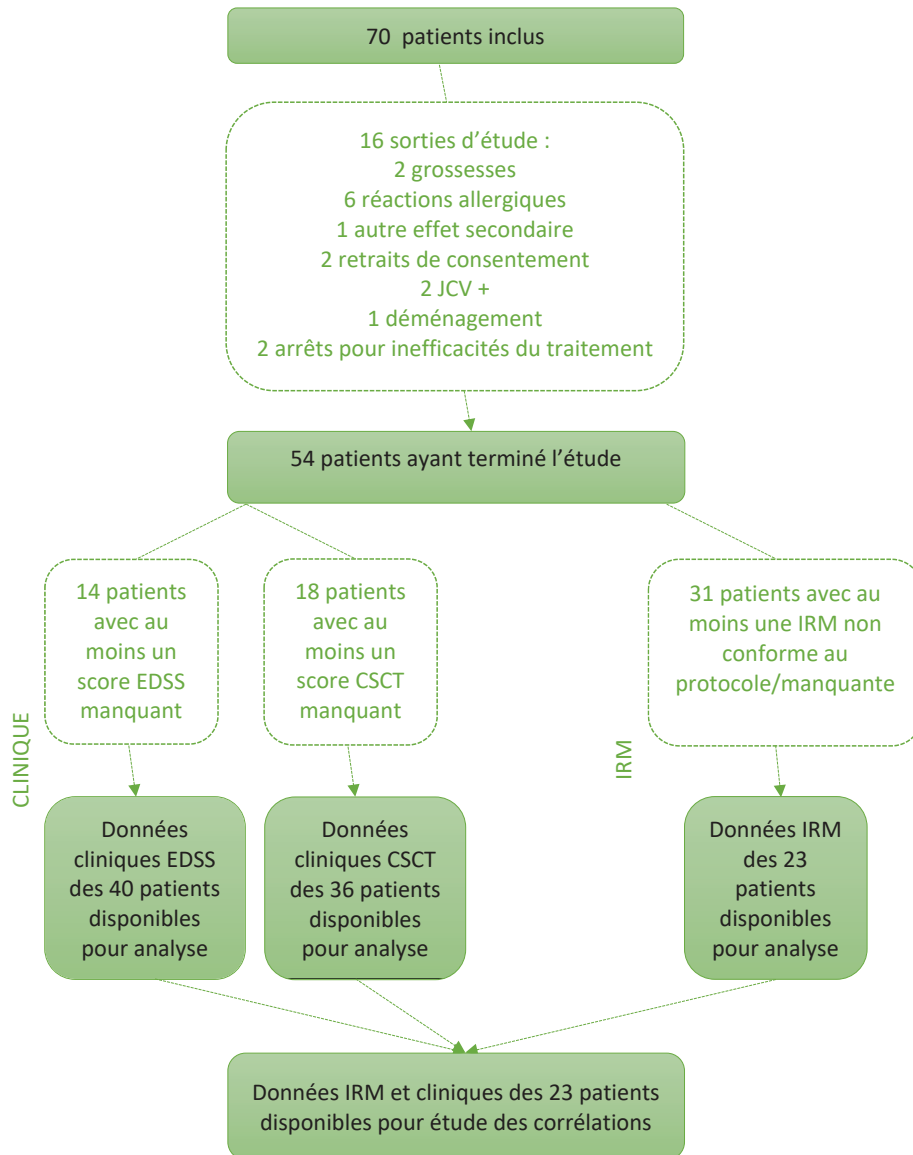


Figure 7 : Diagramme de flux

B. Critères d'évaluation

1) *Critère d'évaluation principal*

L'évolution de la FA dans la SBAN entre M0 et M24

2) *Critères d'évaluation secondaires*

- évolution des autres indices issus du tenseur de diffusion : AD, RD, MD dans la SBAN entre M0 et M24
- évolution de la FA dans le corps calleux d'apparence normale (CCAN) entre M0 et M24
- évolution des paramètres cliniques : scores EDSS et CSCT entre M0 et M24
- corrélation entre l'évolution de FA dans la SBAN et celle de l'EDSS entre M0 et M24
- évolution de la charge lésionnelle sur la séquence FLAIR entre M0 et M24

C. Recueil des données et analyses

1) *Protocole IRM*

- Axial T1 3D SPGR 186 coupes parallèles au plan bi-calleux, du vertex au trou occipital
- Tenseur de diffusion 30 directions 44 coupes
- Axial DP/T2 TSE 186 coupes parallèles au plan bi-calleux, du vertex au trou occipital
- injection de simple dose de DOTAREM[®] à 0.2 ml/kg
- Sagittal 3D FLAIR
- Axial T1 SE 5 minutes après injection de DOTAREM[®]

Toutes les IRM ont été réalisées sur des machines 3 Tesla (GE ou Siemens) avec une antenne tête 8 canaux dans les services de neuroradiologie de chacun des CHU participants (Strasbourg, Nancy, Besançon et Dijon). Les IRM de suivi ont été réalisées avec le même équipement.

2) *Analyse d'images*

Tenseur de diffusion : les indices du tenseurs (FA, AD, RD, MD) ont été obtenues en moyennant dans les ROIs. Leurs valeurs ont été calculées dans la SBAN (après soustraction des lésions macroscopiques) à l'aide d'atlas à M0 et M24.

Charge lésionnelle FLAIR : les lésions hyperintenses sur la séquence FLAIR ont été quantifiées grâce à une méthode de segmentation automatique. Les lésions ont été segmentées par l'algorithme LPA (58) mis en œuvre dans le LST (lesion segmentation toolbox).

3) *Données cliniques*

Les données cliniques incluant l'âge, le sexe, l'éducation, la durée de la maladie, le score EDSS et le score CSCT ont été recueillies lors des visites et consignées dans le registre e-crf. (electronic form for research).

4) *Analyses statistiques*

La distribution normale des indices scalaires issus du tenseur (FA, AD, RD, MD) a été confirmée par le test Shapiro-Wilk. Pour les données de distribution non normale, Q-Q plots ont été utilisés pour vérifier les conditions d'application du t-test. Les analyses longitudinales ont été effectuées en utilisant le t-test pour comparer M0 et M24. Un modèle à effets mixtes a été utilisé avec un effet fixe sur le timepoint et un effet aléatoire sur le sujet.

Nous avons utilisé un test non paramétrique, le tau de Kendall pour analyser la corrélation entre l'évolution de la FA et l'EDSS .

III. Résultats

A. Résultats d'imagerie

1) *Tenseur de diffusion*

- FA dans la SBAN

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal il n'a pas été observé d'évolution significative de FA dans la SBAN entre M0 et M24 ($p=0.7959$).

- Autres métriques dans la SBAN

Il a été observé une baisse statistiquement significative de la MD (valeur estimée -1.76×10^{-5} , $p=0.0181$), de l'AD (valeur estimée -2.39×10^{-5} , $p=0.0418$) et de la RD (valeur estimée -1.44×10^{-5} , $p=0.0124$) entre M0 et M24.

- FA dans le corps calleux d'apparence normale CCAN

Il a été observé une augmentation statistiquement significative de la FA dans le CCAN entre M0 et M24 (valeur estimée 0.00883, $p=0.0417$)

2) *Charge lésionnelle FLAIR*

La charge lésionnelle est restée stable entre M0 et M24 ($p=0.1199$).

B. Résultats cliniques

Parmi les 70 patients inclus, 6 ont présenté une réaction allergique nécessitant l'arrêt du traitement par Natalizumab.

Il n'y a eu aucune poussée de SEP durant les 2 ans de traitement.

1) EDSS

Le score EDSS est resté stable à 3 entre M0 ET M24 ($p=0.89$) (Tableau).

Tableau 2 : Score EDSS à M0 et M24 (médiane), $n=40$

	M0	M24	p
Score EDSS (médiane, valeurs min-max)	3 (0-7)	3 (0-6)	0.8995

2) CSCT

Le score CSCT est resté stable à -1.5 SD entre M0 et M24 ($p=0.86$).

C. Corrélations radio-cliniques

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'évolution de la FA dans la SBAN et l'EDSS ($p=0.367$).

IV. Discussion

Dans cette étude prospective multicentrique l'évolution des paramètres cliniques et des indices scalaires issus du tenseur de diffusion dans la SEP RR sous traitement par Natalizumab a été analysée à M0 et M24. Les scores EDSS, CSCT ainsi que la FA dans la SBAN sont restés stables pendant cette période. Nous avons observé une diminution significative de la MD, de la RD et de l'AD dans la SBAN. Enfin, la FA dans le CCAN a augmenté de manière significative entre M0 et M24.

Le niveau de handicap est resté stable pendant 2 ans de traitement et aucune poussée n'a été observée ce qui est concordant avec l'étude AFFIRM (54) (24) (54) qui avait démontré la diminution du risque de progression de handicap et du taux de poussées chez les patients atteints de SEP traités par Natalizumab.

Nous avons constaté 6 réactions allergiques (8%) ce qui est plus élevé que dans l'étude AFFIRM (4%) (54).

Dans notre étude les valeurs de FA dans la SBAN sont restées stables entre M0 et M24.

Les précédentes études avaient montré une réduction de la FA dans les lésions de SEP et également dans la SBAN chez les patients atteints de SEP (59).

Cependant seulement 4 études monocentriques ont évalué l'évolution de la FA dans la SBAN pendant le traitement par Natalizumab avec des résultats contradictoires (50) (55) (56) (57).

Deux de ces études ont montré une stabilité de la FA dans la SBAN dans la SEP sous Natalizumab (56) (57) ce qui concorde avec notre étude.

Cette stabilité de la FA est en revanche en contradiction avec les résultats des 2 autres études sur Natalizumab : la première ayant montré une chute de la FA dans la SBAN suggérant une démyélinisation malgré le traitement (50) et la seconde ayant montré une augmentation de

la FA en faveur d'une remyélinisation (55). Cependant dans cette deuxième étude les auteurs ne font pas la différence entre la SB lésionnelle et non lésionnelle.

Il est établi aujourd'hui que la FA est corrélée essentiellement à la quantité de la myéline et dans un moindre degré à la densité axonale (33). Cet indice scalaire est le plus souvent utilisé dans les études sur la diffusivité de la SB et il est considéré comme marqueur de l'intégrité de la SB (36) sans spécificité pour l'atteinte de la myéline ou de l'axone (44).

Ainsi, cet indice qui dérive du modèle de tenseur peut ne pas rendre compte de la complexité de l'architecture de la SB.

L'utilisation des vecteurs primaires (AD et RD) peut alors s'avérer utile dans la compréhension des mécanismes de la diffusivité (60). Plusieurs études ont montré une corrélation entre la baisse de l'AD et l'atteinte axonale ainsi que la corrélation entre la hausse de la RD et la perte de myéline (41) (44) (61).

Nous avons observé une baisse de la RD dans la SBAN. Étant donné que la RD est inversement proportionnelle à la quantité de myéline (41) cette baisse pourrait suggérer une tendance à la remyélinisation en rapport avec les effets anti-inflammatoires du Natalizumab.

Ontaneda (56) et Klistorner (57) n'ont pas montré de modification de la RD dans la SBAN au cours du traitement par Natalizumab. Cependant dans la première étude le suivi n'a duré que 6 mois pour certains patients (56) Dans la seconde seulement 7 patients ont reçu le traitement par Natalizumab (57).

Nous avons également observé une baisse significative de l'AD dans la SBAN après 24 mois de traitement par Natalizumab ce qui concorde avec les résultats obtenus par Fox (50). En effet l'AD reflète la densité axonale (41) mais serait probablement influencé par d'autres facteurs incluant la dégénérescence Walérienne (60).

Les récentes études ont montré que la perte axonale était au moins en partie non dépendante de la démyélinisation. La baisse de l'AD est attribuée à la fragmentation des axones ce qui crée des barrières au déplacement longitudinal des molécules d'eau.

Dans notre étude l'atteinte axonale semble progresser tout au long du traitement suggérant l'inefficacité du Natalizumab sur les processus neurodégénératifs.

La baisse de l'AD et de la RD pourrait expliquer pourquoi la FA qui est un ratio de ces 2 paramètres, ne varie pas dans notre étude. En effet on peut considérer la stabilité de la FA comme la résultante de la remyélinisation d'une part et de la perte axonale d'autre part.

Nous avons observé une baisse significative de la MD ce qui pourrait être un argument supplémentaire en faveur d'une tendance à la remyélinisation. La MD est une mesure non directionnelle de la diffusivité qui pourrait être appropriée à l'analyse de la microstructure surtout dans les régions riches en croisements des fibres.

Nous avons également montré une augmentation significative de la FA dans le CCAN entre M0 et M24. Nous avons choisi d'analyser l'évolution de la FA dans le CC car c'est une région particulièrement atteinte dans la SEP même lorsqu'elle apparaît normale en imagerie conventionnelle (62).

Le corps calleux forme la connexion principale entre les hémisphères cérébraux et il est impliqué dans la cognition. Cette augmentation de la FA est en faveur de changements microscopiques et une remyélinisation à ce niveau devrait être confrontée aux tests cognitifs. Ce résultat indique également des variations locales de la FA au sein de la SBAN.

Malgré le fait que la FA dans la SBAN et le score EDSS sont restés stables, notre étude n'a pas montré de corrélation entre l'évolution de ces deux paramètres ce qui pourrait être due à de

multiples facteurs. On peut citer la taille de la population d'étude et l'hétérogénéité de la FA au sein de la SBAN ainsi que le fait que certes l'EDSS est resté stable mais avec des discrètes évolutions variables entre les patients. De plus les paramètres du tenseur de diffusion appliqués à la SBAN indiquent la présence des faisceaux certes pathologiques mais possiblement fonctionnels (63). Enfin, des analyses plus subtiles au niveau régional pourraient être effectuées comme la corrélation entre la cognition et l'évolution de la FA dans le CCAN et la jonction SB-SG du cortex associatif ou entre les symptômes moteurs et l'atteinte du faisceau cortico-spinal et de la capsule interne.

L'absence de groupe contrôle et une population relativement faible pourraient être considérées comme des principales limites de cette étude.

Une étude récente a comparé l'évolution des paramètres du tenseur de diffusion dans la SEP traitée par Natalizumab versus Interféron β ou versus Acétate de Glatiramère, les 2 principaux traitements de première ligne (55). Les auteurs ont montré dans le groupe Interféron β /Acétate de Glatiramère un volume lésionnel plus important associé à un niveau plus élevé de handicap comparativement au groupe Natalizumab. Dans notre étude nous n'avons pas de groupe contrôle puisque la population de l'étude a été définie selon l'AMM de Natalizumab soit les formes très actives de SEP RR malgré un traitement de première ligne ou des formes sévères de SEP, alors que l'Acétate de Glatiramère et l'Interféron β sont indiqués dans les formes moins sévères de SEP. Dans notre futur travail nous essaierons néanmoins de s'affranchir de cette limite en comparant nos résultats avec la cohorte Stranali composée de patients traités par d'autres médicaments de fond.

Par ailleurs, les mesures du tenseur de diffusion varient entre les patients ce qui rend les études contrôlées difficiles à interpréter. Notre comparaison longitudinale et le fait que chaque patient était son propre témoin a minimisé ce problème.

L'étendue de nos conclusions est limitée par un relativement faible nombre de sujets inclus dans l'analyse du tenseur en rapport notamment avec le non-respect du protocole d'IRM et les données manquantes. Les problèmes de non-conformité de l'imagerie comprenaient le non-respect de l'épaisseur de coupe et les séquences de diffusion utilisant seulement 3 directions ne permettant pas d'obtenir le tenseur et les indices scalaires. Il y a eu également 16 arrêts prématurés de l'étude (figure 7).

Nos résultats suggèrent que l'approche IRM multimodale incluant notamment l'imagerie en tenseur de diffusion pourrait contribuer à une amélioration du suivi de SEP sous traitement.

V. Conclusions

Ce travail prospectif multicentrique avait pour objectif d'étudier les changements au sein de la substance blanche visibles à l'IRM de diffusion dans la réponse au traitement par Natalizumab à deux ans chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

L'évolution de la clinique ainsi que des paramètres issus du DTI au sein de la substance blanche, et tout particulièrement au sein de la substance blanche d'apparence normale (SBAN) chez ces patients a fait l'objet d'un monitoring pendant 24 mois, chaque patient étant son propre témoin.

Au terme de la période de suivi nous avons observé une stabilité de la fraction d'anisotropie (FA) au sein de la SBAN ce qui pourrait être en faveur d'une stabilisation de l'atteinte de la substance blanche, probablement en rapport avec une forte action anti-inflammatoire du Natalizumab. De plus, les 2 marqueurs d'intégrité de la myéline, la diffusivité moyenne (MD) et surtout la diffusivité radiale (RD) ont diminué après 2 ans de traitement ce qui pourrait suggérer une tendance à la remyélinisation.

L'atteinte axonale reflétée par la diffusivité axiale (AD) semble en revanche progresser tout au long du traitement suggérant l'inefficacité du Natalizumab sur les processus neurodégénératifs.

Il existe une variabilité régionale des paramètres du tenseur, notamment au sein du corps calleux d'apparence normale (CCAN) où nous avons observé une augmentation de la FA suggérant des processus de remyélinisation particulièrement actifs au cours du traitement.

Concernant l'évaluation clinique, le score de handicap (EDSS) est resté stable après 24 mois de traitement. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'évolution de l'EDSS et de la FA

dans la SBAN après 2 ans de traitement. Ceci est probablement dû au relativement faible échantillon et à l'hétérogénéité de la FA au sein de la SBAN.

Une des principales limites de cette étude est la taille de la population avec un nombre relativement faible de sujets pour lesquels nous avons obtenu des données de tenseur de diffusion de qualité (n=23).

Concernant les perspectives, outre une étude sur une population plus importante, il serait intéressant d'explorer des corrélations entre l'évolution des paramètres cliniques et des paramètres du DTI à l'échelle régionale, par exemple entre la cognition et la FA dans le CCAN. Nos résultats suggèrent que l'approche IRM multimodale incluant notamment l'imagerie en tenseur de diffusion pourrait contribuer à une amélioration du suivi de SEP sous traitement. Rapide et facile d'utilisation, le DTI pourrait être utilisé en pratique quotidienne chez ces patients afin de mieux comprendre les effets des traitements sur des lésions occultes, la FA étant un bon marqueur d'intégrité de la substance blanche.

Vu et approuvé
Strasbourg, le **01 JUIL 2019**
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le **26/06/19**
Le président du Jury de Thèse

Professeur... **DESEDE**...

Annexes

EDSS : The Expanded Disability Status Scale (11)

<i>Score Criteria</i>
0 Normal neurological exam (all grades 0 in Functional Systems [FS]; cerebral grade 1 acceptable).
1.0 No disability, minimal signs in one FS (ie, grade 1, excluding cerebral grade 1).
1.5 No disability, minimal signs in more than one FS (more than one grade 1 excluding cerebral grade 1).
2.0 Minimal disability in one FS (one FS grade 2, others 0 or 1).
2.5 Minimal disability in two FS (two FS grade 2, others 0 or 1).
3.0 Moderate disability in one FS (one FS grade 3, others 0 or 1) or mild disability in three or four FS (three/four FS grade 2, others 0 or 1) though fully ambulatory.
3.5 Fully ambulatory but with moderate disability in one FS (one grade 3) and one or two FS grade 2; or two FS grade 3; or five FS grade 2 (others 0 or 1).
4.0 Fully ambulatory without aid, self-sufficient, up and about some twelve hours a day despite relatively severe disability consisting of one FS grade 4 (others 0 or 1), or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps. Able to walk without aid or rest for some 500 meters.
4.5 Fully ambulatory without aid, up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance, characterised by relatively severe disability, usually consisting of one FS grade 4 (others grade 0 or 1), or combinations of lesser grades exceeding limits of previous steps. Able to walk without aid or rest for some 300 meters.

5.0 Ambulatory without aid or rest for some 200 meters; disability severe enough to impair full daily activities (e.g. to work a full day without special provisions). (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0).

5.5 Ambulatory without aid or rest for about 100 meters; disability severe enough to preclude full daily activities. (Usual FS equivalents are one grade 5 alone, others 0 or 1; or combinations of lesser grades usually exceeding specifications for step 4.0).

6.0 Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch, or brace) required to walk about 100 meters with or without resting. (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).

6.5 Constant bilateral assistance (cane, crutch, or brace) required to walk about 20 meters without resting. (Usual FS equivalents are combinations with more than two FS grade 3+).

7.0 Unable to walk beyond 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self in standard wheelchair and transfers alone; up and down stairs with aid; in wheelchair some 12 hours a day. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+; very rarely, pyramidal grade 5 alone).

7.5 Unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need aid in transfer; wheels self but cannot carry on in standard wheelchair a full day; may require motorised wheelchair. (Usual FS equivalents are combinations with more than one FS grade 4+).

8.0 Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair; but may be out of bed itself much of the day; retains many self-care functions; generally has effective use of arms. (Usual FS equivalents are combinations, generally grade 4+ in several systems).

Essentially restricted to bed much of the day; has some effective use of the 8.5 arm(s); retains some self-care functions. (Usual FS equivalents are combinations, generally grade 4+ in several systems).

9.0 Helpless bed patient; can communicate and eat. (Usual FS equivalents are combinations, mostly grade 4+ in several systems).

9.5 Totally helpless bed patient; unable to communicate effectively or eat/swallow. (Usual FS equivalents are combinations, almost all grade 4+).

10 Death due to MS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hautecoeur P. L'histoire de la sclérose en plaques [Internet]. 2012. Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf
2. Roux J, Guilleux A, Grimaud O, Leray E. Care-seeking of patients with multiple sclerosis over 2010-2015 in France : a nationwide study using health administrative data. ECTRIMS Online Library. oct 2018;228842.
3. Link J, Kockum I, Lorentzen ÅR, Lie BA, Celius EG, Westerlind H, et al. Importance of Human Leukocyte Antigen (HLA) Class I and II Alleles on the Risk of Multiple Sclerosis. Seo J-S, éditeur. PLoS ONE. 7 mai 2012;7(5):e36779.
4. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J Autoimmun. nov 2015;64:13-25.
5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris). janv 2016;172(1):3-13.
6. Vukusic S. Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? Rev Neurol (Paris). nov 2012;168(11):836-45.
7. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis. N Engl J Med. févr 2001;344(5):327-32.
8. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J SB, Rodriguez M LH. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. juin 2000;47(6):707-17.
9. Trapp BD, Ransohoff RM, Fisher E, Rudick RA. Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Relationship to Neurological Disability. 1999;48-57.
10. Arneth BM. Impact of B cells to the pathophysiology of multiple sclerosis. J Neuroinflammation. déc 2019;16(1):128.
11. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability

status scale (EDSS). *Neurology*. 1 nov 1983;33(11):1444-1444.

12. Ruet A, Deloire MS, Charré-Morin J, Hamel D, Brochet B. A new computerised cognitive test for the detection of information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler J*. oct 2013;19(12):1665-72.

13. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol*. juin 2015;42(3):133-40.

14. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material. *Radiology*. mars 2014;270(3):834-41.

15. Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J, Haruyama T, et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology*. juin 2015;275(3):803-9.

16. Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *juill 2005;254-60*.

17. Geurts JJG, Pouwels PJW, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical Lesions in Multiple Sclerosis: Improved Detection with 3D Double Inversion-Recovery MR Imaging. *Radiology*. juill 2005;236(1):254-60.

18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. févr 2011;69(2):292-302.

19. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*.

mars 2016;15(3):292-303.

20. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
21. Huss AM, Halbgebauer S, Öckl P, Trebst C, Spreer A, Borisow N, et al. Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German–Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol.* déc 2016;263(12):2499-504.
22. Calabrese M, Gasperini C, Tortorella C, Schiavi G, Frisullo G, Ragonese P, et al. “Better explanations” in multiple sclerosis diagnostic workup: A 3-year longitudinal study. *Neurology.* 28 mai 2019;92(22):e2527-37.
23. Natalizumab: Mécanisme d’action Mise à jour: 16 janvier 2013. In: VIDAL EN LIGNE [Internet]. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22892/natalizumab/>
24. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* mars 2009;8(3):254-60.
25. Prosperini L, Gianni C, Barletta V, Mancinelli C, Fubelli F, Borriello G, et al. Predictors of freedom from disease activity in natalizumab treated-patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* déc 2012;323(1-2):104-12.
26. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* janv 1994;66(1):259-67.
27. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology.* déc 1996;201(3):637-48.

28. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. nov 1986;161(2):401-7.
29. Kolbe S, Bajraszewski C, Chapman C, Nguyen T, Mitchell P, Paine M, et al. Diffusion tensor imaging of the optic radiations after optic neuritis. *Hum Brain Mapp*. sept 2012;33(9):2047-61.
30. Zhang J, Jones M, DeBoy CA, Reich DS, Farrell JAD, Hoffman PN, et al. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging of Wallerian Degeneration in Rat Spinal Cord after Dorsal Root Axotomy. *J Neurosci*. 11 mars 2009;29(10):3160-71.
31. Song S-K, Sun S-W, Ju W-K, Lin S-J, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*. nov 2003;20(3):1714-22.
32. Chepuri NB, Yen Y-F, Burdette JH, Li H, Moody DM, Maldjian JA. Diffusion anisotropy in the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol*. mai 2002;23(5):803-8.
33. Kolasinski J, Stagg CJ, Chance SA, DeLuca GC, Esiri MM, Chang E-H, et al. A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain*. oct 2012;135(10):2938-51.
34. Ciccarelli O, Werring DJ, Barker GJ, Griffin CM, Wheeler-Kingshott CAM, Miller DH, et al. A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging. *J Neurol*. 1 mars 2003;250(3):287-92.
35. Fox RJ, Beall E, Bhattacharyya P, Chen JT, Sakaie K. Advanced MRI in Multiple Sclerosis: Current Status and Future Challenges. *Neurol Clin*. mai 2011;29(2):357-80.
36. Asaf A, Evan S, Anat A. Injury to white matter tracts in relapsing–remitting multiple sclerosis: A possible therapeutic window within the first 5 years from onset using diffusion-tensor imaging tract-based spatial statistics. *NeuroImage Clin*. 2015;8:261-6.

37. Tortorella P, Laganà MM, Saresella M, Tavazzi E, Preti MG, Ricci C, et al. Determinants of Disability in Multiple Sclerosis: An Immunological and MRI Study. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-8.
38. Liu Y, Duan Y, He Y, Yu C, Wang J, Huang J, et al. Whole brain white matter changes revealed by multiple diffusion metrics in multiple sclerosis: A TBSS study. *Eur J Radiol.* oct 2012;81(10):2826-32.
39. Lipp I, Jones DK, Bells S, Sgarlata E, Foster C, Stickland R, et al. Comparing MRI metrics to quantify white matter microstructural damage in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 19 mars 2019;hbm.24568.
40. Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, Smith SM, Ropele S, Fuchs S, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging.* févr 2010;31(2):309-16.
41. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dysmyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *NeuroImage.* nov 2002;17(3):1429-36.
42. Alshowaeir D, Yiannikas C, Garrick R, Parratt J, Barnett MH, Graham SL, et al. Latency of Multifocal Visual Evoked Potentials in Nonoptic Neuritis Eyes of Multiple Sclerosis Patients Associated With Optic Radiation Lesions. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 17 juin 2014;55(6):3758.
43. Macdonald C, Dikranian K, Song S, Bayly P, Holtzman D, Brody D. Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury. *Exp Neurol.* mai 2007;205(1):116-31.
44. Budde MD, Xie M, Cross AH, Song S-K. Axial Diffusivity Is the Primary Correlate of Axonal Injury in the Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Spinal Cord: A Quantitative Pixelwise Analysis. *J Neurosci.* 4 mars 2009;29(9):2805-13.

45. Bitsch A. Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 1 juin 2000;123(6):1174-83.
46. Filippi M, Cercignani M, Inglese M, Horsfield MA, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology*. 13 févr 2001;56(3):304-11.
47. Ge Y, Law M, Johnson G, Herbert J, Babb JS, Mannon LJ, et al. Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging. *J Magn Reson Imaging*. juill 2004;20(1):1-7.
48. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*. 1 mai 1999;52(8):1626-1626.
49. Guo AC, Jewells VL, Provenzale JM. Analysis of Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis: Comparison of Diffusion Tensor MR Imaging and Magnetization Transfer Imaging. *Am J Neuroradiol*. 1 nov 2001;22(10):1893.
50. Fox RJ, Cronin T, Lin J, Wang X, Sakaie K, Ontaneda D, et al. Measuring Myelin Repair and Axonal Loss with Diffusion Tensor Imaging. *Am J Neuroradiol*. janv 2011;32(1):85-91.
51. Pokryszko-Dragan A, Banaszek A, Nowakowska-Kotas M, Jeżowska-Jurczyk K, Dziadkowiak E, Gruszka E, et al. Diffusion tensor imaging findings in the multiple sclerosis patients and their relationships to various aspects of disability. *J Neurol Sci*. août 2018;391:127-33.
52. De Santis S, Granberg T, Ouellette R, Treaba CA, Herranz E, Fan Q, et al. Evidence of early microstructural white matter abnormalities in multiple sclerosis from multi-shell diffusion MRI. *NeuroImage Clin*. 2019;22:101699.
53. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. *Mult Scler Int*. 2013;2013:1-11.

54. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):899-910.
55. Wiebenga OT, Schoonheim MM, Hulst HE, Nagtegaal GJA, Strijbis EMM, Steenwijk MD, et al. White Matter Diffusion Changes during the First Year of Natalizumab Treatment in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol.* juin 2016;37(6):1030-7.
56. Ontaneda D, Sakaie K, Lin J, Wang X-F, Lowe MJ, Phillips MD, et al. Measuring Brain Tissue Integrity during 4 Years Using Diffusion Tensor Imaging. *Am J Neuroradiol.* janv 2017;38(1):31-8.
57. Klistorner A, Wang C, Yiannikas C, Parratt J, Dwyer M, Barton J, et al. Evidence of progressive tissue loss in the core of chronic MS lesions: A longitudinal DTI study. *NeuroImage Clin.* 2018;17:1028-35.
58. Schmidt P, Gaser C, Arsic M, Buck D, Förchler A, Berthele A, et al. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *NeuroImage.* févr 2012;59(4):3774-83.
59. Roosendaal S, Geurts J, Vrenken H, Hulst H, Cover K, Castelijns J, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *NeuroImage.* 15 févr 2009;44(4):1397-403.
60. Klistorner A, Vootakuru N, Wang C, Yiannikas C, Graham SL, Parratt J, et al. Decoding Diffusivity in Multiple Sclerosis: Analysis of Optic Radiation Lesional and Non-Lesional White Matter. Villoslada P, éditeur. *PLOS ONE.* 25 mars 2015;10(3):e0122114.
61. Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *NeuroImage.* sept 2006;32(3):1090-9.
62. Ge Y. Applications of Diffusion Tensor MR Imaging in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1 déc 2005;1064(1):202-19.

63. Fink F, Klein J, Lanz M, Mitrovics T, Lentschig M, Hahn HK, et al. Comparison of Diffusion Tensor-Based Tractography and Quantified Brain Atrophy for Analyzing Demyelination and Axonal Loss in MS. *J Neuroimaging*. oct 2010;20(4):334-44.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :****- à votre mémoire de D.E.S.****- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**Nom : Lefevre NicolellaPrénom : Agnès

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit équivaut à un délit d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale :

A Strasbourg, le 15/09/19

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Ce travail prospectif multicentrique avait pour objectif d'étudier les changements au sein de la substance blanche (SB) et plus particulièrement au sein de la substance blanche d'apparence normale (SBAN) visibles à l'IRM de diffusion dans la réponse au traitement par Natalizumab à deux ans chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente.

L'évolution des paramètres issus du tenseur de diffusion (DTI) au sein de la SBAN chez ces patients a fait l'objet d'un monitoring pendant 24 mois, chaque patient étant son propre témoin.

Au terme de la période de suivi des 23 patients nous avons observé une stabilité de la fraction d'anisotropie (FA) au sein de la SBAN ($p=0.7959$) ce qui pourrait être en faveur d'une stabilisation de l'atteinte de la SB, probablement en rapport avec une forte action anti-inflammatoire du Natalizumab. De plus, les 2 marqueurs d'intégrité de la myéline, la diffusivité moyenne (MD) et surtout la diffusivité radiale (RD) ont diminué après 2 ans de traitement ($-1.76e-05$, $p=0.018$ et $-1,44e-05$, $p=0.0124$ respectivement) ce qui pourrait suggérer une tendance à la remyélinisation.

L'atteinte axonale reflétée par la diffusivité axiale (AD) semble en revanche progresser tout au long du traitement ($-2.39e-05$, $p=0.041$) suggérant son inefficacité sur les processus neurodégénératifs.

Nos résultats suggèrent que l'approche IRM multimodale incluant notamment l'imagerie en tenseur de diffusion pourrait contribuer à une amélioration du suivi de SEP sous traitement.

Rapide et facile d'utilisation, le DTI pourrait être utilisé en pratique quotidienne chez ces patients afin de mieux comprendre les effets des traitements sur des lésions occultes, la FA étant un bon marqueur d'intégrité de la substance blanche.

Rubrique de classement : Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Mot-clés : Sclérose en plaques, imagerie en tenseur de diffusion, Natalizumab, substance blanche d'apparence normale, fraction d'anisotropie

Président : Pr J. DE SEZE

Assesseurs : Pr S. KREMER

Pr G. BIERRY

Dr F. LERSY

Dr T. WILLAUME

Adresse de l'auteur : 31 rue Erckmann Chatrian - 67000 Strasbourg