



Application d'une nouvelle technique d'IRM (Transfert d'Aimantation inhomogène - ihMT) à la sclérose en plaques

Élise van Obberghen

► To cite this version:

Élise van Obberghen. Application d'une nouvelle technique d'IRM (Transfert d'Aimantation inhomogène - ihMT) à la sclérose en plaques. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-02328027

HAL Id: dumas-02328027

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02328027>

Submitted on 23 Oct 2019

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

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

Université Côte d'Azur
Faculté de Médecine de Nice

THESE

Pour l'obtention du
Diplôme d'état de Docteur en Médecine

**Application d'une nouvelle technique d'IRM
(Transfert d'Aimantation inhomogène - ihMT)
à la sclérose en plaques**

Présentée et soutenue le 6 octobre 2017 par

Elise VAN OBBERGHEN

née le 16 août 1988 à Nice

COMPOSITION DU JURY

Président:	Professeur Bernard PADOVANI
Directeur:	Professeur Jean PELLETIER
Assesseeurs:	Professeur Gilles BERNARDIN Docteur Guillaume DUHAMEL Professeur Christine LEBRUN FRENAY Docteur Lydiane MONDOT

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
Doyen**M. BAQUÉ Patrick**

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

 M. ESNAULT Vincent
 M. DELLAMONICA Jean
 Mme BREUIL Véronique
 M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

 M. AYRAUD Noël
 M. RAMPAL Patrick
 M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires
 M. ALBERTINI Marc
 M. BALAS Daniel
 M. BATT Michel
 M. BLAIVE Bruno
 M. BOQUET Patrice
 M. BOURGEON André
 M. BOUTTÉ Patrick
 M. BRUNETON Jean-Noël
 Mme BUSSIERE Françoise
 M. CAMOUS Jean-Pierre
 M. CANIVET Bertrand
 M. CASSUTO Jill-patrice
 M. CHATEL Marcel
 M. COUSSEMENT Alain
 Mme CRENESSE Dominique
 M. DARCOURT Guy
 M. DELLAMONICA Pierre
 M. DELMONT Jean
 M. DEMARD François
 M. DESNUELLE Claude
 M. DOLISI Claude
 M. FRANCO Alain
 M. FREYCHET Pierre
 M. GÉRARD Jean-Pierre
 M. GILLET Jean-Yves

 M. GRELLIER Patrick
 M. GRIMAUD Dominique
 M. HARTE Michel
 M. INGLESAKIS Jean-André
 M. JOURDAN Jacques
 M. LALANNE Claude-Michel
 M. LAMBERT Jean-Claude
 M. LAZDUNSKI Michel
 M. LEFEBVRE Jean-Claude
 M. LE FICHOUX Yves
 Mme LEBRETON Elisabeth
 M. LOUBIERE Robert
 M. MARIANI Roger
 M. MASSEYEFF René
 M. MATTEI Mathieu
 M. MOUIEL Jean
 Mme MYQUEL Martine
 M. ORTONNE Jean-Paul
 M. PRINGUEY Dominique
 M. SAUTRON Jean Baptiste
 M. SCHNEIDER Maurice
 M. TOUBOL Jacques
 M. TRAN Dinh Khiem
 M. VAN OBERGHEN Emmanuel
 M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérard	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

Professeur Padovani: Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse. Votre présence témoigne de l'importance de la collaboration interdisciplinaire entre l'imagerie et la neurologie.

Professeur Pelletier: Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. C'est avec grand plaisir que je vous remercie de m'avoir accordé la chance de travailler sur cette thématique, l'inflammatoire, au sein du laboratoire CEMEREM ; cette thématique m'a fascinée dès le début de mon cursus. Mon intérêt initial pour l'inflammatoire et la recherche s'est d'autant plus confirmé grâce à vous, grâce à votre savoir et vos talents pédagogiques dont j'ai eu la chance de bénéficier.

Je vous remercie pour l'aide que vous m'avez apportée lors de ce travail et vous suis reconnaissante pour votre patience, votre rigueur, votre soutien, votre disponibilité, dans les multiples corrections des différents travaux de master 2, posters, abstracts and last but not least : la thèse de médecine!!! Permettez-moi de vous exprimer toute mon estime et mon admiration. Vous êtes pour moi un exemple remarquable au niveau médical, scientifique et humain.

Professeur Bernardin: Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Grand merci également pour votre disponibilité, et les conseils professionnels et personnels que vous m'avez apportés au cours de mon cursus. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

Professeur Lebrun-Frenay: Chère Christine, Tu as influencé mon parcours dès le commencement, avec le choix de la spécialité, le premier stage en P2, mon intérêt pour l'inflammatoire, pour la recherche. J'admire tes si nombreuses qualités professionnelles et humaines. Christine I sincerely thank you for your support, your help, your advice, and in short for being an example, a very precious mentor during all these years.

Docteur Mondot, Chère Lydiane: Je vous/te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Je tiens aussi à te remercier pour ta disponibilité et ton immense gentillesse. C'est avec plaisir que je venais te présenter des dossiers afin que tu nous éclaires de tes connaissances.

Au Docteur Duhamel, Cher Guillaume: Je tenais à te remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse mais surtout je te remercie sincèrement de m'avoir si chaleureusement accueillie au sein de ton équipe ihMT l'année dernière. J'avais vraiment l'impression de faire partie de l'équipe ! Je te remercie également de m'avoir ouvert les portes sur ce projet fascinant. Merci pour ton aide dans ce travail, ta patience, tu as su m'expliquer « simplement » (enfin ce qui te semblait simple..) des choses compliquées. Je reste très impressionnée par ton expertise dans un domaine de recherche d'une extrême complexité. J'espère vraiment que ihMT va percer dans le domaine de la clinique, et je serai très heureuse de pouvoir collaborer avec toi dans le futur.

Au Professeur Thomas: Je vous remercie de m'avoir permis de devenir neurologue dans votre service hospitalier, qui m'a formée au niveau médical et humain. Je vous suis reconnaissante pour votre soutien au cours de ma formation.

A l'ensemble du laboratoire CEMEREM: merci de m'avoir si gentiment accueillie l'année dernière. Ce fut une très belle année très enrichissante tant sur le plan humain que professionnel. Merci à vous tous, vous avez tous de façon différente participé à ce projet. Vous étiez tellement disponibles et bienveillants. Vous avez fait preuve de patience car même après les multiples tentatives d'utilisation de « linux, codages, stats » et leurs échecs vous étiez prêts à réessayer de m'expliquer! Je vous suis très reconnaissante. Cette année de Master 2 m'a été très précieuse dans l'ouverture d'esprit, la réflexion, et les riches échanges avec les différents chercheurs.

A mes Chers Maîtres: avec qui j'ai eu la chance de travailler lors des différents stages tout au long de mon internat. Tout d'abord je vous remercie de m'avoir accueillie dans le monde de la neurologie. Vos qualités professionnelles, votre désir de partage, et de transmission de votre savoir et savoir-faire ont été un exemple pour moi. Vos qualités humaines étaient tout aussi importantes pour moi. Je vous remercie sincèrement pour votre bienveillance que vous m'avez témoignée, vos conseils, et votre soutien. Vous avez été pour moi une réelle source de motivation et d'enrichissement professionnel et personnel. Je vous en suis profondément reconnaissante. Je ne vous oublierai jamais!!

Au Professeur Paquis, au Professeur Fontaine, au Docteur Lanteri Minet, au Professeur Levraut, je vous remercie sincèrement pour vos conseils et votre soutien dont j'ai pu bénéficier au cours de mon cursus.

A toutes les équipes, avec qui j'ai eu la chance de travailler (les SI, l'Unv, l'HDJ central, l'HDJ MPR-périphérique, « la neuro du F », le département douleur): merci de m'avoir si gentiment accueillie aux seins des différentes familles d'équipes soignantes, vous avez embelli mes journées et mes nuits de travail !

A ma famille Fréjussienne: au Docteur Gros : merci d'avoir accompagné mes premiers pas dans le monde de la neurologie, je n'oublierai jamais votre accueil et votre soutien.

Jérôme, je te remercie pour ton aide, tes conseils. Tu m'as soutenue dès le début, par tes cours à passer l'épreuve difficile de P1, puis tu m'as conseillée pour le choix de spécialité en neurologie (tu avais oublié de préciser quelques détails), et enfin j'ai fait appel à toi de nombreuses fois pour des conseils d'interne en neurologie.

A mes anciens et actuels co-internes, ou plutôt à ma petite famille de Neuro : A Laura, à Sophie, à soeurette Claire, à Claire H, à Caroline, à Romain, à Gwendo, à Vincent, à Lila, à Jonathan, à Emilie, à Nicolas, à Jeanne, à Adrien. Merci pour votre solidarité, votre soutien, vos conseils. J'ai eu de la chance de vous avoir eu comme co-internes.

Aux patients et témoins qui ont participé à l'étude de ma thèse de Médecine.

A mes amies et amis,

So, we did it !!! Toutes les deux, enfin !!! Je pense qu'une petite signature 11 ans après se doit sur notre contrat (si tu ne l'as pas jeté)! Merci pour tout So. Lors de toutes les épreuves qu'on a passées ensemble, un point sur ma feuille et me voilà rassurée.

Merci d'avoir répondu à toutes mes questions bêtes, de médecine/ou sur la vie que je n'ose poser qu'à toi ! Nul besoin d'écrire un sms déchiffrable, ou de parler au téléphone tu sais ce dont je parle à chaque fois. Merci pour toutes les fois où tu m'as rassurée, conseillée, encouragée, donnée raison (même si ce n'est pas le cas, tu trouves toujours un moyen), tes exclamations si marquantes, inoubliables« Eh ton tennis Elise ! ».

Mais surtout je te remercie infiniment pour ton amitié présente au quotidien malgré les kms, cette amitié qui m'est si sacrée, et qui me permet d'être là ce jour.

A la Manshaft en particulier Brachette et Etienne ! Merci de m'avoir supportée malgré les quelques petites Elisades. Merci de m'écouter parler lors de mon jogging quotidien. Merci d'être venus à ma thèse ce vendredi 6 octobre et non pas la veille !! Mais surtout merci pour votre amitié si précieuse!

Aux Amies : Merci pour votre amitié qui m'est si chère, merci pour tous ces beaux moments passés ensemble, et les futurs à venir!

Merci à ma Jumelle Julie, à Clelia (my Boston, serre Che girl), à Rania, à Annette, à Adriana (et Maddie), à Claudia, à Gwenn, à Marine (mon repère pendant l'externat), à Alice, à Mélanie

Aux marseillaises Laureleen et Manon, biensur à la coloc qui a du supporter mes ptites humeurs

Aux amies d'enfance : à ma Juju d'enfance (dont le nombre d'années d'amitié est imbattable) ma Cloclo (avec son sens du rythme et mélodie en majeur), à ma Sob, à ma Mag, (merci pour le plein d'énergie, de confiance que vous m'apportiez avant chaque épreuve), à ma Laetitia

To my Family,

To Leah, Momm, and Dad

Dad did you really keep magazines for my waiting room?! I have to tell you that Camus didn't inspire me a lot, but the beauty of your description of "being a Doctor" did. That smile one receives when helping others, is so rewarding. That description gave me the hope, the dream of one day being a Doctor. So it's thanks to you, and thanks to you Momm, as I have always seen you so concerned of helping others.

Leaboo, Momm, Dad: hard to find the words, as I could never thank you enough.

If I am here now it's thanks to you. You are my models that inspire me everyday.

In every step I achieved, big or small you were here, by my side, supporting me, believing in me, encouraging me to do my best, giving me the possibility to achieve my dreams.

I want to thank you for all you have done for me. You have invested so much (time, energy) in me, I am so grateful to you! And will never be able to thank you enough!

Thank you for all your so many and so precious advices, thank you for your wisdom, and for your patience. I know being my sister or parent is not "always a piece of cake"...

I am sorry for all the time spent listening to my stories and complaints. I admire the way you always so calmly positive the situation and find solutions. Your words are so true and reassuring.

Sist sorry for all the hours I spent in the "whole" working. You were for me, my sunshine as you would meet me at every "pause" to talk or simply to be together. Please continue to smile and light up the world as you do. No sis L U more.

So thank you Leah, Momm, Dad for making my dreams come true.

A Pierre: (Je vais essayer de te remercier à ta façon simple/claire et courte): Merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour. Ta présence, ton regard m'est source de tant de bonheur et de réconfort. Je ne saurais suffisamment te remercier pour tout ce que tu fais pour moi. Merci pour ta patience, ton calme, ton soutien, tes conseils (que je suis !), ton optimisme sans faille malgré mon « petit » caractère que tu supportes au quotidien. Tu es pour moi un pilier, mon repère, ma véritable source de Bonheur. Thank you my dear Prince.

To my Family abroad but so close in my heart: to Grandma, to Mary Ann and Uncle Paul, to Ruth and Alberto, to my cousins, to Kate, to Marie, to Mikel, to Luke, to Dante, to Pascal. Thank you for all the great memories I have with you. Thank you for your ability to "recharge" my battery of energy and happiness every summer, ready to start a new year of study.

Ruth your philosophy of life is such an example to me. I try my best to follow the notice. You told me once: "You find the time, and make the time to do what YOU want", It just depends on YOU", that was my motto during these years of med school.

To Grandpa, à Papi, à Grande Elise, to Grandma Kathryne, I wish you were here today with us, you would be so proud of all of us!

A Mimi

A Najoua: merci pour tout ce que m'as apporté, tu fais partie de notre famille !!

A ma « petite » Juju

A la famille Blanc, Leydier, à Morgane, à Josiane, à Gérard, merci de m'avoir accueilli les bras grands ouverts malgré mon niveau de ski. Promis je continuerai à persévérer dans mes efforts.

TABLES DES MATIERES

Abréviations	2
I. Introduction	3
1) Généralités	3
2) Techniques d'IRM avancées	6
a) Le Transfert d'aimantation (MT)	6
b) Myelin water fraction	7
c) Imagerie par tenseur de diffusion (DTI)	7
d) La spectrométrie de résonance magnétique (SRM)	8
e) Le transfert d'aimantation inhomogène «ihmt »	9
II. Manuscrit soumis pour publication	12
III. Discussion	31
IV. Références	36
Serment d'Hippocrate	41

Abréviations

CC : Corpus Callosum
Cho : Choline
Cr : Créatine
DTI : Diffusion Tensor Imaging (Imagerie par tenseur de diffusion)
EDSS : Expanded Disability Status Scale
FA : Fraction d'Anisotropie
FWM : Frontal White Matter
Glx : Glutamine-Glutamate
IC : Internal Capsule
ihMT : inhomogeneous Magnetization Transfer (transfert d'aimantation inhomogène)
ihMT : inhomogeneous Magnetization Transfer (transfert d'aimantation inhomogène)
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
Lac : Lactate
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
Lip : Lipides
ML : Myo-Inositol
MRI : Magnetic Resonance Imaging
MS : Multiple Sclerosis
MT : Magnetization Transfer (transfert d'aimantation)
MTR : Magnetization Transfer Ratio (ratio de transfert d'aimantation)
MWF : Myelin Water Fraction
NA : Normal Appearing
NAA : N-Acétyle Aspartate
NAGM : Normal Appearing Gray Matter (substance grise d'apparence normale)
NAWM : Normal Appearing White Matter (substance blanche d'apparence normale)
OCCWM : Occipital White Matter
PP : Primaire Progressive
RF : Radio Fréquence
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RR : Récurrente Rémittente
SEP : Sclérose En Plaques
SNC : Système Nerveux Central
SP : Secondairement Progressive
T1D : Constante de relaxation dipolaire
TE : Temps d'Echo
TEMPWN : Temporal White Matter
TR : Temps de Relaxation
WM : White Matter

I. Introduction

1) Généralités

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire démyélinisante auto immune chronique du système nerveux central décrite pour la première fois par Charcot au 19^e siècle. Une des caractéristiques principales de la SEP est son importante hétérogénéité qui est présente à plusieurs niveaux. En effet, la SEP est hétérogène sur le plan clinique en premier lieu de par l'existence de ses différents phénotypes cliniques (forme récurrente rémittente (RR) qui évolue par poussées et les formes progressives, la forme primaire progressive dont l'évolution est d'emblée progressive et la forme secondairement progressive qui fait suite à une évolution initialement de type rémittente). Cette hétérogénéité est présente à l'échelle interindividuelle responsable de tableaux cliniques différents d'un patient à un autre et à l'échelle intraindividuelle, avec une évolution de la maladie imprévisible. Par ailleurs son hétérogénéité ne se limite pas à l'échelle clinique puisque la SEP est également hétérogène sur le plan histologique[1],[2] et radiologique renforçant le caractère imprédictible de la maladie.

La SEP est à ce jour la première cause non traumatique de handicap chez le sujet jeune.

Cependant, l'évolution naturelle, et surtout l'espérance de vie sans handicap des patients atteints de SEP se sont transformées ces vingt dernières d'années. Ce progrès est le fruit des résultats acquis dans le domaine de la recherche, permettant une meilleure connaissance de la physiopathologie et de l'évolution de la maladie. Le développement de la neuro-immunologie et de la neuro-imagerie a rendu possible une meilleure compréhension des différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans la SEP, et en conséquence une meilleure description de la progression et de l'évolution de la pathologie.

Le diagnostic de SEP est porté sur la mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale. L'IRM conventionnelle occupe une place majeure, que ce soit au stade du diagnostic de la maladie, dans son suivi ainsi que pour la prise en charge thérapeutique. L'IRM conventionnelle reste à ce jour l'outil de référence pour poser le diagnostic de SEP (localisation des lésions, leur nombre, l'activité radiologique) contribuant à la validation d'une dissémination temporelle et spatiale. L'IRM conventionnelle permet donc la mise en évidence des lésions focales de démyélinisation qui correspondent à un allongement du T2, en raison d'une plus grande mobilité des protons et/ou à l'augmentation du contenu en eau libre des tissus atteints lésés. Ces lésions focales sont visualisées (Figure 1) en hyposignal sur la séquence pondérée en T1, hypersignal sur la séquence pondérée en T2, pondérée en FLAIR, et pondérée en STIR (pour l'imagerie de la moelle). Le rehaussement de certaines lésions après injection de produit de contraste (chélates de gadolinium) traduit la rupture de barrière hémato encéphalique et renseigne sur le caractère actif, inflammatoire et récent des lésions

rehaussées (Figure1 à droite). La dissémination temporelle et l'activité radiologie de la maladie peuvent être ainsi détectées. Les critères diagnostics de SEP qui ont été modifiés à plusieurs reprises ces dernières années ont mis en avant le rôle primordial de l'IRM conventionnelle. Par conséquent le diagnostic de SEP est posé plus précocement, permettant une prise en charge thérapeutique également plus précoce, améliorant ainsi le pronostic de la maladie. Nous devons également mentionner qu'une détection plus fine et précoce des lésions conduit en pratique clinique à la visualisation chez certains sujets, de lésions évocatrices de SEP, en l'absence d'évènement clinique (correspondant au syndrome radiologiquement isolé).

L'IRM conventionnelle joue également un rôle important dans le suivi évolutif de la maladie, notamment concernant l'adaptation de la prise en charge thérapeutique. A ce jour la prise en charge thérapeutique ne repose plus uniquement sur l'évolution clinique (que ce soit au moment de l'initiation d'un traitement, pour le choix de la molécule, ou lors d'une modification thérapeutique) puisqu'elle tient compte de l'activité radiologique de la maladie.

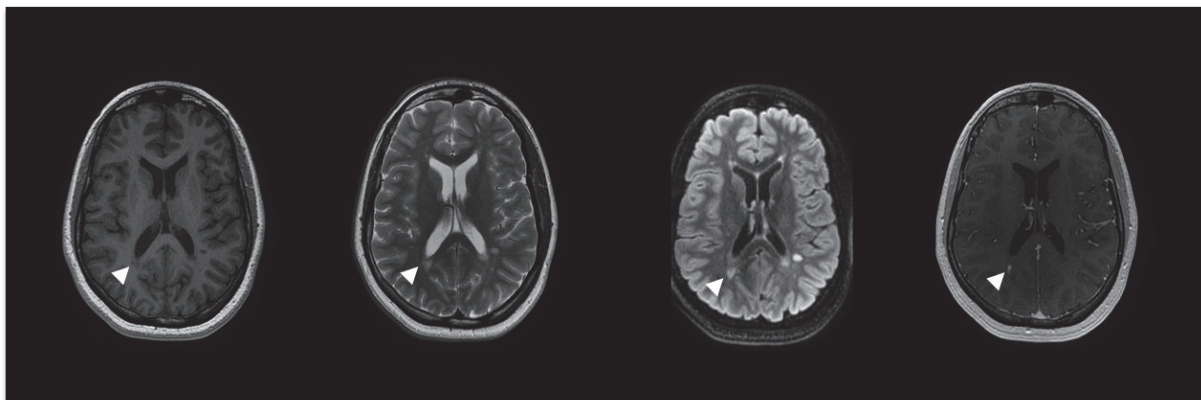


Figure 1 : de gauche à droite lésions de démyélinisation visibles en séquence pondérée en T1, pondérée en T2, pondérée en Flair, T1 après injection de gadolinium mettant en évidence les lésions rehaussées.

Il est communément admis à ce jour que la SEP n'est pas une pathologie exclusivement focale de la substance blanche puisque elle touche aussi la substance grise[3] et de façon diffuse[4] le tissu d'apparence normale[5]. Ainsi grâce aux avancées dans le domaine de la neuro-imagerie, l'étude de la SEP ne se limite plus aux lésions focales de la substance blanche visibles en séquence IRM conventionnelles. Le développement des techniques d'IRM dites non conventionnelles[6] (transfert d'aimantation, myéline water fraction, imagerie par tenseur de diffusion, spectroscopie) a permis d'étendre les investigations à l'étude de la substance blanche et substance grise d'apparence normale.

Bien que de nombreux mécanismes lésionnels sont impliqués dans la physiopathologie de la SEP, l'inflammation, démyélinisation, remyélinisation, gliose et perte axonale, la **démyélinisation reste au**

premier plan. Il en découle qu'une **meilleure visualisation de la myéline est indispensable pour mieux comprendre cette affection.** Nous devons rappeler l'importance de la myéline, qui est un composant essentiel du système nerveux central (SNC). Un de ses rôles est d'assurer la propagation du signal électrique dans le réseau neuronal. Par conséquent son atteinte est responsable de déficits neurologiques. Comme il a été précédemment évoqué, des techniques d'IRM avancées ont vu le jour ces vingt dernières d'années. Ces techniques, dont le transfert d'aimantation (MT), la tractographie, la myelin water fraction, l'imagerie par tenseur de diffusion et la spectroscopie, ont permis une analyse plus fine de la substance blanche et grise, précisant l'atteinte focale et surtout diffuse de la SEP. Cependant ces techniques d'imagerie **ne permettent pas de visualiser directement** la myéline. Cette limite est liée à impossibilité d'imager de manière directe les protons de la myéline. Le signal IRM est issu des protons de l'eau, qui sont libres et mobiles et qui possèdent de fait un temps de relaxation transverse relativement long ($> 10\text{ms}$). A contrario, les protons liés aux macromolécules comme le sont ceux de la myéline (présents au sein de la structure en bicouche lipidique), ont une mobilité réduite qui se traduit par un temps de relaxation transverse très court (de l'ordre de $10\text{ }\mu\text{s}$), incompatible avec une détection directe de leur signal par IRM.

Les techniques d'imagerie, qui seront décrites au cours des paragraphes suivants, sont toutes basées sur un mode de détection indirecte des protons de la myéline et se basent sur la distinction entre deux pools de protons, « pool de protons libres » et « pool de protons liés » qui présentent des spectres d'absorption distincts (Figure 2).

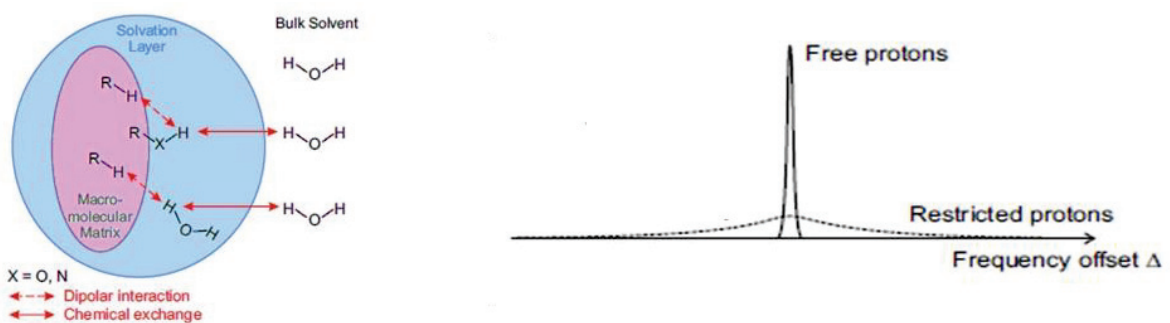


Figure 2: **Gauche :** Les deux pools de protons : pool de protons libres de l'eau et pool de protons liés aux macromolécules
Droite : Représentation spectrale des deux pools de protons (libres de l'eau et liés aux macromolécules).

Seul le pool de protons libres de l'eau possède un temps de relaxation suffisamment long pour être visible en IRM mais le pool de protons liés aux macromolécules **modifie indirectement** le signal IRM par interaction/échange entre ces 2 pools. Ces interactions/échanges sont de nature chimique ou d'aimantation (l'aimantation du proton lié s'échange par couplage dipolaire magnétique avec

l'aimantation du proton du pool libre sans que le proton lui-même ne change de molécule). De nombreux paramètres, tels que la structure tissulaire, la dynamique moléculaire, le pH, la température, font varier le degré d'échanges entre le pool de protons liés aux macromolécules et pool de proton libre de l'eau. Ainsi, grâce à ces échanges, il est possible d'obtenir de manière indirecte des informations sur la structure tissulaire étudiée.

2) Techniques d'IRM avancées

a) Le Transfert d'aimantation (MT)

La technique d'imagerie du transfert d'aimantation (MT)[6],[7] reste à ce jour une technique de référence dans l'étude de la substance blanche dans la SEP. Cette approche permet une visualisation indirecte des protons liés aux macromolécules. Le transfert d'aimantation est basé sur l'application d'une onde radiofréquence (RF) off-résonance (+f, décalée par rapport à la fréquence de l'eau) qui va saturer de façon sélective (réduire) l'aimantation du pool de protons liés aux macromolécules. En conséquence l'échange d'aimantation entre le pool lié et le pool libre de protons conduit à une diminution de l'aimantation du pool libre de protons (M_0), responsable d'une diminution du signal IRM recueilli de l'eau libre.

Ainsi cette baisse de signal (MT) mesuré est le reflet de l'échange qui s'effectue entre les différents pools de protons, permettant d'apporter une information indirecte sur le pool de protons liés aux macromolécules comme le sont ceux présents dans la myéline. Une approche semi-quantitative du phénomène d'échange magnétique entre les deux pools de protons est possible en comparant les images MT et les images M_0 . Par cette approche semi-quantitative sont alors obtenues des cartes de ratio de transfert d'aimantation ($MTR = 1 - MT/M_0$) [8], renseignant indirectement sur la structure du tissu étudié. Plus le tissu est structuré plus le degré d'échange entre les deux pools de protons est important, ce qui conduit à un MTR élevé.

Cette technique d'imagerie largement utilisée dans la SEP a ainsi permis une analyse plus fine de la pathologie. Chez les patients atteints de SEP des variations du ratio MT ont été rapportées non seulement au niveau des lésions focales de démyélinisation, mais aussi au niveau de la substance blanche et de la substance grise d'apparence normale. Il a également été démontré que les variations de MTR dans le tissu d'apparence normal peuvent précéder la visualisation de nouvelles lésions actives rehaussées par l'injection de gadolinium [9].

Cependant les différents processus lésionnels impliqués dans la SEP, comme l'inflammation, l'œdème, la perte axonale, sont aussi responsables de variations du MTR. Du fait de ce manque de spécificité à l'égard de la myéline [10][11], il n'est pas possible de différencier les altérations de la myéline de l'œdème ou de la perte tissulaire par la technique MT[12].

b) Myelin water fraction

La technique « myelin water fraction » [13] repose sur l'utilisation d'une séquence multiples échos de spin (obtenue par l'application de multiples temps d'échos) et permet de différencier les diverses composantes de la relaxation T2 et par une approche de post-processing est basée sur l'analyse multi-exponentielle du signal de décroissance (« relaxométrie T2 »). Cette méthode rend possible l'identification des différentes populations de T2 (spectres T2) issus de différents compartiments d'eau libre, dans chaque voxel. Dans cette analyse, on associe le pic de T2 courts (10-55ms) à l'eau piégée entre les différentes couches de myéline (eau de myéline), le pic de T2 moyens (70-95ms) à l'eau intra-et extracellulaire, enfin le pic de T2 longs (>1sec) correspond à l'eau libre, telle que mesurée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (Figure 3). Cependant cette technique comporte des limitations importantes et ne distingue notamment pas les débris de myéline de la myéline intacte ce qui est un frein pour l'étude de la SEP.

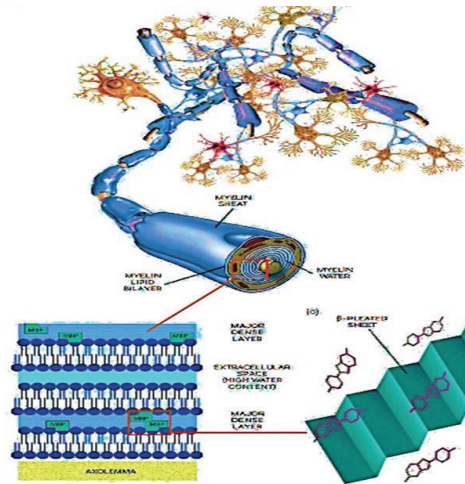


Figure 3 : Structure de l'axone avec l'alternance de bicouches lipidiques de la myéline et l'eau de la myéline.

Adapté de: Multimodal partial volume correction: Application to [11C]PIB PET/MRI myelin imaging in multiple sclerosis

c) Imagerie par tenseur de diffusion (DTI)

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) [6],[14] met en évidence les modifications microstructurales de la substance blanche par l'intermédiaire de métriques liées à la structure des fibres de substance blanche (fraction d'anisotropie (FA), diffusivité axiale et radiale). La diffusion des molécules d'eau dans les tissus repose sur des mouvements aléatoires à très petite échelle.

Les molécules d'eau dans les faisceaux de substance blanche diffusent préférentiellement le long de l'axone et de façon restreinte dans les directions perpendiculaires à l'axone. Ainsi la direction des fibres constitue la direction privilégiée de la diffusion[15]. Cette dernière peut être mesurée après

application successive de gradients de champs magnétiques dédiés à la pondération en diffusion dans différentes directions de l'espace. Cette technique trouve une place dans l'étude de la SEP, au travers des caractéristiques physiques de la gaine de myéline qui impacte la diffusion des molécules d'eau. Par conséquent la technique DTI renseigne sur le degré de myélinisation et la perte axonale[14]. Les lésions ou atteintes du tissu d'apparence normale, en particulier l'altération de la myéline et la perte axonale dans la SEP, sont surtout responsables d'une augmentation de la moyenne de diffusivité et diminution de la fraction d'anisotropie[16]. Au moyen de la technique DTI, il a été démontré que l'atteinte de l'intégrité des fibres à distance des lésions semblerait signer la présence d'une dégénération wallérienne à prendre en compte dans l'atteinte lésionnelle[17], résultats en accord avec les connaissances actuelles sur la perte axonale [18]. La technique DTI est plus performante lorsqu'elle est appliquée à une structure tissulaire compacte de faisceaux de fibres blanches sans inflammation ou croisement de fibres [19].

La tractographie [20] fondée sur l'image de diffusion exploite le phénomène d'anisotropie de la substance blanche pour détecter et reconstruire le trajet d'un faisceaux de fibres. La tractographie permet ainsi l'étude de la neuro-connectivité et son atteinte dans la SEP [21].

d) La spectrométrie de résonance magnétique (SRM)

La spectrométrie de résonance magnétique permet d'identifier et de quantifier de façon relative les différentes molécules présentes au sein du tissu étudié. Les molécules identifiables sont les suivantes : N-Acétyl Aspartate (NAA), créatine (Cr), choline (Cho), myo-inositol (ml), Glutamine-Glutamate (Glx), Lactate (Lac) et les Lipides (Lip) en condition pathologique. Les métabolites sont identifiés par leur fréquence de résonance (axe des abscisses, en Hz ou ppm) et leur quantité par l'intensité (surface) des raies du spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN). Pour illustrer, le NAA est un acide aminé présent au sein des neurones/ axones, utilisé comme biomarqueur de l'intégrité neuronale/axonale. Il en découle que la diminution de quantité de NAA reflète ainsi une perte axonale. Il a été démontré dans un suivi de deux ans de patients atteints de SEP une décroissance du taux de NAA sur l'ensemble du cerveau [22]. La concentration de ml (molécule issue des réserves intracellulaires astrocytaires) a été retrouvé élevée chez les patients atteints de SEP [23], reflétant une hypertrophie ou hyperplasie. Cette augmentation serait présente dès le stade précoce de la maladie[24] et précéderait la décroissance du taux de NAA et l'atrophie cérébrale. De plus il est avancé que le ratio ml au NAA serait capable de prédire l'atrophie et la progression du handicap[25]. La concentration de glutamate chez les patients atteints de SEP est également modifiée, puisque les

concentrations de glutamate ont été retrouvées élevées dans les lésions récentes ainsi qu'au sein de la substance blanche d'apparence normale sans être significativement élevées dans les lésions chroniques[23]. Enfin, la choline (Cho) s'avère être un marqueur sensible du processus de démyélinisation.

Ainsi la SRM apporte des informations complémentaires sur les modifications biochimiques, quantification relative des métabolites, au sein des lésions et du tissu d'apparence normale des patients atteints de SEP.

e) Le transfert d'aimantation inhomogène «ihmt »

Malgré les progrès réalisés en neuro-imagerie, aucune technique d'IRM ne permet actuellement de visualiser de façon spécifique la myéline. Cependant une nouvelle approche non conventionnelle mise au point récemment semble être prometteuse dans ce domaine. Cette technique innovante intitulée « transfert d'aimantation inhomogène », ihmMT [26],[27],[28] semblerait être capable d'isoler du signal global de transfert d'aimantation la contribution spécifique d'une composante propre du spectre RMN associée aux membranes telles que rencontrées dans la myéline. Comme il a été mentionné précédemment, le spectre d'absorption des protons libres de l'eau diffère du spectre d'absorption du pool de protons liés aux macromolécules. Alors que les protons libres de l'eau présentent une raie d'absorption étroite (T_2 longs), les protons du compartiment lié aux macromolécules présentent une raie d'absorption large (T_2 courts). Ces raies d'absorption larges sont la signature d'interactions dipolaires existantes entre les différents protons du compartiment lié.

Dans les cas des membranes, ces interactions dipolaires ne sont généralement pas moyennées résultant en l'existence d'un ordre dipolaire (polarisation des spins induite par les interactions avec leur voisin). Cet ordre dipolaire, caractérisé par une asymétrie (inhomogénéité) dans le spectre d'absorption RF (Figure 4, gauche) avec une impulsion off-résonance (+Df) s'oppose à la saturation de l'aimantation du pool lié, provoquant une diminution réduite de l'aimantation (M_{single}). A contrario, l'utilisation d'une impulsion RF à fréquence duale (saturation simultanée à +Df et -Df) élimine la contribution de l'ordre dipolaire, résultant en une saturation homogène du spectre (Figure 4, droite) et en une diminution plus importante de l'aimantation du pool lié (M_{duale}) [29]. Toute chose étant égale par ailleurs dans les deux expériences précédentes, et notamment la puissance RF de saturation, la différence des deux images MT obtenues dans les deux cas est définie comme l'image ihMT ($ihMT = M_{single} - M_{duale}$) et témoigne de la contribution de l'ordre dipolaire présente dans le tissu. Cet ordre dipolaire, caractérisé par une constante de relaxation dipolaire T_{1D} , est particulièrement

intense et relaxe relativement lentement dans les membranes[30], expliquant la spécificité apparente du signal ihMT pour les structures myélinisées aussi bien chez le petit animal [28] que chez des volontaires sains[27].

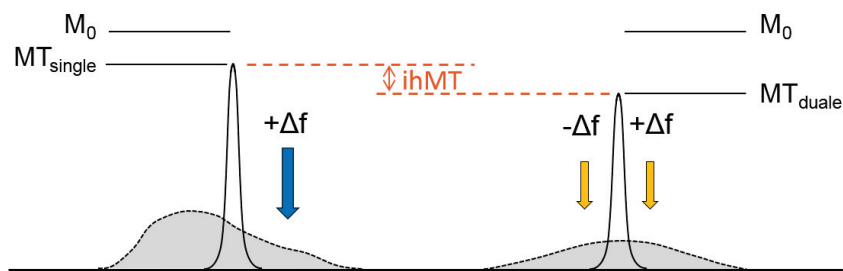


Figure 4: Schématisation du principe de la technique de transfert d'aimantation inhomogène (ihMT)

Afin d'établir l'utilité et l'application de cette technique prometteuse dans le domaine clinique, l'objectif de notre travail était d'étudier la sensibilité de cette nouvelle technique, à la SEP et de rechercher l'existence d'une corrélation entre les données obtenues par ihMT et le handicap clinique.

II. Manuscrit soumis pour publication

Sensitivity of the inhomogeneous Magnetization Transfer (ihMT) MRI technique for Multiple Sclerosis: a preliminary study

Elise Van Obberghen¹ (MD), Samira Mchinda¹ (M.S.), Arnaud le Troter¹ (PhD), Valentin H. Prevost¹ (M.S.), Patrick Viout¹ (BSc), Maxime Guye¹ (MD, PhD), Gopal Varma² (PhD), David C. Alsop² (PhD), Jean-Philippe Ranjeva¹ (PhD), Jean Pelletier^{1,3} (MD, PhD), Olivier Girard¹ (PhD), Guillaume Duhamel^{1*} (PhD)

¹ Aix Marseille Univ, CNRS, CRMBM UMR 7339, Marseille, France

² Radiology, Division of MR Research, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

³ Aix Marseille Univ, APMH, Hôpital de La Timone, Pôle de Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, Marseille, France

Radiology

Sensitivity of the inhomogeneous Magnetization Transfer (ihMT) MRI technique for Multiple Sclerosis: a preliminary study

Journal:	<i>Radiology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Technical Development
Manuscript Categorization Terms:	Adults < 1. SUBJECT MATTER, MR-Imaging < 2. MODALITIES/TECHNIQUES, CNS < 4. AREAS/SYSTEMS, Brain/Brain Stem < 5. STRUCTURES, Imaging Sequences < 6. TOPICS, Technology Assessment < 7. METHODOLOGY, Comparative Studies < 7. METHODOLOGY

SCHOLARONE™
Manuscripts

Abstract

Purpose: This study aimed at providing preliminary evidences for the potential of inhomogeneous Magnetization Transfer (ihMT), a new endogeneous myelin-specific MRI contrast, for multiple sclerosis (MS) by evaluating its sensitivity for the pathology along with its capacity to provide complementary information relative to standard MT when applied on a population of remitting-relapsing (RR) MS patients.

Materials and Methods: Twenty-five RR MS patients (20/5 women/men, mean age 42/41 years) and 20 healthy volunteers (14/6 women/men, mean age 42/39 years) were enrolled in a prospective MRI research study, whose protocol included anatomical imaging, standard MT and ihMT imaging. MT/ihMT ratios (MTR/ihMTR) measured in brain normal appearing (NA) brain tissue and in MS lesions of patients were compared to values measured in control subjects. The potential association of MTR/ihMTR variations with the clinical score of patients was further evaluated.

Results

MTR/ihMTR values measured in thalami, frontal, occipital and temporal white matter (WM) of MS patients were lower compared to those of controls ($P < 0.05$). Mean ihMTR/MTR values measured in lesions were lower than that in NAWM ($P < 0.005$). Significant ($P < 0.05$) negative correlations were found between the clinical scores and ihMTR values measured in NAWM structures. Weaker non-significant correlation trends were found for MTR values.

Conclusion: The sensitivity of the ihMT technique for MS was demonstrated by significant changes in ihMTR values in both demyelinated lesions and NA tissues of RR MS patients. Additionally, its capacity to provide complementary information relative to standard MT was illustrated by stronger correlations of ihMTR with the clinical disability.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory, demyelinating autoimmune disease of the central nervous system (CNS). Whereas edema, inflammation, and axonal loss are part of the pathological processes of MS, demyelination stands out as one major contributor to its pathogenesis. Hence, obtaining a precise in vivo assessment of myelin content is urgently needed especially in light of the recent advances in our understanding of the molecular and cellular mechanisms regulating de- and remyelination, and the emergence of new therapies to promote remyelination. The ability of Magnetic Resonance Imaging (MRI) to produce contrasts sensitive to different tissues, combined with its non-invasiveness have propelled it to a technique of choice for in vivo imaging. Direct imaging of myelin is however challenged by the MR properties of the nonaqueous protons in the phospholipid bilayers that make up myelin. They produce a broad resonance spectrum spanning several kHz and leading to transverse relaxation times on the order of a few tens of microseconds, which correspond to a signal decay too fast to be detected directly. Advanced MRI techniques such as diffusion tensor imaging (DTI), Myelin Water Fraction (MWF) (1), and Magnetization Transfer (MT) have thus been developed and their associated metrics have been shown to correlate to some extent with myelin content, thus providing an indirect assessment of myelin-related information.

The MT technique has been particularly used in clinical MS research studies and its sensitivity for the pathology has been widely demonstrated (2–5). However, the MT signal is not specific to myelin and other mechanisms involved in this complex disease (e.g. inflammation, axonal loss) also contribute to the changes in MT metrics, thus preventing a complete understanding of myelin damage and repair in MS. The development of myelin-specific MR techniques remains thus an active and highly focused area of research where novel approaches are being sought. One promising example is the recently described inhomogeneous Magnetization Transfer (ihMT) technique (6), which can be envisioned as a method to image, in vivo, the dipolar order (characterized by a relaxation time constant T_{1D}) underlying broad tissue macromolecular lines (7–9). The long T_{1D} values associated with myelinated structures compared to others (10,11) allows the ihMT technique to more selectively isolate the contribution of myelin dipolar order within the broad MT signal, thereby providing higher specificity for myelinated structures (12).

Studies performed on control subjects have shown exquisite contrast for CNS myelin-containing tissues (13,14), but the interest of ihMT in a clinical context has yet to be demonstrated. The study presented here, aims at providing preliminary evidence for the utility of ihMT in MS by evaluating its sensitivity to the pathology along with its capacity to provide complementarity information relative to standard MT. This was achieved by ihMT MRI of a population of relapsing-remitting (RR) MS patients.

Material and methods

Subjects

All subjects provided informed consent to participate in this prospective research study, which received the approval of the local Research Ethics Committee. Twenty-five patients with RR MS (20/5 women/men, mean age 42/41 years, age range [28 - 51]/[32 - 53] years, mean disease duration 11/9 years, disease duration range [1-22] / [2-21] years), and 20 matched healthy volunteers (14/6 women/men, mean age 42/39 years, age range [28 - 57]/[32 - 50] years) were enrolled in this study. The exclusion criteria were alcohol or other drug abuse, history of psychiatric diseases or any neurological diseases other than MS. All patients underwent a standard neurological examination by certified neurologists and disability was assessed by the Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) (15).

MRI acquisition

MR examinations were performed on a 1.5-T MR system (Siemens AVANTO Healthcare Erlangen Germany). The protocol included a 3D-T1w sequence (TR/TE= 1900ms/2.92ms, 176 slices, 256x256-mm² field-of-view, 256x256 matrix, isotropic spatial resolution of 1mm³), a T2w multi-TE sequence (TR= 2600ms, TEs=14/85ms, 44 contiguous axial slices (3-mm thick) parallel to the AC-PC line, 256x256-mm² field-of-view, 256x256 matrix, spatial resolution of 0.9x0.9x3.0 mm), and a single-slice axial 2D pulsed-ihMT HASTE sequence (13) (TR/TE=3000/21ms, 256x256-mm² field-of-view, 256x256 matrix, 9-mm thick slice, spatial resolution of 1.1x1.1x9.0mm³). The ihMT preparation used the following parameters, optimized for brain studies at 1.5T (13): frequency-offset, $|\Delta f| = 7\text{kHz}$; pulse width/interpulse delay, $PW/\Delta t = 0.5/1\text{ms}$; duration of saturation, $\tau = 700\text{ms}$; intensity of saturation over the whole pre-saturation phase, $B_1, \text{RMS} = 7.0\mu\text{T}$. The axial ihMT image was common to all subjects, and chosen parallel to the AC-PC line, mid-ventricle to intercept thalami. The entire scanning protocol lasted 19 minutes (~5 minutes for the ihMT acquisition).

Postprocessing

The entire semi-automatic post-processing procedure is summarized on Figure 1.

Step1. Quantitative MTR and ihMTR map calculation. – Magnitude MT-weighted images derived from the ihMT sequence were processed using Matlab (vR2012, The MathWorks Inc., Natick, MA) custom routines to generate, for all subjects (controls and patients), the composite ihMT images and the quantitative ihMT and MT ratios as (13,16)

$$\text{ihMT} = (\text{MT}^+ + \text{MT}^- - 2\text{MT}^+),$$

$$\text{ihMTR} = \text{ihMT}/S_0,$$

$$MTR = 1 - MT+/S0,$$

MT+/MT- and MT+/- correspond to MT-weighted images obtained with RF saturation at a single frequency-offset (+ Δf or - Δf , Fig. 2a of (13)) and dual frequency-offset (+/- Δf , Fig. 2b of (13)) respectively. S0 is the signal measured with RF saturation power set to zero.

Step 2. Manual segmentation of WM lesions in the ihMT space. – For each patient, MS lesions, characterized by T2-hyperintensities, were manually delineated on the 3mm thick T2w images contained within the single 9mm thick ihMT image, using FSLview 3.2.0 (FMRIB Software Library, The university of Oxford). The resulting 3D mask of lesions was resliced in the single-slice ihMT reference space and voxels were considered as lesions if at least one voxel was labeled as a lesion in the T2w images.

Step 3. IhMT template and Atlas Construction. – IhMT images of all control subjects and patients were realigned into a new common reference space by a Symmetric Group-wise Normalization procedure (17) and further averaged to create a specific ihMT average template. Brain structures, including frontal, temporal, occipital WM (FWM, TEMPWM, OCCWM), internal capsule (IC), corpus callosum (CC), thalami and putamen were manually segmented on the ihMT average template using FSLview 3.2.0 to create a single 2D ihMT atlas. Note that partial volume effects induced by the large slice thickness of the ihMT images prevented accurate measurement in other finer brain structures.

Step 4. Automatic segmentation. – The ihMT atlas was automatically projected in the individual native space of each subject (controls and patients) using inverse deformation fields estimated by the non-linear process described in step 3. For each patient, the lesion mask derived in step 2 was removed from the normal appearing (NA) tissue masks derived from the ihMT atlas to enable calculation of NA tissue metrics.

Step 5. Quantitative data analysis. – For controls and RR MS patients, mean ihMTR and MTR values were extracted from ROIs defined from the ihMT atlas (and in the lesion mask for patients).

Statistics

All statistical analyses were performed using JMP software (v 9.0.1; SAS Institute, Cary, NC). The following analyses were performed to identify diffuse and focal microstructural damages in MS patients relative to controls using ihMT and MT.

- i) ihMTR/MTR values from the 7 ROIs of the ihMT atlas were compared between patients and controls using a non-parametric Wilcoxon rank test ($\alpha=0.05$) corrected for multiple comparisons ($m=7$) by the Holm-Bonferroni procedure.

- ii) ihMTR/MTR values measured in lesions of RR MS patients were compared to values measured in the structures of the ihMT atlas using a Kruskal-Wallis test corrected for multiple comparisons using the Steel-Dwass procedure.
- iii) Computation and comparison of Z-scores was used to assess the sensitivity of ihMT and MT to microstructural damage. ihMTR and MTR Z-scores of RR MS patients relative to control subjects were calculated for each brain structure of the ihMT atlas according to the following equation

$$Zscore(X)_{structure}^{patient,i} = \left(\frac{X_{patient,i} - \mu^{controls}}{\sigma^{controls}} \right)_{structure}$$

where X represents the value of ihMTR or MTR, $\mu^{controls}$ and $\sigma^{controls}$ represent the control-group mean and standard-deviation of X values. Mean ihMTR/MTR Z-scores calculated over the RR MS patient subjects were compared using a non-parametric Wilcoxon rank test ($\alpha=0.05$).

Finally, the potential of ihMT to provide complementary information relative to standard MT was evaluated by the analysis of correlations between MTR/ihMTR values measured in the structures of the *ihMT atlas* with the EDSS clinical scores of RR MS patients, using a statistical non-parametric Spearman rank test.

Results

Sensitivity of ihMT to microstructural damages in MS

The ihMTR and MTR maps of MS patients qualitatively exhibited a diffuse decrease in values compared to controls in WM brain structures (Figs. 2b,c and Figs. 2e,f). As shown in Figure 3 and in the Table, apart from the putamen, quantitative ihMTR/MTR values measured in MS patients were lower compared to those of controls in the structures of the ihMT atlas (by trend in IC and CC for ihMTR and in CC for MTR; significant elsewhere). Additionally, and despite pronounced partial volume effects, lesions (indicated by arrows on Figure 2) could be identified on both ihMTR and MTR maps and exhibited hypointensities compared to the surrounding NA tissue. More generally, mean ihMTR/MTR values measured in lesions, which were distributed amongst the main WM structures of the ihMT atlas structures (Fig. 1b), were lower than those in NAWM structures (not significant in CC, $P=0.7$, significant in IC, TEMPWM, FWM, and OCCWM, $P<0.005$).

Mean patient ihMTR/MTR Z-scores were close to or lower than -2 in WM structures (Fig. 4). A tendency for lower Z-scores values was observed with MTR compared to ihMTR in NAWM, but was not found

significant ($P>0.1$).

Correlation of ihMT with clinical disability

Typical ihMTR and MTR maps of MS patients with various values of EDSS are shown in Figure 5. Significant ($P\leq 0.05$) negative correlations were found between the EDSS scores and ihMTR values measured in all NAWM structures and thalami. Weaker trends, significant in thalami only, were found for MTR values (Fig. 6).

Discussion

This study provided promising insights into the utility of ihMT in a clinical MS context. In numerous studies (18), including the present report, conventional MT has shown to be sensitive to tissue disorders in MS through changes in MTRs (lower MTR values in MS lesions, subtle significant diffuse decrease in MTR in NA tissue in patients). Similarly, the significant changes obtained in ihMTR values along with the ihMTR Z-score intensities are key findings in favor of the sensitivity of ihMT for the MS pathology.

The association between clinical disability and conventional MT is debatable. Whereas studies have reported significant correlations between EDSS and MTR histogram features of NA brain tissue (19,20), others have suggested that MTR of lesions in white matter, rather than in NA tissue relates to the disability in MS patients (2,21). Importantly, correlations between MTR and clinical outcomes were predominantly detected for the highest EDSS (>3) scores (21–23). Hence, the trend for a negative correlation of MTR in NA tissue with the EDSS score (significant in thalami only) observed in our study is in agreement with these general findings. Overall, these controversial reports reflect confounding factors of the standard MT signal induced by its sensitivity to multiple pathophysiological mechanisms underlying MS (24), and hence, a poor capacity of its sole use in reliably associating MT signal variations with clinical outcomes. Conversely, the potential of ihMT to derive metrics that more faithfully reflect the severity of the disease was apparent from the stronger significant correlations of ihMTR with EDSS. More generally, the lower sensitivity of ihMTR to NAWM difference from controls but higher correlation with disability could suggest ihMT is primarily detecting myelin changes that are more closely linked to disability, while MTR primarily detects inflammation linked edema, one of the cause of NAWM changes in MS (24). Hence, the combined use of these two contrasts in further studies may help disentangling the complex pathological mechanisms occurring in MS.

Caution should however be taken in drawing definitive conclusions as this preliminary study contains some limitations. First, the cohort of patients was rather small and heterogeneous regarding the

disease duration and the clinical status, which may have mitigated the expected MTR/ihMTR variations. A stronger relationship between ihMTR variations and demyelination/remyelination processes might be established by focusing on the early onset of the disease following the detection of active lesions and by monitoring the ihMT parameters at different stages (inflammation, demyelination, remyelination, gliosis). Also, despite the care taken in the atlas construction, partial volume effects produced by the large slice thickness induced measurement bias, which may have led to underestimated the variations of MTR/ihMTR in demyelinated lesions. One should also note that the findings of this study could not be generalized at this stage since the single-slice ihMT approach did not allow whole brain coverage. These latter limitations may be overcome by the recently proposed sensitivity-enhanced 3D ihMT technique, which permits full brain coverage at an improved resolution (1.5mm isotropic) within a reasonable time (25).

In conclusion, results obtained in this preliminary investigation demonstrate the sensitivity of the ihMT technique for MS, characterized by significant reduction in ihMTR values in both demyelinated lesions and NA tissues of RR MS patients. Stronger correlations with disability were obtained with ihMT compared to standard MT, which may be explained by the higher specificity of ihMT for myelin. Our results warrant further explorations, which, if performed with the recently proposed 3D sensitivity-enhanced ihMT approach, could make ihMT a propitious asset for *in vivo* assessment of myelin status in MS.

References

1. MacKay A, Whittall K, Adler J, Li D, Paty D, Graeb D. In vivo visualization of myelin water in brain by magnetic resonance. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 1994;31(6):673–677.
2. Gass A, Barker GJ, Kidd D, et al. Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36(1):62–67.
3. Rocca MA, Mastronardo G, Rodegher M, Comi G, Filippi M. Long-term changes of magnetization transfer–derived measures from patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 1999;20(5):821–827.
4. Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 2004;56(3):407–415.
5. Filippi M, Campi A, Dousset V, et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*. 1995;45(3 Pt 1):478–482.
6. Varma G, Duhamel G, de Bazelaire C, Alsop DC. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines: A potential marker for myelin. *Magn Reson Med*. 2015;73(2):614–622.
7. Varma G, Girard OM, Prevost VH, Grant A, Duhamel GD, Alsop DC. Interpretation of magnetization transfer

- from inhomogeneously broadened lines (ihMT) in tissues as a dipolar order effect within motion restricted molecules. *J Magn Reson*. 2015;260:67–76.
8. Swanson SD, Malyarenko DI, Fabiilli ML, Welsh RC, Nielsen J-F, Srinivasan A. Molecular, dynamic, and structural origin of inhomogeneous magnetization transfer in lipid membranes: Origin of ihMT Contrast. *Magn Reson Med*. 2016;n/a-n/a.
 9. Manning AP, Chang KL, MacKay AL, Michal CA. ihMT: Is it misnamed? a simple theoretical description of “inhomogeneous” MT. *Int Soc Magn Reson Med*. Singapore; 2016. p. 305.
 10. Varma G, Girard OM, Prevost VH, Grant AK, Duhamel G, Alsop DC. In vivo measurement of a new source of contrast, the dipolar relaxation time, T_{1D} , using a modified inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) sequence: In Vivo Measurement of T_{1D} Using ihMT. *Magn Reson Med*. 2016;<http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.26523>. Accessed November 17, 2016.
 11. Prevost VH, Girard OM, Mchinda S, Varma G, Alsop DC, Duhamel G. Optimization of inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) MRI contrast for preclinical studies using dipolar relaxation time (T_{1D}) filtering. *NMR Biomed*. 2017;30(6):e3706.
 12. Prevost VH, Girard OM, Cayre M, et al. Validation of inhomogeneous Magnetization Transfer (ihMT) as a myelin biomarker. *Int Soc Magn Reson Med*. Honolulu, Hawai'i, USA; 2017. p. 1498.
 13. Girard OM, Prevost VH, Varma G, Cozzone PJ, Alsop DC, Duhamel G. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT): Experimental optimization of saturation parameters for human brain imaging at 1.5 Tesla. *Magn Reson Med*. 2015;73(6):2111–2121.
 14. Girard OM, Callot V, Prevost VH, et al. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT): Improved imaging strategy for spinal cord applications: ihMT for Spinal Cord Applications. *Magn Reson Med*. 2017;77(2):581–591.
 15. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1452.
 16. Prevost VH, Girard OM, Varma G, Alsop DC, Duhamel G. Minimizing the effects of magnetization transfer asymmetry on inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) at ultra-high magnetic field (11.75 T). *Magn Reson Mater Phys Biol Med*. 2016;29(4):699–709.
 17. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*. 2011;54(3):2033–2044.
 18. Filippi M, Agosta F. Magnetization Transfer MRI in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007;17:22S–26S.
 19. Traboulsee A, Dehmeshki J, Peters KR, et al. Disability in multiple sclerosis is related to normal appearing brain tissue MTR histogram abnormalities. *Mult Scler*. 2003;9(6):566–573.
 20. Vrenken H, Pouwels PJW, Ropele S, et al. Magnetization transfer ratio measurement in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: limited differences with controls but relationships with clinical and MR measures of disease. *Mult Scler*. 2007;13(6):708–716.
 21. Amann M, Papadopoulou A, Andelova M, et al. Magnetization transfer ratio in lesions rather than normal-appearing brain relates to disability in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2015;262(8):1909–1917.
 22. De Stefano N. Brain damage as detected by magnetization transfer imaging is less pronounced in benign

- than in early relapsing multiple sclerosis. *Brain*. 2006;129(8):2008–2016.
23. Santos AC, Narayanan S, de Stefano N, et al. Magnetization transfer can predict clinical evolution in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002;249(6):662–668.
 24. Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology-imaging correlations. *Ann Neurol*. 2011;70(5):764–773.
 25. MChinda S, Varma G, Prevost VH, et al. characterization of the power dependency regimes of inhomogeneous magnetization transfer (ihMT). *Int Soc Magn Reson Med. Hawai'i*; 2017. p. 3763.

Table: Quantitative measurements of MTR and ihMTR in the structures of the *ihMT atlas* for control subjects and RR MS patient.

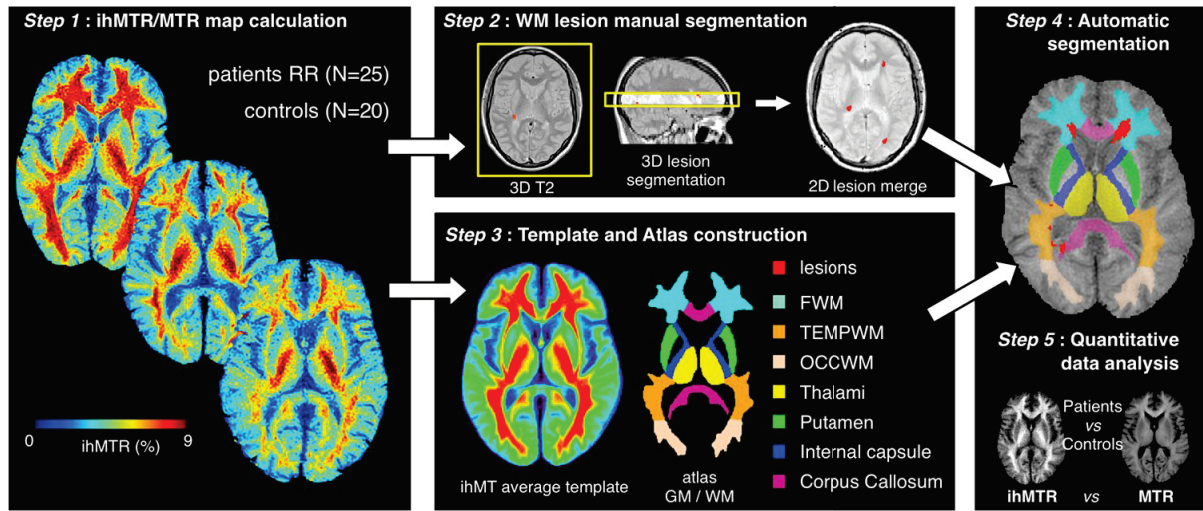
Brain Structure	ihMTR (%)		MTR (%)	
	Controls	Patients	Controls	Patients
	<i>P value</i> #		<i>P value</i> #	
IC	7.8±0.3	7.6±0.4	45.2±0.6	44.7±0.8
	<i>P</i> =0.16		<i>P</i> =0.02*	
TempWM	8.0±0.3	7.3±0.7	46.3±0.6	44.2±1.9
	<i>P</i> <0.0005*		<i>P</i> <0.0005*	
FWM	7.7±0.3	7.4±0.5	47.5±0.7	46.2±1.4
	<i>P</i> =0.01*		<i>P</i> =0.01*	
OCCWM	7.6±0.4	7.0±0.6	44.6±0.7	43.4±1.5
	<i>P</i> =0.004*		<i>P</i> =0.005*	
Corpus Callosum	6.5±0.6	6.0±0.7	43.7±2.2	41.9±2.7
	<i>P</i> =0.09		<i>P</i> =0.07	
Thalami	5.6±0.2	5.1±0.4	43.3±0.8	41.0±2.2
	<i>P</i> <0.0005*		<i>P</i> <0.0005*	
Putamen	4.6±0.3	4.9±0.4	42.0±0.8	42.4±0.7
	<i>P</i> =0.03		<i>P</i> =0.09	
Lesions	N/A	6.3±0.9 [†]	N/A	39.9±3.6 [†]

- ihMTR and MTR data are expressed as mean value ± group standard deviation;

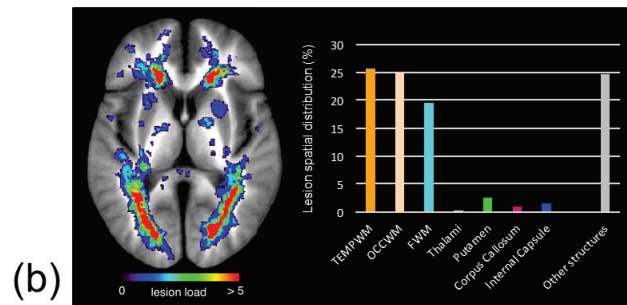
- **Between-group comparison.** #: Comparison of mean ihMTR and MTR between RR MS patients and controls assessed by the non-parametric Wilcoxon rank test ($\alpha=0.05$) corrected by Holm-Bonferroni for multiple comparisons ($m=7$ brain structures); *statistically significant

- **Within patient group.** †: ihMTR and MTR values in lesions statistically different (Kruskal-Wallis test corrected for multiple comparisons by using the Steel-Dwass procedure) from values in all NAWM structures ($P<0.05$) except corpus callosum ($P>0.5$);

- **N/A:** not applicable



(a)



(b)

Figure 1: (a) Semi-automatic post-processing pipeline. Step1: Quantitative MTR and ihMTR maps calculation for controls and RR MS patients. **Step 2:** Manual segmentation of WM lesions on the 3D T2 images and reslicing to the single-slice 2D ihMT reference space. **Step 3:** Construction of the *ihMT average template* by realignment of the ihMT images of the control and RR MS patient subjects into a new common reference space. Construction of the *ihMT atlas* based on the *ihMT average template* by manual segmentation of frontal, temporal, occipital WM (FWM, TEMPWM, OCCWM), internal capsule (IC), corpus callosum (CC), thalami and putamen. **Step 4:** Automatic segmentation of individual ihMT images by projection of the *ihMT atlas* onto the individual native space of each control and patient. Individual lesion masks obtained in step 2 were removed from the normal appearing tissue segmented mask to derive corresponding metrics. **Step 5:** Quantitative measurement of ihMTR and MTR values in the ihMT atlas. (b) Lesion load map calculated over all the RR MS patients and superimposed over the ihMT average template. The histogram shows the percentage of lesions within each brain structure.

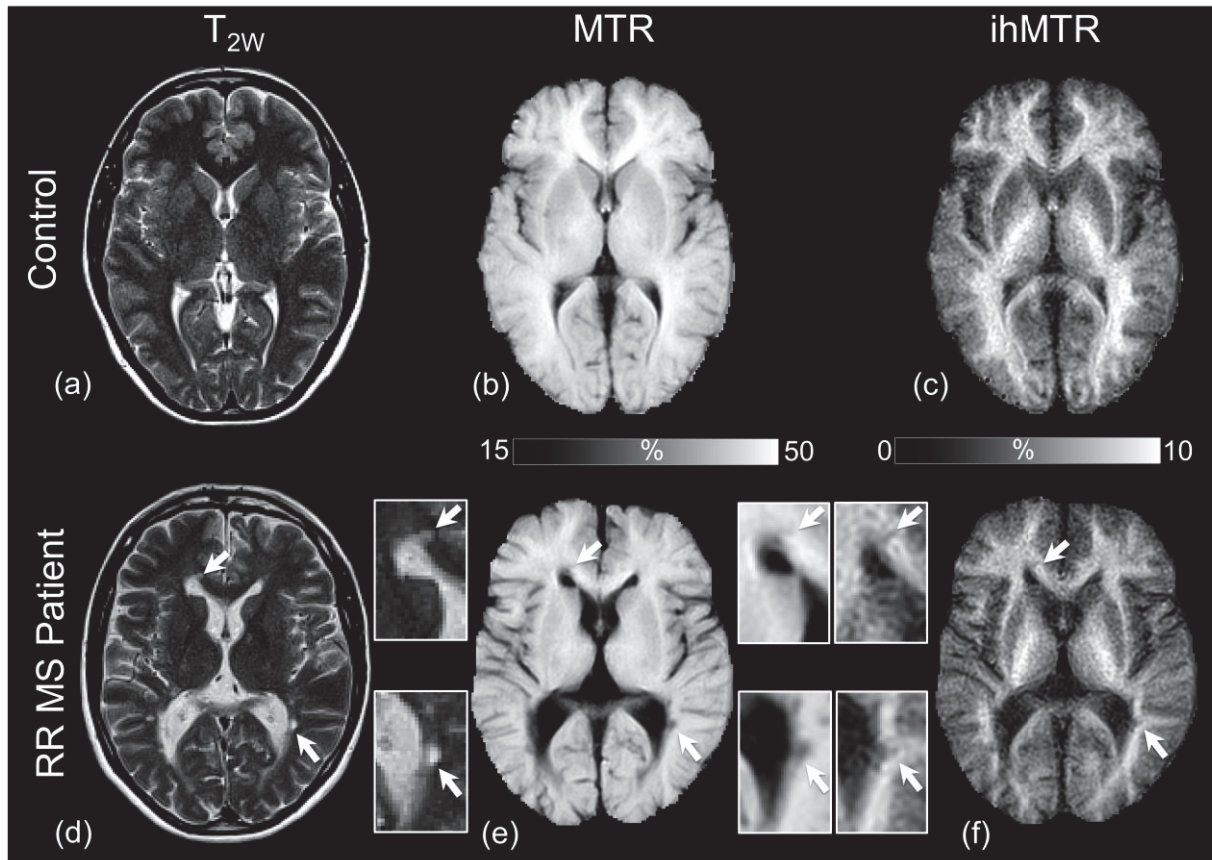


Figure 2: Representative anatomical T_{2w} images (a, d), MTR (b, e) and ihMTR (c, f) maps obtained on a control subject and a RR MS patient after step 1 of the semi-automatic post-processing procedure. Global and diffuse decrease of MTR and ihMTR signals is clearly evidenced on patient (e, f) relative to control (b, c). Brain areas encompassing lesions (indicated by arrows) are shown in inserts for each modality. T_{2w} hyper-intensities and MTR/ihMT hypo-intensities were clearly visible in lesions.

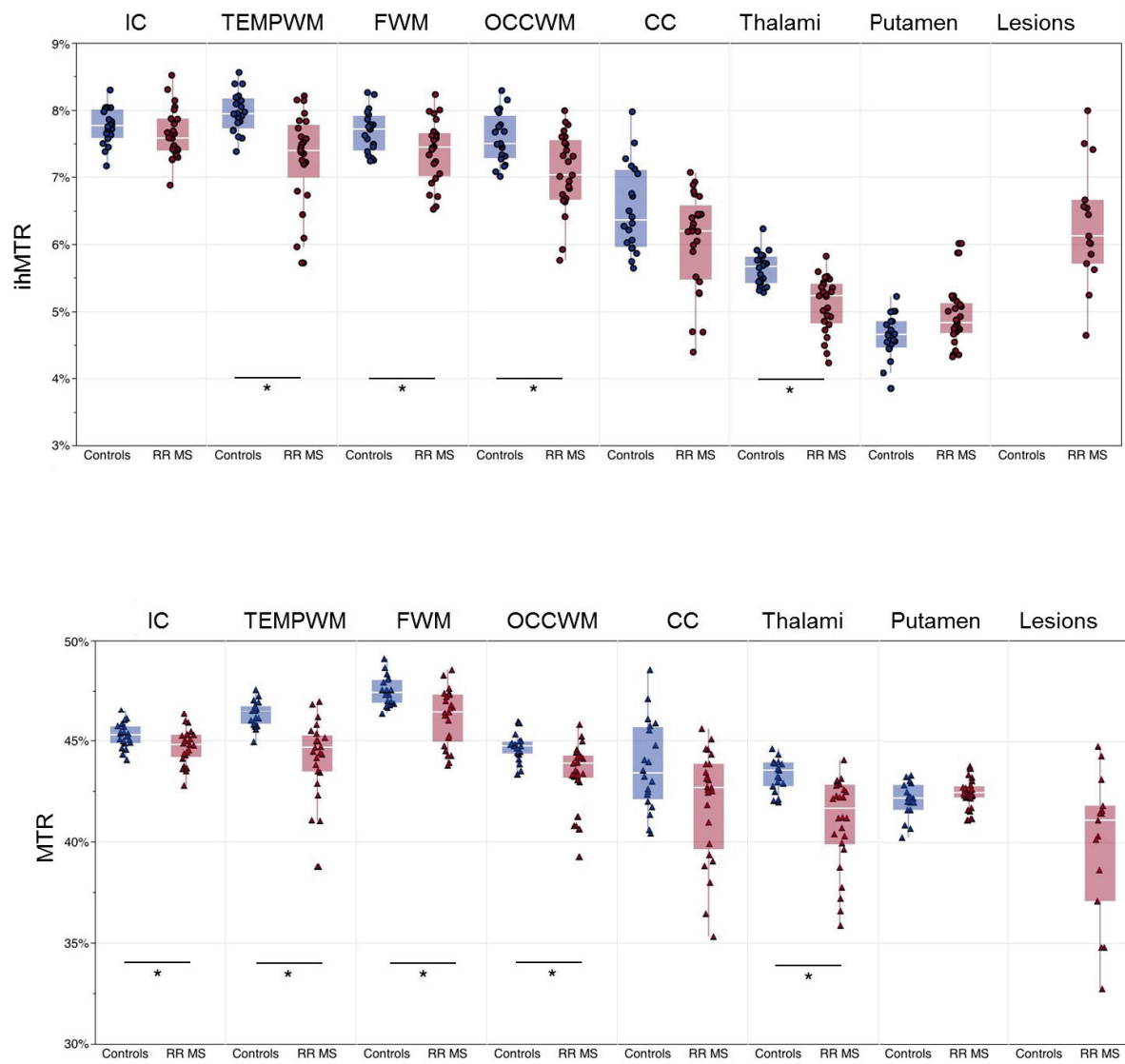


Figure 3: Mean MTR and ihMTR values measured in the brain structures of the ihMT atlas (IC – Internal capsule; TEMPWM – temporal WM; FWM – frontal WM; OCCWM – occipital WM; CC – corpus callosum; Thalami; Putamen) for each control (blue markers) and RR MS patient (pink markers) subjects. For patients, mean values measured in lesions are also reported. Boxplots indicate the median, the upper and lower quartiles, and the minimum and maximum values excluding outliers. The * marker indicates a significant difference ($P < 0.05$) in values between controls and patients (comparison assessed by the non-parametric Wilcoxon rank test ($\alpha = 0.05$) corrected by Holm-Bonferroni for multiple comparisons ($m = 7$ brain structures)).

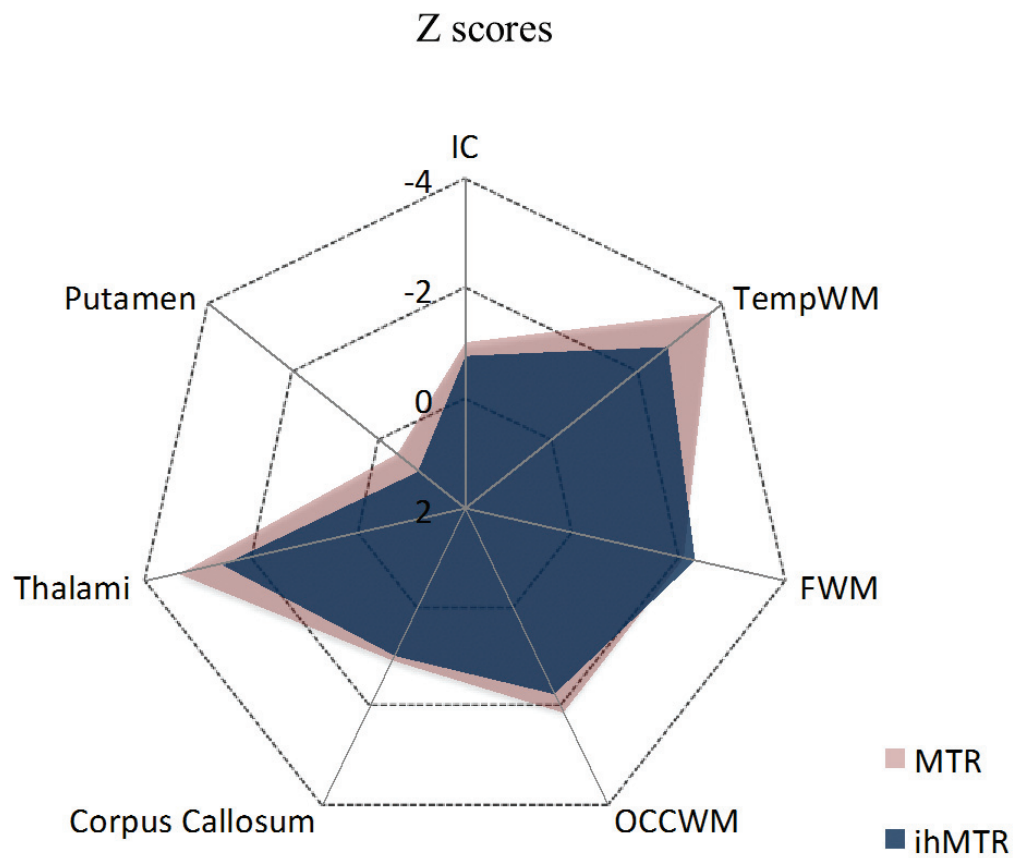


Figure 4: Radar plot of mean ihMTR and MTR Z-scores of RR MS patients relative to control subjects calculated for each brain structure of the ihMT atlas. A tendency (not significant, $P>0.1$) for lower values was observed with MTR compared to ihMTR in IC, TempWM, OCCWM, CC and Thalami.

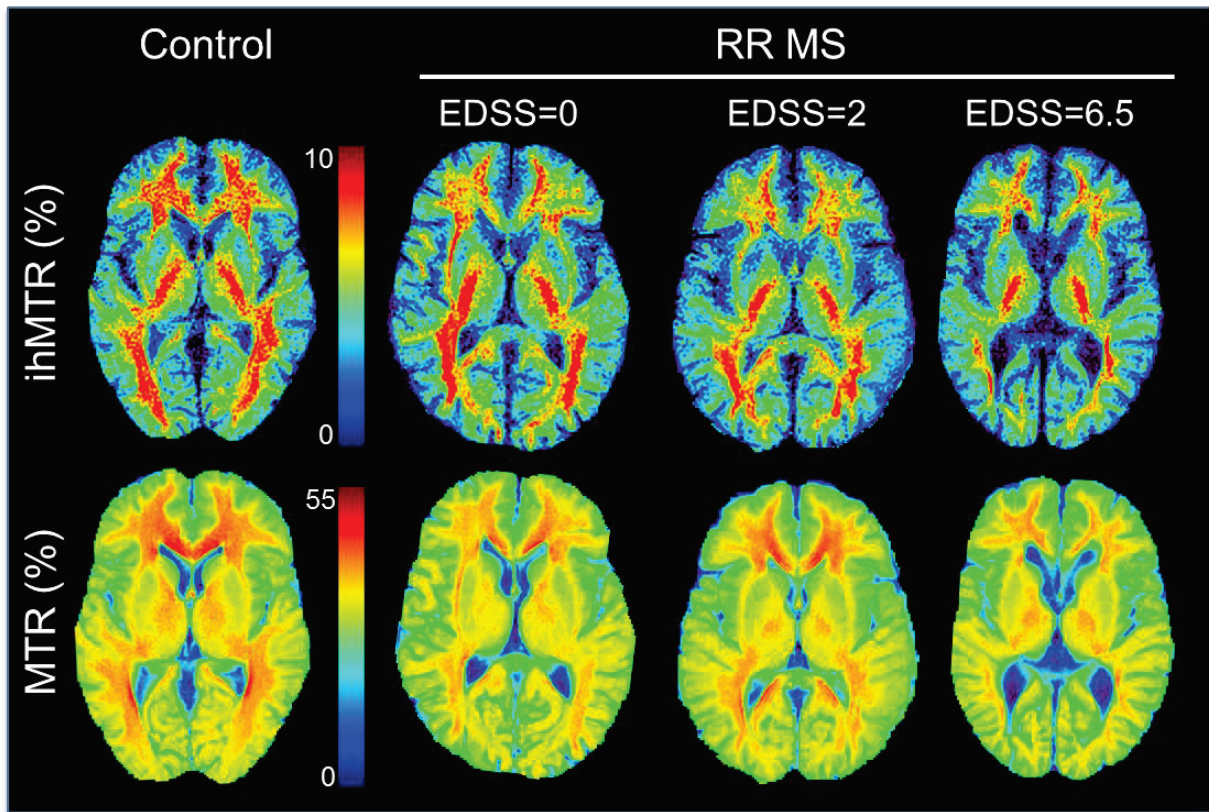


Figure 5: Representative ihMTR and MTR maps obtained, after step 1 of the semi-automatic post-processing procedure, for a control subject and for RR MS patients with various values of EDSS. Progressive loss of signal with increasing EDSS is noticed in occipital WM for both MTR and ihMTR. In frontal WM though, the decrease in values is more apparent with ihMTR.

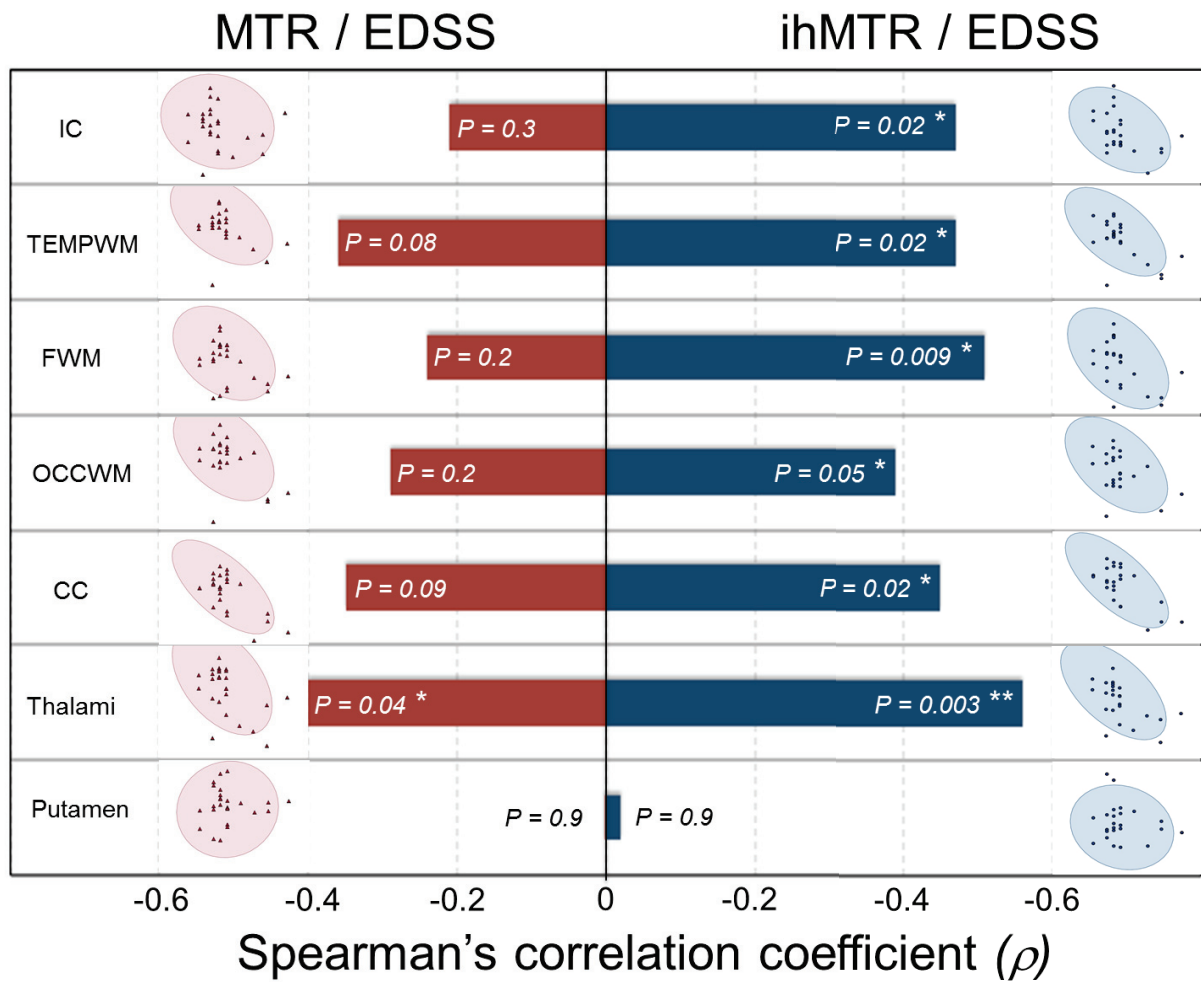


Figure 6: Correlation analysis of MTR/ihMTR with the EDSS score of RR MS patients. Mean MTR (pink markers) and ihMTR (blue markers) values measured in each structure of the ihMT atlas are plotted as a function of the EDSS score and the density ellipses ($\alpha=0.95$) are shown. Bar plots indicate the Spearman's correlation coefficient along with P values for each structure. For ihMTR, significant negative correlations with EDSS were obtained in all structures (except Putamen); Conversely, for MTR, a trend (significant in thalami only) for low negative correlations with EDSS was obtained in all structures.

ROI		ihMT		MT	
		correlation coefficient r	p value	correlation coefficient r	p value
White Matter					
label 1 Internal capsule post	EDSS	-0,4353	0,0412	-0,0801	0,4469
label 2 Temporal WM	EDSS	-0,6003	0,0195	-0,4701	0,077
label 3 Occipital WM	EDSS	-0,5211	0,0436	-0,4892	0,1566
Label 4 External capsule	EDSS	-0,2837	0,519	-0,1893	0,4746
label 5 Frontal WM	EDSS	-0,5141	0,0107	-0,3803	0,2627
label 10 Internal capsule ant	EDSS	-0,3457	0,0154	-0,1946	0,0611
label 11 Corpus callosum post	EDSS	-0,6486	0,0229	-0,6407	0,0149
label 14 Corpus callosum ant	EDSS	-0,6252	0,0097	-0,6098	0,0804
label 17 Fusion corpus callosum	EDSS	-0,6884	0,0224	-0,6822	0,0921
Label 18 Fusion internal capsule	EDSS	-0,4217	0,022	-0,1394	0,3128
Gray Matter, Ganglia Basal:					
Label 7 Thalamis	EDSS	-0,5575	0,0044	-0,4884	0,0379
Label 8 Putamen	EDSS	-0,1558	0,9263	0,0511	0,9905
Lesions					
		0,1003	0,9953	0,0709	0,7564

p value <0,05

Figure 7: Spearman's rank correlation coefficients for correlations between EDDS score and ihMT ratio; and between EDDS score and MT ratio in different ROI.

III. Discussion

Cette étude préliminaire tient une place tout particulièrement importante dans le domaine de recherche dédiée à la SEP, puisqu'il s'agit de la première application clinique dans la SEP d'une nouvelle technique d'IRM avancée, non conventionnelle dénommée le transfert d'aimantation inhomogène, « ihMT ». Notre travail a permis d'étudier pour la toute première fois la sensibilité de cette nouvelle technique innovante, mais également de rechercher l'existence d'une corrélation entre les données issues de cette technique (le ratio ihMT) et la clinique.

Il ressort de cette étude des résultats positifs et prometteurs puisque la technique ihMT s'est avérée être sensible à la pathologie démyélinisante. Cette sensibilité est démontrée tout d'abord par un ratio ihMT diminué dans les lésions en comparaison au tissu d'apparence normale (NAWM, NAGM), ainsi que par une diminution globale du ratio ihMT observée chez les patients versus les témoins dans toutes les zones d'intérêts étudiées à l'exception du putamen (non significatif). Une différence significative a été retrouvée entre les ratios ihMT chez les patients par rapport aux témoins dans de nombreuses régions d'intérêts étudiées de substances blanches et de substance grise d'apparence normale. Ces résultats confirment l'atteinte diffuse présente au niveau de la substance blanche et de la substance grise d'apparence normale. Cette atteinte diffuse coexiste avec une atteinte plus focale représentée par les lésions macroscopiques visibles sur les séquences d'IRM conventionnelle. Il est important de souligner que les résultats observés concordent avec les résultats obtenus dans les études réalisées avec la technique MT classique [31] et sont en accord avec les connaissances actuelles de la physiopathologie de la SEP retrouvant une atteinte focale et diffuse dans le tissu d'apparence normale (substance blanche et substance grise).

L'absence de résultats significatifs dans certaines régions étudiées peut être en partie expliquée par les caractéristiques de notre cohorte de patients dont la sévérité clinique était faible, avec en particulier un déficit moteur peu important (atteinte modérée de la capsule interne), mais est aussi en grande partie liée aux paramètres d'acquisition de l'image ihMT. Les paramètres limitants sont les suivants: l'épaisseur de coupe responsable de la présence d'un volume partiel à prendre en compte, la faible taille de la région d'intérêt étudiée qui nécessiterait une meilleure résolution ou taille de coupe plus fine.

Ce travail a également permis de mettre en évidence une corrélation négative significative entre la clinique (par l'intermédiaire du score clinique EDSS) et le ratio ihMT dans toutes les régions d'intérêts étudiées à l'exception du putamen, alors que cette corrélation est significative uniquement dans les thalami avec le ratio MT. Nous avons retrouvé une corrélation négative avec la clinique plus évidente avec la technique ihMT qu'avec la technique MT classique. Si on considère que plus l'atteinte clinique

est sévère, plus l'altération et donc la perte de myéline est importante, l'hypothèse que nous proposons d'avancer est la suivante : la technique ihMT semble être plus spécifiquement liée au degré de démyélinisation que la technique MT classique. Au contraire, les variations des ratios avec le MT classique seraient liées à la fois à l'inflammation, la démyélinisation, la remyélinisation, mais aussi à la présence d'oedème, de prolifération astrocytaire et de perte axonale,

La corrélation entre le score EDSS et le ratio MT dans la substance blanche et grise d'apparence normale a été largement étudiée et longtemps débattue dans la littérature[32], [33], [34] avec des résultats parfois discordants. La corrélation négative entre la clinique (EDSS) et le ratio MT étudiés serait dans certaines études plus prononcée au niveau de la substance grise d'apparence normale [32],[35], alors que l'on observe dans d'autres études une corrélation négative entre l'EDSS et le ratio MT plus importante au niveau des lésions de la substance blanche et du cortex plutôt que dans le tissu d'apparence normale [36],[37]. Il a également été avancé que les lésions focales sont en réalité plus grandes qu'elles n'apparaissent sur les séquences d'IRM conventionnelle, ainsi les variations MTR plus larges que les lésions visibles seraient en rapport avec l'existence d'une pénombre de démyélinisation pouvant expliquer le handicap clinique.[31]

L'étude de la substance grise fait actuellement l'objet de nombreux travaux. Des associations ont été recherchées entre les atteintes régionales de substance grise et le type de handicap du patient[38]. Des corrélations entre le degré de handicap et les variations de MTR ont également été mises en évidence au niveau de la substance grise médullaire cervicale de patients atteints de SEP RR[39].

D'autre part, le ratio MT serait capable de prédire l'évolution de la maladie[40], en termes de handicap à un an[41],[42] voire même à huit ans [43].

Si notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une plus forte corrélation entre la clinique et le ratio MT classique, certaines limites rencontrées au cours de notre travail peuvent en rendre compte. Parmi les limites rencontrées concernant la cohorte de patients il faut noter la faible taille de la cohorte de patients/témoins étudiée, l'hétérogénéité clinique interindividuelle au sein de la cohorte de patients, un score clinique EDSS moyen faible, reflétant un handicap peu sévère.

De plus, notre travail était confronté à l'existence de certaines limites liées aux paramètres d'acquisition des images, comme l'épaisseur de coupe (9mm), responsable d'un volume partiel (devant être pris en compte dans l'interprétation des résultats), l'acquisition d'une monocoupe c'est à dire une 2D, ne permettant pas de visualiser l'ensemble du cerveau. Bien entendu la coupe 2D représente un frein à l'interprétation, et à la généralisation des résultats, notamment dans l'exploration d'une pathologie présentant une atteinte focale et diffuse de l'ensemble du cerveau.

Il serait intéressant de poursuivre ces travaux sur une plus large population, ciblant une cohorte homogène de patients atteints de SEP de forme rémittente. Un suivi des lésions de démyélinisation pourrait être réalisé comme il a été précédemment effectué avec la technique MT[44] afin de suivre l'évolution des lésions dès leur apparition (mise en évidence par rehaussement après injection de produit de contraste). Le suivi de ces nouvelles lésions détectées permettrait une évaluation du degré de démyélinisation / remyélinisation au cours du temps. Afin d'optimiser le monitoring des lésions de démyélinisation au moyen d'une étude prospective, il serait préférable d'inclure des patients dès le stade précoce de la maladie, moment où l'activité inflammatoire est la plus importante.

Des travaux futurs pourraient être également envisagés au moyen d'acquisition de coupe 3D permettant la visualisation de l'ensemble du cerveau, avec des images de meilleure résolution et des coupes plus fines. Ces paramètres permettraient d'étendre l'analyse, qui serait plus fine et plus détaillée, à de plus petites régions d'intérêt de substance blanche et substance grise d'apparence normale sur l'ensemble du cerveau.

Afin de confirmer la spécificité de cette technique à la myéline, il semble indispensable de comparer les données issues de la technique ihMT au gold standard, l'histologie, qui reste à ce jour la référence. Les données issues de la techniques ihMT sur des coupes histologiques post mortem de patients atteints de SEP pourraient être analysées et comparées à un examen anatomopathologique, comme il a été précédemment effectué au moyen de la technique MT classique [11].

Il pourrait être également intéressant (lorsque les paramètres d'acquisition le permettront) d'étendre l'utilisation de cette séquence ihMT à l'IRM de très haut champ (IRM 7 Tesla), comme il a été précédemment réalisé avec la technique MT classique[45]. A ce jour l'étude du cerveau a été réalisée avec la technique ihMT à 1,5 Tesla[27], 3Tesla [26]et en préclinique (chez l'animal) à 11,5 Tesla [46]. Grâce aux progrès réalisés en imagerie, des efforts sont entrepris dans l'optique de préciser l'atteinte dans le tissu d'apparence normale et en particulier dans la substance grise et dans les lésions corticales par l'intermédiaire de l'IRM conventionnelle de haut champ,[47],[45],[48],[49] par la DTI, et au moyen d'immuno-marquage. Pour illustration il a été montré que l'IRM à 7 Tesla permet de doubler la détection de lésions corticales en comparaison à celles détectées avec une IRM à 3 tesla, sans pour autant permettre la visualisation de la totalité de l'atteinte corticale [50]. L'atteinte de la substance grise plus profonde au niveau des thalami nécessite également un approfondissement des connaissances. L'atteinte des thalami, présente dès le stade précoce de la maladie, suscite un intérêt majeur de par son rôle en tant que relai, et son implication dans de nombreuses fonctions sensorielle, sensitive, visuelle, motrice mais aussi cognitive[51],[52]. Le retentissement clinique de l'atrophie thalamique observée dans la SEP est par conséquent divers et comprend une atteinte cognitive, une fatigue, des mouvements anormaux et un syndrome douloureux. La technique ihMT pourrait renseigner sur la part d'implication du processus de démyélinisation impliqué dans le mécanisme

lésionnel des thalami dans la SEP. Par conséquent il serait donc intéressant d'évaluer la technique ihMT au niveau de la substance grise profonde et corticale.

L'exploration de la moelle épinière est aussi un domaine de recherche très avancé actuellement. La technique ihMT apporterait très certainement un complément d'information. La qualité de visualisation modeste de la moelle en IRM conventionnelle est liée à sa taille, et à la présence d'artéfacts (liés aux mouvements respiratoires et aux pulsations cardiaques) ce qui participe à la difficulté de visualisation de celle-ci. La technique ihMT qui s'est déjà montrée intéressante dans la visualisation de la moelle chez la souris et chez témoins sains [53] pourrait alors apporter un complément d'informations dans l'exploration de substance grise et de substance blanche médullaire, notamment chez les patients atteints de SEP de forme progressive où l'atteinte médullaire est au premier plan. D'autre part la sensibilité du score EDSS à l'atteinte médullaire rendrait judicieuse l'étude de la corrélation clinique avec les données ihMT au niveau de la moelle épinière. En définitive, cette nouvelle technique pourrait permettre d'approfondir les connaissances sur la SEP.

La démyélinisation au sein de la substance grise est en rapport avec une perte de myéline au premier plan, avec un degré moindre d'inflammation et de modification de la cyto-architecture ce qui diffère de la démyélinisation présente dans la substance blanche. Les paramètres d'acquisition de nos images ne permettent pas de confirmer cette notion. Par conséquent il serait important de poursuivre ces travaux par une étude multiparamétrique associant différentes techniques d'imagerie (DTI, myélin water fraction) sensibles et spécifiques chacune à différents mécanismes lésionnels impliqués dans la SEP. Ainsi, la réalisation d'une telle étude permettrait d'obtenir des informations sur le degré d'implication des divers mécanismes mis en jeu dans les différentes structures et régions cérébrales, aux différents stades de la maladie. En effet, l'existence d'une discordance radio-clinique dans la SEP pourrait être expliquée par le manque de spécificité de l'IRM conventionnelle à décrire les différents mécanismes physiopathologiques impliqués dans la SEP. Cette discordance est également liée à l'incapacité de l'IRM conventionnelle à préciser l'atteinte diffuse en dehors des lésions, ainsi que son manque d'information sur la réorganisation après l'atteinte structurale tissulaire.

Nous insisterons surtout sur le rôle important que la technique ihMT pourrait être amené à jouer dans les essais thérapeutiques. La technique ihMT pourrait tenir une place particulière en tant que **biomarqueur radiologique** évaluant **l'efficacité** de nouvelles molécules à visée remyélinisante en cours de développement [54], [55], [56], [57]. Cette approche in vivo par IhMT, non invasive, avec un temps d'acquisition compatible avec la pratique clinique et pouvant être utilisée de façon multicentrique, permettrait de monitorer le degré de remyélinisation lié aux différentes molécules testées.

On pourrait également envisager que la technique ihMT puisse participer à la prise en charge thérapeutique. Une modification thérapeutique pourrait être motivée par des données radiologiques obtenues au moyen d'ihMT. Ainsi des modifications thérapeutiques anticipées permettraient une adaptation thérapeutique sur les données d'ihMT (au vu de la sévérité de la démyélinisation, du degré de remyélinisation, voire même de la prédiction d'apparition de nouvelles lésions dans le tissu d'apparence normale). La technique ihMT pourrait alors trouver sa place dans la prise en charge thérapeutique, adaptée au cas par cas, pour chaque patient, selon la réponse thérapeutique.

En conclusion, il s'agit de la première application clinique dans la SEP d'une nouvelle technique d'IRM non conventionnelle, dénommée « transfert d'aimantation inhomogène ». Notre étude a pu mettre en évidence une sensibilité de cette technique à la pathologie démyélinisante, la SEP. Nous avons pu également observer lors de ce travail la présence d'une corrélation négative significative entre les données issues de cette technique et la clinique. De futurs travaux devront être entrepris afin de confirmer et préciser sa spécificité à la myéline. La technique ihMT pourrait largement contribuer aux progrès dans le domaine de recherche de la SEP et jouer un rôle important en tant que biomarqueur in vivo et non invasif appliqués aux nouvelles molécules à visée remyélinisante en cours de développement. Enfin cette technique pourrait dans le futur aussi trouver sa place dans le domaine de la pratique clinique.

IV. Références

- [1] Metz I, Weigand SD, Popescu BFG, Frischer JM, Parisi JE, Guo Y, et al. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions: Pathologic Heterogeneity in MS. *Ann Neurol* 2014;75:728–38. doi:10.1002/ana.24163.
- [2] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707–17.
- [3] Bö L, Geurts JGG, Mörk SJ, Valk P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006;113:48–50.
- [4] Filippi M, Rocca MA. MRI evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol* 2005;252:v16–24. doi:10.1007/s00415-005-5004-5.
- [5] Kutzelnigg A. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705–12. doi:10.1093/brain/awh641.
- [6] Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Microstructural MR Imaging Techniques in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2017;27:313–33. doi:10.1016/j.nic.2016.12.004.
- [7] Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed* 2001;14:57–64. doi:10.1002/nbm.683.
- [8] Turati L, Moscatelli M, Mastropietro A, Dowell NG, Zucca I, Erbetta A, et al. *In vivo* quantitative magnetization transfer imaging correlates with histology during de- and remyelination in cuprizone-treated mice: QUANTITATIVE MAGNETIZATION TRANSFER IMAGING IN CUPRIZONE-TREATED MICE. *NMR Biomed* 2015;28:327–37. doi:10.1002/nbm.3253.
- [9] Filippi M, Rocca MA, Martino G, Horsfield MA, Comi G. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:809–14.
- [10] Wang Y, Sun P, Wang Q, Trinkaus K, Schmidt RE, Naismith RT, et al. Differentiation and quantification of inflammation, demyelination and axon injury or loss in multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:1223–38. doi:10.1093/brain/awv046.
- [11] Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH. Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 2004;56:407–15. doi:10.1002/ana.20202.
- [12] Vavasour IM, Laule C, Li DKB, Traboulsee AL, MacKay AL. Is the magnetization transfer ratio a marker for myelin in multiple sclerosis? *J Magn Reson Imaging* 2011;33:710–8. doi:10.1002/jmri.22441.
- [13] Mackay A, Whittall K, Adler J, Li D, Paty D, Graeb D. In vivo visualization of myelin water in brain by magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1994;31:673–7.
- [14] Chen J, Zhou C, Zhu L, Yan X, Wang Y, Chen X, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for occult lesion detection in multiple sclerosis. *Exp Ther Med* 2016. doi:10.3892/etm.2016.3950.
- [15] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:435–55. doi:10.1002/nbm.782.

- [16] Andersen O, Hildeman A, Longfils M, Tedeholm H, Skoog B, Tian W, et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis at different final outcomes. *Acta Neurol Scand* 2017. doi:10.1111/ane.12797.
- [17] Droby A, Fleischer V, Carnini M, Zimmermann H, Siffrin V, Gawehn J, et al. The impact of isolated lesions on white-matter fiber tracts in multiple sclerosis patients. *NeuroImage Clin* 2015;8:110–6. doi:10.1016/j.nicl.2015.03.003.
- [18] Lovas G, Szilágyi N, Majtényi K, Palkovits M, Komoly S. Axonal changes in chronic demyelinated cervical spinal cord plaques. *Brain J Neurol* 2000;123 (Pt 2):308–17.
- [19] Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, Trinkaus K, Cross AH, Song S-K. Radial diffusivity in remote optic neuritis discriminates visual outcomes. *Neurology* 2010;74:1702–10.
- [20] Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol* 2008;7:715–27.
- [21] Li Y, Jewells V, Kim M, Chen Y, Moon A, Armao D, et al. Diffusion tensor imaging based network analysis detects alterations of neuroconnectivity in patients with clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis: Network Analysis Detects Neuroconnectivity Alterations in Early Relapsing Remitting MS. *Hum Brain Mapp* 2013;34:3376–91. doi:10.1002/hbm.22158.
- [22] Rigotti DJ, Inglese M, Kirov II, Gorynski E, Perry NN, Babb JS, et al. Two-year serial whole-brain N-acetyl-L-aspartate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2012;78:1383–9.
- [23] Srinivasan R. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain* 2005;128:1016–25. doi:10.1093/brain/awh467.
- [24] Fernando KTM. Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain* 2004;127:1361–9. doi:10.1093/brain/awh153.
- [25] Llufriu S, Kornak J, Ratiney H, Oh J, Brenneman D, Cree BA, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy Markers of Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2014;71:840. doi:10.1001/jamaneurol.2014.895.
- [26] Varma G, Duhamel G, de Bazelaire C, Alsop DC. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines: A potential marker for myelin: Magnetization Transfer from Inhomogeneously Broadened Lines. *Magn Reson Med* 2015;73:614–22. doi:10.1002/mrm.25174.
- [27] Girard OM, Prevost VH, Varma G, Cozzone PJ, Alsop DC, Duhamel G. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT): Experimental optimization of saturation parameters for human brain imaging at 1.5 Tesla: Optimizing Saturation Parameters for ihMT Brain Imaging at 1.5T. *Magn Reson Med* 2015;73:2111–21. doi:10.1002/mrm.25330.
- [28] Prevost VH, Girard OM, Mchinda S, Varma G, Alsop DC, Duhamel G. Optimization of inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) MRI contrast for preclinical studies using dipolar relaxation time (T_{1D}) filtering. *NMR Biomed* 2017;30:e3706. doi:10.1002/nbm.3706.
- [29] Varma G, Girard OM, Prevost VH, Grant AK, Duhamel G, Alsop DC. Interpretation of magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT) in tissues as a dipolar order effect within motion restricted molecules. *J Magn Reson* 2015;260:67–76. doi:10.1016/j.jmr.2015.08.024.

- [30] Varma G, Girard OM, Prevost VH, Grant AK, Duhamel G, Alsop DC. In vivo measurement of a new source of contrast, the dipolar relaxation time, T_{1D} , using a modified inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) sequence: In Vivo Measurement of T_{1D} Using ihMT. *Magn Reson Med* 2016. doi:10.1002/mrm.26523.
- [31] Filippi M, Rocca MA. Magnetization transfer magnetic resonance imaging of the brain, spinal cord, and optic nerve. *Neurotherapeutics* 2007;4:401–13.
- [32] Fisniku L, Altmann D, Cercignani M, Tozer D, Chard D, Jackson J, et al. Magnetization transfer ratio abnormalities reflect clinically relevant grey matter damage in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2009;15:668–77. doi:10.1177/1352458509103715.
- [33] Samson RS, Cardoso MJ, Muhlert N, Sethi V, Wheeler-Kingshott CA, Ron M, et al. Investigation of outer cortical magnetisation transfer ratio abnormalities in multiple sclerosis clinical subgroups. *Mult Scler J* 2014;20:1322–30.
- [34] Vrenken H, Pouwels PJW, Ropele S, Knol DL, Geurts JGG, Polman CH, et al. Magnetization transfer ratio measurement in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: limited differences with controls but relationships with clinical and MR measures of disease. *Mult Scler J* 2007;13:708–16. doi:10.1177/1352458506075521.
- [35] Khaleeli Z, Altmann DR, Cercignani M, Ciccarelli O, Miller DH, Thompson AJ. Magnetization transfer ratio in gray matter: a potential surrogate marker for progression in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1454–9.
- [36] Amann M, Papadopoulou A, Andelova M, Magon S, Mueller-Lenke N, Naegelin Y, et al. Magnetization transfer ratio in lesions rather than normal-appearing brain relates to disability in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2015;262:1909–17. doi:10.1007/s00415-015-7793-5.
- [37] Gass A, Barker GJ, Kidd D, Thorpe JW, MacManus D, Brennan A, et al. Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994;36:62–7.
- [38] Khaleeli Z, Cercignani M, Audoin B, Ciccarelli O, Miller DH, Thompson AJ. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability. *NeuroImage* 2007;37:253–61. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.04.056.
- [39] Smith AK, By S, Lyttle BD, Dortch RD, Box BA, Mckeithan LJ, et al. Evaluating single-point quantitative magnetization transfer in the cervical spinal cord: Application to multiple sclerosis. *NeuroImage Clin* 2017;16:58–65. doi:10.1016/j.nicl.2017.07.010.
- [40] Santos AC, Narayanan S, de Stefano N, Tartaglia MC, Francis SJ, Arnaoutelis R, et al. Magnetization transfer can predict clinical evolution in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2002;249:662–8. doi:10.1007/s00415-002-0686-4.
- [41] Khaleeli Z, Sastre-Garriga J, Ciccarelli O, Miller DH, Thompson AJ. Magnetisation transfer ratio in the normal appearing white matter predicts progression of disability over 1 year in early primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry* 2007;78:1076–82. doi:10.1136/jnnp.2006.107565.
- [42] Rovaris M. Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study. *Brain* 2003;126:2323–32. doi:10.1093/brain/awg232.

- [43] Agosta F. Magnetization transfer MRI metrics predict the accumulation of disability 8 years later in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006;129:2620–7. doi:10.1093/brain/awl208.
- [44] Chen JT, Collins DL, Atkins HL, Freedman MS, Arnold DL, the Canadian MS/BMT Study Group. Magnetization transfer ratio evolution with demyelination and remyelination in multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2008;63:254–62. doi:10.1002/ana.21302.
- [45] Abdel-Fahim R, Mistry N, Mougin O, Blazejewska A, Pitiot A, Retkute R, et al. Improved detection of focal cortical lesions using 7T magnetisation transfer imaging in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:258–65. doi:10.1016/j.msard.2013.10.004.
- [46] Prevost VH, Girard OM, Varma G, Alsop DC, Duhamel G. Minimizing the effects of magnetization transfer asymmetry on inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) at ultra-high magnetic field (11.75 T). *Magn Reson Mater Phys Biol Med* 2016;29:699–709. doi:10.1007/s10334-015-0523-2.
- [47] Schmierer K, Parkes HG, So P-W, An SF, Brandner S, Ordidge RJ, et al. High field (9.4 Tesla) magnetic resonance imaging of cortical grey matter lesions in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:858–67. doi:10.1093/brain/awp335.
- [48] Schindler MK, Sati P, Reich DS. Insights from Ultrahigh Field Imaging in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2017;27:357–66. doi:10.1016/j.nic.2016.12.006.
- [49] Datta R, Sethi V, Ly S, Waldman AT, Narula S, Dewey BE, et al. 7T MRI Visualization of Cortical Lesions in Adolescents and Young Adults with Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: 7T MRI in Pediatric Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 2017. doi:10.1111/jon.12465.
- [50] Kilsdonk ID, Jonkman LE, Klaver R, van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, Kuijter JPA, et al. Increased cortical grey matter lesion detection in multiple sclerosis with 7 T MRI: a post-mortem verification study. *Brain* 2016;139:1472–81. doi:10.1093/brain/aww037.
- [51] Minagar A, Barnett MH, Benedict RHB, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis: Modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. *Neurology* 2013;80:210–9. doi:10.1212/WNL.0b013e31827b910b.
- [52] Koini M, Filippi M, Rocca MA, Yousry T, Ciccarelli O, Tedeschi G, et al. Correlates of executive functions in multiple sclerosis based on structural and functional MR imaging: insights from a multicenter study. *Radiology* 2016;280:869–79.
- [53] Girard OM, Callot V, Prevost VH, Robert B, Taso M, Ribeiro G, et al. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT): Improved imaging strategy for spinal cord applications: ihMT for Spinal Cord Applications. *Magn Reson Med* 2017;77:581–91. doi:10.1002/mrm.26134.
- [54] Plemel JR, Liu W-Q, Yong VW. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2017. doi:10.1038/nrd.2017.115.
- [55] Cole KLH, Early JJ, Lyons DA. Drug discovery for remyelination and treatment of MS. *Glia* 2017. doi:10.1002/glia.23166.
- [56] Ineichen BV, Plattner PS, Good N, Martin R, Linnebank M, Schwab ME. Nogo-A Antibodies for Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2017;31:187–98. doi:10.1007/s40263-017-0407-2.
- [57] Harlow DE, Honce JM, Miravalle AA. Remyelination Therapy in Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2015;6. doi:10.3389/fneur.2015.00257.

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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