



HAL
open science

Lésions cérébrales restreignant la diffusion dans la sclérose en plaques : un nouveau marqueur d'activité radiologique ?

Anna Radzik

► To cite this version:

Anna Radzik. Lésions cérébrales restreignant la diffusion dans la sclérose en plaques : un nouveau marqueur d'activité radiologique ?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03209182

HAL Id: dumas-03209182

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03209182v1>

Submitted on 27 Apr 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 131

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Lésions cérébrales restreignant la diffusion
dans la sclérose en plaques :
un nouveau marqueur d'activité radiologique?

Présentée et soutenue publiquement
le 23 septembre 2019

Par

Anna RADZIK

Née le 28 février 1989 à Marseille

Dirigée par M. le Professeur Jérôme Hodel

Jury :

Alain Créange, PU-PH Président

M. le Professeur Denis Ducreux, PU-PH

M. le Professeur Jérôme Hodel, PU-PH

M. le Professeur Jean-Pascal Lefaucheur, PU-PH

Mme le Docteur Abir Wahab

Je dédie cette thèse à mon amie Natacha Stolowy, rencontrée le premier jour du stage infirmier dans les sous-sols de l'hôpital Cochin, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de mes études de médecine.

Une pensée pour mes Nonni, partis trop tôt pour assister à la fin de mes études, et qui me manquent.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jérôme Hodel, je vous remercie beaucoup de m'avoir proposé ce travail, et de m'avoir accompagnée dans toutes les étapes de sa réalisation. Ce fut un plaisir de travailler sous votre direction, je vous remercie pour tous les conseils que vous m'avez donnés, pour votre disponibilité, pour le temps que vous y avez consacré, et pour votre enthousiasme. Je souhaite également vous remercier pour la qualité de l'apprentissage dispensé dans votre service, les connaissances acquises durant mon stage à l'hôpital Mondor m'ont été fort utiles durant la dernière année de mon internat, et me serviront pour toute ma vie de radiologue.

A Monsieur le Professeur Alain Créange, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour les conseils avisés que vous nous avez délivrés tout au long de cette étude, je vous remercie d'y avoir apporté l'œil du clinicien, et de nous avoir éclairés sur la direction à prendre à de nombreuses reprises. J'espère que le résultat sera à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le Professeur Denis Ducreux, je vous remercie d'avoir accepté de participer au Jury de ce travail, et je suis honorée de pouvoir vous rencontrer à son issue. Veuillez accepter le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Pascal Lefaucheur, vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce Jury et de juger mon travail, et je vous remercie pour la bienveillance dont vous avez fait preuve au cours de nos échanges. J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Abir Wahab, je te remercie de m'avoir aidée du début à la fin de ce travail, ton aide m'a été très précieuse. Merci d'avoir établi la liste des patients et d'avoir revu avec moi les cas difficiles. Tu m'as éclairée sur les aspects cliniques et sur les données de la littérature récentes. J'admire la façon dont tu travailles et j'espère avoir la chance de travailler une nouvelle fois avec toi dans le futur.

Je remercie également Monsieur le Professeur Lionel Arrivé, de m'accueillir dans son service pour mon post-internat, et Monsieur le Professeur Bernard Van Beers, qui a encadré mon Master 2 et mon mémoire de DES.

Je remercie l'ensemble du personnel médical et paramédical du Centre Hospitalier de Versailles, de l'Institut Curie, des hôpitaux Ambroise Paré, du Kremlin-Bicêtre, Avicenne, Trousseau, Beaujon, Mondor, Tenon et Saint-Antoine, de m'avoir accueillie si chaleureusement pendant mon internat.

Je remercie aussi l'équipe du Laboratoire des Biomarqueurs en Imagerie de l'hôpital Beaujon. Une pensée particulière pour tous mes cointernes, pour leur soutien et leur aide qui ont rendu l'internat agréable.

Je ne remercierai jamais assez mes parents Nhut et David, qui m'ont toujours soutenue et apporté leur amour inconditionnel. Votre place dans mon cœur est immense. J'espère ne jamais vous décevoir.

A ma sœur, Léa, et mon frère, Elie, qui m'ont supportée pendant toutes ces années.

Roman, je te remercie de partager ta vie avec moi, tu m'as soutenue tout au long de ces longues études, je ne peux pas te dire combien je t'aime et combien tu comptes pour moi.

A ma famille, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, mes petit-cousins, et à ma belle-famille, qui ont toujours été à mes côtés dans les moments heureux comme dans les moments difficiles.

A tous mes amis, et notamment : Sarah, mon amie de toujours, Flora, Nawal et Mayte, mes acolytes de lycée qui m'ont presque perdue dans la montagne Corse et sans qui ma vie ne serait pas aussi drôle, Laure qui nettoie mes placards, Yuting à qui je souhaite le plus beau petit gars, Anne-Laure, mon modèle en radiologie, Mélanie, mon anatomo-pathologiste préférée. Et bien sûr à Natacha, si courageuse dans l'adversité.

A toute l'équipe du magasin « Montgallet one », qui a réparé mon ordinateur en un rien de temps lorsqu'il a décidé de ne plus s'allumer à une semaine de la date butoir.

Merci à tous !

Liste des principales abréviations

3T et 1,5T 3 Tesla et 1,5 Tesla

3D et 2D 3 dimensions et 2 dimensions

ADEM Encéphalomyélite aiguë disséminée (Acute disseminated encephalomyelitis)

AQP4 Aquaporine-4

CAD Coefficient apparent de diffusion (**ADC** Apparent diffusion coefficient)

cm centimètre

CMH Complexe majeur d'histocompatibilité (**HLA** Human leukocyte antigen)

CRION Neuropathie optique inflammatoire chronique récidivante (Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy)

DIR Séquence en double inversion-récupération

DP Séquence en densité de protons

EDSS Expanded disability status scale

EPI-SE Séquence écho planaire – écho de spin

FDA Food and drug administration

FLAIR Séquence fluid-attenuated inversion recovery avec suppression du signal des liquides

Gd³⁺ Ion gadolinium

GRE Séquence écho de gradient

HTLV-1 Virus T-lymphotrope humain de type 1

IRM Imagerie par résonance magnétique

LEMP Leucoencéphalopathie multifocale progressive

LCS Liquide cérébro-spinal

MAGNIMS European Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis

NMO Neuromyérite optique

OFSEP Observatoire français de la sclérose en plaques

PACS Picture archiving and communication system

PSIR Séquence Phase sensitive inversion recovery

rCBV Volume sanguin cérébral relatif (relative cerebral blood volume)

RF Impulsion radiofréquence

ROI Région d'intérêt

RR Récurrente-rémittente

s/mm² seconde par millimètre carré

SCI Syndrome clinique isolé (**CIS** Clinically isolated syndrome)

SE Séquence écho de spin

SEP Sclérose en plaques

SRI Syndrome radiologique isolé (**RIS** Radiologically isolated syndrome)

STIR Séquence short inversion time inversion recovery

SWI Imagerie de susceptibilité magnétique (Susceptibility weighted imaging)

TE Temps d'écho

Sommaire

REMERCIEMENTS	3
----------------------------	----------

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	5
---	----------

SOMMAIRE	7
-----------------------	----------

CHAPITRE 1 INTRODUCTION	10
--------------------------------------	-----------

1.1 EPIDEMIOLOGIE	10
1.2 PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
1.2.1 FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX	11
1.2.2 SUSCEPTIBILITE GENETIQUE.....	11
1.2.3 ROLE DE L'IMMUNITE	12
1.3 ANATOMOPATHOLOGIE	12
1.3.1 PLAQUES ACTIVES AIGUËS.....	13
1.3.2 PLAQUES CHRONIQUES	13
1.3.3 DE LA LESION HISTOLOGIQUE AUX SYMPTOMES CLINIQUES	14
1.4 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	15
1.4.1 MALADIES DU SPECTRE DE LA NEUROMYELITE OPTIQUE	15
1.4.2 ENCEPHALOMYELITE AIGUË DISSEMINÉE (ADEM)	17
1.4.3 AUTRES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	18
1.5 VARIANTES.....	19
1.5.1 FORMES PSEUDO-TUMORALES	19
1.5.2 SCLEROSE CONCENTRIQUE DE BALÓ.....	20
1.5.3 SCLEROSE AIGUË DE MARBURG	20

CHAPITRE 2 PHENOTYPES	21
------------------------------------	-----------

2.1 SYNDROME CLINIQUE ISOLE (SCI) OU CLINICALLY ISOLATED SYNDROME (CIS)	21
2.2 SYNDROME RADIOLOGIQUE ISOLE (SRI) OU RADIOLOGICALLY ISOLATED SYNDROME (RIS)	21
2.3 PHENOTYPES DE SEP.....	22
2.3.1 FORME RECURRENTE-REMITTENTE (RR).....	22
2.3.2 FORME SECONDAIREMENT PROGRESSIVE.....	23
2.3.3 FORME PRIMAIRE PROGRESSIVE.....	24
2.3.4 ACTIVITE	25

CHAPITRE 3 DIAGNOSTIC	27
------------------------------------	-----------

3.1 SIGNES CLINIQUES	27
3.2 POTENTIELS EVOQUES	28
3.3 ANALYSE DU LIQUIDE CEREBRO-SPINAL (LCS)	28
3.4 IRM	29
3.4.1 CRITERES MAGNIMS 2016 (40)	29
3.4.2 CRITERES DE McDONALD 2017 (41).....	30
i) Dissémination dans l'espace	30

ii) Dissémination dans le temps	30
3.4.3 CRITERES DE McDONALD 2017 POUR LE DIAGNOSTIC DE SCLEROSE EN PLAQUES CHEZ LES PATIENTS QUI PRESENTENT UNE FORME PROGRESSIVE D'EMBLEE	31

CHAPITRE 4 PROTOCOLE IRM..... 32

4.1 IRM CEREBRALE.....	32
4.1.1 PREMIERE EVALUATION.....	32
4.1.2 SUIVI LONGITUDINAL	33
4.2 IRM MEDULLAIRE	33
4.3 CARACTERISTIQUES DES SEQUENCES.....	34
4.3.1 SEQUENCES EN PONDERATION T2.....	34
4.3.2 SEQUENCES EN PONDERATION T1 SANS ET AVEC INJECTION DE GADOLINIUM	34
4.3.3 MODIFICATIONS RECENTES AVEC LIMITATION DE L'UTILISATION DES PRODUITS DE CONTRASTE	34
4.3.4 TECHNIQUES AVANCEES	35
i) Spectroscopie par Résonance Magnétique.....	35
ii) Séquence en double inversion-récupération (DIR)	36
iii) Séquence Phase sensitive inversion recovery (PSIR)	36
4.3.5 SUIVI	37

CHAPITRE 5 SEMIOLOGIE DES LESIONS EN IRM..... 39

5.1 BLACK HOLES	40
5.2 LESIONS CORTICALES	41
5.3 TOPOGRAPHIE PERI-VEINULAIRE DES LESIONS ET DEPOTS DE FER.....	42
5.4 ATROPHIE CEREBRALE.....	43
5.5 PRISE DE CONTRASTE APRES INJECTION	44

CHAPITRE 6 IMAGERIE DE DIFFUSION..... 46

6.1 APPLICATIONS DE LA SEQUENCE DE DIFFUSION.....	52
6.1.1 ISCHEMIE AIGUË.....	53
6.1.2 ABCES CEREBRAUX	53
6.1.3 APPLICATIONS ONCOLOGIQUES	54
6.1.4 AUTRES CAUSES DE RESTRICTION DE LA DIFFUSION.....	54
6.1.5 DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	54
6.2 AUTRES APPLICATIONS : TENSEUR DE DIFFUSION	55

CHAPITRE 7 IMAGERIE DE DIFFUSION DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES..... 57

CHAPITRE 8 RESUME DE L'ETUDE

CHAPITRE 9 ETUDE

9.1 INCONVENIENTS DES PRODUITS DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIUM.....	63
9.2 OBJECTIFS	64
9.3 MATERIELS ET METHODES	65
9.3.1 TYPE D'ETUDE	65

9.3.2	PATIENTS.....	65
	Critères d'inclusion.....	65
9.3.3	DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	65
9.3.4	PROTOCOLE IRM.....	66
i)	Séquence de diffusion.....	66
ii)	Cartographie du CAD.....	66
iii)	Séquence T2 Flair	66
iv)	Séquence T1 après injection de gadolinium.....	66
9.3.5	ANALYSE DES IMAGES	67
i)	Première session	67
ii)	Deuxième session : analyse traditionnelle	71
iii)	Troisième session : analyse concomitante des quatre séquences.....	72
9.3.6	GROUPES	72
9.3.7	STATISTIQUES.....	72
9.4	RESULTATS	74
9.4.1	EFFECTIFS	74
9.4.2	GROUPE RESTRICTION.....	75
9.4.3	GROUPE « ABSENCE DE RESTRICTION ».....	76
9.4.4	GROUPE CONTROLE.....	76
9.4.5	COMPARAISON ENTRE LES GROUPES.....	76
9.4.6	PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES	77
i)	Performances diagnostiques de la restriction de diffusion pour le diagnostic d'une poussée clinique (gold standard clinique).....	78
ii)	Performances diagnostiques de la prise de contraste pour le diagnostic d'une poussée clinique.....	79
iii)	Performances diagnostiques de l'apparition d'une nouvelle lésion T2 pour le diagnostic d'une poussée clinique.....	80
iv)	Performances diagnostiques de la restriction de diffusion pour le diagnostic d'activité radiologique	80
9.5	DISCUSSION.....	82
9.6	CONCLUSION.....	88
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>89</u>

Chapitre 1 Introduction

1.1 Epidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire démyélinisante chronique du système nerveux central. C'est une des causes les plus fréquentes de handicap non traumatique d'origine neurologique chez les sujets jeunes. En 2016, le nombre de sujets atteints de sclérose en plaques à travers le monde était évalué à 2,2 millions de personnes, soit une augmentation de la prévalence normalisée selon l'âge de 10% par rapport à 1990 (1). Toutefois, il est difficile de dire si cette augmentation est réelle ou si elle est liée à une amélioration des moyens diagnostiques. Il s'agit d'une maladie qui touche plus souvent les femmes, avec un sexe ratio de 2 à 3 femmes pour un homme, et une tendance à l'augmentation de l'incidence chez les femmes (2). En France, on estime sa prévalence entre 60 et 90 pour 100 000 (1). La sclérose en plaques est non seulement une source importante de handicap, mais également d'autres comorbidités associées. En effet, les patients qui en sont atteints présentent par exemple un risque infectieux augmenté, qui découle du handicap ou des traitements. Il s'agit également d'une maladie chronique qui a un impact psychologique important chez les patients avec des risques de dépression et de suicide augmentés. L'espérance de vie de ces patients est donc réduite de cinq à dix ans par rapport à la population générale (3), un chiffre en constante diminution grâce au développement des traitements.

1.2 Physiopathologie

A l'instar d'autres maladies inflammatoires, la sclérose en plaques survient chez des individus présentant une susceptibilité génétique en présence de certains facteurs environnementaux. Les premiers symptômes de la maladie se manifestent généralement chez les jeunes adultes entre l'âge de 20 et 50 ans. Chez 0,5% des patients, les premières manifestations sont plus tardives, après l'âge de 60 ans, et ces patients présentent alors plus souvent une forme progressive d'emblée (4,5).

Il existe d'importantes disparités géographiques en termes de prévalence de la maladie. Schématiquement, on peut classer les différentes régions du monde en zones de « forte prévalence » (plus de 120 pour 100 000 habitants), de « moyenne prévalence (entre 60 et 120 pour 100 000 habitants), et de « faible prévalence » (moins de 60 pour 100 000 habitants). Les

zones de forte et de moyenne prévalence sont principalement l'Europe, les Etats-Unis, le Canada, la Nouvelle-Zélande, et l'Australie. Les zones de faible prévalence sont l'Asie, l'Afrique, et l'Amérique Latine (1,6). Mais cette distribution géographique est affectée par les flux migratoires, et le risque de développer la maladie est influencé par celui de la zone dans laquelle les individus résident durant leur enfance.

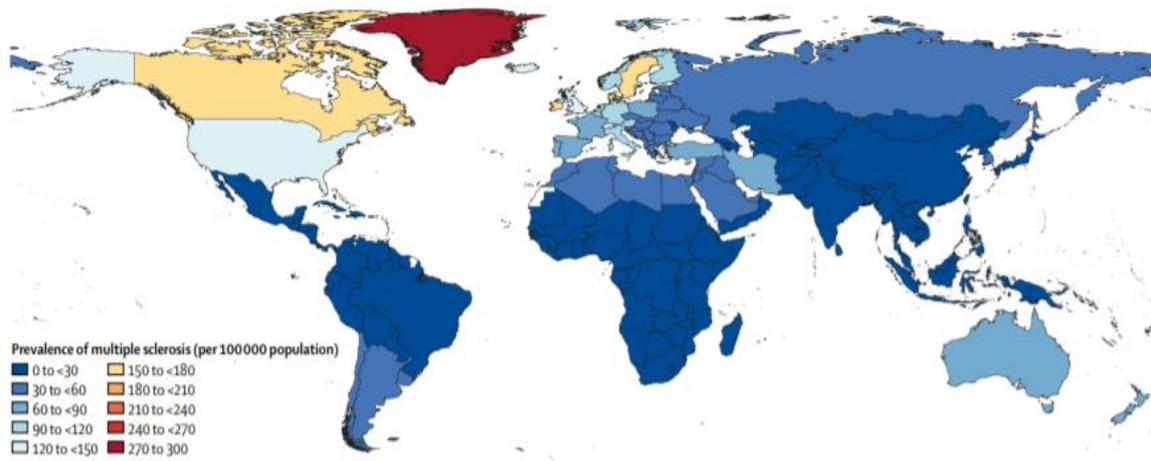


Figure 1: Prévalence normalisée pour l'âge de la sclérose en plaques en 2016 par pays pour 100 000 habitants, selon Wallin et al. (1)

1.2.1 Facteurs de risque environnementaux

Les facteurs environnementaux reconnus comme à risque pour la sclérose en plaques sont une carence en vitamine D, un tabagisme et une obésité précoce (7). Il existe probablement également un rôle de certains agents infectieux, puisqu'on pense que l'exposition à de multiples agents infectieux dans la petite enfance réduirait le risque de maladies auto-immunes et d'allergies. A l'inverse, une primo-infection tardive à Epstein Barr virus à l'âge adulte est un facteur de risque de sclérose en plaques (8).

1.2.2 Susceptibilité génétique

Les gènes du système HLA (Human Leukocyte Antigen) qui codent pour les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), dont la fonction est d'assurer la présentation des antigènes aux lymphocytes, sont situés sur le bras court du chromosome 6 et sont soumis à un important polymorphisme génétique. On connaît désormais de nombreux allèles du système HLA, mais également d'autres allèles en dehors de ce système, qui sont à risque ou protecteurs pour la sclérose en plaques. C'est le cas par exemple de l'allèle HLA-DRB1*15:01 qui est l'allèle le plus associé au risque de développer une sclérose en plaques, avec un risque trois fois plus important de développer la maladie chez les individus qui en sont porteurs (9). Des

algorithmes estimant un risque combiné à partir des différents allèles d'un individu ont ainsi été développés (10).

1.2.3 Rôle de l'immunité

Les effecteurs de l'immunité adaptative jouent un rôle clé dans le développement de la maladie. On pense que celle-ci débute par le recrutement de cellules du système immunitaire, des lymphocytes B et T, dans le système nerveux central, conduisant à une réaction inflammatoire dirigée contre des auto-antigènes. Les déterminants de ce recrutement, et notamment les antigènes impliqués dans cette réaction immunitaire, ne sont pas encore bien connus. Il existe ensuite une cascade inflammatoire, dans laquelle interviennent également les effecteurs de l'immunité innée comme les macrophages, conduisant à des dommages tissulaires qui entretiennent eux-mêmes la réaction inflammatoire.

Dans la forme progressive de la maladie, il existe des dommages tissulaires plus diffus, causés non seulement par la réaction inflammatoire, mais aussi par la dégénérescence d'axones démyélinisés, une dysfonction des astrocytes ou encore une activation microgliale. Ces dommages tissulaires touchent aussi le cortex.

1.3 Anatomopathologie

Du point de vue anatomopathologique, la sclérose en plaques est caractérisée par des zones multiples de démyélinisation focale du système nerveux central, appelées « plaques ». Cette démyélinisation s'accompagne d'inflammation et de gliose à des degrés variables. Ces lésions sont disséminées, mais ont un tropisme particulier pour les nerfs optiques, la moelle, le tronc cérébral, le cervelet, la substance blanche juxta-corticale et périventriculaire. On sait désormais qu'elles touchent également la substance grise corticale (11,12), et que ces lésions corticales sont le substrat des troubles cognitifs et de l'épilepsie. La formation des plaques est le résultat de l'intrication de plusieurs processus : démyélinisation, inflammation, gliose astrocytaire, dysfonction des oligodendrocytes, section des axones (13), perte axonale et neuronale, et remyélinisation.

Il existe plusieurs types de plaques qui ont des traductions cliniques différentes.

1.3.1 Plaques actives aiguës

Elles sont le substrat anatomopathologique des poussées qui surviennent dans les formes récurrentes-rémittentes. Il s'agit de lésions de démyélinisation associées à un infiltrat inflammatoire composé de macrophages, de lymphocytes T et B, et de plasmocytes. La présence de débris de myéline au sein de ces macrophages signe le caractère actif de la lésion. La rupture de la barrière hémato-encéphalique qui permet l'afflux de cellules inflammatoires dans le système nerveux central peut être mise en évidence en imagerie par un rehaussement des lésions après injection de gadolinium. Il existe également des dommages axonaux et une perte axonale modérée.

Ces lésions actives sont néanmoins hétérogènes, et elles peuvent être classées en quatre grands types, qui résultent probablement de mécanismes de démyélinisation différents selon les patients (14) ou selon l'âge des lésions (15). Ces quatre types présentent tous un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T et de macrophages, mais se distinguent par la topographie de la démyélinisation, la forme et l'extension de la plaque, le type de destruction des oligodendrocytes, et la présence d'immunoglobulines et de complément activé (16).

1.3.2 Plaques chroniques

Les plaques actives aiguës évoluent progressivement vers des plaques chroniques, d'abord actives puis inactives. Lorsqu'elles sont actives, les plaques chroniques sont des lésions de démyélinisation avec un centre pauci-cellulaire sans activité inflammatoire, et des macrophages concentrés en périphérie. Lorsqu'elles sont inactives, ce sont des lésions complètement démyélinisées, avec un faible infiltrat inflammatoire, une perte axonale et une gliose astrocytaire. En imagerie, la perte axonale se traduit par une atrophie cérébrale.

Au fur et à mesure que la lésion passe d'un stade aigu actif à un stade chronique inactif, l'œdème et l'inflammation diminuent, et les astrocytes sont responsables de la formation d'un tissu cicatriciel au niveau des lésions de démyélinisation, qui conduit Charcot à appeler cette maladie « sclérose en plaques ».

Il existe des phénomènes de remyélinisation à des degrés variables selon les patients, mais malgré tout, la démyélinisation chronique rend les axones plus vulnérables et favorise la perte axonale. Cette perte a des implications cliniques importantes puisque c'est elle qui est responsable du handicap.

1.3.3 De la lésion histologique aux symptômes cliniques

Pour illustrer le lien entre les lésions tissulaires et les symptômes cliniques, *A.J Thompson et al.* (17) prennent l'exemple d'une atteinte du nerf optique. Lorsque ce dernier est atteint, le patient présente une névrite optique, se traduisant par une baisse d'acuité visuelle et des douleurs orbitaires lors des mouvements oculaires. La baisse d'acuité visuelle est liée à l'afflux de cytokines pro-inflammatoires et d'oxyde nitrique ainsi qu'à la démyélinisation qui surviennent dans le nerf optique, entraînant des blocs de conduction. Les axones démyélinisés deviennent hyperexcitables et peuvent générer des influx nerveux spontanés inappropriés se traduisant par des phosphènes. Il existe des phénomènes de remyélinisation spontanée qui restent rares, et qui, associés à la plasticité cérébrale, peuvent permettre de compenser les déficits neurologiques.

Il existe donc de nombreux biomarqueurs métaboliques et moléculaires qui caractérisent les différents processus pathologiques, permettent de suivre leur évolution et d'évaluer l'efficacité des traitements.

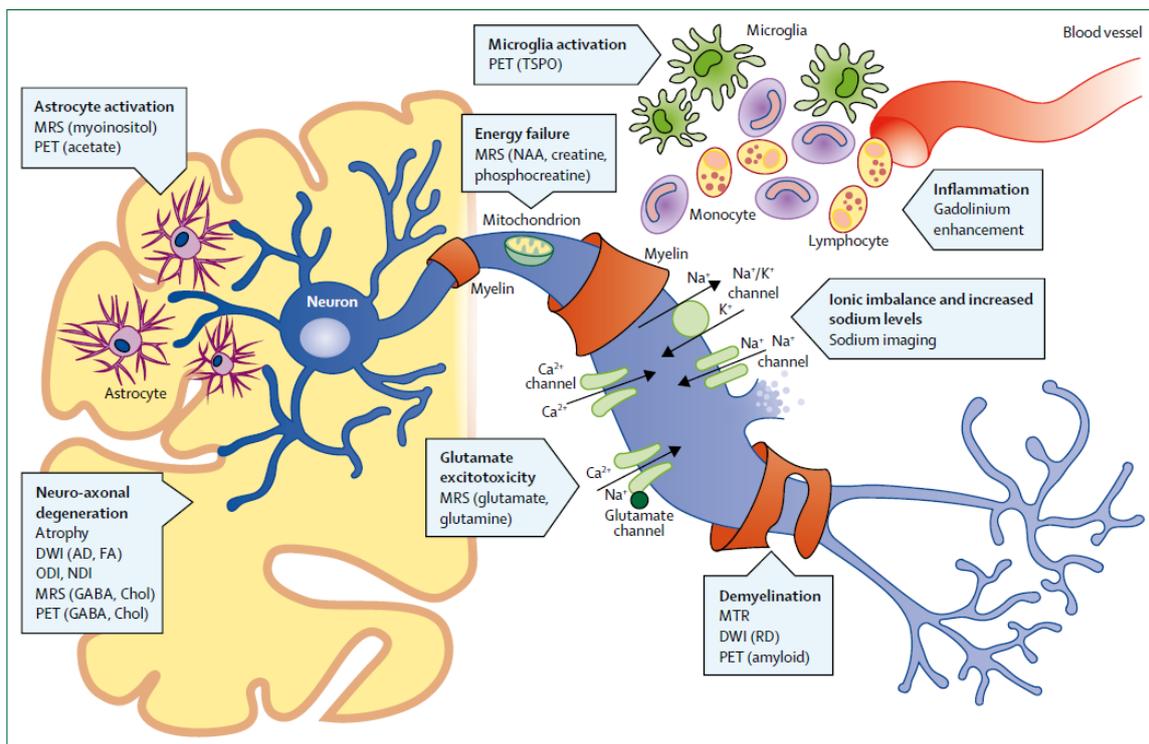


Figure 2: Marqueurs moléculaires et d'imagerie reflétant les différents processus pathologiques impliqués dans les lésions de sclérose en plaques. D'après AJ Thompson, *Multiple sclerosis*, Lancet 2018 (17). MRS : résonance magnétique par spectroscopie. PET : tomographie par émission de positron. DWI : imagerie de diffusion. AD : diffusivité axiale. FA : fraction d'anisotropie. ODI : « orientation dispersion index ». NDI : « neurite density index ». GABA : acide γ -aminobutyrique. Chol : choline. TSPO : protéine de translocation. NAA : N-Acetyl-aspartate. MTR : imagerie de transfert de magnétisation. RD : diffusivité radiale.

1.4 Diagnostics différentiels

Les symptômes cliniques de la sclérose en plaques comme les signes paracliniques ne sont pas spécifiques, et le fait d'envisager et d'exclure des diagnostics alternatifs fait partie des critères diagnostiques. Il existe un certain nombre de « drapeaux rouges », « red flags » en anglais, qui sont des signes cliniques, biologiques ou d'imagerie qui sont atypiques dans la sclérose en plaques et doivent faire évoquer un diagnostic différentiel (16).

1.4.1 Maladies du spectre de la neuromyéélite optique

C'est la deuxième maladie inflammatoire démyélinisante la plus fréquente après la sclérose en plaques.

La neuromyéélite optique (NMO) est une maladie auto-immune dans laquelle des auto-anticorps, les IgG-NMO, sont dirigés contre un transporteur d'eau exprimé à la surface des astrocytes, l'aquaporine-4 (AQP4). Ils entraînent des lésions inflammatoires et de démyélinisation dont les localisations préférentielles sont l'area postrema, les nerfs optiques et la moelle.

On parle désormais de « spectre NMO » pour parler de la NMO et de formes partielles qui lui sont apparentées, avec des névrites optiques ou des myélites transverses récurrentes.

Les caractéristiques principales cliniques permettant de distinguer la NMO de la SEP sont d'une part la présence d'épisodes de myélite sévères au cours de la NMO qui se manifestent souvent comme des épisodes de myélite transverse. D'autre part, il existe dans la NMO des épisodes de névrite optique, souvent sévères et bilatéraux ou séquentiels, avec récupération incomplète (16).

A l'imagerie, l'hypersignal T2 de la myélite est typiquement étendu sur une hauteur de plus de trois corps vertébraux, et associé à un hyposignal T1 et à une prise de contraste variable après injection.

L'IRM cérébrale est souvent normale, et s'il existe des lésions, elles ne remplissent pas les critères de dissémination spatiale. Les lésions sont retrouvées dans les régions qui expriment fortement l'aquaporine-4 : principalement l'hypothalamus et le bulbe (area postrema).

Les anticorps anti-AQP4 sont très spécifiques de la NMO, et les faux-positifs sont rares. Ils ont une sensibilité de 70 à 80% (18). Récemment des études ont identifié d'autres anticorps, les anti-MOG (myelin oligodendrocytic glycoprotein), retrouvés chez 20% des patients séronégatifs pour les anti-AQP4. Les caractéristiques épidémiologiques et la sévérité de la maladie sont différents chez les patients selon le type d'anticorps (19).

Les critères diagnostiques du spectre NMO ont été révisés en 2015 (20) et diffèrent selon qu'il existe ou non des IgG-AQP4.

Ces anticorps doivent être recherchés en cas de symptômes atypiques pour une sclérose en plaques, chez les enfants, ou chez les patients issus de populations à faible prévalence pour la sclérose en plaques.

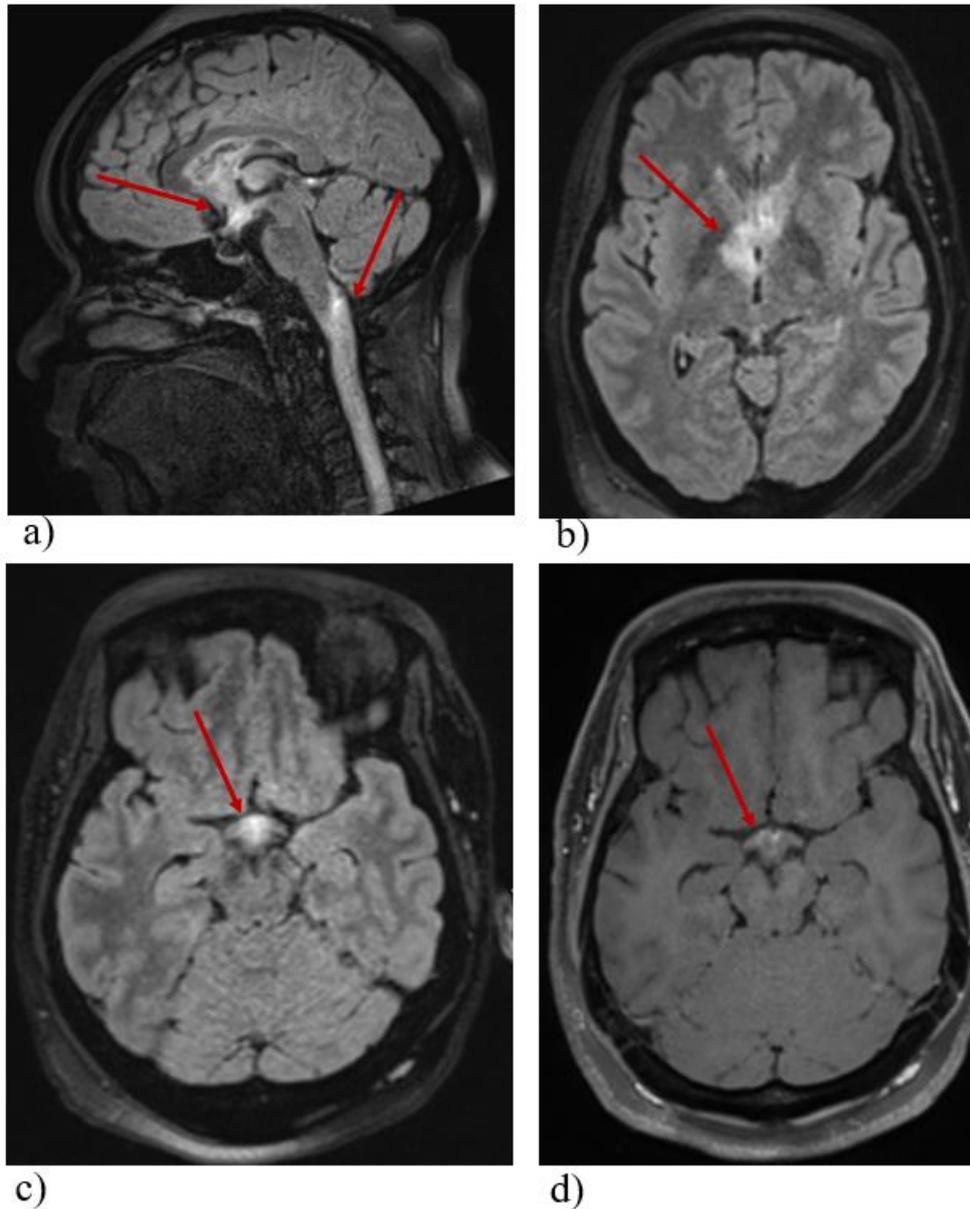


Figure 3: Exemples de NMO a) hypersignaux Flair hypothalamique et centro-médullaire b) hypersignal Flair périventriculaire du 3^e ventricule c) hypersignal Flair du chiasma optique d) rehaussement après injection du chiasma optique

1.4.2 Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)

L'encéphalomyélite aiguë disséminée est plus fréquente chez les enfants.

Classiquement, on la distingue de la sclérose en plaques par son évolution monophasique, et par la présence de signes d'encéphalopathie (troubles de la vigilance, troubles cognitifs ou du comportement) associés à une symptomatologie multifocale reflétant la démyélinisation. Elle survient souvent au décours d'un épisode infectieux.

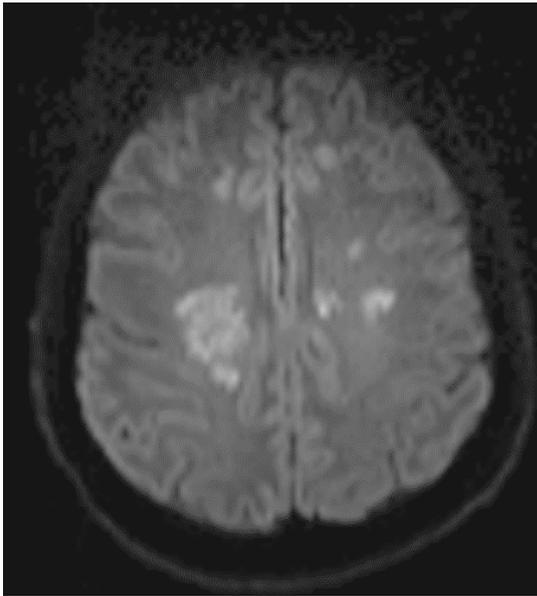
Bien que classiquement monophasique, il existe tout de même des formes récurrentes, avec une réapparition des symptômes correspondant en imagerie à la réapparition des lésions cérébrales initiales.

Il n'y a pas de critère clinique, biologique ou d'imagerie permettant de distinguer avec certitude une encéphalomyélite aiguë disséminée d'une première poussée de sclérose en plaques. L'encéphalopathie est un signe relativement spécifique d'ADEM, mais elle peut être présente à des degrés variables.

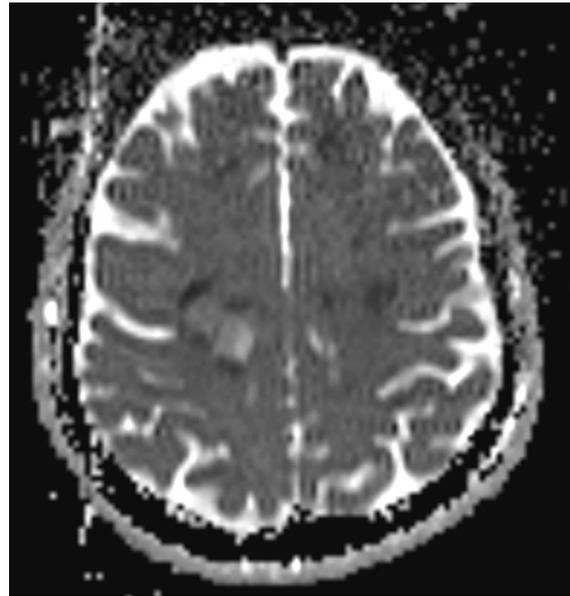
Le diagnostic doit être évoqué chez les patients qui présentent pour la première fois des symptômes compatibles avec une démyélinisation de début aigu ou subaigu et chez qui il existe des signes d'encéphalopathie.

En l'absence de rémission, de nouveaux symptômes peuvent apparaître dans les 3 mois qui suivent les symptômes initiaux. S'il y a une rémission, ces nouveaux symptômes peuvent apparaître dans le mois suivant la rémission. Au-delà, la SEP est plus probable que l'ADEM.

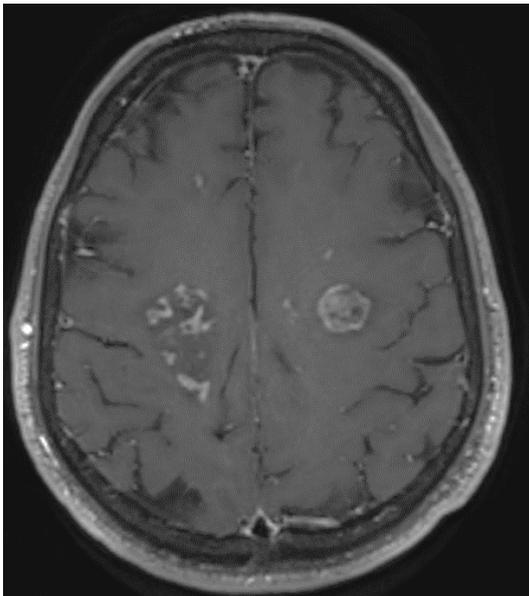
La sémiologie en IRM n'est pas spécifique. Les lésions cérébrales prédominent dans la substance blanche et sont souvent symétriques, multifocales ou diffuses. L'association de multiples lésions supra- ou infra-tentorielles de la substance blanche et de lésions des noyaux gris centraux, avec au moins une lésion mesurant plus de 1 à 2 cm en taille, est évocatrice du diagnostic. Il peut y avoir des lésions médullaires ou non. Si elles sont présentes, elles sont souvent étendues en hauteur.



a)



b)



c)

Figure 4: Exemple d'ADEM a) lésions de la substance blanche des centres semi-ovales en hypersignal diffusion b) cartographie du coefficient apparent de diffusion correspondant, noter la restriction de diffusion c) rehaussement des lésions après injection de gadolinium

1.4.3 Autres diagnostics différentiels

Il existe d'autres diagnostics différentiels, comme certaines vascularites cérébrales ou systémiques (lupus érythémateux disséminé, péri-artérite noueuse), certaines maladies de système (syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Behçet), la sarcoïdose ou la maladie de Whipple.

Certaines maladies métaboliques héréditaires (adrénoleucodystrophies) peuvent également être prises à tort pour une SEP.

Il existe également des causes infectieuses (infection à HTLV-1, maladie de Lyme), ou carencielles (déficit en vitamine B12) qui doivent être évoquées dans les zones d'endémie, en zone tropicale ou dans les pays sous-développés.

1.5 Variantes

Il existe des variantes de SEP avec des lésions ou une évolution de la maladie différentes de celles habituellement rencontrées.

1.5.1 Formes pseudo-tumorales

Dans ces formes, les lésions sont de grande taille (plus de 2 cm), uniques ou peu nombreuses. Elles peuvent être à tort confondues avec des tumeurs de haut grade. Une prise de contraste en anneau incomplet, une restriction de diffusion correspondant au front de démyélinisation, et un œdème peu marqué peuvent orienter le diagnostic. Leur taille diminue le plus souvent avec le temps, notamment sous traitement (21).

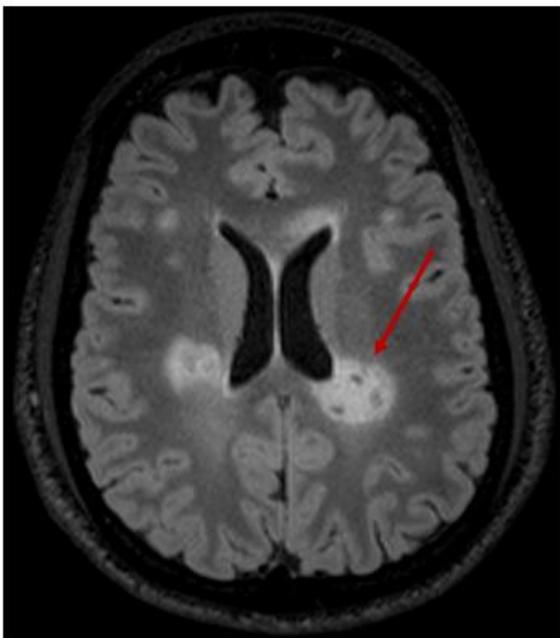


Figure 5: Exemple de forme pseudo-tumorale de SEP avec une volumineuse lésion en hypersignal Flair périventriculaire gauche

1.5.2 Sclérose concentrique de Baló

C'est une variante de SEP dans laquelle les lésions sont des anneaux concentriques alternant des couches de démyélinisation et des couches normalement myélinisées. Ces lésions sont souvent retrouvées dans les centres semi-ovales et la corona radiata. On pense qu'il s'agit d'une variante du type 3 décrit par *Lucchinetti et al.*

1.5.3 Sclérose aiguë de Marburg

Il s'agit d'une forme rare, avec une évolution suraiguë souvent qualifiée de « fulminante », qui touche classiquement les jeunes adultes. Il existe des infiltrats macrophagiques marqués avec une inflammation sévère en histologie, associés à de la nécrose et à une destruction neuronale. En imagerie, les lésions de démyélinisation sont confluentes et diffuses. L'évolution vers le décès est rapide, le plus souvent dans l'année suivant le début des symptômes, et celui-ci est souvent lié à une atteinte du tronc cérébral (21).

Pour résumer

- La SEP est une pathologie inflammatoire démyélinisante chronique du système nerveux central. C'est une des causes les plus fréquentes de handicap non traumatique d'origine neurologique chez les sujets jeunes.
- En France, on estime sa prévalence entre 60 et 90 pour 100 000
- Elle survient chez des individus présentant une susceptibilité génétique en présence de certains facteurs environnementaux.
- Les lésions histologiques correspondent à des zones de démyélinisation focale du système nerveux central accompagnées d'inflammation et de gliose à des degrés variables. Ces lésions touchent la substance blanche mais aussi la substance grise à l'étage cérébral, ainsi que la moelle.
- Les principaux diagnostics différentiels sont la NMO et l'ADEM

Chapitre 2 Phénotypes

Il existe différents modes d'évolution de la sclérose en plaques au cours du temps, et l'on distingue ainsi des phénotypes cliniques différents qui ont des implications pronostiques, thérapeutiques et de suivi diverses, et dont la distinction est importante pour obtenir des populations homogènes dans les essais cliniques (22,23). Les mécanismes physiopathologiques responsables des dommages tissulaires dans ces formes sont distincts, bien qu'ils se chevauchent fréquemment.

Certains auteurs pensent que l'histoire naturelle et le phénotype clinique de la maladie dépendent avant tout de l'âge du patient (22).

2.1 Syndrome clinique isolé (SCI) ou Clinically isolated syndrome (CIS)

Il ne faisait pas partie de la description initiale des différents phénotypes de 1996 par *Lublin et al.*, mais a été rajouté lors de leur révision en 2013 (23). On parle de SCI pour désigner le premier événement clinique pouvant traduire une démyélinisation aiguë inflammatoire, mais pour lequel les critères de dissémination temporelle qui permettent de poser le diagnostic de sclérose en plaques ne sont pas réunis. La présence de lésions de démyélinisation sur l'IRM cérébrale pratiquée lors de ce premier épisode est fortement corrélée au risque de développer une sclérose en plaques. En effet, plus de 80% des patients avec une IRM montrant des lésions de démyélinisation vont développer une sclérose en plaques dans les vingt ans suivant cet épisode initial, contre 20% des patients avec une IRM initiale normale (24). La charge lésionnelle et le volume initiaux des lésions de démyélinisation sont associés au degré de handicap dans les vingt années suivantes (24,25).

2.2 Syndrome radiologique isolé (SRI) ou Radiologically isolated syndrome (RIS)

Il s'agit de la découverte fortuite de lésions de démyélinisation à l'IRM remplissant les critères de dissémination spatiale (selon *Barkhof, 2005*) chez un patient asymptomatique (26). Avec le développement de l'imagerie médicale, c'est une situation de plus en plus fréquente, mais elle est délicate car il est difficile de rattacher avec certitude ces lésions à une maladie. Lorsqu'il

n'existe pas d'autre pathologie pouvant expliquer ces lésions, le risque de voir apparaître des signes cliniques est d'autant plus important qu'il existe une lésion médullaire ou une lésion se rehaussant après injection de gadolinium, que le patient est de sexe masculin, ou a moins de 37ans (27,28). On estime qu'environ un tiers de ces patients présentera des signes cliniques dans les cinq années suivant la première IRM (29). Il est donc recommandé d'effectuer une surveillance clinique, biologique et radiologique chez ces patients. En revanche, il n'est pas recommandé de débiter un traitement. Le SRI n'est actuellement pas considéré comme un phénotype clinique de sclérose en plaques car le diagnostic ne peut être posé qu'en présence de signes cliniques.

2.3 Phénotypes de SEP

Parmi les formes cliniques de SEP, on distingue principalement deux grands cadres : la forme récurrente, caractérisée par une aggravation des symptômes neurologiques sous forme de poussées aiguës, et la forme progressive, où l'aggravation se fait de façon progressive. Ces deux formes sont ensuite divisées en plusieurs sous-types.

2.3.1 Forme récurrente-rémittente (RR)

Pour environ 80% des patients, l'entrée dans la maladie se fait par un épisode aigu touchant une ou plusieurs localisations. La forme dite « récurrente-rémittente » est caractérisée par la répétition de ces épisodes aigus, appelés poussées, avec une récupération complète ou partielle au décours des poussées. Il n'y a pas de progression de la maladie entre les poussées. En moyenne, les patients présentent entre une et cinq poussées par an.

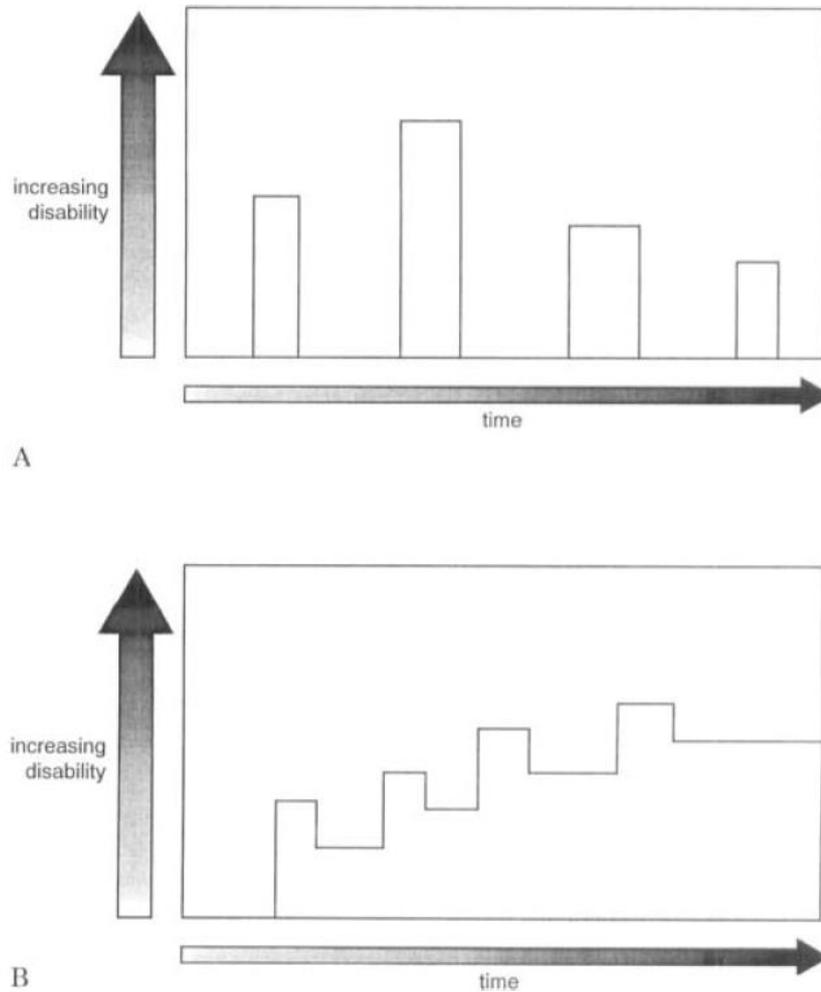
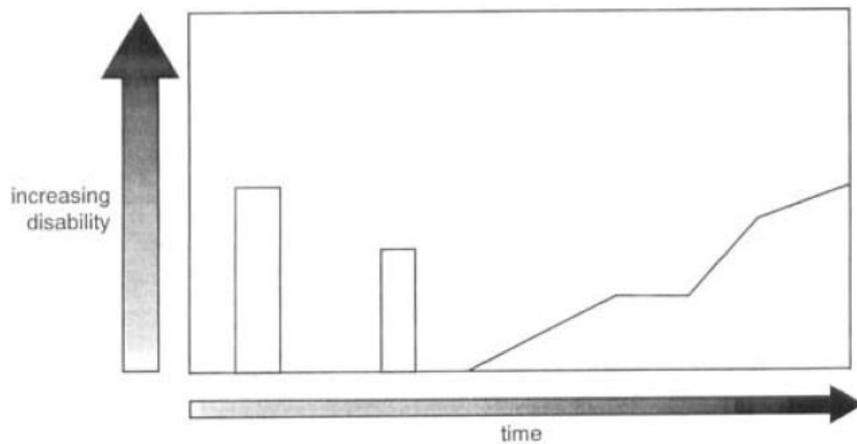


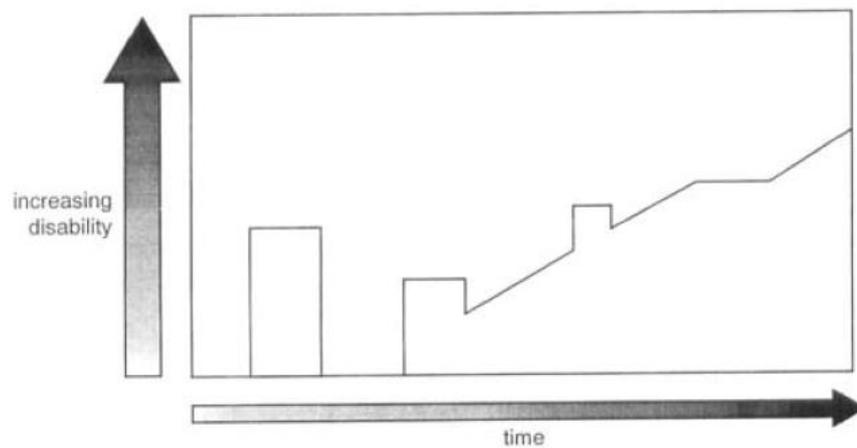
Figure 6: Schéma représentant l'aggravation du déficit neurologique au cours du temps dans la forme récurrente-rémittente, avec récupération complète après les poussées (A), ou récupération partielle après les poussées (B), d'après Lublin et al, 1996 (30)

2.3.2 Forme secondairement progressive

Avec le temps, les patients qui présentent initialement une forme « récurrente-rémittente » vont voir leurs déficits neurologiques s'accumuler de façon plus progressive, ils entrent ainsi dans une forme de la maladie dite « secondairement progressive ». L'évolution peut toujours être émaillée de poussées aiguës, ou non. Après dix ans d'évolution, la moitié des patients présentant initialement une forme « récurrente-rémittente » sera entrée dans cette phase de progression secondaire. Après 25 ans d'évolution, cette phase de progression secondaire concerne plus de 90% des patients (31). La transition entre ces deux formes se fait le plus souvent de façon progressive, et il n'existe pas de marqueur clinique, biologique ou radiologique permettant de caractériser formellement l'une ou l'autre.



A



B

Figure 7: Schéma représentant l'aggravation du déficit neurologique au cours du temps dans la forme secondairement progressive, sans poussée résiduelle (A), ou avec persistance de poussées (B), d'après Lublin et al, 1996 (30)

2.3.3 Forme primaire progressive

Un petit nombre de patients, autour de 15%, ne présentent pas de poussées aiguës mais vont avoir une aggravation progressive de leurs symptômes dès le début de la maladie, une forme appelée forme primaire progressive. Il peut y avoir ou non des poussées surajoutées. Si elles sont présentes, on parle de forme primaire progressive « active », et en leur absence de forme progressive « non active ». La progression se fait à un rythme similaire à celui de la forme secondairement progressive.

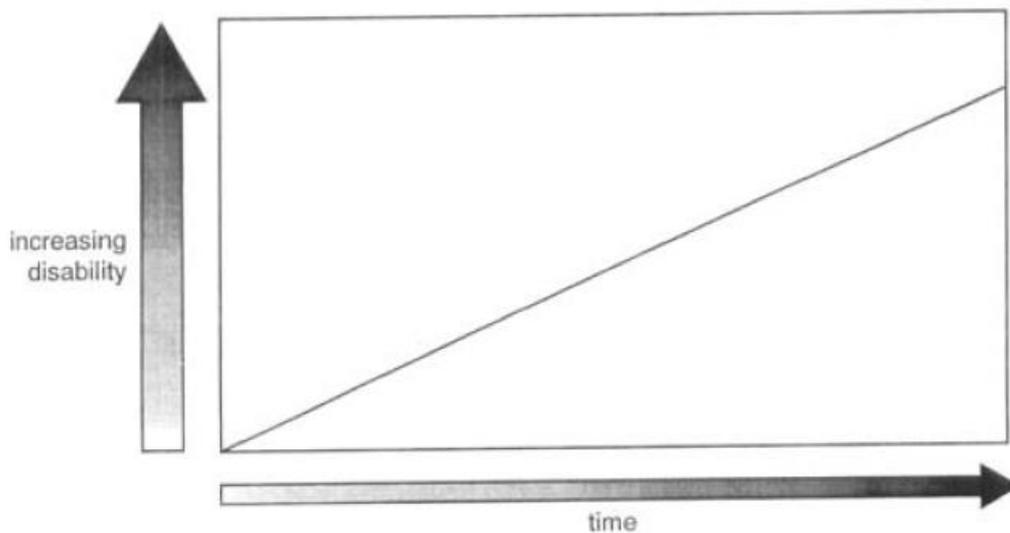


Figure 8: Schéma représentant l'aggravation progressive du déficit neurologique en fonction du temps dans la forme primaire progressive, d'après Lublin et al, 1996 (30)

2.3.4 Activité

A ces différents phénotypes cliniques viennent s'ajouter des nuances selon l'activité clinique et radiologique de la maladie qui permettent de mieux caractériser l'évolution dans le temps de la maladie pour chaque patient. Ainsi, dans la forme récurrente-rémittente, il est recommandé d'évaluer annuellement l'activité de la maladie à la fois cliniquement et à l'aide d'une IRM cérébrale. En présence d'un signe d'activité clinique et/ou radiologique, la maladie est considérée comme « récurrente-rémittente active ». En l'absence de poussée et de signe d'activité radiologique au cours de l'année précédente, on considère la maladie comme « non active ».

Pour les formes progressives, il existe une nuance supplémentaire selon qu'il y a eu ou non une progression clinique durant une période donnée. En effet, la progression n'est pas uniforme et les formes progressives peuvent rester stables sur certaines périodes. On distingue ainsi, indépendamment de l'activité, les formes progressives avec progression au cours de l'année écoulée, des formes progressives sans progression (23).

Pour résumer

- Il existe des phénotypes cliniques différents qui correspondent à différents modes évolutifs de la maladie au cours du temps
- Le SCI correspond à un premier événement clinique démyélinisant mais pour lequel les critères qui permettent de poser le diagnostic de sclérose en plaques ne sont pas réunis
- Le SRI correspond à la découverte fortuite de lésions de démyélinisation à l'IRM chez un patient asymptomatique
- La plupart des patients atteints de SEP entrent dans la maladie par une forme récurrente-rémittente qui évolue avec le temps vers une forme secondairement progressive
- Un petit nombre de patients ont une forme primaire progressive d'emblée, c'est-à-dire qu'il existe une aggravation progressive de leurs symptômes dès le début de la maladie

Chapitre 3 Diagnostic

Les critères permettant de poser le diagnostic de SEP ont évolué au cours du temps, notamment avec le développement de l'imagerie médicale. Le premier à proposer des critères diagnostiques fut Charcot en 1868 avec la triade nystagmus, tremblement d'intention et discours saccadé (32). On peut également citer les critères de Poser de 1983, établis avant le développement de l'IRM (33). En 1997, Barkhof propose une association de quatre critères IRM qui forment un modèle ayant une sensibilité de 82%, une spécificité de 78% et une précision de 80% pour le diagnostic (34). Ces critères ont depuis été modifiés à de nombreuses reprises pour en améliorer la sensibilité et la spécificité.

Aujourd'hui, le diagnostic repose avant tout sur des éléments cliniques étayés par des arguments biologiques et d'imagerie. Tous sont le reflet d'une démyélinisation multifocale survenant à plusieurs reprises au cours du temps (35). Ainsi, pour poser le diagnostic, les lésions doivent présenter une dissémination dans l'espace, c'est-à-dire qu'elles atteignent des localisations anatomiques multiples au sein du système nerveux central, et une dissémination dans le temps, c'est-à-dire que de nouvelles lésions apparaissent au cours du temps. Comme il n'y a pas de test diagnostique permettant d'affirmer le diagnostic avec certitude, le diagnostic de SEP est un diagnostic d'élimination, et les diagnostics différentiels doivent être moins probables.

Les critères diagnostiques les plus utilisés sont ceux de McDonald, révisés en 2017, et les critères du groupe d'études européen MAGNIMS (European Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis) révisés en 2016.

3.1 Signes cliniques

Au début, la maladie évolue le plus souvent sous forme de poussées qui sont le reflet d'une réaction inflammatoire focale démyélinisante survenant dans le système nerveux central. Selon la topographie des lésions démyélinisantes, les patients présentent différents types de déficits neurologiques : le plus fréquemment il s'agit d'un déficit moteur, sensitif, visuel, ou encore du système nerveux autonome.

Certains signes cliniques sont évocateurs du diagnostic comme le signe de Lhermitte, qui est la survenue d'une sensation de « décharge électrique » le long du rachis et des membres lors de la flexion du cou, qui a une prévalence estimée autour de 10% chez les patients atteints de sclérose en plaques (36). Les patients rapportent également fréquemment une aggravation transitoire de

leurs symptômes lorsque la température corporelle augmente, par exemple en cas de fièvre, de fortes chaleurs ou d'exercice physique, un phénomène appelé « phénomène d'Uhthoff ». Ce phénomène surviendrait chez 60 à 85% des patients atteints de sclérose en plaques (37).

Lorsqu'il existe des symptômes cliniques évocateurs, on réalise des examens paracliniques complémentaires pour appuyer le diagnostic.

3.2 Potentiels évoqués

La plupart des signes cliniques de la SEP sont liés à des altérations dans la formation et la conduction des influx nerveux dans le système nerveux central. Il existe différents mécanismes impliqués dans ces altérations, tels que la démyélinisation, les dommages axonaux, ou les blocs de conduction, eux-mêmes causés par l'inflammation, la section des axones ou des dysfonctions mitochondriales.

Les potentiels évoqués sont une mesure quantitative de la conduction du signal in vivo à la suite d'une stimulation sur certaines voies données. Ils permettent de quantifier les altérations fonctionnelles et sont un facteur prédictif de l'évolution de la maladie (38). Ils jouent ainsi un rôle dans le diagnostic et le suivi de la maladie.

3.3 Analyse du Liquide Cérébro-Spinal (LCS)

La mise en évidence de bandes oligoclonales lors de l'électrophorèse du LCS est retrouvée chez 90% des patients (35) et traduit une synthèse intra-thécale d'immunoglobulines.

L'analyse du LCS a pris une plus grande place dans le diagnostic depuis la dernière révision des critères de McDonald en 2017.

Chez les patients qui présentent un SCI, la présence de bandes oligoclonales dans le LCS est un facteur de risque de développer un second épisode. C'est pourquoi devant un SCI, en présence de critères de dissémination spatiale et de bandes oligoclonales, on peut affirmer le diagnostic de sclérose en plaques s'il n'y a pas d'atypie ou de diagnostic alternatif.

L'analyse du liquide cérébro-spinal est recommandée lorsque les données cliniques et d'imagerie ne permettent pas d'affirmer le diagnostic, dans les formes primaires progressives, en cas d'atypie(s), ou dans les populations à faible prévalence de sclérose en plaques (17).

3.4 IRM

Sa réalisation est recommandée depuis 2001 chez les patients qui présentent un SCI (39).

On retrouve des anomalies de la substance blanche chez plus de 95% des patients atteints de sclérose en plaques. Cependant, ces anomalies ne font pas à elles seules le diagnostic chez un patient asymptomatique, d'autant qu'il peut être difficile de les distinguer de lésions d'origine vasculaire, fréquentes chez les sujets de plus de cinquante ans.

Les données de l'IRM peuvent permettre d'affirmer la dissémination dans l'espace ou dans le temps, lorsque les critères cliniques manquent. Les valeurs prédictives positive et négative de ces critères dépendent de la prévalence de la maladie dans la population étudiée. C'est pourquoi ces critères doivent être appliqués dans une population où la prévalence de la maladie est forte. On les applique donc uniquement aux patients qui présentent un SCI.

3.4.1 Critères MAGNIMS 2016 (40)

Le groupe d'études européen MAGNIMS a revu les critères IRM de dissémination dans le temps et l'espace nécessaires au diagnostic de sclérose en plaques en 2016, à la lumière des évolutions technologiques dans le domaine de l'Imagerie par Résonance Magnétique.

Selon MAGNIMS, les critères IRM de dissémination dans l'espace sont les suivants :

Présence de lésions dans deux des cinq localisations suivantes :

- ≥ 3 lésions périventriculaires
- ≥ 1 lésion infra-tentorielle
- ≥ 1 lésion médullaire
- ≥ 1 lésion du nerf optique
- ≥ 1 lésion corticale ou juxta-corticale

Les critères IRM de dissémination dans le temps sont semblables à ceux de McDonald 2010, en dehors du fait que les lésions prises en compte peuvent être indifféremment symptomatiques ou asymptomatiques :

- apparition d'une nouvelle lésion en hypersignal T2 ou d'une nouvelle lésion se rehaussant sur une IRM de suivi, en comparaison à une IRM de référence.
- présence simultanée de lésions se rehaussant après injection de gadolinium et de lésions ne se rehaussant pas après injection de gadolinium

3.4.2 Critères de McDonald 2017 (41)

Les critères diagnostiques ont une nouvelle fois été revus en 2017, à la lumière de nouvelles études sur les performances diagnostiques des critères McDonald 2010 et MAGNIMS 2016.

Dans la révision des critères de McDonald 2017, il est recommandé de réaliser une IRM cérébrale devant toute suspicion de SEP. Cet examen est complété par une IRM médullaire lorsque la clinique évoque une lésion médullaire, qu'il s'agit d'une forme primaire progressive, que l'on s'adresse à une population à faible prévalence de sclérose en plaques, ou qu'il existe un doute diagnostique (41).

Ces examens ont une valeur à la fois diagnostique, pronostique et pour le suivi.

i) Dissémination dans l'espace

Les critères de dissémination dans l'espace sont rassemblés s'il existe :

- au moins une lésion en hypersignal T2, symptomatique ou asymptomatique, caractéristique de sclérose en plaques
- dans deux ou plus des quatre localisations suivantes du système nerveux central : périventriculaire, corticale ou juxta-corticale, sous-tentorielle ou médullaire.

Chez les patients de plus de cinquante ans, ou qui présentent des facteurs de risque vasculaire, il est prudent de considérer que ce critère est rempli uniquement s'il existe plusieurs lésions périventriculaires et non une seule.

ii) Dissémination dans le temps

Les critères de dissémination temporelle sont identiques à ceux de MAGNIMS 2016, il sont rassemblés :

- s'il existe de façon concomitante des lésions qui se rehaussent après injection de gadolinium et des lésions qui ne se rehaussent pas sur la même IRM
- ou alors en cas d'apparition d'une nouvelle lésion en hypersignal T2 ou d'une nouvelle lésion se rehaussant sur une IRM de suivi, en comparaison à une IRM de référence.

3.4.3 Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de sclérose en plaques chez les patients qui présentent une forme progressive d'emblée

Ces critères sont semblables à ceux de McDonald 2010 et sont les suivants :

- Progression du handicap sur une durée d'au moins un an, déterminée de façon prospective ou rétrospective, indépendamment de la présence de poussées.
- Et au moins deux des critères suivants :
 - ≥ 1 lésion en hypersignal T2 caractéristique de SEP dans une ou plusieurs des localisations cérébrales suivantes : périventriculaire, corticale ou juxta-corticale, ou infra-tentorielle.
 - ≥ 2 lésions en hypersignal T2 médullaires
 - Présence de bandes oligoclonales dans le LCS

Pour résumer

- Le diagnostic de SEP est un diagnostic d'élimination
- Il repose sur la présence de critères de dissémination temporelle et spatiale
- L'IRM doit être réalisée chez tout patient présentant un SCI
- Il existe différents critères diagnostiques, les plus utilisés étant les critères de McDonald révisés en 2017

Chapitre 4 Protocole IRM

Il existe plusieurs recommandations disponibles concernant le protocole d'IRM, et celles-ci font l'objet de débats et de réévaluations réguliers. Au niveau national, des recommandations récentes ont été établies par l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) (42). Au niveau européen, le groupe d'études MAGNIMS a publié des recommandations en 2015 (43) pour optimiser et standardiser les protocoles d'IRM. Ce sont ces dernières que l'on présente ci-dessous.

4.1 IRM cérébrale

Le protocole d'IRM cérébrale comporte plusieurs séquences qui doivent être réalisées à au moins 1,5T, et idéalement à 3T. L'épaisseur de coupe recommandée est de 3mm maximum, avec une résolution spatiale dans le plan de 1x1mm. La durée d'examen est de 25 à 30minutes.

4.1.1 Première évaluation

Pour le protocole de la première évaluation, les recommandations sont les suivantes :

Séquences obligatoires :

- Séquence axiale pondérée en Densité de protons (DP) et/ou T2 Flair / T2
- Séquence sagittale T2 Flair ou 3D T2 Flair
- Séquence pondérée en T1 après injection de gadolinium en 2D ou 3D

Séquences optionnelles :

- Séquence 2D ou 3D haute résolution isotropique pondérée en T1 sans injection de gadolinium
- Séquence 2D et/ou 3D en double inversion-récupération
- Séquence axiale pondérée en diffusion

Il est à noter que l'OFSEP recommande la réalisation systématique d'une séquence 3D T1 sans injection de gadolinium et d'une séquence de diffusion.

4.1.2 Suivi longitudinal

Lors du suivi, les recommandations sont les suivantes :

Séquences obligatoires :

- Séquence axiale pondérée en Densité de protons (DP) et/ou T2 Flair / T2
- Séquence pondérée en T1 après injection de gadolinium en 2D ou 3D

Séquences optionnelles : identiques aux séquences optionnelles de l'IRM initiale

Lors du suivi, le but de l'imagerie est de détecter des signes d'activité de la maladie, se traduisant par une ou plusieurs nouvelle(s) lésion(s) T2 ou un rehaussement des lésions après injection.

4.2 IRM médullaire

Elle retrouve des anomalies de signal chez 90% des patients atteints de SEP et chez 30 à 40% des patients SCI (43).

Il est recommandé de la réaliser à 1,5T au minimum.

Elle n'est pas systématique, et doit être réalisée chez les patients qui présentent une symptomatologie évocatrice de lésion médullaire, quand il existe un doute diagnostique au vu de l'imagerie cérébrale ou quand les critères de dissémination spatiale ne sont pas réunis.

Le protocole recommandé par MAGNIMS (43) est le suivant :

- Coupes dans le plan sagittal, en résolution 3x1x1mm

Séquences obligatoires :

- Séquences DP et T2
- Ou STIR (Short inversion time inversion recovery) à la place des séquences DP
- Séquences T1 après injection de gadolinium en écho de spin s'il y a des lésions sur les séquences en pondération T2.

Séquences optionnelles : PSIR (Phase sensitive inversion recovery) à la place du STIR à l'étage cervical

- Coupes dans le plan axial

Elles sont optionnelles et sont centrées sur les anomalies de signal médullaire : 2D et/ou 3D en pondération T2 fast spin-echo, et en pondération T1 fast spin-echo après injection de gadolinium.

4.3 Caractéristiques des séquences

4.3.1 Séquences en pondération T2

Lors de l'évaluation initiale, elles doivent être acquises au minimum dans 2 plans orthogonaux, le mieux étant de réaliser une séquence 3D Flair qui permet des reconstructions multiplanaires en coupes fines, avec un bon rapport signal-sur-bruit, et qui facilite les comparaisons lors du suivi longitudinal. L'acquisition d'un volume plutôt que de coupes épaisses est aussi utile dans le domaine de la recherche, notamment pour l'application d'algorithmes de segmentation automatique des lésions.

4.3.2 Séquences en pondération T1 sans et avec injection de gadolinium

Pour des raisons similaires à celles qui concernent les séquences en pondération T2, et parce qu'elles sont plus sensibles, il est préférable de réaliser des séquences 3D en pondération T1 plutôt que 2D (44).

Les séquences en pondération T1 sans injection de gadolinium sont utiles pour évaluer l'atrophie cérébrale.

L'injection de gadolinium n'est pas obligatoire en l'absence de lésion. En revanche, lorsqu'il existe des lésions en hypersignal T2, elle permet de déterminer s'il s'agit de lésions aiguës ou non (45). Lorsque l'injection est réalisée, il est recommandé d'injecter un bolus unique de 0,1mmol/kg de poids, et de réaliser une imprégnation de cinq minutes entre l'injection et l'acquisition de la séquence (42,46), qui peut être mise à profit pour réaliser les séquences en pondération T2, peu modifiées par l'injection.

A 1,5T, les séquences T1 en écho de spin sont supérieures à celles en écho de gradient pour la détection des lésions qui se rehaussent. Une étude est actuellement en cours pour comparer les séquences 3D T1 écho de spin et écho de gradient à 3T.

4.3.3 Modifications récentes avec limitation de l'utilisation des produits de contraste

Un groupe d'experts nord-américains et européens, le « consortium of Multiple Sclerosis centers » a établi de nouvelles recommandations en 2018 (47) à la lumière des données récentes sur les produits de contraste (48). Dans ces recommandations, il est rappelé que les produits de contraste gadolinés doivent être utilisés judicieusement en raison de leur accumulation dans les

noyaux gris centraux, mais qu'ils jouent un rôle important au diagnostic et lors du suivi, particulièrement dans certaines situations.

L'injection reste indispensable lors de la première imagerie chez un patient SCI ou devant toute suspicion de sclérose en plaques.

L'injection reste nécessaire en cas d'aggravation clinique soudaine ou rapidement progressive, chez les patients avec une maladie très active, ou quand il existe un doute diagnostique.

L'injection est optionnelle pour le suivi sous traitement des patients avec un diagnostic établi de sclérose en plaques, car la charge lésionnelle peut être comparée sur les séquences T2. Elle peut être utile dans les deux premières années après l'instauration du traitement, à la recherche de signes d'activité radiologique, mais l'est moins après deux ou trois ans de stabilité clinique sous traitement. Toutefois, chez les patients qui ont une charge lésionnelle importante sur les séquences T2 et pour qui la comparaison entre les imageries est délicate, elle peut être réalisée.

En ce qui concerne l'imagerie médullaire, l'utilité de l'injection de produit de contraste est controversée car seul un petit nombre de lésions médullaires prend le contraste après injection, et ces lésions sont le plus souvent symptomatiques (40,49). Le groupe MAGNIMS recommande de réaliser l'imagerie médullaire dans le même temps que l'imagerie cérébrale, afin d'effectuer une seule injection de produit de contraste pour les deux (43).

4.3.4 Techniques avancées

Les séquences conventionnelles utilisées en routine dans les protocoles d'IRM ont une bonne sensibilité pour détecter les lésions de la substance blanche. Cependant, elles ne permettent pas d'évaluer les dommages tissulaires et mettent mal en évidence les lésions de la substance grise. C'est pourquoi des techniques avancées sont en cours de développement pour permettre une analyse plus fine des lésions.

i) Spectroscopie par Résonance Magnétique

Elle peut être réalisée au cours d'un examen d'IRM, comme une séquence additionnelle. Elle utilise la résonance magnétique nucléaire pour cartographier les différents métabolites présents autour des protons de l'eau dans un petit volume de parenchyme cérébral, appelé voxel. Chez les patients SCI, on retrouve une diminution du N-acétylaspartate, traduisant des dommages axonaux, et une augmentation du myo-inositol, marqueur de l'activité des cellules gliales, dans la substance blanche « normale ». Les taux de N-acétylaspartate sont significativement plus bas

chez les patients SCI qui développent ensuite une sclérose en plaques que chez des sujets contrôles sains (50).

ii) Séquence en double inversion-récupération (DIR)

C'est une séquence avec deux impulsions qui inversent l'aimantation et annulent à la fois le signal du liquide cérébro-spinal et celui de la substance blanche (51). A 3T, grâce à un meilleur contraste, elle a une meilleure sensibilité que la séquence Flair pour la détection des lésions de la substance blanche, notamment pour les lésions infra-tentorielles (52). Elle permet également une analyse plus fine de la substance grise, avec une sensibilité meilleure que le Flair pour la détection des lésions intra-corticales (53).

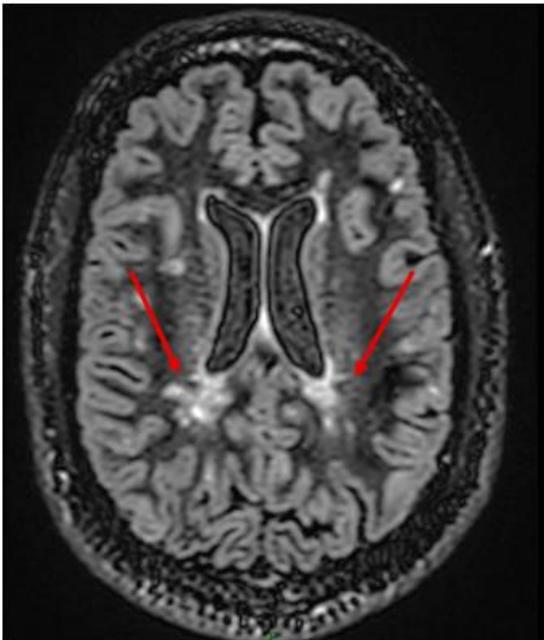


Figure 9: Séquence DIR améliorant le contraste des lésions

iii) Séquence Phase sensitive inversion recovery (PSIR)

Il s'agit d'une séquence pondérée en T1 qui a un rapport signal-sur-bruit élevé, une résolution élevée et un bon contraste entre la substance blanche et la substance grise (54). Grâce à sa grande résolution, elle est encore plus sensible que la séquence DIR pour la détection des lésions corticales et leur classification (55). Son utilisation en combinaison à la séquence DIR permet d'améliorer la sensibilité de détection de toutes les lésions, et notamment des lésions intra-corticales que les autres séquences ont du mal à mettre en évidence (56,57).

4.3.5 Suivi

Chez les patients qui présentent des symptômes cliniques et/ou des lésions du système nerveux central à l'IRM évocateurs de SEP, mais qui ne remplissent pas les critères de dissémination dans l'espace et dans le temps, il est recommandé de réaliser un suivi IRM. La première IRM de contrôle doit être réalisée dans les 3 à 6 mois suivant l'IRM initiale (43). En effet, environ 80% des patients qui présentent au moins 3 lésions de la substance blanche sur l'IRM initiale développeront de nouvelles lésions en T2 dans les 3 mois (58). En l'absence de nouvelle lésion, une troisième IRM peut être réalisée entre 6 et 12 mois après l'IRM initiale. Cette surveillance s'applique également aux patients qui présentent un SRI.

Chez les patients pour qui le diagnostic de SEP est posé, un suivi régulier est assuré. Ce suivi est à la fois clinique, avec une évaluation du handicap, notamment à l'aide d'échelles quantitatives dont l'une des plus utilisées est l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) (6), mais aussi radiologique, avec des imageries régulières. L'imagerie doit être réalisée devant tout signe clinique inhabituel évoquant une poussée de SEP, mais également en l'absence de symptômes, car il peut y avoir des signes d'activité radiologique sans signe d'activité clinique (45). Il existe différentes recommandations concernant la fréquence du suivi en imagerie, mais la plupart recommandent un délai de 1 à 3 ans entre chaque imagerie (23,42,49).

Chez les patients traités par Natalizumab, un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de la SEP, il existe un risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (59), qui nécessite un suivi IRM plus rapproché afin de détecter les signes précoces de cette complication, idéalement tous les 3 à 4 mois (60).

Pour résumer

- Il existe diverses recommandations concernant le protocole d'IRM à suivre devant une suspicion de SEP, les principales étant celles de l'OFSEP et celles de MAGNIMS
- Les séquences Flair et T1 après injection de gadolinium cérébrales sont au cœur du protocole d'IRM
- Du fait de données récentes révélant une accumulation de gadolinium dans les noyaux gris centraux après des injections répétées, il est désormais prudent de limiter les injections de produit de contraste chez ces patients qui ont des imageries répétées
- L'IRM médullaire n'est pas systématique mais doit être réalisée chez les patients qui présentent une symptomatologie évocatrice de lésion médullaire, quand il existe un doute diagnostique au vu de l'imagerie cérébrale ou quand les critères de dissémination spatiale ne sont pas réunis
- Il existe des techniques avancées permettant de mieux mettre en évidence les lésions corticales
- Le but du suivi est de mettre en évidence des signes d'activité radiologique ou des signes de complication du traitement (LEMP)
- Les signes d'activité radiologique se traduisent par une ou plusieurs nouvelle(s) lésion(s) T2, une augmentation de taille indiscutable d'une lésion T2, ou un rehaussement des lésions après injection

Chapitre 5 Sémiologie des lésions en IRM

Par définition, une lésion correspond à un hypersignal T2 de plus de 3 mm de grand axe dans au moins un plan (40). Ces lésions peuvent être de tailles et de formes variées, mais les lésions ovales perpendiculaires au grand axe des ventricules latéraux, connues sous le nom de « Dawson's fingers » (61) sont plus spécifiques car elles reflètent la distribution péri-veinulaire décrite en anatomopathologie.

Certaines localisations sont évocatrices (62) :

- Corps calleux avec une distribution asymétrique des lésions
- Périventriculaires, notamment autour du quatrième ventricule, des cornes temporales, dans le mésencéphale ou les pédoncules cérébelleux
- Sous-corticales, mais il s'agit d'une localisation non spécifique
- Corticales et juxta-corticales, plus spécifiques que les lésions sous-corticales
- Nerfs optiques et voies optiques

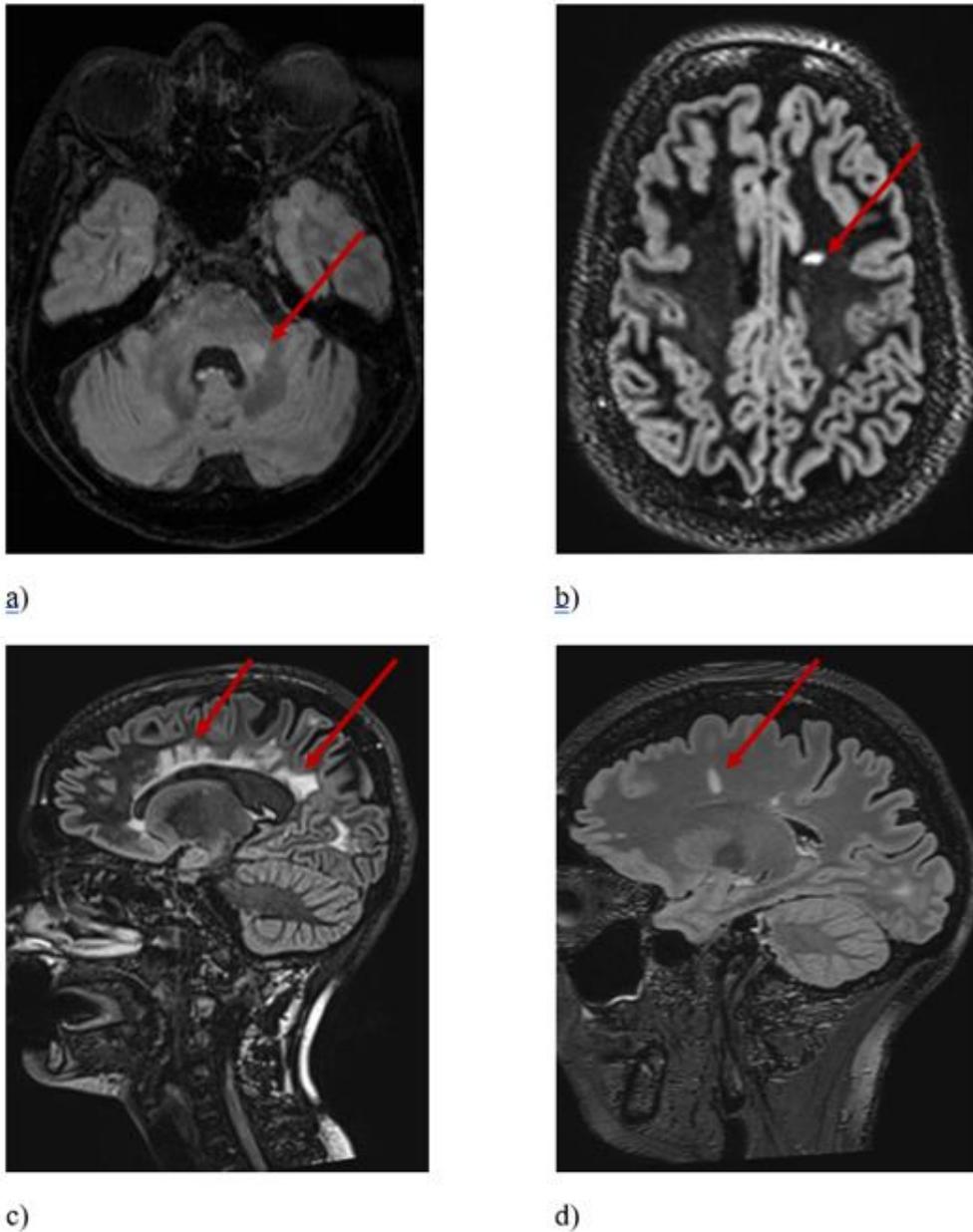


Figure 10: Lésions typiques de SEP a) pédoncule cérébelleux moyen b) lésion de forme ovale sur une séquence DIR c) lésions du corps calleux d) lésion de grand axe perpendiculaire aux ventricules latéraux

5.1 Black holes

Il s'agit de lésions hypo-intenses en pondération T1, qui ne se rehaussent pas après injection. Elles traduisent une démyélinisation importante et une perte axonale. On les retrouve plus fréquemment chez les patients qui ont des formes évoluées de la maladie, ou progressives.

5.2 Lésions corticales

Elles sont difficiles à détecter sur les séquences conventionnelles, mais leur détection peut être améliorée en utilisant les séquences DIR et PSIR. Il existe différents types de lésions corticales, car celles-ci peuvent être intra-corticales, à cheval sur la substance blanche et la substance grise, ou dans la substance blanche juxta-corticale. Il est toutefois difficile de différencier ces différents types de lésions corticales à l'imagerie.

La majorité des patients avec une forme primaire progressive présente des lésions corticales (57).

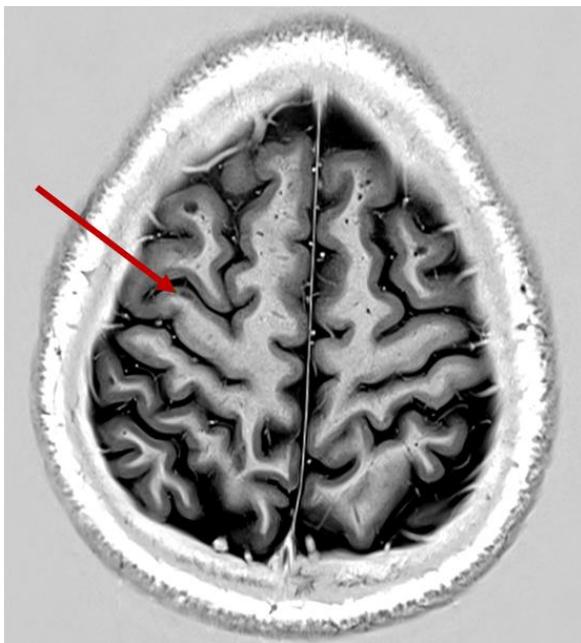


Figure 11: Séquence PSIR montrant une lésion corticale

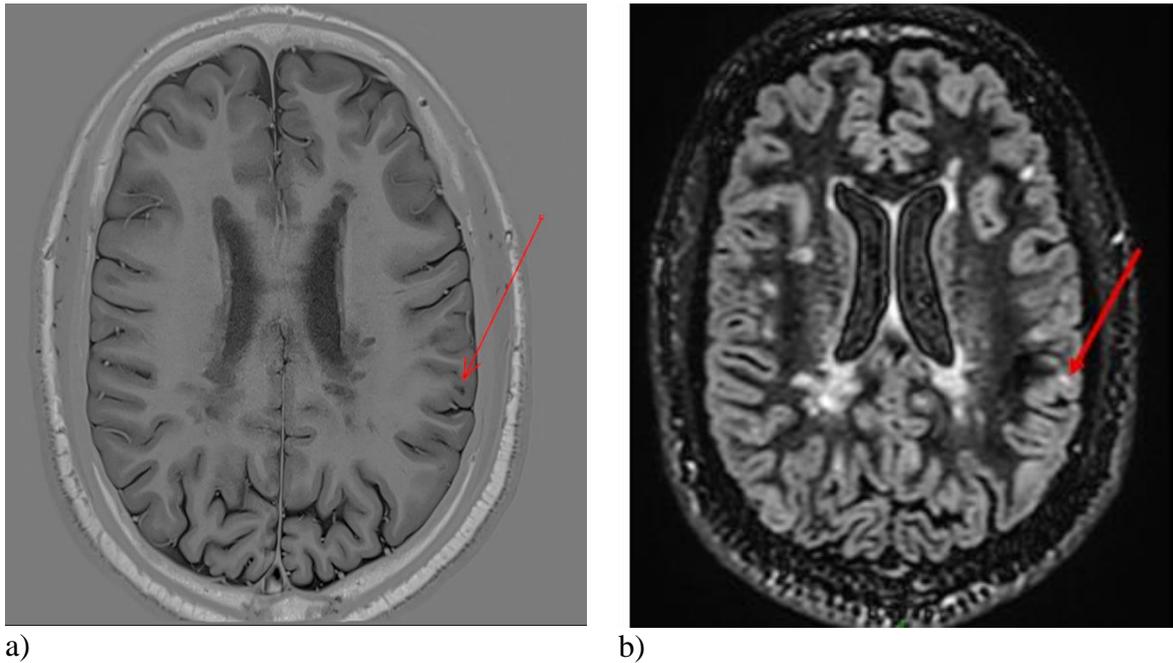
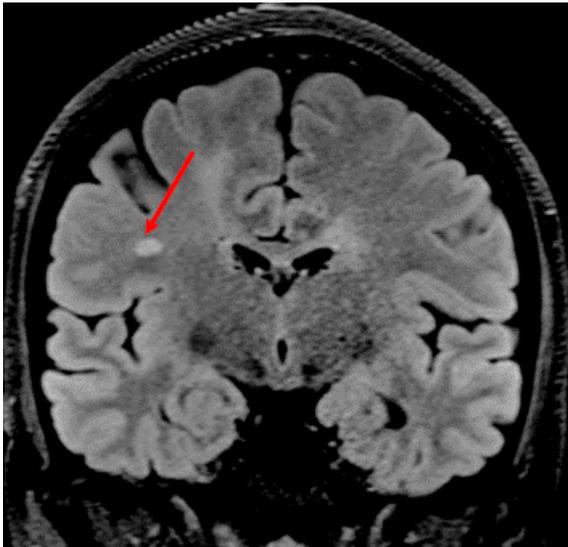


Figure 12: a) Séquence PSIR et b) Séquence DIR du même patient, avec une lésion juxta-corticale (flèche)

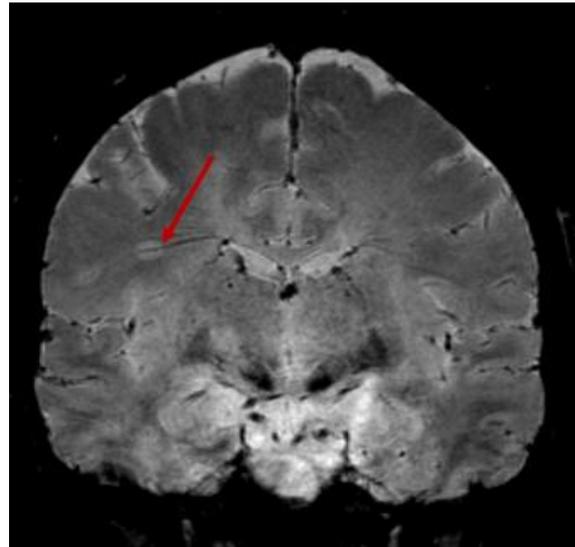
5.3 Topographie péri-veinulaire des lésions et dépôts de fer

Les lésions de sclérose en plaques peuvent présenter une topographie péri-veinulaire et des dépôts de fer, deux caractéristiques utiles pour éliminer les diagnostics différentiels. A 3T, 45% des lésions sont centrées par une veine (63).

A des champs magnétiques élevés ($\geq 3T$), les séquences pondérées en susceptibilité magnétique (séquences SWI : susceptibility-weighted imaging) permettent de mettre en évidence les dépôts tissulaires de fer et les veines, car tous deux ont un contenu paramagnétique. Il est désormais possible d'acquérir ces séquences en 3D. Ainsi, les séquences de susceptibilité peuvent permettre de sensibiliser la détection des lésions, qui se présentent en SWI sous la forme d'hyposignaux qui peuvent concerner l'ensemble de la lésion, son centre ou sa périphérie, et être associés ou non à de petites veines (64).



a)

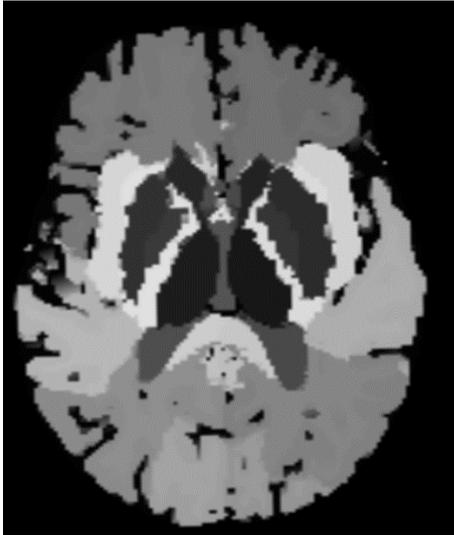


b)

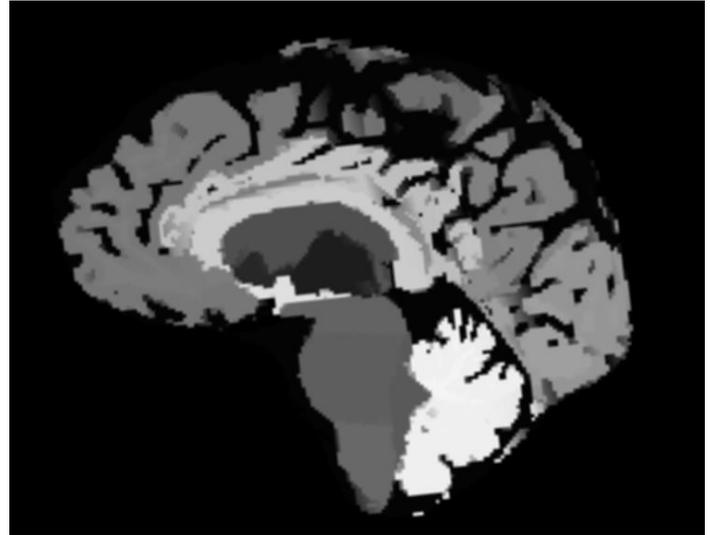
Figure 13 : a) Séquence Flair montrant une lésion de SEP en hypersignal b) Séquence de susceptibilité montrant un hyposignal linéaire au sein de la lésion correspondant à une veine

5.4 Atrophie cérébrale

Elle pourrait être un biomarqueur de la dégénérescence neuronale, de la progression du handicap et des troubles cognitifs. Elle est évaluée par des séquences 3D en pondération T1 sans injection, et peut désormais être quantifiée de façon globale et régionale par des méthodes automatisées (40).



a)



b)

Brain Morphometry Report - 1/6		WIP900B_VE11A.30	
Patient Demographics	45 yrs	Female	
Image quality	high	0.69	[0 - 0.82]
Segmentation Quality	high	0.80	[0.7 - 1]
Tissue	Absolute [ml]	Normalized [^] [%]	Normalive Range ^{^^} [%]
TIV	1443.9		
GM	666.9	46.2	[43.4 - 50.6]
cortical GM	510.2	35.3	[32.8 - 39.0]
WM	444.3	30.8	[27.5 - 33.2]
WMab	1.1	0.1	
CSF	332.8	23.0	[19.2 - 25.5]
[^] Percentage of TIV (Total Intracranial Volume) ^{^^} 10th and 90th percentiles of healthy age-matched population * Out-of-range volumes			
not approved for diagnostic purpose			

c)

Figure 14: Segmentation automatisée : a) et b) application d'un atlas avec parcellisation du parenchyme cérébral, et c) présentation des résultats et mesures par rapport à une population témoin avec volume normalisé et écart types

5.5 Prise de contraste après injection

La prise de contraste après injection d'une lésion traduit une rupture de la barrière hémato-encéphalique et est un signe d'activité (45,65). Elle peut prendre différentes formes, être nodulaire ou en anneau complet ou incomplet (66).

Pour résumer

- Les lésions de SEP ne sont pas spécifiques
- Certaines formes et certaines localisations sont cependant évocatrices
- Les techniques avancées peuvent être utiles pour détecter des lésions corticales et des lésions de topographie péri-veinulaire qui sont particulièrement évocatrices
- Le rehaussement après injection signe le caractère actif des lésions

Chapitre 6 Imagerie de diffusion

Les séquences pondérées en diffusion permettent d'étudier les mouvements microscopiques des molécules d'eau. En effet, les molécules d'eau qui composent les tissus biologiques sont soumises à des mouvements permanents, les « mouvements browniens ». A l'échelle moléculaire, ces mouvements sont aléatoires : il est impossible de prédire quel chemin va parcourir une molécule qui diffuse. Pour faciliter l'étude de ces mouvements, on se place donc à l'échelle tissulaire et on étudie le mouvement net d'un groupe de molécules. Dans l'eau, les molécules diffusent dans tous les sens, sans direction préférentielle. On dit que la diffusion est isotropique. Dans d'autres tissus, la diffusion des molécules dans certaines directions est limitée par la présence d'obstacles. On parle alors de diffusion anisotropique. C'est le cas par exemple dans la substance blanche cérébrale, où les molécules diffusent plus facilement selon l'axe des axones.

La séquence mise au point par Stejskal et Tanner en 1965 (67) a pour principe de rajouter deux gradients, les gradients de diffusion, de part et d'autre de l'impulsion Radiofréquence (RF) à 180° d'une séquence de type échoplanaire – écho de spin (EPI-SE).

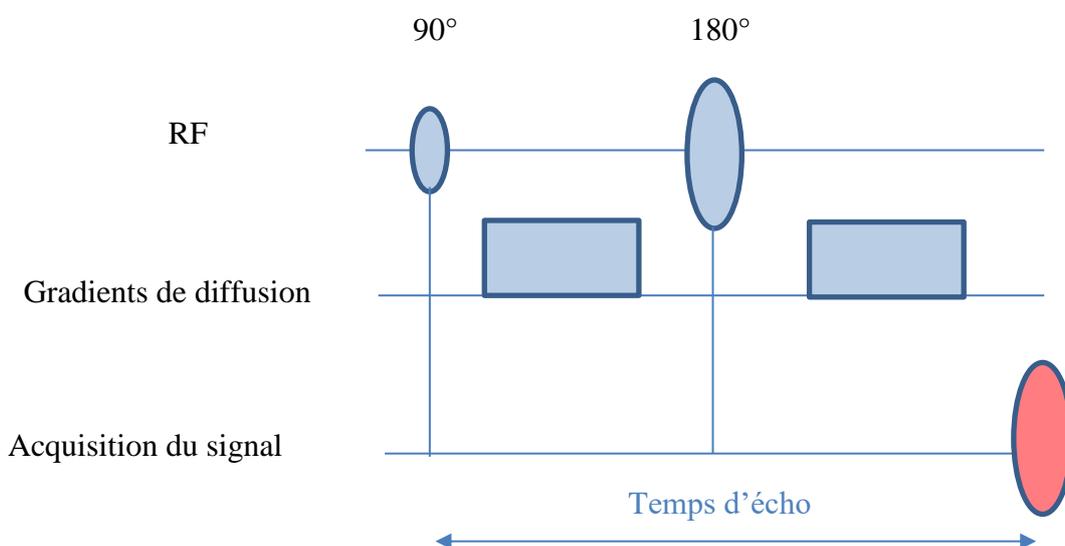


Figure 15: Schéma de la séquence de diffusion

Dans le paragraphe suivant, on simplifie les principes de l'IRM pour expliquer la séquence de diffusion (68).

Les noyaux des molécules d'eau possèdent un seul proton, H^+ , qui leur confère une aimantation intrinsèque, le « spin », symbolisé par une flèche dans les schémas ci-dessous.

A l'état d'équilibre, lorsque les molécules d'eau sont mises en présence d'un champ magnétique \vec{B}_0 , comme c'est le cas en IRM, les spins tournent autour de la direction de ce champ magnétique avec un certain angle. La somme de tous les spins est un vecteur d'aimantation macroscopique \vec{M} qui a une composante longitudinale dans le même sens que \vec{B}_0 , et une composante transversale. A l'état d'équilibre, la composante transversale est nulle car les spins sont « déphasés », c'est-à-dire que les composantes élémentaires transversales s'annulent puisqu'elles sont situées dans différentes directions.

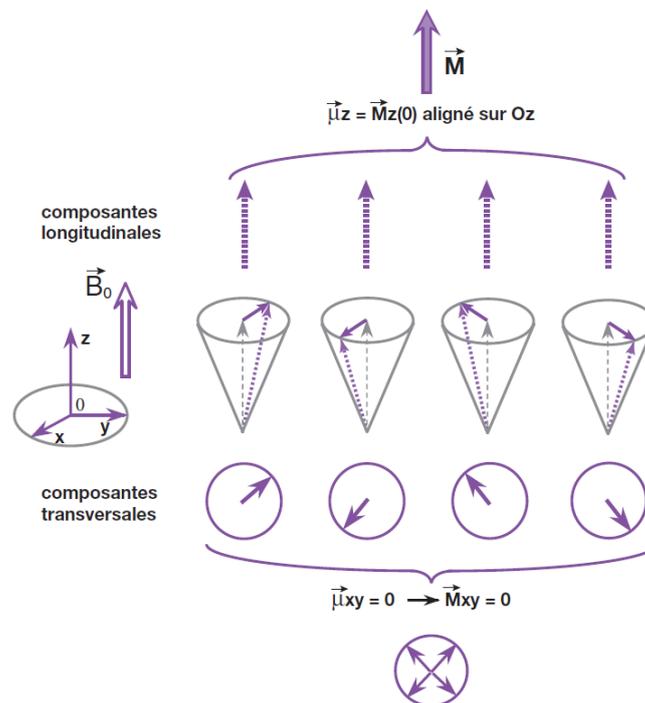


Figure 16: Alignement de l'aimantation macroscopique selon \vec{B}_0 à l'état d'équilibre, avec une composante transversale nulle, selon B.Kastler, *Comprendre l'IRM, Manuel d'auto-apprentissage* (68)

Le principe de la formation de l'image est de déséquilibrer ce système en apportant de l'énergie sous la forme d'une onde de radiofréquence (RF). Cette énergie provoque des changements d'énergie des spins et leur mise en phase (les flèches sont orientées dans la même direction).

Le résultat est un changement de direction du vecteur d'aimantation macroscopique : \vec{M} bascule dans un plan transversal, orthogonal à \vec{B}_0 : sa composante transversale est maximale et sa composante longitudinale est nulle.

Les spins vont ensuite se relaxer progressivement pour retourner à l'équilibre et s'aligner de nouveau selon \vec{B}_0 . Ils ne se relaxent pas tous de la même façon car le temps de relaxation dépend de l'environnement dans lequel les molécules d'eau se situent, autrement dit de la nature

du tissu. Ils vont donc à nouveau se déphaser et pointer dans des directions différentes au cours de la relaxation.

A un certain temps donné après l'impulsion radiofréquence, correspondant au Temps d'écho (TE), on mesure le vecteur d'aimantation macroscopique. La répétition de cette séquence et la mesure des différents vecteurs d'aimantation macroscopique va permettre de former l'image.

Dans la séquence de diffusion, on rajoute une impulsion radiofréquence à 180° au milieu de la séquence, qui inverse les déphasages. Ceci a pour conséquence qu'au moment où on fait l'acquisition, les spins sont à nouveau en phase.

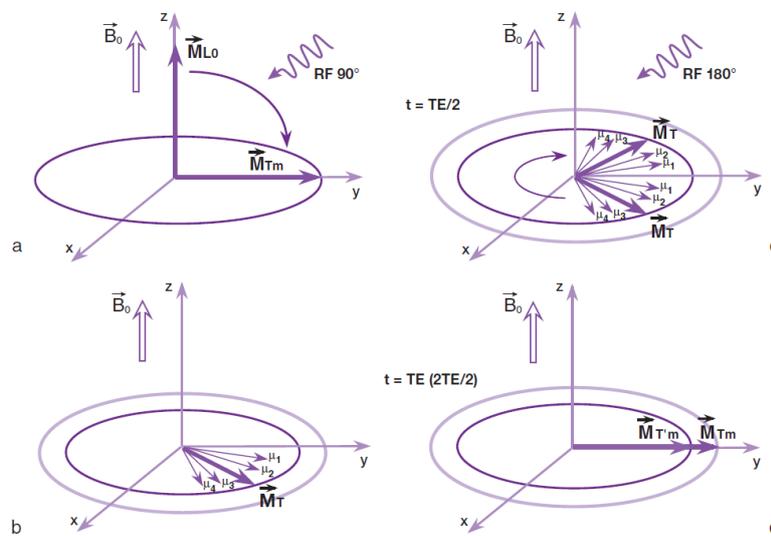


Figure 17: Effet de l'impulsion RF à 180° sur le déphasage des protons. Les spins μ_1 et μ_2 se déphasent plus lentement que μ_3 et μ_4 , mais l'impulsion RF à 180° remet tous les spins en phase au moment de l'acquisition. D'après B.Kastler, Comprendre l'IRM

On applique également successivement deux gradients de diffusion identiques, c'est-à-dire deux champs magnétiques en plus du champ \vec{B}_0 , dont la force dépend de la position dans l'espace. La force du champ magnétique auquel sont soumis les spins dépend donc de leur position dans l'espace.



Figure 18: Schématisation d'un gradient de diffusion, la force du gradient est représentée par la taille de la flèche

Pour les schémas suivants, on simplifie les illustrations pour se placer directement dans le plan transversal, orthogonal à \vec{B}_0 .

L'effet de ces gradients est différent selon la mobilité des protons dans le tissu et il existe schématiquement deux situations :

a. Les protons de l'eau sont situés dans un tissu où ils sont immobiles

Après la première onde radiofréquence à 90° , le déphasage des spins dépend de leur environnement moléculaire et du champ magnétique dans lequel ils se trouvent. Ce déphasage dépend donc du tissu dans lequel ils se trouvent, et de leur position dans l'espace du fait des gradients de diffusion.

Comme les spins sont immobiles, l'effet du premier gradient est compensé intégralement par le deuxième gradient. Le signal renvoyé par les protons au moment de l'acquisition n'est pas atténué.

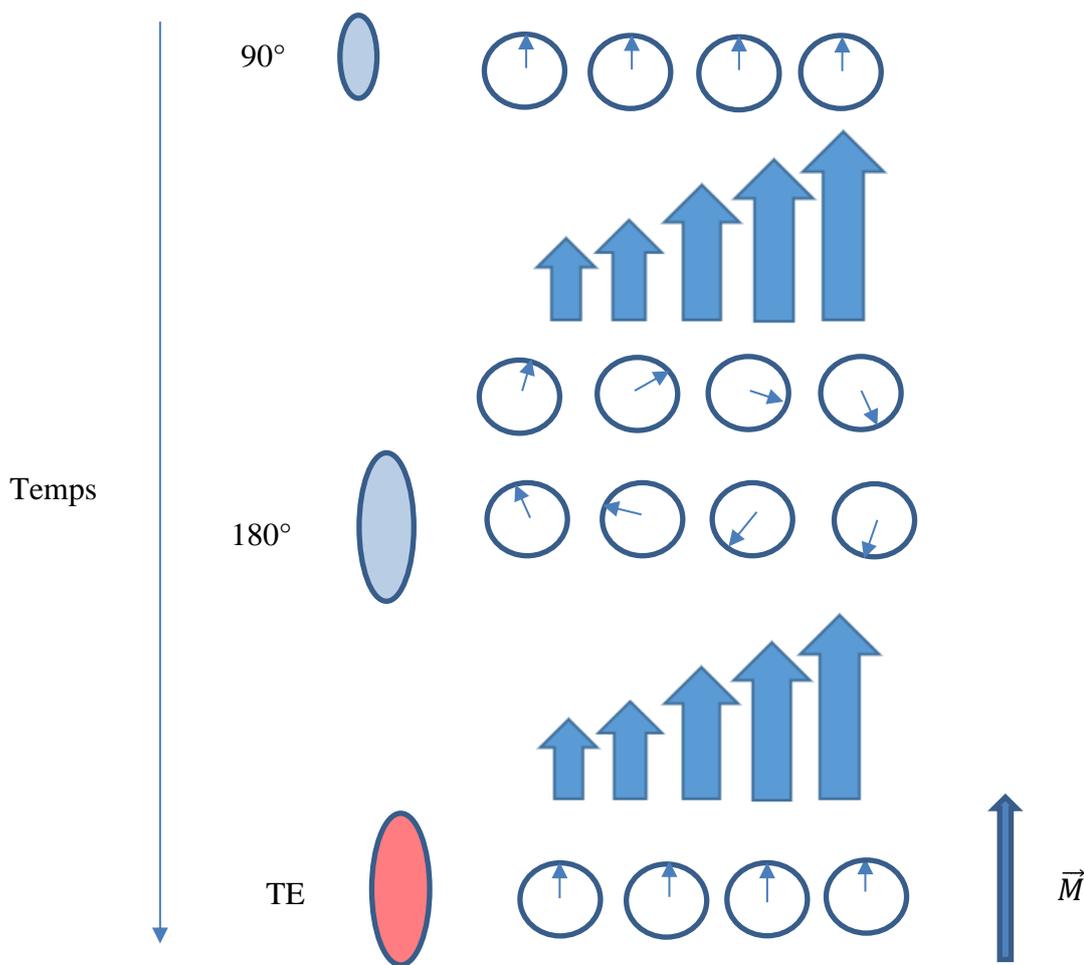


Figure 19: Effet des impulsions radiofréquence et des gradients de diffusion sur des protons non mobiles

b. Les protons de l'eau sont situés dans un tissu où ils diffusent

Comme les protons se déplacent, l'effet du premier gradient sur le déphasage n'est pas le même que celui du second gradient, puisque les protons ont changé de position entretemps. Il en résulte une atténuation de l'aimantation macroscopique \vec{M} au temps d'écho (TE) car les vecteurs d'aimantation élémentaires, les spins, ont des directions différentes. La conséquence est une atténuation du signal final.

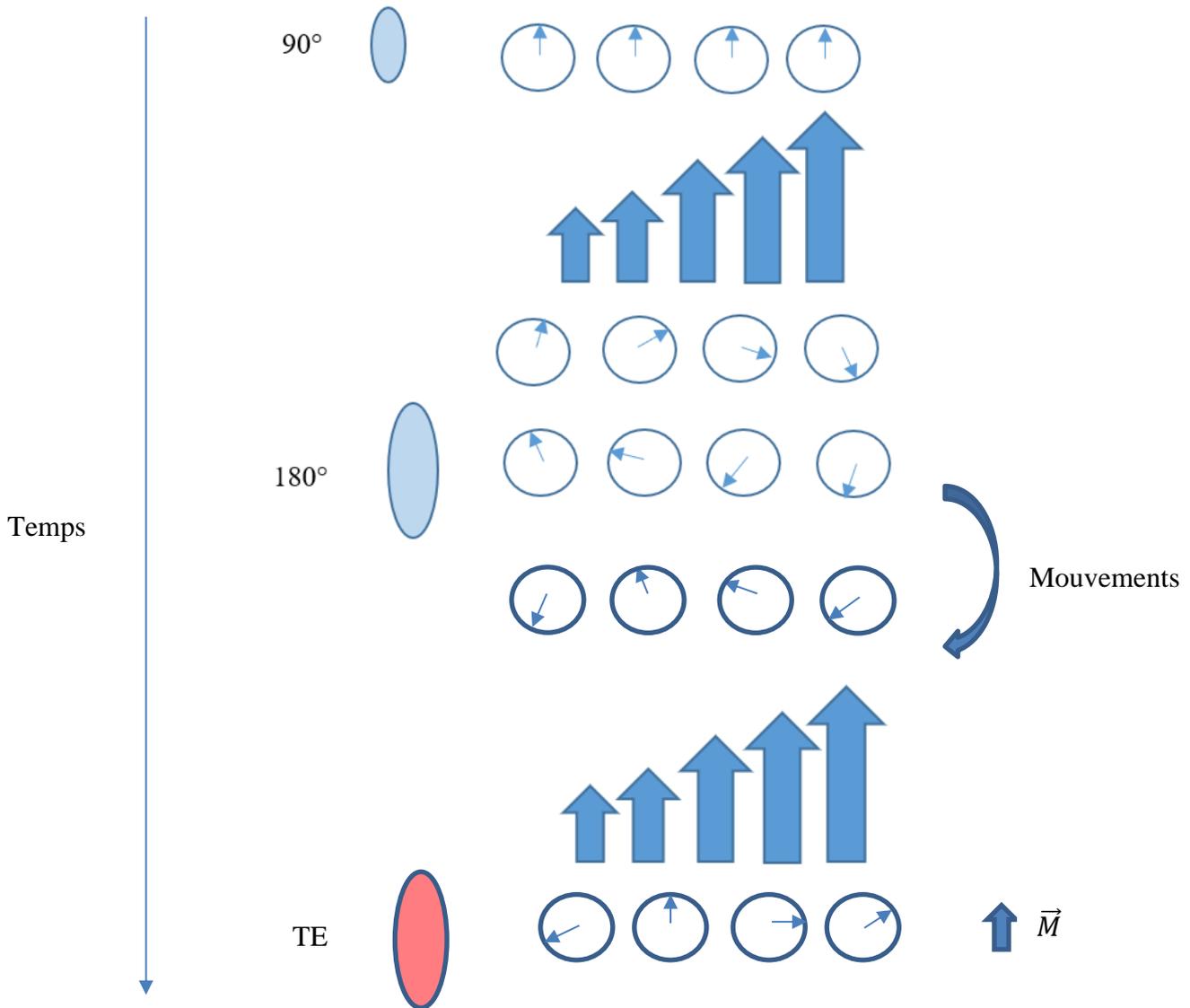


Figure 20: Effet des impulsions radiofréquence et des gradients de diffusion sur des protons mobiles

L'atténuation du signal est d'autant plus importante que les mouvements moléculaires sont rapides.

La traduction en imagerie est la présence d'un hypersignal sur la séquence de diffusion dans les tissus où la mobilité des molécules d'eau est restreinte, et d'un hyposignal dans les tissus où les protons de l'eau diffusent librement.

La sensibilité de la séquence au phénomène de diffusion moléculaire dépend de la force du gradient qui s'exprime sous la forme d'un facteur de gradient appelé « b », dont l'unité est la s/mm^2 et variant de 0 à $3000 s/mm^2$. Plus b est élevé, plus la séquence est sensible au phénomène de diffusion, mais plus le rapport signal-sur-bruit est faible.

Les gradients de diffusion sont appliqués successivement dans les trois plans de l'espace, pour obtenir trois images pondérées en diffusion. Ces images sont assemblées pour former une image finale sur laquelle un hypersignal traduit une restriction de la diffusion dans les trois plans de l'espace.

A partir de la séquence de diffusion, on peut mesurer un coefficient de diffusion apparent qui caractérise le degré de mobilité des protons dans le tissu étudié, ce coefficient est appelé CAD pour « coefficient apparent de diffusion ».

L'atténuation du signal liée à la diffusion des protons dans un tissu s'exprime sous la forme :

Atténuation = $e^{-b.CAD}$ où b est le facteur de gradient et CAD le coefficient apparent de diffusion. Le CAD s'exprime en mm^2/s .

Pour mesurer ce coefficient apparent de diffusion, il faut disposer d'au moins deux images pondérées en diffusion : une en l'absence de gradient ($b=0 s/mm^2$), pour laquelle on obtient un signal S_0 , et une autre acquise en appliquant des gradients avec une certaine valeur de b, qui donne un signal S.

On obtient le CAD par la formule $\log\left(\frac{S}{S_0}\right) = -b.CAD$

Plus on utilise de valeurs de b, plus le calcul est précis, mais plus le temps d'acquisition est augmenté.

Le CAD est la pente d'une droite qui représente les valeurs du $\log\left(\frac{S}{S_0}\right)$ en fonction de b.

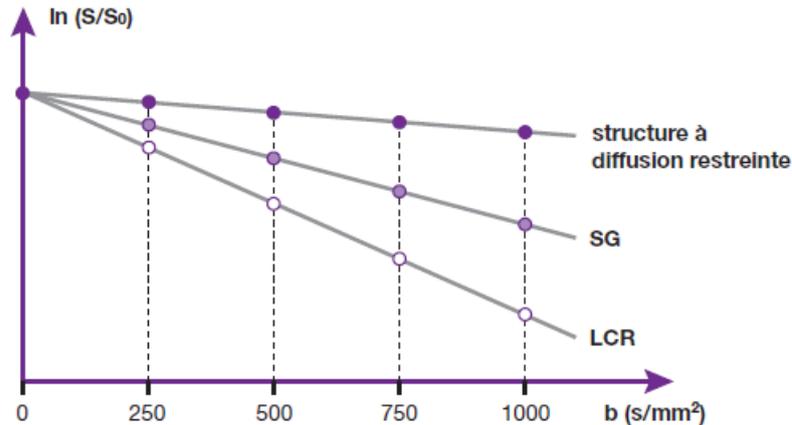


Figure 21: Le CAD est la pente de la droite donnant la valeur du log (S/S_0) en fonction de b . SG : substance grise. LCR : liquide céphalo-rachidien. D'après B.Kastler, Comprendre l'IRM

A partir de ces calculs, en faisant correspondre chaque valeur de CAD à un niveau de gris ou à une couleur, on peut représenter les valeurs de CAD des différents tissus sur une image, appelée cartographie de CAD. Sur cette cartographie, par convention, les zones où la diffusion est restreinte (protons peu mobiles) qui ont un coefficient de diffusion bas sont représentées en hyposignal, et les zones où les protons diffusent plus librement qui ont un coefficient de diffusion élevé, sont représentées en hypersignal.

Il est indispensable de consulter cette cartographie pour interpréter les séquences de diffusion. En effet les séquences de diffusion sont pondérées en T2 : les tissus qui sont habituellement en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 le seront aussi sur les séquences de diffusion. Mais cela ne signifie pas forcément que la diffusion y est restreinte. Il faut donc consulter la cartographie de CAD pour s'assurer que le coefficient de diffusion apparent correspondant est bien faible. C'est ce qu'on appelle l'effet « T2 shine through ».

6.1 Applications de la séquence de diffusion

La diffusion des molécules dans les tissus biologiques dépend principalement de l'architecture tissulaire et de la cellularité tissulaire. Au cours de certains processus pathologiques, elle peut être altérée. Le but de la séquence de diffusion est de mettre en évidence ces altérations.

En 1986, Le Bihan et al. sont les premiers à appliquer la séquence de diffusion à un cerveau humain (69).

6.1.1 Ischémie aiguë

En cas d'ischémie cérébrale aiguë dans le cadre d'un accident vasculaire cérébral, le CAD diminue rapidement dans le territoire ischémié, dès les trente premières minutes après le début des symptômes (70), permettant ainsi un diagnostic précoce avec les séquences de diffusion. Les mécanismes de la baisse du CAD ne sont pas encore complètement établis. Elle est probablement multifactorielle, liée à l'œdème cytotoxique, à la diminution de volume du compartiment extra-cellulaire, et à l'accumulation de débris cellulaires.

Le CAD continue à diminuer les premiers jours après l'accident vasculaire, pour atteindre un nadir entre 3 et 5 jours après le début des symptômes. Puis il réaugmente et peut redevenir normal entre 1 et 4 semaines après le début des symptômes, ou rester augmenté s'il y a une séquelle.

La séquence de diffusion permet donc à la fois un diagnostic précoce d'ischémie cérébrale aiguë, mais elle permet également de dater cette ischémie grâce à la cartographie de CAD.

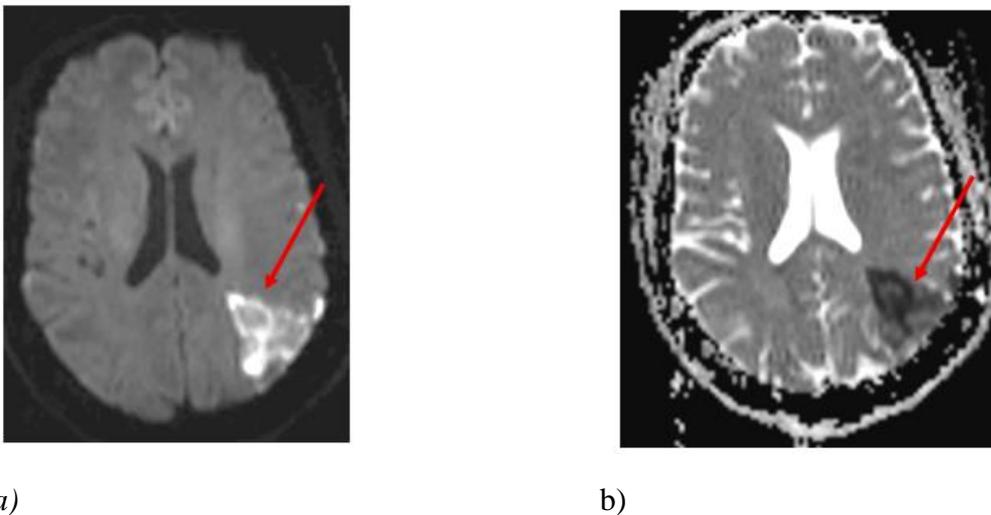
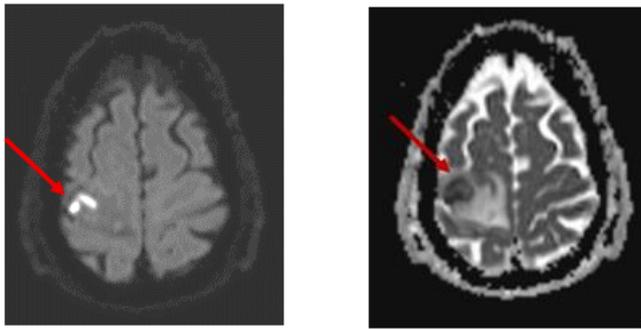


Figure 22: Exemple d'ischémie aiguë pariétale gauche a) séquence de diffusion b) cartographie du CAD montrant une baisse du CAD

6.1.2 Abscès cérébraux

Du fait de leur contenu visqueux associant débris cellulaires, cellules inflammatoires, bactéries et protéines, il existe une diffusion restreinte des molécules au sein des abcès. Cette propriété est utilisée pour distinguer les abcès cérébraux d'autres pathologies qui peuvent avoir une présentation similaire sur les séquences d'imagerie conventionnelle. Contrairement à ces autres pathologies, les abcès présentent un franc hypersignal homogène sur les séquences de diffusion, associé à une baisse homogène et importante du CAD au sein de l'abcès (71).



a)

b)

Figure 23: Abscès cérébral pré-central droit a) séquence de diffusion b) cartographie du CAD montrant une baisse du CAD au sein de la lésion, l'augmentation du CAD périphérique correspond à l'œdème vasogénique

6.1.3 Applications oncologiques

Les tumeurs malignes sont le plus souvent hypercellulaires et présentent des altérations cytonucléaires. L'hypercellularité réduit la taille du compartiment extra-cellulaire, et limite la diffusion des molécules d'eau (72). Les tumeurs malignes ont donc souvent un CAD plus bas que les tumeurs bénignes, propriété qui est utilisée dans de nombreux organes pour faire le diagnostic de tumeur maligne (73,74). Les variations du CAD sous traitement sont également utilisées pour évaluer la réponse au traitement, puisqu'une ascension du CAD est un marqueur précoce de la réponse au traitement (75–77).

6.1.4 Autres causes de restriction de la diffusion

D'autres pathologies cérébrales peuvent s'accompagner d'une restriction de la diffusion. Celles-ci peuvent être bénignes ou malignes (lymphomes). On peut également trouver des hypersignaux diffusion avec restriction de la diffusion au cours des méningo-encéphalites infectieuses (herpes virus), des encéphalites anoxiques, toxiques ou métaboliques (hypoglycémie), de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou au décours d'un état de mal épileptique (71).

6.1.5 Diagnostics différentiels

Les produits de dégradation de l'hémoglobine entraînent des artéfacts de susceptibilité magnétique auxquels est sensible la séquence de diffusion. Ainsi un hématome peut mimer une restriction de la diffusion, mais le CAD ne doit pas être interprété dans ces cas-là.

6.2 Autres applications : tenseur de diffusion

Il existe des techniques avancées dérivées de la séquence de diffusion, utilisées pour explorer les anomalies de la substance blanche cérébrale. Du fait de l'orientation des fibres axonales, la diffusion des molécules d'eau se fait préférentiellement dans un sens parallèle à celui des fibres que dans le sens perpendiculaire. On dit que la diffusion est anisotrope. On utilise alors un tenseur de diffusion, un outil mathématique qui est une sorte d'équivalent du CAD en 3 dimensions. Ce tenseur est une matrice de 3x3 dont les composantes sont les coefficients de diffusion dans neuf directions. Comme il existe des symétries, il faut acquérir des images avec des gradients de diffusion dans au minimum six directions différentes pour pouvoir remplir la matrice (68,78). A partir de ces données, on peut retrouver la direction de diffusion principale, et générer des images représentant la direction des fibres axonales dans chaque voxel. En augmentant le nombre de directions, il est aujourd'hui possible de reconstituer la trajectoire des fibres en trois dimensions, une technique appelée tractographie.

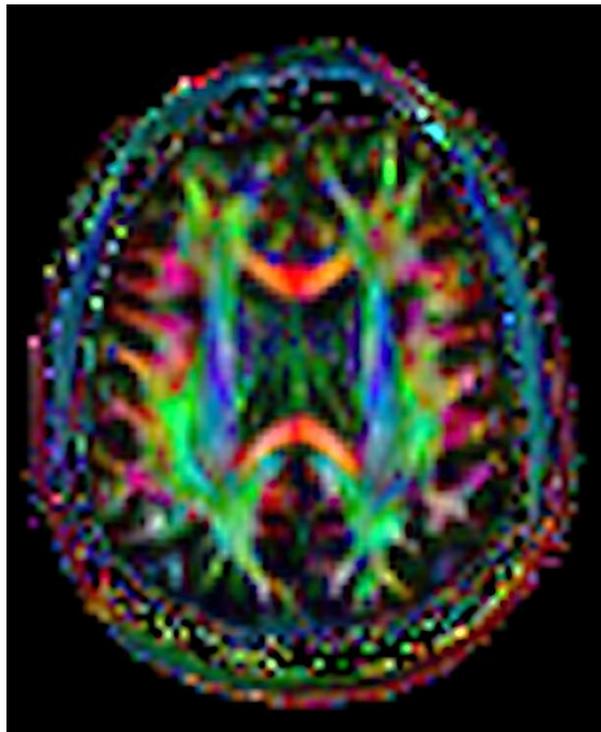


Figure 24: Tenseur de diffusion avec fibres de couleurs différentes selon leur orientation (orange : droite-gauche, bleu : haut-bas et vert : antéro-postérieur)

Pour résumer

- Les séquences pondérées en diffusion permettent d'étudier les mouvements microscopiques des molécules d'eau.
- A partir de la séquence de diffusion, on peut mesurer un coefficient de diffusion apparent qui caractérise le degré de mobilité des protons dans le tissu étudié, ce coefficient est appelé CAD pour « coefficient apparent de diffusion ».
- On peut représenter les valeurs de CAD des différents tissus sur une image, appelée cartographie de CAD
- Sur cette cartographie, par convention, les zones où la diffusion est restreinte (protons peu mobiles) qui ont un coefficient de diffusion bas sont représentées en hyposignal, et les zones où les protons diffusent plus librement qui ont un coefficient de diffusion élevé, sont représentées en hypersignal
- La principale application de la séquence de diffusion à l'heure actuelle est l'ischémie aiguë, au cours de laquelle le CAD baisse rapidement après le début des symptômes dans le territoire ischémié.

Chapitre 7 Imagerie de diffusion dans la sclérose en plaques

Plusieurs équipes ont étudié l'apport de la séquence de diffusion dans le diagnostic et le suivi de la sclérose en plaques.

Les premières études menées sur le sujet rapportent que les lésions actives de SEP sont en hypersignal diffusion avec un CAD augmenté (79–81), ce qui permet de les distinguer d'un accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë qui a un CAD bas.

Dans les années 2000, Roychowdhury et al. ont étudié 96 lésions de sclérose en plaques chez 24 patients, dont 57 ne se rehaussent pas, 28 se rehaussent de façon homogène et 11 se rehaussent en cocarde, et mesurent le CAD au sein de ces lésions. Ils retrouvent un CAD significativement plus bas dans les lésions qui se rehaussent de façon homogène, comparativement aux lésions qui se rehaussent en cocarde et aux lésions qui ne se rehaussent pas. Le CAD des lésions qui se rehaussent de façon homogène est également significativement plus bas que celui de la substance blanche normale. Ils montrent ainsi que certaines lésions de sclérose en plaques ont un CAD diminué, et que la valeur de ce CAD peut prédire le type de rehaussement (82). Pour eux, ces différences de valeurs de CAD sont liées à des différences de myélinisation des plaques.

Balashov et al. rapportent le cas en 2011 d'une patiente avec une forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques, qui présente au cours d'une poussée deux lésions se rehaussant après injection avec un CAD diminué (83). Ce CAD augmentait ensuite dans les deux semaines suivantes avec l'apparition d'un œdème vasogénique au sein des lésions. Ils émettent l'hypothèse que la diminution du CAD serait liée à un œdème cytotoxique survenant au début de la poussée.

En 2012, Eisele et al. réalisent une séquence de diffusion chez 72 patients avec une poussée de sclérose en plaques ou un SCI, et effectuent un suivi en imagerie pendant 4 mois de ceux qui présentent une lésion de plus de 1 cm avec un CAD plus bas que celui de la substance blanche normale (84). Ils identifient 10 patients qui présentent des lésions avec une baisse du CAD. Chez ces patients, l'IRM initiale avait été réalisée en moyenne 47 heures après le début des symptômes. En effectuant un suivi par imagerie de ces 10 patients, les auteurs établissent la

séquence suivante de modifications de CAD : 1) Dans la première semaine qui suit l'imagerie initiale, la baisse du CAD atteint un nadir, et la lésion se réhausse peu ou pas du tout 2) Entre 7 et 10 jours après l'imagerie initiale, la lésion devient très hyperintense sur les séquences T2, le CAD se normalise, et le rehaussement apparaît 3) Jusqu'à la 4^e semaine après l'imagerie initiale, le CAD est élevé et la lésion se réhausse 4) Après 4 semaines, la lésion devient moins intense en T2, le CAD reste élevé et la lésion ne prend plus le contraste. Ils en concluent qu'il peut exister une baisse très précoce et transitoire de CAD lors de la formation d'une plaque, et postulent que celle-ci pourrait être multifactorielle, liée à des troubles du métabolisme énergétique de type dysfonction mitochondriale, à une hypercellularité et à un œdème cytotoxique. Ces événements pourraient survenir même avant la démyélinisation. Toutefois, cette étude ne permet pas d'identifier si les lésions présentant une baisse de CAD constituent un sous-groupe des lésions actives, ou si la mise en évidence de ces lésions est uniquement liée au délai précoce de réalisation de l'IRM après le début des symptômes.

D'autres auteurs (85) rapportent le cas de deux lésions présentant une baisse transitoire de CAD à la phase hyperaiguë, et émettent l'hypothèse que cette baisse est rarement mise en évidence en raison de son caractère transitoire et de brève durée. En réalisant des séquences de perfusion chez ces patients, ils montrent qu'il existe une augmentation du volume sanguin cérébral relatif (rCBV) concomitante à cette baisse de CAD.

Plus récemment, on a cherché à savoir si la séquence de diffusion pouvait remplacer la séquence T1 après injection de gadolinium pour rechercher les signes d'activité radiologique.

En 2016, Abdoli et al. (86) mènent une étude rétrospective sur 104 IRM chez 72 patients SEP ou SCI qui ont eu à la fois une séquence de diffusion et une injection de gadolinium. Ils étudient le CAD minimum de 275 lésions dont 68 se rehaussent et 207 ne se rehaussent pas. Les lésions qui se rehaussaient avaient un CAD minimum significativement plus bas que la substance blanche normale. La plupart des lésions qui avaient un CAD bas se rehaussaient (spécificité $\geq 94\%$) mais de nombreuses lésions se rehaussant ne présentaient pas de restriction de la diffusion (sensibilité $\leq 34\%$). La plupart des lésions analysées dans cet article ne pouvaient pas expliquer les symptômes cliniques des patients, et étaient considérées comme « asymptomatiques ». Cependant les lésions « symptomatiques » qui prenaient le contraste avaient un CAD minimum significativement plus bas que les lésions « asymptomatiques » qui prenaient le contraste. Les

auteurs concluent que la séquence de diffusion ne peut pas se substituer à la séquence T1 après injection de gadolinium pour évaluer l'activité radiologique de la maladie.

D'autres études présentent des résultats similaires à ceux évoqués ci-dessus (87,88).

Data analyzed	Gd+ lesions	Gd- lesions	Total
Restricted lesions in ADC map	23	11	34
Non-restricted lesions in ADC map	45	196	241
Total	68	207	275

Figure 25: Analyse de la restriction de diffusion et comparaison à la prise de contraste dans l'étude d'Abdoli et al. menée sur 275 lésions

Dans une autre étude de Davoudi et al. comparant la diffusion et la séquence T1 après injection de gadolinium au cours d'une poussée (89), sur 70 patients inclus, 61 patients (87%) présentaient une prise de contraste après injection, et 53 patients (76%) avaient au moins une lésion restreignant la diffusion. 50 patients (71%) présentaient à la fois une prise de contraste et une restriction de diffusion. 3 patients qui avaient une restriction de diffusion ne présentaient pas de prise de contraste. Les patients étaient divisés en 3 groupes selon que l'IRM avait été réalisée 1 à 4 jours après le début des symptômes, 5 à 9 jours après le début des symptômes, ou 10 à 14 jours après le début des symptômes. Mais il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre le délai de réalisation de l'IRM et la présence d'une prise de contraste ou d'une restriction de la diffusion. Dans cette étude, la restriction de la diffusion était évaluée de façon visuelle et subjective, sans mesure de CAD. Les auteurs concluent que les séquences de diffusion et T1 après injection sont complémentaires.

Des résultats similaires sont obtenus par Foroughi et al. (90) qui ont classé 126 patients en deux groupes : CAD bas ou normal, et CAD augmenté selon l'aspect visuel des lésions sur la cartographie de CAD. Il n'y avait pas de différence significative dans les paramètres démographiques entre les deux groupes (sexe, traitement, durée d'évolution de la maladie, mode évolutif, EDSS). 12 patients (9,6%) avaient des lésions avec un CAD bas ou normal. Parmi ces patients, 66,6% avaient une prise de contraste après injection, contre 29,2% dans le groupe CAD augmenté. Chez les 40 patients qui présentaient une prise de contraste après injection, 33 patients (80,5%) avaient des lésions avec CAD augmenté et 8 patients (19,5%) un CAD bas. Les auteurs confirment donc dans cette étude que la cinétique d'évolution de CAD

est différente de celle de la prise de contraste après injection, et que la baisse de CAD est probablement plus précoce et transitoire que le rehaussement.

En ce qui concerne le tenseur de diffusion, une méta-analyse rapporte qu'un de ses paramètres, la fraction d'anisotropie (FA), est significativement différent entre les lésions qui se rehaussent et celles qui ne se rehaussent pas (91). Mais il n'y a pas de différence significative de CAD entre ces deux types de lésions dans cette méta-analyse.

Chapitre 8 Résumé de l'étude

Introduction

La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire démyélinisante chronique du système nerveux central. C'est une des causes les plus fréquentes de handicap non traumatique d'origine neurologique chez les sujets jeunes. Le diagnostic repose avant tout sur des éléments cliniques étayés par des arguments biologiques et d'imagerie. L'imagerie joue un rôle important pour le suivi de la maladie, car il peut exister des signes d'activité radiologique chez des patients asymptomatiques, nécessitant alors une adaptation du traitement. Jusque récemment, la recherche de ces signes d'activité passait par la réalisation d'une séquence T1 avec injection de gadolinium, à la recherche d'un rehaussement des lésions de sclérose en plaques, et par la comparaison des images pondérées en T2. Ces cinq dernières années, des études ont toutefois rapporté une accumulation de gadolinium dans les noyaux gris centraux cérébraux chez les patients ayant reçu des injections de gadolinium, sans conséquences cliniques démontrées en l'état actuel des connaissances. Il existe également des préoccupations environnementales croissantes en raison de rejets possibles de gadolinium dans l'environnement. Pour toutes ces raisons, il paraît utile de rechercher des alternatives à l'utilisation du gadolinium. Notre étude a donc eu pour but d'évaluer, dans une population de patients SEP présentant une poussée clinique, si la présence d'une restriction du coefficient apparent de diffusion (CAD) des lésions cérébrales pouvait être utilisée comme marqueur de l'activité radiologique, se substituant ainsi à la prise de contraste visible sur les séquences T1 avec injection de gadolinium.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique dans le service de neuroradiologie de l'hôpital Henri Mondor entre 2017 et 2019. Nous avons inclus d'une part des patients hospitalisés pour une poussée de sclérose en plaques ou un syndrome clinique isolé pour lesquels nous disposions d'une IRM cérébrale avec une séquence de diffusion réalisée dans les 2 mois suivant le début des symptômes. D'autre part, nous avons constitué un groupe de sujets contrôles suivis pour une SEP et sous traitement par Tysabri. Pour identifier les lésions en restriction de diffusion, nous avons appliqué à la cartographie paramétrique de CAD une méthode de post-traitement semi-automatique par seuillage disponible sur la console

Advantage Window. Un seuil de CAD de $550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ a été utilisé. Nous avons ainsi pu classer les patients en deux groupes selon qu'ils présentaient ou non une lésion en restriction de diffusion sur leur imagerie. Nous avons ensuite recherché pour chaque patient la présence de signes classiques d'activité radiologique définis par l'apparition d'une nouvelle lésion T2 et/ou une prise de contraste après injection de gadolinium. Nous avons ainsi pu corrélérer la présence d'une restriction de diffusion à la présence d'un de ces signes d'activité. Enfin, nous avons calculé les performances diagnostiques de la restriction de diffusion pour (i) le diagnostic d'une poussée clinique (gold standard clinique), et (ii) le diagnostic d'activité radiologique (gold standard reposant sur les séquences injectées et la comparaison des images en pondération T2).

Résultats

134 patients présentant une poussée clinique ont été inclus ; 28 présentaient une restriction du CAD et 106 aucune restriction. 37 patients ont été inclus dans le groupe contrôle. Les groupes étaient comparables en termes d'âge et de sexe ratio. Parmi les 28 patients du groupe restriction, nous disposions d'une imagerie avec injection de gadolinium chez 27 patients. Parmi ces 27 patients, 24 patients présentaient au moins une lésion se rehaussant après injection (89%). Aucun patient du groupe contrôle ne présentait de restriction de diffusion. La sensibilité de la restriction de diffusion pour le diagnostic d'une poussée clinique était de 0,21 et sa spécificité de 1. Pour le diagnostic d'activité radiologique (basée sur l'imagerie avec injection de gadolinium comme référence), la sensibilité de la restriction de diffusion était de 0,44, sa spécificité de 0,95.

Conclusion

Notre étude confirme que la restriction de diffusion d'une lésion de SEP peut être considérée comme un biomarqueur spécifique d'activité. Sa faible sensibilité ne permet toutefois pas d'envisager en pratique de remplacer les séquences avec injection de gadolinium par la séquence de diffusion. Cette approche pourrait toutefois s'avérer utile dès lors que l'on identifierait une restriction du CAD chez un patient en poussée clinique : l'injection serait, d'après nos résultats, inutile dans ce contexte particulier.

Chapitre 9 Etude

9.1 Inconvénients des produits de contraste à base de gadolinium

L'ion gadolinium Gd^{3+} possède des propriétés paramagnétiques, il diminue le temps de relaxation T1 des protons de l'eau, et augmente le contraste de l'image. Le gadolinium libre est toxique, c'est pourquoi l'ion gadolinium Gd^{3+} utilisé comme produit de contraste doit être chélaté. Les produits de contraste sont classés selon la structure moléculaire du ligand qui chélate le Gd^{3+} . Ce ligand peut avoir une structure linéaire ou cyclique, et être ionique ou non. Les produits de contraste avec des ligands cycliques sont plus stables que ceux avec des ligands linéaires.

Les produits de contraste à base de gadolinium utilisés en IRM ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 1988, et considérés comme présentant un faible taux d'effets indésirables jusqu'à récemment (92). Les taux de réactions allergiques sont très faibles, entre 0,001 et 0,01% (93) et surviennent rapidement après l'injection. Des cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) ont été rapportés après administration de chélates de gadolinium chez des patients insuffisants rénaux (94). Ces cas de fibrose étaient favorisés par l'administration de certains chélates de gadolinium linéaires avec des structures instables. Il a donc été recommandé d'utiliser des chélates de gadolinium avec des structures stables et de limiter les injections de ces produits chez les patients insuffisants rénaux. Depuis 2014, de nombreux cas de dépôts de gadolinium dans les noyaux gris centraux ont été rapportés, et corrélés à des injections répétées de produits de contraste à base de gadolinium (48,95–97). Ce risque d'accumulation est plus important avec les chélates de gadolinium linéaires qu'avec les macrocycliques (95). Les effets de cette accumulation cérébrale n'étant pas connus (98), des recommandations concernant la limitation de l'utilisation des chélates de gadolinium linéaires ont été émises (99).

Les rejets de gadolinium dans l'environnement sont principalement liés à l'imagerie médicale. La plupart des produits de contraste à base de gadolinium ont une excrétion rénale et sont rejetés dans les eaux usées. Seul 10% du gadolinium rejeté serait filtré dans les usines de traitement des eaux usées, et les 90% restants seraient rejetés dans l'environnement (100). Récemment, des études ont rapporté des taux de gadolinium anormalement élevés dans les rivières et les

eaux de boisson des pays industrialisés (101). On retrouve également une accumulation de gadolinium chez les organismes qui vivent en milieu aquatique, tels que les moules, les oursins et les coquilles Saint-Jacques, et celle-ci est responsable de perturbations métaboliques (102–104). Par exemple dans une étude menée sur des moules, le gadolinium chélaté activait des voies métaboliques pro-inflammatoires et anti-oxydantes (103). Chez les oursins, le gadolinium modifie l'expression de gènes du cytosquelette provoquant un retard de développement des larves (104).

9.2 Objectifs

Comme nous l'avons vu, l'IRM a une place centrale à la fois pour le diagnostic et le suivi de la SEP. Toutefois, il est encore souvent nécessaire de réaliser une injection de gadolinium : soit pour affirmer la dissémination temporelle, soit pour rechercher des signes d'activité de la maladie.

Compte tenu des inquiétudes récentes au sujet de l'accumulation du gadolinium dans l'organisme, et de la pollution environnementale qu'il pourrait potentiellement engendrer, il paraît tout à fait essentiel de mieux prescrire ces agents de contraste et surtout de rechercher des alternatives à leur utilisation.

A cet égard la définition de nouveaux biomarqueurs d'activité obtenus à partir de séquences IRM sans injection paraît très utile. Compte tenu de ses caractéristiques techniques et des données de la littérature, la séquence de diffusion pourrait jouer ce rôle. **Notre étude a donc eu pour but d'évaluer si la présence d'une restriction du coefficient apparent de diffusion des lésions cérébrales de SEP pouvait être utilisée comme marqueur de l'activité radiologique en lieu et place de la prise de contraste visible sur les séquences T1 avec injection de gadolinium.**

9.3 Matériels et méthodes

9.3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée dans le service de neuroradiologie de l'hôpital Henri Mondor entre 2017 et 2019. Les patients ont été présélectionnés et leurs dossiers examinés pour inclusion à partir des données de codage du séjour hospitalier en isolant les patients hospitalisés pour une poussée de sclérose en plaques ou un SCI.

9.3.2 Patients

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- a) Patients âgés d'au moins 18 ans
- b) Hospitalisés dans le service de neurologie de l'hôpital Henri Mondor à Créteil, en hospitalisation de jour ou traditionnelle
- c) Pour un SCI ou une poussée de sclérose en plaques
- d) Entre janvier 2007 et mars 2019
- e) Ayant eu une IRM cérébrale avec une séquence de diffusion dans les deux mois suivant le début des symptômes.

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- a) Symptômes aigus attribuables à une autre étiologie qu'à une poussée de la maladie démyélinisante (phénomène d'Uhthoff, accident ischémique surajouté...)
- b) Maladie de fond autre que sclérose en plaques
- c) Absence d'IRM cérébrale dans un délai de deux mois suivant le début des symptômes
- d) Absence de séquence de diffusion dans le protocole d'IRM

9.3.3 Données épidémiologiques

Pour tous les patients inclus, les données suivantes ont été recueillies :

- a) Données épidémiologiques : âge du patient au moment de la poussée, sexe du patient
- b) Caractéristiques de la maladie :

- a. Poussée inaugurale de la maladie ou non
 - b. Si non, durée d'évolution de la maladie (calculée depuis la date du premier symptôme attribuable à la maladie)
 - c. Le patient suivait-il un traitement de fond au moment de la poussée ? Et si oui sa nature.
- c) A propos de l'imagerie
- a. Délai entre les premiers symptômes et la réalisation de l'IRM
 - b. Réalisation ou non d'au moins un bolus de corticoïdes avant l'IRM

9.3.4 Protocole IRM

L'IRM cérébrale était réalisée sur l'un des trois appareils disponibles à l'hôpital Mondor, de marque Siemens, de champ magnétique 3T ou 1,5T. Toutes les images acquises étaient exportées automatiquement sur le PACS (Picture archiving and communication system) de l'hôpital. Les quatre séquences exploitées dans cette étude étaient ensuite transférées du PACS vers une console de marque General Electric modèle Advantage Window version 4.6 pour la lecture et le post-traitement.

i) Séquence de diffusion

La séquence de diffusion était réalisée en coupes axiales couvrant l'ensemble de l'encéphale du vertex à la charnière cervico-occipitale, d'épaisseur 3,5mm, avec deux valeurs de b : $b=0$ et $b=1000$ s/mm².

ii) Cartographie du CAD

Cette carte paramétrique était générée automatiquement lors de l'acquisition de la séquence de diffusion.

iii) Séquence T2 Flair

Nous disposons de séquences T2 Flair en deux dimensions en coupes axiales ou en trois dimensions selon la date et les conditions de réalisation de l'IRM.

iv) Séquence T1 après injection de gadolinium

La réalisation d'une injection de gadolinium n'était pas systématique puisque sa nécessité avait été laissée à l'appréciation du radiologue au moment de la réalisation de l'examen. Lorsqu'elle

était réalisée, ses conditions de réalisation étaient celles en application dans les protocoles d'IRM de l'hôpital Mondor : injection de Dotarem à la dose de 0,1 mmol / kg de poids en bolus unique, avec un délai minimum de 5 minutes entre l'injection et la réalisation de la séquence T1.

La séquence T1 était de type écho de spin, en trois dimensions pour les imageries les plus récentes (après 2016), et en deux dimensions pour les plus anciennes (avant 2016).

9.3.5 Analyse des images

Toutes les IRM cérébrales ont été revues par un seul lecteur, en aveugle des données épidémiologiques.

La lecture s'est faite au cours de deux sessions différentes espacées d'environ 6 mois : une première session analysant la diffusion et la cartographie du CAD, et une deuxième session analysant les séquences classiques T2 Flair et T1 après injection de gadolinium. Pour les patients qui présentaient à la fois une lésion en restriction et une prise de contraste, la lecture a été complétée par une troisième session avec analyse des quatre séquences de façon concomitante.

i) Première session

Pour déterminer si une lésion était en restriction de diffusion ou non, nous avons appliqué à la cartographie du CAD une méthode de post-traitement semi-automatique par seuillage disponible sur la console Advantage Window. Cette méthode de seuillage, applicable sur toute séquence, permet de sélectionner les pixels dont l'intensité moyenne est comprise au sein d'un intervalle de valeurs préalablement défini par l'opérateur.

a. Définition d'une lésion restreinte

Dans notre étude, une lésion était considérée en restriction du CAD si l'application d'un seuillage avec une fourchette de valeurs comprises entre 0 et 550×10^{-6} mm²/s permettait d'isoler la lésion sur la cartographie du CAD.

Ce seuil arbitraire de CAD moyen en dessous de 550×10^{-6} mm²/s a été choisi pour plusieurs raisons :

- il existe dans la littérature des valeurs moyennes de CAD de la substance blanche « normale » de $646,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ et $770 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ chez les patients avec une sclérose en plaques (86,105).

- dans l'une des plus grandes séries de lésions en restriction de diffusion dans la SEP, rapportant les valeurs de CAD au sein de 34 lésions, la valeur médiane du CAD des lésions restreintes était de $600 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ (86).

- dans l'une des premières études sur la restriction de diffusion dans la SEP, les 10 lésions isolées avaient un CAD inférieur à celui de la substance blanche « normale » controlatérale avec une réduction du CAD comprise entre 17% et 66% (84). Cette étude ne rapportait pas les valeurs mesurées des CAD de la substance blanche « normale ». Cependant, en appliquant une réduction de 17% à la valeur de $646,5 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ rapportée dans une autre étude de référence (86), on obtient une valeur d'environ $536 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$.

- une moyenne des valeurs de CAD de la substance blanche normale chez les 50 premiers patients examinés pour inclusion dans notre étude, mesurée en prenant une région d'intérêt ou ROI (region of interest) circulaire de 50 mm^2 , était de $629 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Nous avons donc choisi un seuil légèrement inférieur à ceux de la littérature pour garantir une bonne spécificité.

Avant de l'appliquer à tous les patients, nous avons évalué la méthode au préalable sur un sous-groupe de 5 patients pour lesquels l'IRM a été seuillée par deux lecteurs. La concordance entre ces deux lecteurs était de 100% pour ces 5 examens.

b. Confirmation de la restriction

En plus de la sélection semi-automatique par seuillage, une analyse par histogramme des valeurs de CAD a été réalisée pour chacune des lésions sélectionnées par seuillage. L'histogramme a permis d'analyser la distribution des valeurs de CAD des pixels dans une ROI prise au sein de la lésion. La restriction du CAD pour une lésion de SEP était confirmée lorsque la valeur du pic de la distribution sur l'histogramme était inférieure à celle de CAD de la substance blanche « normale » mesurée chez le même patient.

Etant donné que la méthode de seuillage est une méthode qui n'est pas utilisée dans la littérature, cette seconde sélection nous a permis de rester proches des critères de restriction de CAD décrits dans la littérature, qui consistent le plus souvent à rapporter le CAD à celui de la substance blanche « normale » controlatérale (84,86).

Toute lésion qui ne remplissait pas ces deux critères était considérée comme ne restreignant pas la diffusion.

Si un même patient avait eu plusieurs IRM cérébrales durant les deux mois suivant le début des symptômes, nous avons considéré qu'il existait une lésion en restriction dès lors qu'il existait au moins une lésion remplissant nos critères sur une des IRM effectuées durant cette période.

Nous avons noté le CAD minimum, moyen et maximum des lésions en restriction donné par une ROI prise au sein de la lésion, ainsi que la taille des lésions.

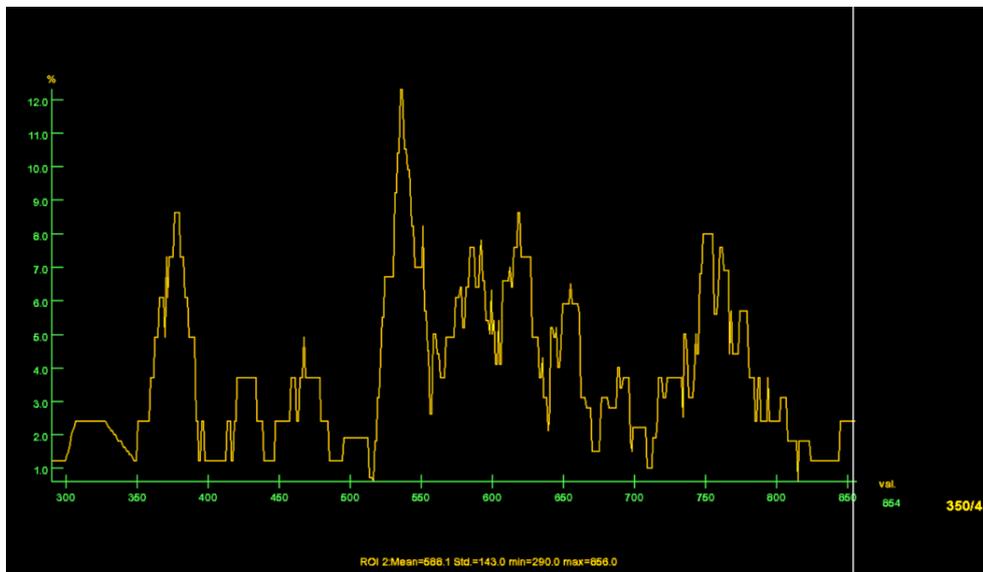


Figure 27: Histogramme du CAD au sein d'une lésion en restriction frontale gauche, avec un pic de la distribution à $540 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$

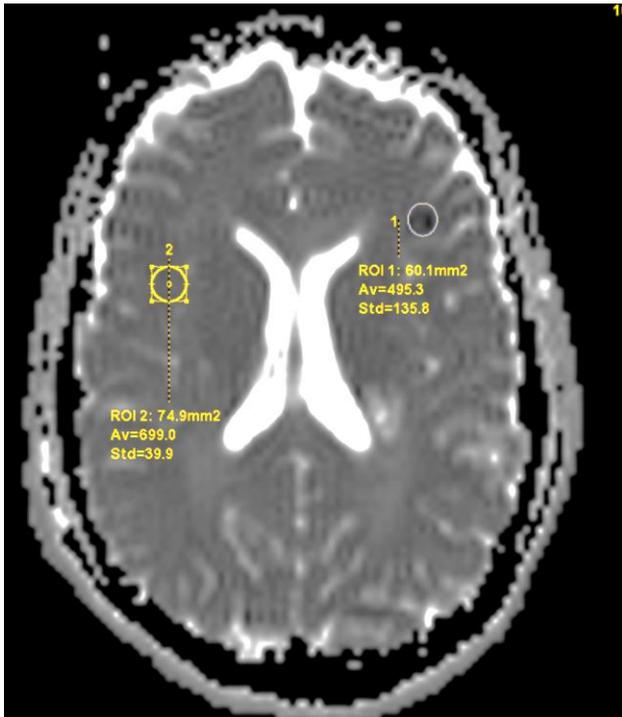


Figure 28: Régions d'intérêt au sein de la substance blanche "normale" frontale droite et au sein de la lésion en restriction de diffusion frontale gauche

ii) Deuxième session : analyse traditionnelle

Dans un deuxième temps, seules les séquences T2 Flair et T1 après injection de gadolinium étaient analysées. Cette deuxième session était réalisée plus de 6 mois après la première pour éviter que les résultats de la première session n'influencent ceux de la seconde session.

Pour chaque IRM, nous avons recherché la présence de signes d'activité radiologique, définis par (65,106,107) :

- L'apparition d'une nouvelle lésion en hypersignal T2, ou une augmentation de taille indiscutable d'une lésion en hypersignal T2 lorsqu'il existait une imagerie antérieure disponible
- La présence d'au moins une lésion se rehaussant sur la séquence T1 après injection de gadolinium

Ces deux critères étaient considérés comme les « gold standards » de l'activité radiologique.

Si un même patient avait eu plusieurs IRM cérébrales durant les deux mois suivant le début des symptômes, nous avons considéré qu'il existait des signes d'activité radiologique dès lors qu'il existait au moins une lésion se rehaussant sur une des IRM effectuées dans cette période.

Ce cas est relativement fréquent dans notre étude car les patients SCI ont souvent des IRM rapprochées pour rechercher des signes de dissémination temporelle et spatiale lorsque les

critères ne sont pas remplis initialement. D'après les données de la littérature, le rehaussement est corrélé à la rupture de la barrière hémato-encéphalique. La durée du rehaussement d'une lésion est d'environ 4 semaines (84,108,109), 97% des lésions se rehaussent pendant moins de 2 mois (110) et le rehaussement peut être absent initialement si l'IRM est réalisée précocement après l'apparition des signes cliniques (84). D'où la prise en compte de toutes les IRM effectuées dans les deux mois pour la définition de l'activité radiologique.

iii) Troisième session : analyse concomitante des quatre séquences

Au terme de la deuxième session, les résultats ont été croisés avec ceux de la première session pour identifier les patients qui présentaient à la fois une lésion en restriction et une prise de contraste. Pour ces patients, les quatre séquences ont été revues ensemble afin de déterminer si la lésion en restriction était également celle qui prenait le contraste ou non.

9.3.6 Groupes

Après analyse des séquences, les patients étaient classés en deux groupes :

- a) Groupe « restriction » : en présence d'au moins une lésion restreignant la diffusion sur l'IRM cérébrale
- b) Groupe « absence de restriction » : absence de lésion restreignant la diffusion sur l'IRM cérébrale

Notre étude a également comporté un groupe contrôle de sujets sans poussée clinique au moment de la réalisation de leur IRM. A cet égard, nous avons sélectionné 37 patients avec une sclérose en plaques traités par Tysabri, sans signe d'activité clinique, surveillés par IRM comportant une séquence de diffusion, à la recherche de signes d'activité radiologique et de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Nous avons recherché chez ces patients la présence de lésions en restriction de diffusion et de signes d'activité radiologique tels que définis ci-dessus.

9.3.7 Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce à la plateforme de calcul « R ». Pour s'assurer que les trois groupes étaient comparables, nous avons comparé la moyenne d'âge des patients au moment de la poussée entre les groupes « restriction » et « absence de restriction ». Pour le groupe contrôle, nous avons utilisé la moyenne d'âge au moment de l'IRM. Nous avons

également comparé le sexe ratio entre les trois groupes, en calculant le pourcentage de femmes dans chaque groupe.

Dans les groupes « restriction » et « absence de restriction », nous avons comparé les moyennes des durées d'évolution de la maladie, le pourcentage de poussées correspondant à des poussées inaugurales, la moyenne des délais écoulés entre les premiers symptômes et la réalisation de l'IRM, et le pourcentage de patients qui étaient sous traitement de fond au moment de la poussée.

Les comparaisons des pourcentages ont été effectuées par test du Chi-2, complété par un test exact de Fischer lorsque nécessaire. Les comparaisons des moyennes ont été effectuées par T-test de Welch. Une p-valeur $p < 0,05$ était considérée comme représentant une différence significative.

Nous avons également évalué les performances diagnostiques de la restriction de diffusion, ainsi que des signes d'activité radiologique classiques (prise de contraste et apparition d'une nouvelle lésion T2), en calculant leur sensibilité et leur spécificité pour le diagnostic d'une poussée clinique (gold standard clinique). En raison de la diminution des prises de contraste après corticothérapie (111), nous avons recalculé les performances diagnostiques de la restriction de diffusion et de la prise de contraste uniquement pour les poussées pour lesquelles l'IRM avait été effectuée avant la corticothérapie.

Enfin nous avons évalué les performances diagnostiques de la restriction de diffusion en calculant sa sensibilité et sa spécificité pour le diagnostic d'activité radiologique (gold standard reposant sur les séquences injectées et la comparaison des images en pondération T2).

9.4 Résultats

Nous avons examiné pour inclusion 226 poussées à partir des données de codage. Parmi celles-ci nous avons exclu 92 patients principalement car la poussée n'était pas accompagnée d'une imagerie répondant aux critères définis ci-dessus (74 patients), ou parce que le diagnostic n'était finalement pas une poussée de sclérose en plaques (18 patients).

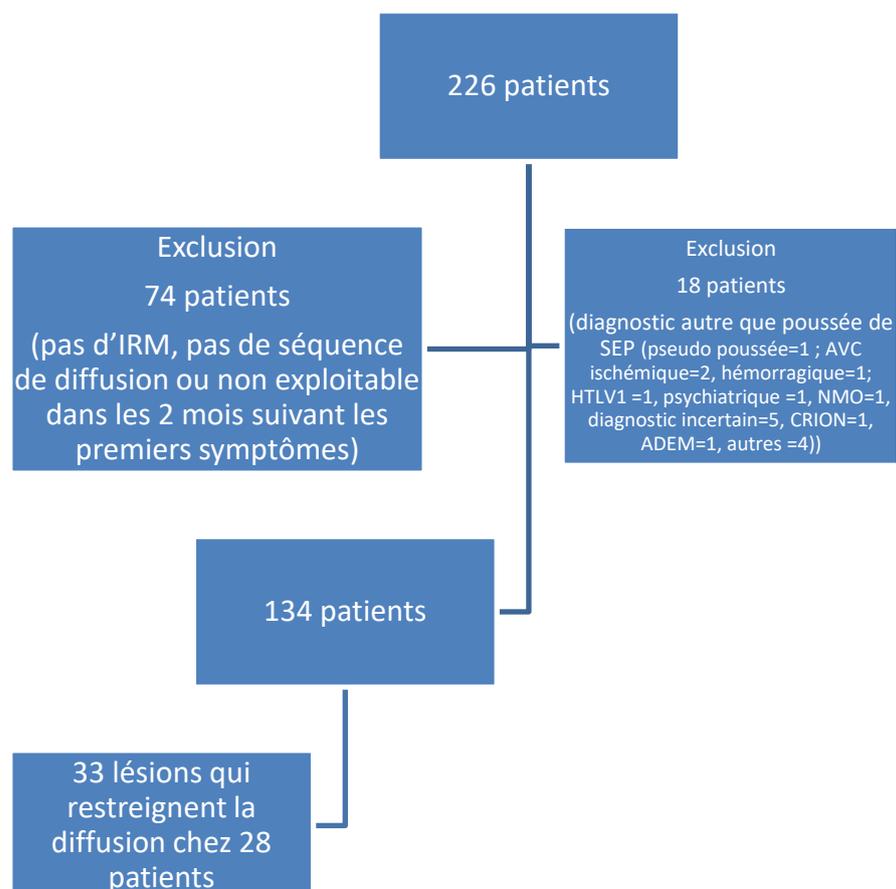


Figure 29: Diagramme de flux de l'étude

9.4.1 Effectifs

Nous avons inclus 134 patients en poussée avec les effectifs suivants dans chacun des groupes :

- Groupe « restriction » : 28 patients, avec 33 lésions au total présentant une restriction du CAD selon les critères définis dans cette étude
- Groupe « absence de restriction » : 106 patients sans lésion présentant une restriction du CAD selon les critères définis dans cette étude
- Groupe contrôle : 37 patients supplémentaires

9.4.2 Groupe restriction

Dans le groupe restriction, il y avait 64% de femmes (36% d'hommes), et l'âge moyen était de 38 ans. La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 6,1 ans et le délai moyen entre les premiers symptômes et l'IRM de 14 jours. Il y avait 37% de poussées inaugurales, et 26% des patients avaient un traitement de fond.

Tous les patients avaient un phénotype de type « récurrent-rémittent ».

Les patients avaient le plus souvent une seule lésion en restriction de diffusion sur l'IRM, en dehors d'un patient qui en avait cinq, et d'un deuxième patient qui en avait deux.

En ce qui concerne le mode d'installation de la poussée, la symptomatologie était apparue de façon brutale pour 9 patients, et progressive pour 8 patients. Pour le reste des patients, cette donnée n'était pas disponible.

Les topographies des lésions étaient les suivantes :

- Pédoncule cérébelleux moyen n=10/33
- Périventriculaires n=7/33
- Centre semi-ovale / corona radiata n=5/33
- Autres n=11/33 (capsule interne, pyramide bulbaire, région paracentrale)

Dans tous les cas sauf un, la symptomatologie du patient était concordante avec la topographie de la lésion en restriction et pouvait être attribuée au moins pour partie, à la lésion en restriction.

Dans ce groupe, il existait une imagerie antérieure pour 13 patients et dans 12 cas sur ces 13, la lésion en restriction était une nouvelle lésion. Dans un seul cas, la lésion était déjà présente sur une imagerie antérieure, mais plus petite (majoration en taille de +100%).

Sur les 28 patients avec une lésion en restriction de diffusion, il était possible de comparer la restriction de diffusion à la prise de contraste pour 27 d'entre eux, car pour une IRM on ne disposait pas de séquence injectée. Nous avons ainsi trouvé au moins une prise de contraste dans 24 cas (89%), soit il s'agissait de la lésion en restriction qui prenait le contraste (19 cas) soit cette lésion ne prenait pas le contraste, mais était associée à une ou plusieurs autres lésions qui prenaient le contraste (5 cas).

La taille moyenne des lésions sur la séquence de diffusion était de 12 mm, et de 11 mm sur la séquence Flair.

Le CAD moyen de la substance blanche normale était de $683 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Seuls 2 patients présentaient une nouvelle lésion en restriction de diffusion sur une IRM de suivi ultérieure, sachant que nous ne disposions d'aucune IRM de suivi pour 7 des patients.

9.4.3 Groupe « absence de restriction »

Dans le groupe « absence de restriction », il y avait 58% de femmes (42% d'hommes), et l'âge moyen était de 41 ans. La durée d'évolution moyenne de la maladie était de 9,6 ans et le délai moyen entre les premiers symptômes et l'IRM de 25 jours. Il y avait 13% de poussées inaugurales, et 58% des patients avaient un traitement de fond.

Par définition, il n'y avait aucune lésion en restriction de diffusion.

Il y avait 15 IRM ne comportant pas de séquence injectée. Parmi les 91 IRM restantes, il existait une prise de contraste sur 31 IRM, et pas de prise de contraste sur 60 IRM. Sur les 53 IRM injectées réalisées avant la corticothérapie, il existait une prise de contraste pour 24 d'entre elles.

On disposait d'une imagerie antérieure pour 83 patients. Parmi ceux-ci, 38 patients avaient une nouvelle lésion T2 et 45 patients une charge lésionnelle stable en T2.

9.4.4 Groupe contrôle

Dans le groupe contrôle, il y avait 37 patients avec 54% de femmes et l'âge moyen était de 42,6 ans. Dans ce groupe, il n'y avait aucun patient présentant une restriction de diffusion, ni d'augmentation de la charge lésionnelle en T2. Sur les 33 patients qui avaient une IRM injectée, il n'y avait aucune lésion prenant le contraste après injection.

9.4.5 Comparaison entre les groupes

L'âge et le sexe étaient comparables dans tous les groupes.

La durée d'évolution de la maladie était comparable dans les groupes « restriction » et « absence de restriction ».

En revanche, il existait une différence significative entre ces deux groupes concernant le nombre de poussées inaugurales, le délai entre les premiers symptômes et l'IRM, et le pourcentage de patients sous traitement de fond entre les deux groupes.

Ces données ainsi que les p-valeurs associées sont présentées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Comparaison entre les groupes

	Restriction	Absence de restriction	Contrôle	p
Sexe				
nombre de femmes (%)	18 (64%)	62 (58%)	20 (54%)	0,73
nombre d'hommes (%)	10 (36%)	44 (42%)	17 (46%)	
Age moyen	38 ans	41 ans	43 ans	0,13
Durée d'évolution de la maladie	6,1 ans	9,6 ans		0,08
Nombre de poussées inaugurales (%)	10 (37%)	14 (13%)		0,01
Délai moyen entre les premiers symptômes et l'IRM	14 j	25 j		0,01
Nombre de patients sous traitement de fond (%)	7 (26%)	61 (58%)		0,005

9.4.6 Performances diagnostiques

Les effectifs permettant de calculer les performances diagnostiques de la restriction de diffusion, de la prise de contraste et de l'apparition d'une nouvelle lésion T2 sont donnés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effectifs pour les signes d'activité radiologique

	Restriction	Absence de restriction	Contrôle	Total
Nombre de poussées	28	106	0	134
Nombre d'IRM injectées	27	91	33	151
Nombre d'IRM avec au moins une prise de contraste	24	31	0	55
Nombre d'IRM faites avant corticothérapie (dont n injectées)	21 (dont 20 injectées)	59 (dont 53 injectées)	-	80 (dont 73 injectées)
Nombre d'IRM faites avant corticothérapie avec au moins une prise de contraste	19	24	-	43
Nombre d'IRM avec une antériorité disponible	13	83	37	133
Nombre d'IRM avec apparition d'une nouvelle lésion en T2	12	38	0	50

i) *Performances diagnostiques de la restriction de diffusion pour le diagnostic d'une poussée clinique (gold standard clinique)*

Tableau 3: Performances diagnostiques de la restriction de diffusion pour le diagnostic d'une poussée clinique

	Poussée clinique	Pas de poussée clinique
Restriction	28	0
Pas de restriction	106	37
Total	134	37

La sensibilité de la restriction de diffusion pour le diagnostic d'une poussée clinique est $Se=0,21$ et sa spécificité $Sp=1$.

Tableau 4: Correction des effectifs en ne tenant compte que des IRM effectuées avant bolus de corticoïdes

	Poussée clinique
Restriction	21
Pas de restriction	59
Total	80

Si l'on corrige ces valeurs en ne tenant compte que des IRM effectuées avant tout bolus de corticoïdes, on obtient une sensibilité $Se=0,26$.

ii) *Performances diagnostiques de la prise de contraste pour le diagnostic d'une poussée clinique*

Tableau 5: Performances diagnostiques de la prise de contraste pour le diagnostic d'une poussée clinique

	Poussée clinique	Pas de poussée clinique
Prise de contraste	55	0
Pas de prise de contraste	63	33
Total	118	33

La sensibilité de la prise de contraste pour le diagnostic d'une poussée clinique dans notre étude était $Se=0,47$ et sa spécificité $Sp=1$.

Tableau 6: Correction des effectifs en ne tenant compte que des IRM injectées effectuées avant bolus de corticoïdes

	Poussée clinique
Prise de contraste	43
Pas de prise de contraste	30
Total	73

Si l'on corrige ces valeurs en ne tenant compte que des IRM injectées effectuées avant tout bolus de corticoïdes, on obtient une sensibilité $Se=0,59$.

iii) *Performances diagnostiques de l'apparition d'une nouvelle lésion T2 pour le diagnostic d'une poussée clinique*

Tableau 7: Performances diagnostiques de l'apparition d'une nouvelle lésion T2 pour le diagnostic d'une poussée clinique

	Poussée clinique	Pas de poussée clinique
Nouvelle lésion T2	50	0
Pas de nouvelle lésion T2	46	37
Total	96	37

La sensibilité de l'apparition d'une nouvelle lésion T2 pour le diagnostic d'une poussée clinique était $Se=0,52$ et sa spécificité $Sp=1$

iv) *Performances diagnostiques de la restriction de diffusion pour le diagnostic d'activité radiologique*

Tableau 8: Restriction par rapport au "gold standard" prise de contraste

	Prise de contraste	Pas de prise de contraste	Total
Restriction	24	3	27
Pas de restriction	31	60	91
Total	55	63	118

La comparaison de la restriction par rapport à la prise de contraste en tant que « gold standard » de l'activité radiologique parmi toutes les poussées pour lesquelles on disposait d'une séquence injectée donnait une sensibilité $Se=0,44$ et une spécificité $Sp=0,95$ pour la restriction

Tableau 9: Restriction par rapport au "gold standard" apparition d'une nouvelle lésion T2

	Nouvelle lésion T2	Pas de nouvelle lésion T2	Total
Restriction	12	1	13
Pas de restriction	38	45	83
Total	50	46	96

La comparaison de la restriction par rapport à l'apparition d'une nouvelle lésion T2 en tant que « gold standard » de l'activité radiologique parmi toutes les poussées pour lesquelles on disposait d'une imagerie antérieure donnait une sensibilité $Se=0,24$ et une spécificité $Sp=0,98$.

9.5 Discussion

La sensibilité de la restriction de diffusion des lésions cérébrales de SEP en tant que marqueur d'activité radiologique est faible, mais sa spécificité est élevée. Lorsqu'elle est présente, la restriction de diffusion s'accompagne dans 90% des cas d'un signe d'activité radiologique « classique », et notamment d'une prise de contraste après injection de gadolinium. La plupart du temps, la lésion en restriction prend le contraste. Dans environ 20% des cas, cette lésion ne présente pas de prise de contraste, mais est associée à d'autres lésions qui prennent le contraste.

Il ne semble donc pas envisageable à l'heure actuelle de substituer la séquence T1 après injection de gadolinium par la séquence de diffusion pour évaluer l'activité radiologique. En revanche, en cas de détection d'une lésion présentant une restriction de diffusion au moment de l'examen, notre étude montre qu'il serait éventuellement possible de ne pas effectuer d'injection de gadolinium et de considérer qu'il existe une activité radiologique sur la seule base de la séquence de diffusion. Cela pourrait ainsi permettre d'éviter l'injection de gadolinium à une petite proportion de patients en poussée, de l'ordre de 20% dans notre étude. Ce pourcentage pourrait augmenter dans le cas d'une poussée inaugurale ou lorsque l'IRM est réalisée précocement par rapport au début des symptômes, des études ultérieures pourront le démontrer. Ces résultats suggèrent également la valeur potentielle de la séquence de diffusion comme une alternative à l'injection de gadolinium, certes moins sensible, pour détecter une activité radiologique en cas de contre-indication formelle à l'injection de gadolinium (112).

Nos résultats sont en partie semblables à ceux des études précédentes qui comparaient restriction de diffusion et prise de contraste des lésions cérébrales de SEP. Dans l'étude d'Abdoli et al. (86), 34% des lésions prenant le contraste étaient en restriction de diffusion, et 94% des lésions en restriction prenaient le contraste. Foroughi et al. (90) ont rapporté une cohorte pour laquelle 20% des lésions prenant le contraste étaient en restriction de diffusion et 67% des lésions en restriction prenaient le contraste. Dans l'étude de Davoudi et al. qui ne s'intéresse qu'aux patients en poussée, 82% des lésions prenant le contraste étaient en restriction, et 94% des lésions en restriction prenaient le contraste (89). L'originalité de notre étude par rapport à ces travaux, est qu'elle compare la restriction à la présence d'au moins une prise de contraste, qu'il s'agisse d'une prise de contraste de la lésion en restriction ou d'autres

lésions. Nous avons ainsi montré qu'il existait un nombre non négligeable de patients qui présentaient tout de même un signe d'activité radiologique sans avoir spécifiquement de prise de contraste de la lésion en restriction.

Toutefois, la proportion de lésions de SEP en restriction de diffusion retrouvée dans notre étude chez les patients en poussée était relativement élevée comparée à celle décrite dans la littérature : 28 IRM sur 134 (21%) montraient une restriction. Dans l'étude d'Abdoli et al. (86), il y avait 34 lésions sur 275 en restriction de diffusion (soit 12%), mais il s'agissait de patients en poussée ou asymptomatiques. Chez Foroughi et al. (90), on retrouve une proportion similaire (9,6%) avec un recrutement sans distinction de patients en poussée et asymptomatiques. Une étude de 2016 retrouve jusqu'à 76% de lésions en restriction chez des patients en poussée (89). Chez Eisele et al. (84), parmi 72 patients en poussée, 10 lésions restreignant la diffusion sont retrouvées (14%). Cela peut s'expliquer en partie par le fait que les études d'Eisele et al. et de Foroughi et al. étaient menées à 1,5T. Dans l'étude d'Abdoli et al., les examens étaient réalisés à 1,5T ou à 3T, comme les nôtres, mais la proportion d'examens réalisée à 3T n'est pas précisée. De plus, dans l'étude d'Eisele et al., seules les lésions de plus de 1 cm étaient prises en compte. Nous avons pu prendre en compte des lésions de plus petite taille grâce à notre méthode de seuillage qui nous permettait d'affirmer la restriction y compris pour des lésions de petite taille.

En revanche, la proportion d'IRM montrant au moins une prise de contraste chez les patients en poussée était relativement faible dans notre étude : 47% si l'on prenait en compte toutes les IRM injectées. En prenant en compte seulement les IRM injectées réalisées avant tout bolus de corticoïdes, cette proportion était discrètement plus élevée : 59%. Notre étude est en accord sur ce point avec une étude prospective dans laquelle le pourcentage de patients en poussée avec une prise de contraste à l'IRM cérébrale était inférieur à 50% (113). Toutefois, il existe dans la littérature des études rétrospectives menées chez des patients en poussée dans lesquelles la proportion d'examens avec au moins une prise de contraste est bien plus élevée. Cette proportion est de 87% dans l'étude de Davoudi et al. (89), et de 7 patients sur 9 dans l'étude de Miller et al. (45). Chez Treaba et al., seulement 2 patients parmi les 67 patients en poussée ne présentent pas de prise de contraste cérébrale (114). Certains suggèrent que la rupture de barrière est constante lors de la formation d'une nouvelle lésion et que 100% des nouvelles

lésions présenteraient une prise de contraste (109). Il existe probablement plusieurs explications à la faible proportion de prises de contraste dans notre étude :

- d'une part, nous avons inclus des patients sans distinction de leur phénotype, et non pas seulement des patients avec une forme récurrente-rémittente. Nous avons donc inclus des patients avec une forme primaire progressive. Or les patients avec une forme primaire progressive présentent moins de lésions prenant le contraste (115).
- d'autre part, il s'est avéré que certains de nos patients avaient des symptômes attribuables à une lésion médullaire active, mais sans activité à l'étage cérébral.

L'originalité de notre étude réside dans la méthode proposée pour affirmer la restriction de diffusion : il s'agit d'une méthode de seuillage semi-automatique, rapide et disponible sur toutes les consoles commercialisées actuellement. C'est une méthode reproductible car semi-automatique, qui est peu opérateur-dépendante, ne nécessite pas d'apprentissage et permet d'avoir un résultat instantanément au cours de l'examen. La plupart des études qui se sont intéressées au CAD des lésions de sclérose en plaques définissaient la restriction de façon purement visuelle par un hyposignal sur la cartographie de CAD (86,89,90). Or il s'agit alors d'une méthode subjective. En effet, une analyse visuelle peut être associée à des biais d'interprétation liés à des effets de volume partiel ou de contraste relatif (substance blanche « normale » périphérique autour d'une lésion apparaissant en relatif hyposignal par rapport à la lésion qui a un CAD élevé au centre). Seule une analyse quantitative peut permettre une meilleure objectivité.

Nous avons fixé le seuil de CAD moyen en dessous de $550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$, ce qui est un seuil bas si l'on considère le CAD de la substance blanche normale de la littérature (105). Cela nous a permis d'obtenir une bonne spécificité, mais a probablement contribué à diminuer la sensibilité de notre approche. D'autres études utilisant une approche quantitative similaire à la nôtre, pourront évaluer l'influence de la modification des seuils de CAD sur la performance diagnostique pour le diagnostic d'activité.

En ce qui concerne la physiopathologie de la restriction de diffusion, il existe deux hypothèses principales pour l'expliquer : l'hypothèse d'une ischémie (82), par analogie avec l'accident vasculaire ischémique à la phase aiguë dont la sémiologie en imagerie est voisine, ou celle

d'une cellularité importante au sein de la plaque traduisant un recrutement de cellules inflammatoires qui s'accompagne de troubles métaboliques. Comme nous l'avons vu, l'ischémie et l'hypercellularité peuvent toutes deux entraîner une restriction de diffusion, et notre étude ne permet pas de favoriser l'une ou l'autre de ces deux hypothèses.

Il peut paraître étonnant que la plupart des lésions en restriction prennent le contraste. En effet, la prise de contraste est liée à la rupture de barrière hémato-encéphalique qui provoque un afflux de molécules du secteur vasculaire vers la plaque. Il en résulte un œdème vasogénique au sein de la plaque, qui augmente le CAD (81). En réalité, les plaques sont souvent hétérogènes à la phase aiguë, avec un CAD augmenté au centre, et restreint en périphérie, réalisant un aspect de cocarde. D'où la concomitance entre la prise de contraste et la restriction de diffusion à la phase précoce. Cette évolution centrifuge de la plaque est désormais bien connue (116). Dans notre étude, 3 patients présentaient une lésion en restriction de diffusion sans prise de contraste. On peut supposer que cela est dû à la précocité de la réalisation de l'IRM, avant que ne survienne la rupture de barrière hémato-encéphalique (88). En effet pour 2 de ces patients, l'IRM avait été réalisée entre 1 et 2 jours après le début des symptômes. Pour le troisième patient, nous ne disposons pas du délai entre l'IRM et les symptômes.

Certaines interrogations ont été précédemment soulevées concernant la physiopathologie et la chronologie des lésions en restriction de diffusion (83,84). Il s'agit de savoir si ces lésions représentent le stade initial de la formation de toute nouvelle plaque. Dans notre étude, plusieurs patients avaient eu l'IRM très précocement par rapport au début des symptômes, parfois le jour même, et ne présentaient pas de restriction de diffusion. Ceci suggérerait plutôt que tous les patients en poussée ne présentent pas des lésions en restriction à la phase initiale de la formation des nouvelles plaques, mais que seul un petit nombre de patients est susceptible de présenter ce type de lésions. Malheureusement, notre étude ne permet pas d'identifier les déterminants de la restriction d'une lésion. Le délai écoulé entre les premiers symptômes et la réalisation de l'IRM était significativement plus faible dans le groupe restriction. Cela est probablement lié à la cinétique de la restriction qui est transitoire et dure moins longtemps que la prise de contraste. Toute nouvelle plaque ne présente pas de restriction de diffusion lors de sa formation, mais si celle-ci existe, elle n'est mise en évidence qu'à un stade précoce. Nos résultats concernant ce

point vont à l'encontre de ceux de Davoudi et al. (89) pour qui la restriction de diffusion et la prise de contraste ne dépendent pas du délai écoulé depuis le début des symptômes. Mais cette donnée est elle-même contredite par d'autres études (84,85). Pour mieux étudier la physiopathologie et la chronologie des lésions en restriction de diffusion, on pourrait proposer de mettre à l'épreuve notre méthode dans une étude prospective dans laquelle tous les patients en poussée auraient une IRM avec séquence de diffusion le jour de l'apparition des symptômes puis à une semaine pour évaluer l'évolution du CAD. Cela permettrait de déterminer si la restriction est le stade initial ou non de toute nouvelle lésion, et de préciser la cinétique de modification du CAD. Il serait intéressant d'utiliser des séquences de diffusion avec des valeurs de b plus élevées afin de voir si cela permet d'augmenter la sensibilité vis à vis de la restriction. Malheureusement il semble très difficile de mettre en place une étude de ce type compte tenu de la faible disponibilité de l'IRM.

A propos des données démographiques, nous avons trouvé que les groupes « restriction » et « absence de restriction » étaient comparables en termes de sexe ratio, d'âge et de durée d'évolution de la maladie, ce qui rejoint les données d'autres études (90). En revanche, il y avait plus de poussées inaugurales et les patients étaient moins souvent sous traitement dans le groupe « restriction ». Les résultats concernant le nombre de poussées inaugurales et la durée de l'évolution de la maladie dans le groupe « restriction » sont contradictoires. Si la durée d'évolution de la maladie est comparable dans les deux groupes alors qu'il existe plus de poussées inaugurales dans le groupe « restriction », c'est parce que plusieurs patients de ce groupe avaient une durée d'évolution de la maladie supérieure à 20 ans. Cela va à l'encontre de l'idée selon laquelle la restriction de diffusion des plaques surviendrait seulement au début de la maladie. Celle-ci pourrait donc émailler l'évolution de la maladie à tout moment lorsqu'elle est dans sa forme « récurrente-rémittente ».

Notre étude est la troisième plus grande série de lésions restreignant la diffusion dans la SEP (86,89), toutefois, elle comporte plusieurs limites :

- Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective avec de nombreuses données manquantes du fait de l'ancienneté de certains dossiers.
- Les paramètres d'acquisition de nos examens étaient hétérogènes avec un mélange d'IRM réalisées à 1,5T et à 3T, et de séquences en 2D et en 3D. Toutefois, il nous était

impossible d'avoir des examens plus homogènes compte tenu de la période d'inclusion s'étendant sur plus de 10 années. Nous avons toutefois utilisé les mêmes critères d'évaluation pour tous les examens afin de minimiser l'impact de cette hétérogénéité.

- Nous avons choisi un seuil arbitraire de CAD à partir des données de la littérature, mais d'autres valeurs de ce seuil auraient pu être envisagées, notamment pour augmenter la sensibilité. D'autres études semblent nécessaires pour définir un seuil optimal.
- Nos effectifs étaient réduits compte tenu du caractère peu fréquent des lésions en restriction de diffusion. Nous avons dû exclure de nombreux patients compte tenu des caractères restrictifs d'inclusion choisis, et notamment de la faible disponibilité de l'IRM.
- L'effectif de notre groupe contrôle était réduit, avec une différence notable d'effectifs entre les poussées et les contrôles.
- Nous n'avons pas évalué quantitativement la reproductibilité de notre méthode de seuillage semi-automatique. Toutefois, nous avons testé la concordance entre deux lecteurs sur un sous-groupe de 5 patients avant l'étude afin de valider la méthodologie, avec une concordance sur toutes les lésions. Du fait du caractère semi-automatique de cette méthode, on peut considérer que la variabilité inter-observateur est relativement faible.

Nous avons utilisé une technique de diffusion exploitant un modèle isotrope. Il a été rapporté que certains paramètres obtenus grâce au tenseur de diffusion pourraient permettre de mieux apprécier la physiopathologie de la formation des plaques (117,118). La mesure de la fraction d'anisotropie permettrait ainsi de discriminer les lésions qui se rehaussent de celles qui ne se rehaussent pas (91), et des techniques dérivées du tenseur de diffusion pourraient permettre de quantifier la perte axonale (119). Il serait donc intéressant d'évaluer l'apport du tenseur de diffusion dans une population de patients en poussée semblable à celle de notre étude, pour rechercher des biomarqueurs additionnels de l'activité de la maladie.

9.6 Conclusion

Notre étude confirme que la présence d'une restriction de diffusion d'une lésion de SEP peut être considérée comme un biomarqueur spécifique d'activité de la maladie. Sa faible sensibilité ne permet toutefois pas à la séquence de diffusion de se substituer à une séquence avec injection de gadolinium.

Cette approche est toutefois utile dans le contexte actuel de limitation de l'injection de gadolinium en routine clinique. L'utilisation d'une technique quantitative semi-automatique de seuillage du CAD, comme celle que nous avons utilisée dans cette étude, permet en effet d'identifier en temps réel une restriction de diffusion d'une lésion cérébrale de SEP alors que le patient est encore dans l'IRM. Ainsi, cette technique pourrait potentiellement permettre au radiologue d'affirmer rapidement l'activité radiologique et d'éviter au patient une injection de gadolinium alors inutile.

Cette approche s'intègre donc à la fois dans un contexte de recherche de nouveaux biomarqueurs quantitatifs d'activité, mais aussi dans une démarche de limitation de l'injection de gadolinium en vue d'éviter son accumulation cérébrale et ses rejets dans l'environnement.

Bibliographie

1. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. mars 2019;18(3):269-85.
2. Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. juill 2013;6(4):237-48.
3. Bronnum-Hansen H. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain*. 14 janv 2004;127(4):844-50.
4. Bermel RA, Rae-Grant AD, Fox RJ. Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy. *Multiple Sclerosis Journal*. nov 2010;16(11):1335-40.
5. Kis B, Rumberg B, Berlit P. Clinical characteristics of patients with late-onset multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. mai 2008;255(5):697-702.
6. Kurtzke JF, Delasnerie-Lauprêtre N. Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France. *Acta Neurologica Scandinavica*. 29 janv 2009;93(2-3):110-7.
7. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *The Lancet Neurology*. déc 2004;3(12):709-18.
8. Levin LI. Temporal Relationship Between Elevation of Epstein-Barr Virus Antibody Titers and Initial Onset of Neurological Symptoms in Multiple Sclerosis. *JAMA*. 25 mai 2005;293(20):2496.
9. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, et al. Fine-Mapping the Genetic Association of the Major Histocompatibility Complex in Multiple Sclerosis: HLA and Non-HLA Effects. Gibson G, éditeur. *PLoS Genetics*. 21 nov 2013;9(11):e1003926.
10. De Jager PL, Chibnik LB, Cui J, Reischl J, Lehr S, Simon KC, et al. Integration of genetic risk factors into a clinical algorithm for multiple sclerosis susceptibility: a weighted genetic risk score. *The Lancet Neurology*. déc 2009;8(12):1111-9.
11. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. août 2010;6(8):438-44.
12. Geurts JGG, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. 2008;7:11.
13. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 29 janv 1998;338(5):278-85.
14. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*. juin 2000;47(6):707-17.

15. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion. *Annals of Neurology*. avr 2004;55(4):458-68.
16. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal*. nov 2008;14(9):1157-74.
17. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. avr 2018;391(10130):1622-36.
18. de Sèze J, Kremer L, Collongues N. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): A new concept. *Revue Neurologique*. avr 2016;172(4-5):256-62.
19. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol*. mars 2014;71(3):276-83.
20. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 14 juill 2015;85(2):177-89.
21. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. sept 2016;36(5):1426-47.
22. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 1 mars 2006;129(3):606-16.
23. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS. Defining the clinical course of multiple sclerosis. 2014;9.
24. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 7 févr 2008;131(3):808-17.
25. O'Riordan J. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain*. 1 mars 1998;121(3):495-503.
26. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. 2009;8.
27. Lebrun C, Kantarci OH, Siva A, Pelletier D, Okuda DT. Anomalies Characteristic of Central Nervous System Demyelination. *Neurologic Clinics*. févr 2018;36(1):59-68.
28. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *Jacobson S, éditeur. PLoS ONE*. 5 mars 2014;9(3):e90509.
29. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, De Seze J, Wiertliewski S, Brochet B, et al. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 févr 2008;79(2):195-8.

30. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: :6.
31. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. THE NATURAL HISTORY OF MULTIPLE SCLEROSIS: A GEOGRAPHICALLY BASED STUDY. :14.
32. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2001;11.
33. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. mars 1983;13(3):227-31.
34. Barkhof F. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1 nov 1997;120(11):2059-69.
35. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. 2008;372:16.
36. Solaro C, Brichetto G, Amato MP, Cocco E, Colombo B, D'Aleo G, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: A multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 14 sept 2004;63(5):919-21.
37. Malhotra AS, Goren H. The Hot Bath Test in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. :2.
38. Hardmeier M, Leocani L, Fuhr P. A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS. *Mult Scler*. sept 2017;23(10):1309-19.
39. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. juill 2001;50(1):121-7.
40. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*. mars 2016;15(3):292-303.
41. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. févr 2018;17(2):162-73.
42. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V, Imaging Working Group of the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol*. juin 2015;42(3):133-40.
43. on behalf of the MAGNIMS study group, Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews Neurology*. août 2015;11(8):471-82.

44. Hodel J, Outteryck O, Ryo E, Bocher A-L, Lambert O, Chéchin D, et al. Accuracy of postcontrast 3D turbo spin-echo MR sequence for the detection of enhanced inflammatory lesions in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* mars 2014;35(3):519-23.
45. Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, Macmanus DG, Moseley IF, et al. SERIAL GADOLINIUM ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Brain.* 1 août 1988;111(4):927-39.
46. Lövblad K-O, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, et al. MR Imaging in Multiple Sclerosis: Review and Recommendations for Current Practice. *American Journal of Neuroradiology.* juin 2010;31(6):983-9.
47. Consortium of MS centers. Consortium of MS Centers MRI PROTOCOL AND CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF MS. 2018.
48. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology.* mars 2014;270(3):834-41.
49. on behalf of the MAGNIMS study group. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology.* oct 2015;11(10):597-606.
50. Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Bogdanow M, Schmidt S, Schild HH, et al. Prognostic value of high-field proton magnetic resonance spectroscopy in patients presenting with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroradiology.* févr 2008;50(2):123-9.
51. Redpath TW, Smith FW. Technical note: use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain matter. *Br J Radiol.* déc 1994;67(804):1258-63.
52. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, Träber F, Klotz L, Schmidt S, et al. Double inversion recovery brain imaging at 3T: diagnostic value in the detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2007;28(1):54-9.
53. Abidi Z, Faeghi F, Mardanshahi Z, Mortazavi H. Assessment of the diagnostic accuracy of double inversion recovery sequence compared with FLAIR and T2W_TSE in detection of cerebral multiple sclerosis lesions. *Electron Physician.* avr 2017;9(4):4162-70.
54. Sethi V, Yousry TA, Muhlert N, Ron M, Golay X, Wheeler-Kingshott C, et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 2012;83(9):877-82.
55. Favaretto A, Poggiali D, Lazzarotto A, Rolma G, Causin F, Gallo P. The Parallel Analysis of Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR) and Double Inversion Recovery (DIR) Images Significantly Improves the Detection of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis (MS) since Clinical Onset. *PLoS ONE.* 2015;10(5):e0127805.

56. Nelson F, Poonawalla AH, Hou P, Huang F, Wolinsky JS, Narayana PA. Improved identification of intracortical lesions in multiple sclerosis with phase-sensitive inversion recovery in combination with fast double inversion recovery MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* oct 2007;28(9):1645-9.
57. Harel A, Ceccarelli A, Farrell C, Fabian M, Howard J, Riley C, et al. Phase-Sensitive Inversion-Recovery MRI Improves Longitudinal Cortical Lesion Detection in Progressive MS. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0152180.
58. Pestalozza IF, Pozzilli C, Di Legge S, Piattella MC, Pantano P, Caramia F, et al. Monthly brain magnetic resonance imaging scans in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* août 2005;11(4):390-4.
59. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine.* 28 juill 2005;353(4):369-74.
60. Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 30 mai 2019;1352458519854162.
61. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, White RT, Salberg LM. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 1989;10(2):303-5.
62. Katdare A, Ursekar M. Systematic imaging review: Multiple Sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology.* 2015;18(5):24.
63. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-Radaideh A, Brookes MJ, Evangelou N, et al. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. *Invest Radiol.* sept 2009;44(9):491-4.
64. Haacke EM, Makki M, Ge Y, Maheshwari M, Sehgal V, Hu J, et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 25 févr 2009;29(3):537-44.
65. Grossman RI, Gonzalez-Scarano F, Atlas SW, Galetta S, Silberberg DH. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology.* déc 1986;161(3):721-5.
66. Davis M, Auh S, Riva M, Richert ND, Frank JA, McFarland HF, et al. Ring and nodular multiple sclerosis lesions: a retrospective natural history study. *Neurology.* 9 mars 2010;74(10):851-6.
67. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics.* janv 1965;42(1):288-92.
68. Kastler B, Anstett P, Kastler B, Vetter D. *Comprendre l'IRM.* Elsevier Masson; 2011.
69. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.* nov 1986;161(2):401-7.

70. Srinivasan A, Goyal M, Al Azri F, Lum C. State-of-the-art imaging of acute stroke. *Radiographics*. oct 2006;26 Suppl 1:S75-95.
71. Stadnik TW, Demaerel P, Luybaert RR, Chaskis C, Van Rompaey KL, Michotte A, et al. Imaging tutorial: differential diagnosis of bright lesions on diffusion-weighted MR images. *Radiographics*. févr 2003;23(1):e7.
72. Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU International*. avr 2009;103(7):883-8.
73. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology*. sept 2001;220(3):621-30.
74. Bozgeyik Z, Onur MR, Poyraz AK. The role of diffusion weighted magnetic resonance imaging in oncologic settings. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2013;3(5):10.
75. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW. Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Magn Reson Imaging*. sept 2006;24(7):843-7.
76. Chenevert TL, McKeever PE, Ross BD. Monitoring early response of experimental brain tumors to therapy using diffusion magnetic resonance imaging. *Clin Cancer Res*. sept 1997;3(9):1457-66.
77. Lee KC, Sud S, Meyer CR, Moffat BA, Chenevert TL, Rehemtulla A, et al. An imaging biomarker of early treatment response in prostate cancer that has metastasized to the bone. *Cancer Res*. 15 avr 2007;67(8):3524-8.
78. Le Bihan D, Ichikawa S, Motosugi U. Diffusion and Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging-based Virtual Elastography: A Hypothesis-generating Study in the Liver. *Radiology*. nov 2017;285(2):609-19.
79. Castriota-Scanderbeg A, Sabatini U, Fasano F, Floris R, Fraracci L, Mario MD, et al. Diffusion of water in large demyelinating lesions: a follow-up study. *Neuroradiology*. sept 2002;44(9):764-7.
80. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. nov 2000;217(2):331-45.
81. Larsson HBW, Thomsen C, Frederiksen J, Stubgaard M, Henriksen O. In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis. *Magnetic Resonance Imaging*. janv 1992;10(1):7-12.
82. Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI. Multiple Sclerosis: Comparison of Trace Apparent Diffusion Coefficients with MR Enhancement Pattern of Lesions. 2000;6.
83. Balashov KE, Aung LL, Dhib-Jalbut S, Keller IA. Acute Multiple Sclerosis Lesion: Conversion of Restricted Diffusion Due to Vasogenic Edema. *Journal of Neuroimaging*. avr 2011;21(2):202-4.

84. Eisele P, Szabo K, Griebe M, Roßmanith C, Förster A, Hennerici M, et al. Reduced Diffusion in a Subset of Acute MS Lesions: A Serial Multiparametric MRI Study. *American Journal of Neuroradiology*. août 2012;33(7):1369-73.
85. Hannoun S, Roch J-A, Durand-Dubief F, Vukusic S, Sappey-Marinier D, Guttmann CRG, et al. Weekly multimodal MRI follow-up of two multiple sclerosis active lesions presenting a transient decrease in ADC. *Brain and Behavior*. févr 2015;5(2):n/a-n/a.
86. Abdoli M, Chakraborty S, MacLean HJ, Freedman MS. The evaluation of MRI diffusion values of active demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. nov 2016;10:97-102.
87. Markoula S, Zikou A, Margariti P, Argyropoulou M, Kyritsis AP. Acute demyelinating lesions with restricted diffusion in multiple sclerosis: a new variant? *Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 21 sept 2017;4(9):188.
88. Hyland M, Bermel RA, Cohen JA. Restricted diffusion preceding gadolinium enhancement in large or tumefactive demyelinating lesions. *Neurology: Clinical Practice*. 1 févr 2013;3(1):15-21.
89. Davoudi Y, Foroughipour M, Torabi R, Layegh P, Matin N, Shoeibi A. Diffusion Weighted Imaging in Acute Attacks of Multiple Sclerosis. *Iranian Journal of Radiology [Internet]*. 15 févr 2016 [cité 13 juill 2019];13(2). Disponible sur: <http://iranjradiol.neoscriber.org/en/articles/18046.html>
90. Abolhasani Foroughi A, Salahi R, Nikseresht A, Heidari H, Nazeri M, Khorsand A. Comparison of diffusion-weighted imaging and enhanced T1-weighted sequencing in patients with multiple sclerosis. *The Neuroradiology Journal*. août 2017;30(4):347-51.
91. Gupta A, Al-Dasuqi K, Xia F, Askin G, Zhao Y, Delgado D, et al. The Use of Noncontrast Quantitative MRI to Detect Gadolinium-Enhancing Multiple Sclerosis Brain Lesions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*. juill 2017;38(7):1317-22.
92. Matsumura T, Hayakawa M, Shimada F, Yabuki M, Dohanish S, Palkowitsch P, et al. Safety of Gadopentetate Dimeglumine after 120 Million Administrations over 25 Years of Clinical Use. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2013;12(4):297-304.
93. Choi JW, Moon W-J. Gadolinium Deposition in the Brain: Current Updates. *Korean Journal of Radiology*. 2019;20(1):134.
94. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. *Cancer Imaging*. 24 sept 2007;7:130-7.
95. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Hepp J, Kickingereeder P, Wick W, et al. Intraindividual Analysis of Signal Intensity Changes in the Dentate Nucleus After Consecutive Serial Applications of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. *Invest Radiol*. 2016;51(11):683-90.
96. Roberts DR, Holden KR. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric

- brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain Dev.* mars 2016;38(3):331-6.
97. Tanaka M, Nakahara K, Kinoshita M. Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus of Patients with Multiple Sclerosis in Comparison with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder after Multiple Doses of Gadolinium Contrast. *Eur Neurol.* 2016;75(3-4):195-8.
 98. Welk B, McArthur E, Morrow SA, MacDonald P, Hayward J, Leung A, et al. Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism. *JAMA.* 5 juill 2016;316(1):96.
 99. PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations. :2.
 100. Telgmann L, Wehe CA, Birka M, Künnemeyer J, Nowak S, Sperling M, et al. Speciation and isotope dilution analysis of gadolinium-based contrast agents in wastewater. *Environ Sci Technol.* 6 nov 2012;46(21):11929-36.
 101. Thomsen HS. Are the increasing amounts of gadolinium in surface and tap water dangerous? *Acta Radiologica.* mars 2017;58(3):259-63.
 102. Le Goff S, Barrat J-A, Chauvaud L, Paulet Y-M, Gueguen B, Ben Salem D. Compound-specific recording of gadolinium pollution in coastal waters by great scallops. *Scientific Reports* [Internet]. déc 2019 [cité 21 juill 2019];9(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-44539-y>
 103. Hanana H, Turcotte P, André C, Gagnon C, Gagné F. Comparative study of the effects of gadolinium chloride and gadolinium - based magnetic resonance imaging contrast agent on freshwater mussel, *Dreissena polymorpha*. *Chemosphere.* août 2017;181:197-207.
 104. Martino C, Costa C, Roccheri MC, Koop D, Scudiero R, Byrne M. Gadolinium perturbs expression of skeletogenic genes, calcium uptake and larval development in phylogenetically distant sea urchin species. *Aquatic Toxicology.* janv 2018;194:57-66.
 105. Christiansen P, Gideon P, Thomsen C, Stubgaard M, Henriksen O, Larsson HBW. Increased water self-diffusion in chronic plaques and in apparently normal white matter in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica.* 29 janv 2009;87(3):195-9.
 106. Wattjes MP, Steenwijk MD, Stangel M. MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update. *Clin Neuroradiol.* oct 2015;25 Suppl 2:157-65.
 107. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain.* janv 1998;121 (Pt 1):3-24.
 108. Silver N, Lai M, Symms M, Barker G, McDonald I, Miller D. Serial gadolinium-enhanced and magnetization transfer imaging to investigate the relationship between the duration of blood-brain barrier disruption and extent of demyelination in new multiple sclerosis lesions. :2.

109. Lai M, Hodgson T, Gawne-Cain M, Webb S, MacManus D, McDonald WI, et al. A preliminary study into the sensitivity of disease activity detection by serial weekly magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1 mars 1996;60(3):339-41.
110. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology*. 25 févr 2003;60(4):640-6.
111. Miller DH, Thompson AJ, Morrissey SP, MacManus DG, Moore SG, Kendall BE, et al. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1992;55(6):450-3.
112. Lo C-P, Kao H-W, Chen S-Y, Chu C-M, Hsu C-C, Chen Y-C, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and contrast-enhanced T1-weighted imaging on a single baseline MRI for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. *BMC Neurology* [Internet]. déc 2014 [cité 12 août 2019];14(1). Disponible sur: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-14-100>
113. Tourdias T, Roggerone S, Filippi M, Kanagaki M, Rovaris M, Miller DH, et al. Assessment of Disease Activity in Multiple Sclerosis Phenotypes with Combined Gadolinium- and Superparamagnetic Iron Oxide-enhanced MR Imaging. *Radiology*. juill 2012;264(1):225-33.
114. Treaba CA, Balasa R, Podeanu DM, Simu IP, Buruian MM. Cerebral lesions of multiple sclerosis: is gadolinium always irreplaceable in assessing lesion activity? *Diagnostic and Interventional Radiology* [Internet]. 15 janv 2014 [cité 26 juill 2019]; Disponible sur: http://www.dirjournal.org/sayilar/61/buyuk/pdf_DIR_6042.pdf
115. Silver N. Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain*. 1 juill 1997;120(7):1149-61.
116. Guttmann CR, Ahn SS, Hsu L, Kikinis R, Jolesz FA. The evolution of multiple sclerosis lesions on serial MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. août 1995;16(7):1481-91.
117. Rovira À, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. sept 2013;6(5):298-310.
118. Rueda-Lopes FC, Hygino da Cruz LC, Doring TM, Gasparetto EL. Diffusion-Weighted Imaging and Demyelinating Diseases: New Aspects of an Old Advanced Sequence. *American Journal of Roentgenology*. janv 2014;202(1):W34-42.
119. Lin T-H, Chiang C-W, Perez-Torres CJ, Sun P, Wallendorf M, Schmidt RE, et al. Diffusion MRI quantifies early axonal loss in the presence of nerve swelling. *Journal of Neuroinflammation* [Internet]. déc 2017 [cité 13 juill 2019];14(1). Disponible sur: <http://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-017-0852-3>

Titre : Lésions cérébrales restreignant la diffusion dans la sclérose en plaques : un nouveau marqueur d'activité radiologique ?

Résumé : Introduction La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire démyélinisante chronique du système nerveux central. C'est une des causes les plus fréquentes de handicap non traumatique d'origine neurologique chez les sujets jeunes. Le diagnostic repose avant tout sur des éléments cliniques étayés par des arguments biologiques et d'imagerie. L'imagerie joue un rôle important pour le suivi de la maladie, car il peut exister des signes d'activité radiologique chez des patients asymptomatiques, nécessitant alors une adaptation du traitement. Jusque récemment, la recherche de ces signes d'activité passait par la réalisation d'une séquence T1 avec injection de gadolinium, à la recherche d'un rehaussement des lésions de sclérose en plaques, et par la comparaison des images pondérées en T2. Ces cinq dernières années, des études ont toutefois rapporté une accumulation de gadolinium dans les noyaux gris centraux cérébraux chez les patients ayant reçu des injections de gadolinium, sans conséquences cliniques démontrées en l'état actuel des connaissances. Il existe également des préoccupations environnementales croissantes en raison de rejets possibles de gadolinium dans l'environnement. Pour toutes ces raisons, il paraît utile de rechercher des alternatives à l'utilisation du gadolinium. Notre étude a donc eu pour but d'évaluer, dans une population de patients SEP présentant une poussée clinique, si la présence d'une restriction du coefficient apparent de diffusion (CAD) des lésions cérébrales pouvait être utilisée comme marqueur de l'activité radiologique, se substituant ainsi à la prise de contraste visible sur les séquences T1 avec injection de gadolinium.

Matériel et méthodes Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique dans le service de neuroradiologie de l'hôpital Henri Mondor entre 2017 et 2019. Nous avons inclus d'une part des patients hospitalisés pour une poussée de sclérose en plaques ou un syndrome clinique isolé pour lesquels nous disposions d'une IRM cérébrale avec une séquence de diffusion réalisée dans les 2 mois suivant le début des symptômes. D'autre part, nous avons constitué un groupe de sujets contrôles suivis pour une SEP et sous traitement par Tysabri. Pour identifier les lésions en restriction de diffusion, nous avons appliqué à la cartographie paramétrique de CAD une méthode de post-traitement semi-automatique par seuillage disponible sur la console Advantage Window. Un seuil de CAD de $550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$ a été utilisé. Nous avons ainsi pu classer les patients en deux groupes selon qu'ils présentaient ou non une lésion en restriction de diffusion sur leur imagerie. Nous avons ensuite recherché pour chaque patient la présence de signes classiques d'activité radiologique définis par l'apparition d'une nouvelle lésion T2 et/ou une prise de contraste après injection de gadolinium. Nous avons ainsi pu corrélérer la présence d'une restriction de diffusion à la présence d'un de ces signes d'activité. Enfin, nous avons calculé les performances diagnostiques de la restriction de diffusion pour (i) le diagnostic d'une poussée clinique (gold standard clinique), et (ii) le diagnostic d'activité radiologique (gold standard reposant sur les séquences injectées et la comparaison des images en pondération T2).

Résultats 134 patients présentant une poussée clinique ont été inclus ; 28 présentaient une restriction du CAD et 106 aucune restriction. 37 patients ont été inclus dans le groupe contrôle. Les groupes étaient comparables en termes d'âge et de sexe ratio. Parmi les 28 patients du groupe restriction, nous disposions d'une imagerie avec injection de gadolinium chez 27 patients. Parmi ces 27 patients, 24 patients présentaient au moins une lésion se rehaussant après injection (89%). Aucun patient du groupe contrôle ne présentait de restriction de diffusion. La sensibilité de la restriction de diffusion pour le diagnostic d'une poussée clinique était de 0,21 et sa spécificité de 1. Pour le diagnostic d'activité radiologique (basée sur l'imagerie avec injection de gadolinium comme référence), la sensibilité de la restriction de diffusion était de 0,44, sa spécificité de 0,95.

Conclusion Notre étude confirme que la restriction de diffusion d'une lésion de SEP peut être considérée comme un biomarqueur spécifique d'activité. Sa faible sensibilité ne permet toutefois pas d'envisager en pratique de remplacer les séquences avec injection de gadolinium par la séquence de diffusion. Cette approche pourrait toutefois s'avérer utile dès lors que l'on identifierait une restriction du CAD chez un patient en poussée clinique : l'injection serait, d'après nos résultats, inutile dans ce contexte particulier.

Mots clés : sclérose en plaque, activité, gadolinium, diffusion, biomarqueur

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06