

## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 octobre 2024

Par Arthur BOHARD

### **Intérêt de la spectroscopie par résonance magnétique dans le diagnostic de Sclérose En Plaques**

Thèse dirigée par le Pr. Aymeric ROUCHAUD

Examineurs :

M. le Pr. Aymeric Rouchaud, CHU de Limoges.  
M. le Pr. François Cotton, Hospices Civils de Lyon  
M. le Pr. Laurent Magy, CHU de Limoges  
Mme. la Dr. Amandine Chabernaude-Negrier

Président et Directeur  
Juge  
Juge  
Juge







## Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 octobre 2024

Par Arthur BOHARD

### **Intérêt de la spectroscopie multivoxel par résonance magnétique dans le diagnostic de Sclérose En Plaques**

Thèse dirigée par le Pr. Aymeric ROUCHAUD

Examineurs :

M. le Pr. Aymeric Rouchaud, CHU de Limoges.  
M. le Pr. François Cotton, Hospices Civils de Lyon  
M. le Pr. Laurent Magy, CHU de Limoges  
Mme. la Dr. Amandine Chabernaude-Negrier

Président et Directeur  
Juge  
Juge  
Juge



**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>DELUCHE</b> Elise	CANCEROLOGIE
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DUCHESNE</b> Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN M.</b> Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE

<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
<b>YERA</b> Hélène	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

### **Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE</b> Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM</b> Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU</b> Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE
<b>VANDROUX</b> David	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

### **Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>COUVE-DEACON</b> Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>LALOZE</b> Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARGUERITTE</b> François	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE
<b>SALLE</b> Laurence	ENDOCRINOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

### **Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps**

<b>BELONI</b> Pascale	SCIENCES INFIRMIERES
-----------------------	----------------------

### **Professeur des Universités de Médecine Générale**

**DUMOITIER** Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

### **Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale**

**HOUDARD** Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

**LAUCHET** Nadège (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

### **Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale**

**BAUDOT** Pierre-Jean (du 01-09-2023 au 31-08-2026)

**BUREAU-YNIESTA** Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

**SEVE** Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

### **Professeurs Emérites**

**ALDIGIER** Jean-Claude du 01-09-2023 au 31-08-2024

**LACROIX** Philippe du 01-09-2024 au 31-08-2026

**MABIT** Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

**MOREAU** Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2024

**NATHAN-DENIZOT** Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

**TREVES** Richard du 01-09-2023 au 31-08-2024

**VALLAT** Jean-Michel du 01-09-2023 au 31.08.2025

**VIROT** Patrice du 01-09-2023 au 31-08-2024

**Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>ABDALLAH</b> Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
<b>BOYER</b> Claire	NEUROLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>CUSSINET</b> Lucie	ORL
<b>FERRERO</b> Pierre-Alexandre	CHIRURGIE GENERALE
<b>FRAY</b> Camille	PEDIATRIE
<b>GRIFFEUILLE</b> Pauline	IPR
<b>HERAULT</b> Etienne	PARASITOLOGIE
<b>JADEAU</b> Cassandra	HEMATOLOGIE BIOLOGIE
<b>KHAYATI</b> Yasmine	HEMATOLOGIE
<b>LAIDET</b> Clémence	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>PERANI</b> Alexandre	GENETIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>SERVASIER</b> Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

**Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ABDELKAFI</b> Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>AGUADO</b> Benoît	PNEUMOLOGIE
<b>ANNERAUD</b> Alicia	HEPATOLOGIE GASTROENTEROLOGIE
<b>AUBOIROUX</b> Marie	HEMATOLOGIE TRANSFUSION
<b>BAUDOIN</b> Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERENGER</b> Adeline	PEDIATRIE

<b>BLANCHET</b> Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE
<b>BOUTALEB</b> Amine Mamoun	CARDIOLOGIE
<b>BURGUIERE</b> Loïc	SOINS PALLIATIFS
<b>CAILLARD</b> Pauline	NEPHROLOGIE
<b>CATANASE</b> Alexandre	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CHASTAINGT</b> Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COLLIN</b> Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>COUMES-SALOMON</b> Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
<b>DELPY</b> Teddy	NEUROLOGIE
<b>DU FAYET DE LA TOUR</b> Anaïs	MEDECINE LEGALE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FRACHET</b> Simon	NEUROLOGIE
<b>GADON</b> Emma	RHUMATOLOGIE
<b>GEROME</b> Raphaël	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>GOURGUE</b> Maxime	CHIRURGIE
<b>LADRAT</b> Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>LAPLACE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE
<b>LEMACON</b> Camille	RHUMATOLOGIE
<b>LOPEZ</b> Jean-Guillaume	MEDECINE INTERNE
<b>MACIA</b> Antoine	CARDIOLOGIE
<b>MEYNARD</b> Alexandre	NEUROCHIRURGIE
<b>MOI BERTOLO</b> Emilie	DERMATOLOGIE
<b>NASSER</b> Yara	ENDOCRINOLOGIE
<b>PAGES</b> Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

<b>PARREAU</b> Simon	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b> Maxime	OPHTALMOLOGIE
<b>TALLIER</b> Maïa	GERIATRIE
<b>TRAN</b> Gia Van	NEUROCHIRURGIE
<b>VERNIER</b> Thibault	NUTRITION

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**HERAULT** Kévin

**CITERNE** Julien

**VANDOOREN** Maïté

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
-----------------------	--------------------

<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
----------------------	------------------------

<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
---------------------	--------------------

« Ce que la lumière dévoile c'est l'ombre qui le cache »

Jean-Paul Sartre

« Le succès, c'est se promener d'échec en échec tout en restant motivé »

Winston Churchill

## Remerciements

---

### Aux membres du jury,

**Au Professeur Aymeric Rouchaud,** Tu me fais l'honneur de présider cette thèse. Ton soutien indéfectible et ta disponibilité ont été inestimables. Tes conseils éclairés et ta rigueur scientifique ont grandement contribué à la qualité de ce travail. Je te suis reconnaissant pour les discussions enrichissantes que nous avons eues, ainsi que pour ton encouragement constant à explorer de nouvelles perspectives dans ce domaine complexe. Merci pour ton implication durant mon parcours et celui de tous les internes. Merci pour ta dévotion au service de radiologie. Sois assuré de mon profond respect et de ma plus grande considération.

**Au Professeur François Cotton,** C'est en découvrant vos travaux sur la sclérose en plaques après vos prises de paroles aux journées francophones de radiologie que l'idée de ce sujet est née. Je suis honoré de pouvoir compter sur votre présence à ma soutenance de thèse, et je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à mes travaux. Que cette thèse soit le témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

**Au Professeur Laurent Magy,** Je vous remercie chaleureusement pour avoir accepté de faire partie des membres du jury. Votre expertise dans le domaine de la sclérose en plaques est une aide précieuse et je suis honoré de votre présence. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde estime.

**Au Docteur Amandine Chabernaude-Negrier,** Merci d'avoir fait le choix de nous rejoindre et pour tout ce que tu as apporté au service. Merci d'avoir accepté de m'aider dans ce travail de thèse. Merci pour ta gentillesse et ta motivation sans faille pour la neuroradiologie, les MOGAD n'ont qu'à bien se tenir !

**Au Professeur Charbel Mounayer :**

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour m'avoir accueilli au sein de votre service de Radiologie. Soyez assuré de toute ma considération et de l'estime que je vous porte.

**Aux Radiologues du CHU de Limoges :**

**Au Docteur Sébastien Caudron**, merci pour ton professionnalisme, tous tes conseils et pour ton accueil au bloc. Merci pour toutes ces discussions et ces fou-rires qui nous empêchaient de terminer nos vacances à l'heure. Sacré Hubert, toujours le mot pour rire. Merci de m'avoir fait confiance et laissé conduire (piloter ?) ce V8 anglais pour lequel j'ai encore le sourire. Sois assuré de mon profond respect, my Lord.

**Au Docteur Marc-Samir Guillot**, Le meilleur d'entre nous, merci pour ta gentillesse et la patience dont tu as toujours fait preuve à chacune de mes questions, merci de m'avoir enseigné une partie de ton savoir infini. Je vous souhaite le meilleur à ta famille et à toi.

**Au Docteur Florian Sanglier**, Merci pour m'avoir partagé ton savoir en tant que radiologue debout et radiologue assis, merci pour tes précieux conseils. Ton analyse radiologique comme factuelle ont toujours été les bonnes.

**Au Docteur Denis Lachatre**, Oh grand maitre du Lipome, merci pour ta bienveillance et ton calme à toutes épreuves. Merci pour ces connaissances transmises lors de mon semestre ostéoradiologique.

**Au Docteur Mathilde Casson-Masselin**, merci pour toutes ces relectures ORL, toutes ces connaissances en pédiatrie. Tu as su être disponible quand j'en avais besoin. Merci pour tous ces moments de réflexions sur la vie. Travailler avec toi a toujours été un plaisir

**Au Docteur Charlotte Douchez**, merci pour ton humour et pour toutes ces relectures. Ta fougue et ton franc-parler auront fait la renommée de notre service dans l'hôpital et outre-venne. Je vous souhaite le meilleur à tous les trois dans votre vie Bordelaise.

**Au Docteur Sandra Friteyre**, Merci pour ton accueil au CHU, merci d'avoir su m'expliquer les rudiments de la radiologie (souvenir de ce tout premier compte-rendu.), d'avoir pris le temps de m'expliquer ce qui m'échappait et de m'avoir conseillé sur tous mes choix en radiologie. Merci pour toutes ces analyses cinématographiques, c'est en faisant diverger les opinions que l'on s'ouvre l'esprit, n'est-ce pas ? Saint Junien is the place to be.

**Au Docteur Clément Bogey**, Merci pour cet apprentissage encyclopédique des branches des artères à destinée viscérale merci pour tous ces CR modifiés. Merci pour ton humour, ces analyses poussées de notre société, de Frank Herbert, Asimov à Bong Joon Ho en passant par notre cher Jancovici. Merci pour cette ouverture d'esprit My Man !

**Au Docteur Maxime Baudouin**, futur PUPH et marathonien hors pair, merci pour ton excellence en imagerie diagnostique, merci d'avoir toujours été disponible à chacune de mes questions. Ton départ du service est une perte pour toute l'équipe.

**Au Docteur Paul Gendrin**, véritable Big brother, tu n'attends pas qu'on te le demande pour venir en aide, quel plaisir au quotidien ! Tu es capable de rassurer même les plus stressés d'entre nous. Tu as toujours la solution aux problèmes, merci de m'avoir guidé dans mes premiers pas de l'autre côté de la Vienne et pour ta blouse qui m'a dépanné plus d'une fois et me dépannera encore.

**Au Docteur Géraud Forestier**, merci pour ton savoir-faire et ton pragmatisme, merci pour tes connaissances en neurologie et en moussologie. J'aurais aimé travailler davantage avec toi. Je te souhaite le meilleur dans ta vie Clermontoise.

**Au Docteur Mathilde Margerin**, Ton arrivée en pédiatrie a été comme un vent de fraîcheur pour le service. Merci pour ton soutien, ton aide et ta capacité à m'accompagner dans chaque dossier compliqué. Tu es toujours prête à donner de ton temps sans hésitation. Merci pour ces rires et petits moments du quotidien.

## **A mes Co-Internes et Docteur Juniors :**

**Au Docteur Thomas Madelrieux :** Radiologue expert, coach en politique hospitalière et analyste footballistique, tu es un amateur du mois d'Octobre, merci pour tout, merci pour les conseils, merci pour ton humour, merci pour ces JFR et cette rencontre avec l'équipe de Lille.

**Au Docteur Youness Matrouguims :** Merci d'avoir été mon guide pour ce deuxième semestre, merci de m'avoir fait découvrir ta passion pour le tennis et SNK. Que de bons moments passés à Brive, merci pour ton apprentissage, Je vous souhaite le meilleur à Océane et à toi.

**Au Docteur Romain Coudert :** Merci pour ton humour acéré, pour ton savoir et avoir pris le temps de m'apprendre les subtilités de la neuroradiologie. Tesla boy et grand NRiste à la fois c'est possible.

**Au Docteur Camille David :** Merci pour ta pédagogie et ton savoir, ton niveau d'exigence n'a pas d'équivalent. A défaut d'avoir partagé ta passion des montres, nous aurons pu partager celle du chrono sur quatre roues. RIP Vilebrequin...

**Au Docteur Manon Mathieu :** Merci pour tes connaissances pointues, merci pour ces JFR et pour m'avoir fait découvrir la vie parisienne. Je vous souhaite à Alexandre et à Truffe le meilleur dans votre nouvelle vie ensoleillée.

**Au Docteur Sakina Berhouzi :** Merci pour ton professionnalisme, ta capacité à enchaîner les examens sans une once d'hésitation m'a toujours impressionné. Merci pour tous tes avis.

**Au Docteur Marine Lacroix :** Merci pour tes conseils sur l'organisation d'une thèse, merci pour ces avis lors des gardes et à ce (petit) bout de JFR ensemble.

**Au Docteur Clara Gilbert :** Merci pour ton franc-parler et le partage de tes connaissances. Dans ta confiance inébranlable, tu t'es découvert une passion pour le running pour les débardeurs et les crânes rasés.

**A Oumar :** Ton sourire et ta bonne humeur ont fait de toi un véritable ami. Merci pour ton entraide à toute épreuve. Merci pour ces soirées mémorables (même pour ta 207...) pour m'avoir fait découvrir le monde de la crypto et tous ces moments passés à upgrade notre level en radiologie comme ailleurs (orange c'est plus rare que violet). Shinzo wo Sasageyo !

**A Florent** : Merci pour ta bienveillance et ton soutien dès mes premiers pas à Limoges. Rapidement j'ai compris que tu serais un puit de connaissance, merci de m'avoir partagé quelques bribes de ton savoir. C'était un plaisir de partager ce temps au bloc comme à la console.

**Au Docteur Tabata Lamiraux** : Nous avons partagé nos premiers moments de doutes ensemble. Merci pour ton aide et tous ces moments de développement personnel. Comprendre le monde qui nous entoure nous rend-il maître de notre destin ? vous avez 4 heures.

**Au grand Mohamed** : Infatigable et passionné par la radiologie, haltérophile à tes heures perdues, merci pour ton aide tout au long de l'internat, j'espère que tu trouveras la voie te correspondant le plus au sein de la radiologie, tu le mérites amplement petit FFI en Bac + 17.

**A Clément ler** : Que de bons souvenirs de ce semestre de neuroradiologie, quand travailler 13 h par jour était la norme. Merci pour ta bonne humeur et ces moments passés à relater nos faits d'armes de notre vie d'externes, le relais du bip olympique lors de la soirée mousse a toujours été une réussite et un plaisir.

**A Cédric** : Ta confiance en toi et ton flegme n'auront de cesse de m'épater, j'espère que ta vie Réunionnaise se déroule bien et que tu reviendras avec beaucoup de nouvelles connaissances à nous faire partager !

**A Elora** : J'ai vu grandir en toi la flamme de la radiologie, tu es quelqu'un qui ne lâche rien, ton ascension est fulgurante. Merci pour tous ces moments de rire, de remise en question et d'analyse surfologique. Je te souhaite le meilleur.

**A Arnaud** : De la personne discrète que j'ai rencontrée, j'ai découvert un homme passionné par ce qu'il touche et passionnant par ce qu'il raconte. Merci pour tous ces fou-rires avec nos deux mascottes du service. Je pense que ta capacité de remise en question est ta plus grande force, garde-la toujours avec toi. J'aimerais te voir un jour en mid-lane prêt à rouler sur fnatic pour le plaisir d'Oumar. Je te souhaite le meilleur et suis sûr que ta carrière sera des plus brillantes.

**A Alexandre** : Self-made man, le plus sportif d'entre nous, ta capacité à allier radiologie et niveau (semi-)pro en sport mécanique m'a tout de suite impressionnée. Merci d'avoir réussi à stopper l'hégémonie de DL en course à pied. Merci pour ces blagues et ces discussions vilebrequin et pneumatiques, ça manque cruellement dans le service.

**A Lisa et Samia** : Deux personnes si proches et si différentes, plutôt calmes et réservées vous devenez une véritable tornade ensemble. J'aimerais vous renommer Dr. Jekyll et Miss Hide. Merci pour votre alchimie et d'illuminer le service de votre bonne humeur éternelle.

**A Clément le Second et Nour** : Nous n'avons pas beaucoup eu le temps de travailler ensemble, néanmoins votre motivation et bonne humeur quotidienne sont un plaisir. Je vous souhaite de vous épanouir dans cette belle spécialité qu'est la radiologie.

**A Antonin et Grégoire** : Deux nouvelles recrues envoyées au front, vous êtes les espoirs du service, sachez garder votre curiosité et votre sympathie, je suis sûr que vous trouverez votre bonheur dans notre superbe ville et la meilleure des spécialités.

**A Emma, Lucas Maeva, Émilie, Pierre** : J'espère que votre expérience au sein de notre service vous aura plus. Merci pour ce partage mutuel de connaissances dont nous bénéficions tous (et surtout nos patients).

**Aux Manipulateurs de Radio et de Scanner :** merci pour m'avoir appris les aspects techniques de l'imagerie par rayons X, merci d'avoir accepté mes protocoles de jour comme de nuit. Merci pour tous ces moments de rires partagés ensemble. Merci à l'équipe de nuit, pour votre efficacité et vos folies sans aucun filtre (merci Aurélie)

**Aux Manipulateurs de l'IRM :** Merci d'avoir su guider mes protocoles de neurodiagnostic au début de mon internat, de m'avoir expliqué la différence entre un 3D T1 MPrage et un TSE. Merci pour votre humour toujours très fin et subtil (spéciale dédicace à Boris et Bruno). Mais surtout merci d'avoir fait toutes ces séquences de spectroscopie RMN sans broncher. Je suis fier d'avoir partagé cette aventure avec vous.

**Aux Urgentistes :** Radiologues et Urgentistes ne sont-ils pas des amants maudits ? Incapables de se comprendre et pourtant inséparables et indispensables l'un pour l'autre. Merci pour ce que vous m'avez apporté, merci pour les fou-rires à 3 heures du matin partagé ensemble dans la brume des urgences, J'ai vu vos cernes se dessiner sur vos visages en même temps que les miennes. Votre sonnerie résonnera dans mes nuits pour des années encore.

**Aux Services de Brive, St-Yrieix et St-Junien :** merci pour votre accueil, merci d'avoir pris le temps de m'enseigner les connaissances fondamentales de notre belle spécialité, merci pour ces rencontres inoubliables.

**A Emilie Auditeau :** Merci de m'avoir fourni une précieuse aide sur les tests statistiques.

**Aux Internes hors-filières et Externes qui sont passé au sein du service :** J'espère que votre passage aura été enrichissant, que vous êtes sortis avec beaucoup de nouvelles connaissances et que je vous aurai partagé quelques notions de notre belle spécialité.

**Aux personnes qui font le ménage à 6h du matin et qui ont toujours su me réveiller durant mes gardes par leurs éclats de voix,** malgré les chaussures laissées dans le couloir pour signifier qu'un médecin fatigué essayait de se reposer.

## **A mes amis :**

**A Hugo :** Depuis notre rencontre en deuxième année où notre intelligence n'avait d'égal que notre capacité de travail, je suis fier de t'avoir comme ami. Merci pour tes blagues toujours de très bon gout, ces fou-rires et ces souvenirs à jamais gravés en moi. Brillant médecin, tous tes patients t'adorent et tu as toujours des projets en tête. Tu es un exemple. J'espère revoir ta panda au Mans classic et que tu me feras l'honneur de ta présence.

**A Isaure :** Personnalité au grand cœur et brillante pédiatre, ta capacité à prendre les choses en main et à rester positive forcent le respect, je suis si heureux pour vous avec Hugo et ne peut vous dire à quel point j'ai hâte de fêter votre mariage, ce sera grandiose !

**A Simon :** Grand guide montagnard et sportif de l'extrême, je suis heureux de te compter parmi mes amis, merci de m'avoir appris le ski en poudreuse et pour ta patience. Je n'oublierai jamais cette dernière descente à Val d'Isère au coucher de soleil, seuls avec Julie, carvant en miroir sur cette grande piste et frôlant les 100 km/h, quel pied ! Merci pour ces duos de guitare improvisés et ces concerts des Red Hot.

**A Pierre B :** Brillant physicien parti se former de l'autre côté de l'Atlantique, tu as décidé de vivre le rêve Américain. Je suis heureux d'apprendre ton retour et espère que l'on pourra retrouver cette alchimie et cette bonne humeur qui me sont chères. Merci pour ton insouciance et ta bonne humeur à toute épreuve.

**A Vincent K Joly :** Parisien et Youtuber, tu ne pars de rien et te construis un empire numérique. Que les heures perdues sur la console et derrière l'écran me paraissent loin. Je te souhaite le meilleur et suis fier de t'avoir parmi mes amis, je ne regrette pas nos erreurs du passé (et ces semaines de mises à pied au lycée) et j'espère partager encore de nombreux moments avec toi.

**A Pierre C :** Quelle rencontre ! De ces shots lors des premiers pas Limoges jusqu'à ce week-end mémorable à Barcelone, merci pour tout. Brillant cardiologue en devenir, j'espère te garder comme ami aussi longtemps que possible. Forza Ferrari.

**A Ismael :** Capable de sauver des gens le jour et expliquer son métier à Helmut Marko ou Adrian Newey la nuit, tu excelles dans tout ce que tu touches. Encore merci pour ce week-end d'anthologie, j'espère que nous pourrons réitérer notre passion sur 4 roues. Hammer time !

**A Pauline :** Amie fidèle, je suis heureux que tu aies croisé la route de Pedro et j'espère qu'on continuera encore ces petits diners à quatre, ta sincérité vaut de l'or.

**A Milan :** Très professionnel, tu sauves le sourire des gens, mais quand la nuit tombe tu deviens le DJ le plus exclusif de la sphère techno Berlinoise. MONSIEUR.

**A Lina :** Merci pour ton sourire à toute épreuve et ta capacité à prendre du recul, tu ferais déstresser un dresseur de lions.

**A Marco :** Beau gosse en costard, fêtard en vadrouille, toujours prêt à briller, jamais dans le moule.

**A Jules et Anne-Sophie** : Le couple star de l'internat, merci pour votre gentillesse et ces beaux-moments passés ensemble. Gardez cet esprit de convivialité qui vous sied si bien.

**A Thibault et Safia** : Vous allez si bien ensemble, vous respirez, vivez et parlez le sud, c'est un plaisir à chaque fois que l'on se croise, je vous souhaite le meilleur.

**A Héloïse et Anthony** : Rochelais ou Limougeauds ? Peu importe, votre rencontre m'a tant apporté. Vous allez toujours au bout des choses et finissez toujours à 200%. Anthony, j'espère que tu auras la spécialité de tes rêves et que tu t'épanouiras dedans. PS : Qui prend Carottin ?

**A Thomas Beuch** : Ton flux de pensée est aussi rapide qu'un TGV, c'est ta plus grande force. Merci pour ton second degré et ces réflexions philosophiques à 3h du matin. J'espère que ton échelle du bonheur approche des 75.

**A Imane** : Dès les premières soirées à l'internat, j'ai su que tu étais une grande personne. Saches que tu fais l'unanimité au sein du service, brillante et passionnée par ton travail, merci pour toutes tes explications qui donnent du sens à mes images de scanner. J'espère t'en avoir apporté au moins autant ? Garde ton sourire et ta bonne humeur.

**A Guillaume, Bertille, Julie, Gab, Alexandre et Clara, Juglard, Myriam, Yeleen** : Merci pour ces moments partagés et les souvenirs créés au fil du temps. Votre présence a toujours été un plaisir pour moi. J'ai hâte de continuer à vivre de bons moments ensemble.

**A Jacquin, Govi, Isma, Corentin** : Je n'oublie pas le chemin parcouru, de la vie étudiante à l'ECN, qu'est-ce qu'on a ri ! Qu'est-ce qu'on a fait comme con\*\*\*\*\*. Un grand merci pour l'éternité.

## **A ma Famille :**

**A mes parents :** Merci pour votre soutien indéfectible depuis le début de cette aventure. Ce chemin fut parsemé de moments plus ou moins faciles (vous souvenez-vous de cet appel en première année à propos de la SSH ?). Vous avez toujours su m'aider dans mes choix, m'aiguiller dans mes hésitations et me relever lors de mes échecs. C'est vous qui m'avez enseigné cette capacité à aller au bout de mes idées et à me remettre en question, point de départ de toute réflexion. Sans vous, je ne serai pas ici : fier de ce que je suis devenu et de ce que j'ai accompli.

**A ma petite sœur :** À l'heure où j'écris ces lignes tu ne sais pas encore dans quelle spécialité tu vas t'épanouir malgré ta réussite à l'internat, mais je suis sûr que ce sera la bonne. Merci pour ton aide tout au long de ce parcours, tu m'as vu dans mes meilleurs jours comme dans les pires. Je te souhaite le meilleur dans ta vie (professionnelle et personnelle), qui j'en suis certain, sera sensationnelle !

**A Julie :** Tu sais déjà tout. Ta patience et tes encouragements sont le cœur de ma motivation. Ton sourire et ton regard, la plus belle des récompenses. Ton soutien et ton enthousiasme, les fondements de mon être. Merci d'avoir su trouver les mots dans les moments de doute, aussi nombreux soient-ils. Cette thèse, je te la dédie, avec tout mon amour.

**A ma grand- mère :** Merci pour tous ces moments passés au Lavandou, merci pour ta bonne humeur et ton franc-parler. Tes histoires à propos du Châtelier et tes aventures m'ont toujours inspiré. Lorsque tu as une idée en tête, même les médecins ne peuvent te l'enlever. Tu es une femme forte et as toujours eu une place importante pour moi.

**A Marie-Christine et Xavier :** Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard, qui sont d'une grande importance à mes yeux. Merci pour votre accueil, chez vous je me sens chez moi et je suis ravi de partager nos passions communes. Merci d'avoir su me soutenir durant ces études.

**A Charlotte et Hugo :** Merci pour votre joie de vivre, merci pour ces discussions enflammées et ces duos de guitare. Merci de partager cette passion du cinéma et du loup glacé.

**A Reïa :** Merci de miauler tous les matins et d'avoir régurgité sur mon recueil de données. Sans tes ronronnements et tes bêtises, ce travail eut été bien plus sobre.

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

SEP : Sclérose En Plaques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique

SBAN : Substance Blanche d'Apparence Normale

HSB : Hypersignaux de la Substance Blanche

TE : Temps d'Écho

TR : Temps de Répétition

PPM : Partie Par Million

## Table des matières

---

I. Introduction.....	29
I.1. Sclérose en plaques .....	29
I.1.1. Épidémiologie .....	29
I.1.2. Étiologie .....	30
I.1.3. Physiopathologie.....	30
I.1.4. Symptômes de la pathologie.....	31
I.1.5. Diagnostic .....	32
I.1.6. Traitements actuels.....	33
I.2. Place de l'IRM conventionnelle dans la SEP .....	35
I.2.1. Protocole IRM au diagnostic et au cours du suivi .....	35
I.2.2. Lésions cérébrales .....	38
I.2.2.1. Lésions focales.....	38
I.2.2.2. Atrophie cérébrale .....	41
I.2.3. Lésions médullaires. ....	42
I.2.4. Lésions en IRM à haut champ magnétique. ....	43
I.2.5. Segmentation automatique .....	44
I.3. Spectroscopie par résonance magnétique et SEP .....	45
I.3.1. Principe de la SRM-H+ .....	45
I.3.1.1. Spectroscopie Monovoxel .....	48
I.3.1.2. Spectroscopie Multivoxel.....	50
I.3.2. Place de la SRM dans la SEP .....	52
II. Matériel et méthodes.....	53
II.1. Description et rationnel de l'étude .....	53
II.2. Critères d'éligibilité.....	53
II.3. Données médicales recueillies .....	54
II.4. Données IRM recueillies.....	54
II.5. Méthodes.....	55
II.6. Objectifs.....	58
II.6.1. Objectif principal .....	58
II.6.2. Objectifs secondaires.....	58
II.7. Statistiques .....	58
II.7.1. Analyse descriptive .....	58
II.7.2. Analyse comparative.....	59
III. Résultats .....	60
III.1. Analyse descriptive.....	60
III.1.1. Caractéristiques des sujets.....	60
III.1.2. Signes cliniques .....	62
III.1.3. Charge lésionnelle .....	63
III.2. Analyse comparative .....	65
III.2.1. SBAN chez les patients atteints de SEP VS patients témoins.....	65
III.2.2. Recherche de seuil diagnostique par courbes ROC (Receiver Operating Characteristic).....	66
III.2.2.1. Naa/Cr à TE court.....	66
III.2.2.2. Cho/Cr à TE court.....	67
III.2.2.3. ml/Cr à TE court .....	68

III.2.2.4. ml/Naa à TE court .....	69
III.2.2.5. Naa/Cr à TE long.....	70
III.2.2.6. Cho/Cr à TE long.....	71
III.2.2.7. Tableau récapitulatif .....	72
III.2.3. SBAN vs HSB chez les patients atteints de SEP.....	73
IV. Discussion.....	74
Conclusion.....	78
Références bibliographiques.....	79
Serment d'Hippocrate.....	82

## Table des illustrations

---

Figure 1 - Distribution de la prévalence de la sclérose en plaques.....	29
Figure 2 : Critères McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP .....	32
Figure 3 : Cibles thérapeutiques des thérapies actuelles approuvées dans la SEP .....	34
Figure 4 : Protocole standard OFSEP 2020.....	36
Figure 5 : Protocole IRM OFSEP 2020 (14) (15) .....	37
Figure 6 : Lésions de SEP.....	39
Figure 7 : Sclérose en plaques avec plaques actives récentes. ....	40
Figure 8 : Cartographie de l'atrophie cérébrale de la substance grise chez les patients atteints de SEP RR vs SP (de a. à d.) et de forme SP vs PP (de e. à h.).....	41
Figure 9 : Sclérose en plaques avec lésions médullaires courtes cervicales périphériques..	42
Figure 10 : Signe de la veine centrale en T2* sur une IRM à 7 Tesla.....	43
Figure 11 : Spectre MR H+ acquis à 3 Teslas d'une région d'intérêt occipitale monovoxel...	46
Figure 12 : Métabolites évalués par SRM en IRM cérébrale.....	47
Figure 13 : Acquisition du signal spectroscopique par méthode STEAM. ....	48
Figure 14 : Acquisition du signal spectroscopique par méthode PRESS.....	49
Figure 15 : CSI: Chemical Shift Imaging .....	50
Figure 16 : Exemple de Spectroscopie multivoxel CSI .....	51
Figure 17 : SRM multivoxel à TE court avec voxel d'intérêt placé au sein de la SBAN frontale droite réalisée au CHU de Limoges .....	56
Figure 18 : SRM multivoxel à TE court avec voxel d'intérêt placé au sein d'un HSB frontale gauche réalisée au CHU de Limoges.....	56
Figure 19 : SRM multivoxel à TE long avec voxel d'intérêt placé au sein de la SBAN frontale droite réalisée au CHU de Limoges .....	57
Figure 20 : SRM multivoxel à TE long avec voxel d'intérêt placé au sein d'un HSB frontale gauche réalisée au CHU de Limoges.....	57

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Descriptif des caractéristiques de la population.....	61
Tableau 2 : Répartition des signes cliniques.....	62
Tableau 3 : Répartition de la charge lésionnelle (ml) en fonction des traitements des patients atteints de SEP. 0 = pas de traitement ; 1 = traitement.....	63
Tableau 4 : Répartition de la charge lésionnelle en fonction des symptômes cliniques et du sexe des patients : .....	64
Tableau 5 : Ratios de métabolites au sein de la SBAN chez les patients témoins et atteints de SEP (moyenne et écart-type).....	65
Tableau 6 : Naa / Cr TE court .....	66
Tableau 7 : Cho / Cr TE court .....	67
Tableau 8 : ml / Cr TE court .....	68
Tableau 9 : ml / Naa TE court .....	69
Tableau 10 : Naa / Cr TE long.....	70
Tableau 11 : Cho / Cr TE long.....	71
Tableau 12 : Tableau récapitulatif des analyses de seuil diagnostic .....	72
Tableau 13 : Coefficient de corrélation selon Pearson entre les HSB et la SBAN chez les patients atteints de SEP .....	73

# I. Introduction

## I.1. Sclérose en plaques

### I.1.1. Épidémiologie

La Sclérose en Plaques (SEP) est une maladie chronique auto-immune dont l'étiologie demeure à ce jour non élucidée. Elle touche environ 2,8 millions de personnes dans le monde, avec une prédominance féminine (1 homme pour 3 femmes environ) entre 20 et 50 ans. (1)

La population caucasienne est la plus atteinte, notamment dans l'hémisphère Nord. (2) La prévalence de la maladie est estimée à 142.81 pour 100 000 en Europe plus marquée en Ecosse et en Irlande du Nord (3). Les prévalences minimales (inférieure à 20) sont retrouvées dans les régions équatoriales d'Amérique du Sud, d'Afrique ou d'Asie.

En France, la SEP touche 110 000 personnes avec une prévalence de 150 cas pour 100 000 habitants et une incidence de 4 000 à 6 000 nouveaux cas par an. Cette pathologie représente la première cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes. (4)

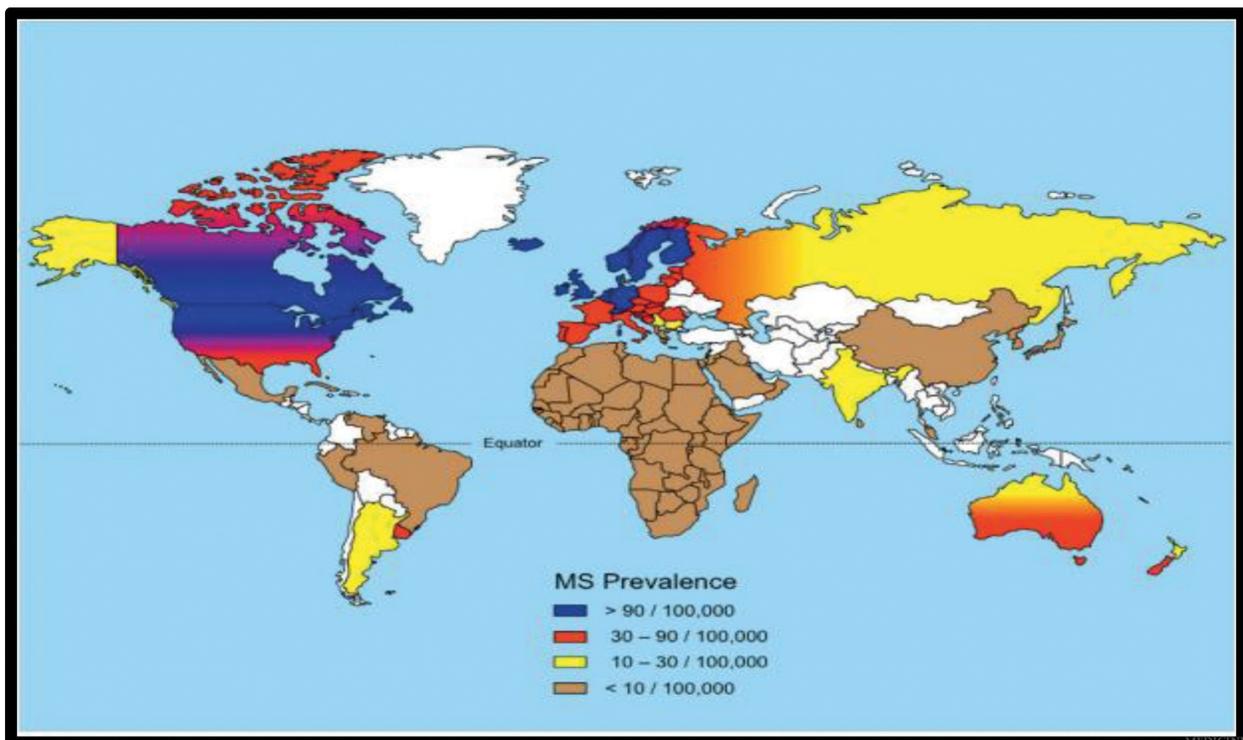


Figure 1 - Distribution de la prévalence de la sclérose en plaques

Source : Review of multiple sclerosis : Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. (2)

### I.1.2. Étiologie

Le mécanisme à l'origine du développement de la SEP n'est pas encore totalement élucidé. Une association de plusieurs facteurs agissant de manière concomitante est évoquée.

Parmi eux, le facteur environnemental est important, notamment le climat comme nous le montre la distribution géographique de la pathologie, avec un rôle démontré de l'ensoleillement via les UVB, qui influe sur les taux des vitamine D.

Aux facteurs environnementaux s'ajoutent la prédisposition génétique. Bien que la SEP ne soit pas une maladie héréditaire on constate un taux de récurrence familial de 20 %. Le risque de développer la maladie passe de 3 % chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré à 1 % chez les apparentés du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> degré, le risque maximal étant estimé à 5% chez les frères et sœurs. (5) Depuis les années 1970 le lien est connu entre le risque de développer une SEP et le fait d'être porteur de variations génétiques particulières affectant un locus du système HLA. Le portage de l'allèle HLA-DRB1 \* 15/01 est notamment associé à un risque plus important de développer la maladie (4)

Plus récemment il a été évoqué le rôle de l'infection à EBV (Epstein-Barr-Virus) : en effet, la séronégativité à EBV semble protéger du développement de la SEP. En revanche, une infection symptomatique à EBV (mononucléose infectieuse par exemple) double le risque de développer une SEP. (6)

Le tabagisme, un faible taux de vitamine D, ainsi que l'obésité semblent jouer un rôle combiné sur un terrain génétique propice. (7)

### I.1.3. Physiopathologie

La SEP est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire dérégulé attaque la gaine de myéline qui entoure les axones dans le système nerveux central. La gaine de myéline sert à isoler et à protéger les fibres nerveuses et joue aussi un rôle d'accélérateur de la vitesse de propagation de l'influx nerveux transportant l'information le long de l'axone. Dans le système nerveux central ce sont les oligodendrocytes qui fabriquent la myéline.

Initialement, il se produit une augmentation de la migration des lymphocytes auto-réactifs à travers la barrière hémato-encéphalique. Compte tenu d'un défaut de régulation cellulaire par les lymphocytes Treg, les cellules auto-réactives vont déclencher une réponse immunitaire au sein de l'encéphale.

Ces dernières n'entrent pas efficacement en apoptose lorsqu'elles sont stimulées, en raison de la surexpression de la  $\beta$ -arrestine 1, qui est un promoteur clé de la survie des cellules T CD4+ naïves et activées. Il en résulte des dommages sur les oligodendrocytes et une démyélinisation liée à l'inflammation aigue.

La démyélinisation active périvasculaire aboutit à la formation de « plaques », sièges d'infiltrats inflammatoires composés de lymphocytes T dominés par des lymphocytes T CD8+ de classe 1 du complexe majeur d'histocompatibilité. (6)

Ces « plaques » se regroupent autour des ventricules latéraux, du corps calleux, dans le cortex et la substance blanche sous-corticale, les nerfs optiques et le tronc cérébral, ainsi que dans la moelle épinière. (5)

Au début de la maladie, les axones sont relativement préservés, puis des dommages irréversibles apparaissent. Des phénomènes de remyélinisation complète ou partielle, sont possibles. Ils sont constatés quel que soit le stade et la forme de la pathologie.

Une inflammation chronique avec accumulation lente de cellules auto-réactives est possible, sans rupture de la barrière hémato-encéphalique. Les lésions actives chroniques aboutissent à la neurodégénérescence à la fois de la substance blanche d'apparence normale et de la substance grise d'apparence normale à et l'atrophie cérébrale.

#### I.1.4. Symptômes de la pathologie

La SEP évolue sous forme de poussées successives dans sa forme la plus fréquente, la forme Rémittente-Récurrente (RR) touchant 85% des patients atteints. Les autres phénotypes sont la forme Primaire Progressive (PP), Secondaire Progressive (SP) et la forme Progressive Récurrente (PR) définies pour la première fois en 1996 par l'US National Multiple Sclerosis Society (NMSS). (8)

Les **symptômes** varient beaucoup d'une personne à l'autre. Ils dépendent de la zone du cerveau ou de la moelle épinière touchée par les lésions. Les plus fréquemment rencontrés sont la névrite optique rétro-bulbaire (NORB), la myélite aiguë avec paraparésie et troubles sensitifs (qui s'installent sur une durée variant de quelques heures à quelques jours), les troubles sensitifs, moteurs, de l'équilibre et de la coordination, les vertiges, les troubles urinaires et sexuels, les troubles cognitifs. Les atteintes du tronc cérébral donnent des paralysies oculomotrices, ophtalmoplégie internucléaire, paralysie faciale, névralgie faciale, syndrome vestibulaire. (9)

D'autres symptômes sont décrits comme le phénomène d'Uhthoff : aggravation transitoire des symptômes de SEP lors d'une élévation de la température corporelle, et le signe de Lhermitte : décharge électrique anormale le long la colonne vertébrale ou des membres lors de la flexion du cou. Ce dernier n'est pas spécifique et peut-être retrouvé dans tout syndrome cordonal postérieur comme la myélopathie cervicarthrosique ou la compression médullaire. (10)

Les diagnostics différentiels sont nombreux et variés, nous pouvons retenir principalement l'ADEM, les neuromyérites optiques, les AVC, les migraines ou la sarcoïdose.

### I.1.5. Diagnostic

Le diagnostic de SEP repose actuellement sur un faisceau d'arguments : mise en évidence de signes cliniques et/ou observation de lésions par IRM disséminées dans le temps et dans l'espace, et/ou mise en évidence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par ponction lombaire.

Les critères diagnostics actuels sont les critères de McDonald 2017, qui autorisent le diagnostic de SEP devant un tableau clinique typique, dès la première poussée, à condition qu'il y ait :

- Une dissémination spatiale : deux localisations différentes, soit cliniquement, soit dans deux des quatre zones stratégiques à l'IRM (périventriculaire, sous-tentorielle, juxta-corticale/corticale ou médullaire)
- Une dissémination temporelle : lésions d'âges différents (présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées).

En cas d'absence de ces critères, il faudra attendre une nouvelle poussée clinique ou de nouvelles lésions à l'IRM (une nouvelle lésion en hypersignal T2 et/ou rehaussée, quel que soit le délai par rapport à l'IRM de référence) pour poser le diagnostic.

La présence de bandes oligoclonales démontrant une inflammation dans le liquide céphalo-rachidien peut se substituer à l'obligation de démontrer une dissémination temporelle selon les critères de Mac Donald 2017 et ainsi permettre un diagnostic plus précoce. (11)

En pratique, pour mettre cette nouvelle poussée en évidence, on réalise une nouvelle IRM environ 3 mois après l'IRM initiale.

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

Figure 2 : Critères McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP

Source : Diagnosis of multiple sclerosis : 2017 revisions of the McDonald criterias, Thompson et Al, The Lancet Neurology (12)

### I.1.6. Traitements actuels

Le traitement de la SEP repose sur une prise en charge globale afin d'équilibrer au mieux la maladie.

Il s'agit tout d'abord de soulager la poussée aiguë, puis d'instaurer un traitement de fond afin de stabiliser la pathologie. Ensuite, il convient de traiter les comorbidités, d'instaurer un support psychologique ainsi qu'un changement des habitudes de vie.

Le traitement de la poussée est basé sur les corticoïdes à forte dose à la posologie de 1gramme par jour pendant 3 jours en cas de symptômes importants.

Les traitements de fond sont variés. En France, les traitements classiquement utilisés en première intention sont les suivants :

- Interféron bêta (AVONEX®, PLEGRIDY®, BETAFERON®, EXTAVIA® et REBIF®),
- L'acétate de glatiramère (COPAXONE®),
- Le diméthylfumarate (TECFIDERA®),
- Le tériflunomide (AUBAGIO®),
- L'ocrelizumab (OCREVUS®)

En 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne des SEP RR très actives et résistantes au traitement de première intention, il est possible d'utiliser le fingolimod (GILENYA®), le natalizumab (TYSABRI®), l'ocrelizumab (OCREVUS®) et la mitoxantrone (ELSEP®, NOVANTRONE®).

Ces traitements, pour la plupart, présentent un risque de survenue de carcinome basocellulaire cutané nécessitant un suivi régulier.

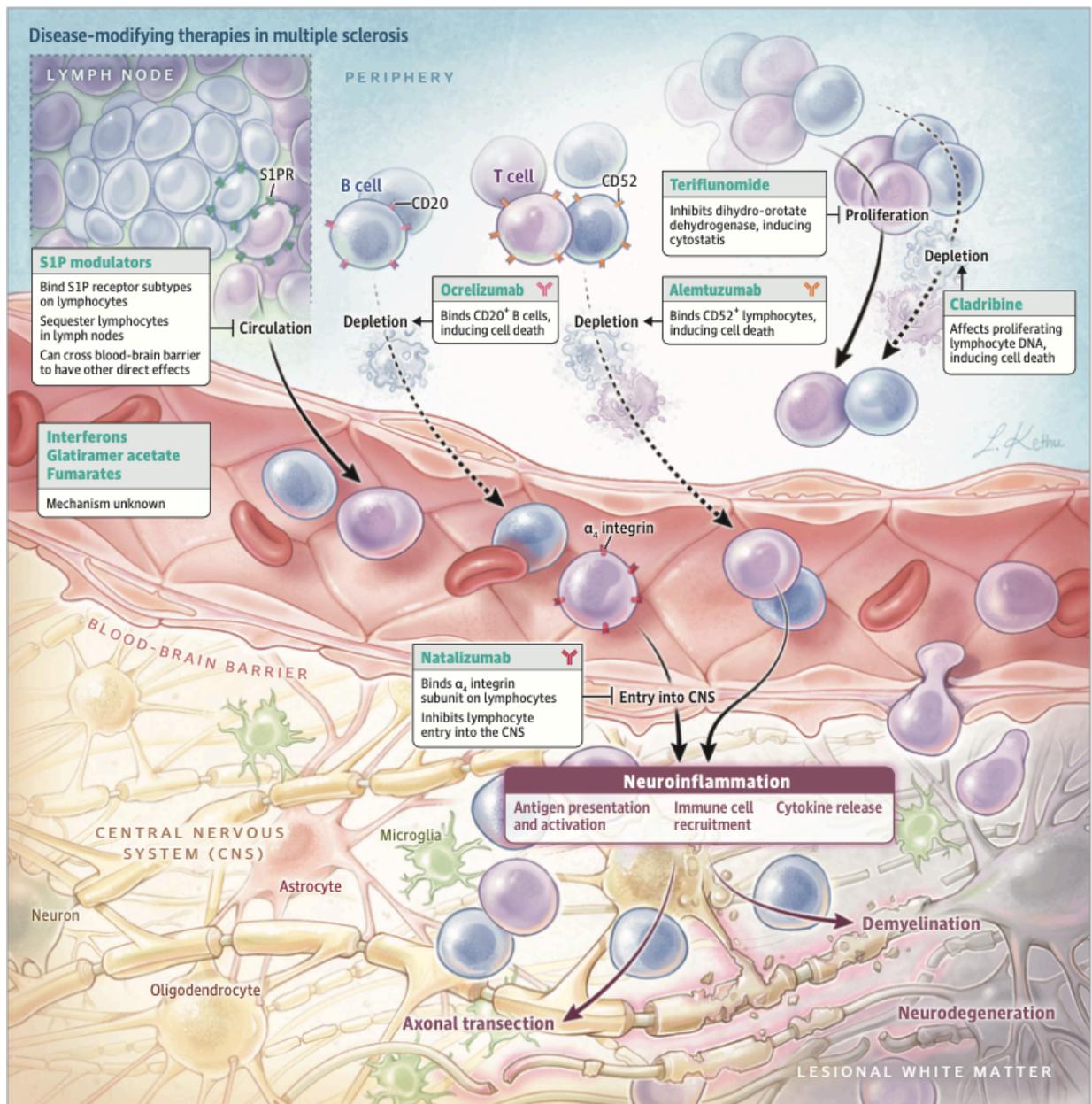


Figure 3 : Cibles thérapeutiques des thérapies actuelles approuvées dans la SEP

Source: Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis  
A Review, McGinley et ALJAMA 2021 (13)

## **I.2. Place de l'IRM conventionnelle dans la SEP**

### **I.2.1. Protocole IRM au diagnostic et au cours du suivi**

L'IRM est aujourd'hui l'examen clé pour le diagnostic et le suivi de la SEP. Elle permet l'étude anatomique et fonctionnelle du SNC. La substance grise correspond aux corps cellulaires et la substance blanche au prolongement des neurones : les axones myélinisés. Les différences de signal en T1 et T2 de la substance blanche et de la substance grise s'expliquent par le contenu en eau plus élevé de la substance grise et par la richesse en lipide de la gaine de myéline par définition hydrophobes. La substance blanche myélinisée apparaît donc en hypersignal T1 et hyposignal T2 comparativement à la substance grise.

La destruction de la myéline est associée à une augmentation de l'eau libre entraînant un allongement des temps de relaxation T1 et T2, avec apparition de lésions focales multiples au sein de la substance blanche périventriculaire sus et sous-tentorielle. Celles-ci sont hyperintenses en T2/FLAIR et hypointenses en T1.

L'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) est le registre national français de la SEP visant à favoriser la recherche. Il se base sur les données cliniques, biologiques et les résultats des IRM itératives des personnes atteintes de SEP.

Ce groupe de recherche a proposé des recommandations sur le protocole par IRM en 2020.

Ces dernières mettent l'accent sur une utilisation raisonnée de l'injection de gadolinium qui n'est aujourd'hui recommandée que dans certains cas :

- Au diagnostic initial ou si l'IRM précédente n'est pas disponible ;
- À l'initiation d'un traitement de fond ;
- À 6 mois de l'introduction d'un nouveau traitement de fond.

Les séquences recommandées à l'étage cérébral sont :

- 3D T1 écho de gradient en coupes millimétriques
- Diffusion en coupes axiales avec cartographie ADC
- 3D FLAIR en coupes millimétriques
- +/- injection de gadolinium par agent macrocyclique à 0,1 mmol/kg. (14)

Les séquences recommandées à l'étage médullaire sont :

- Sagittale T2
- Sagittale T1 après injection de gadolinium lors de la première imagerie diagnostique.

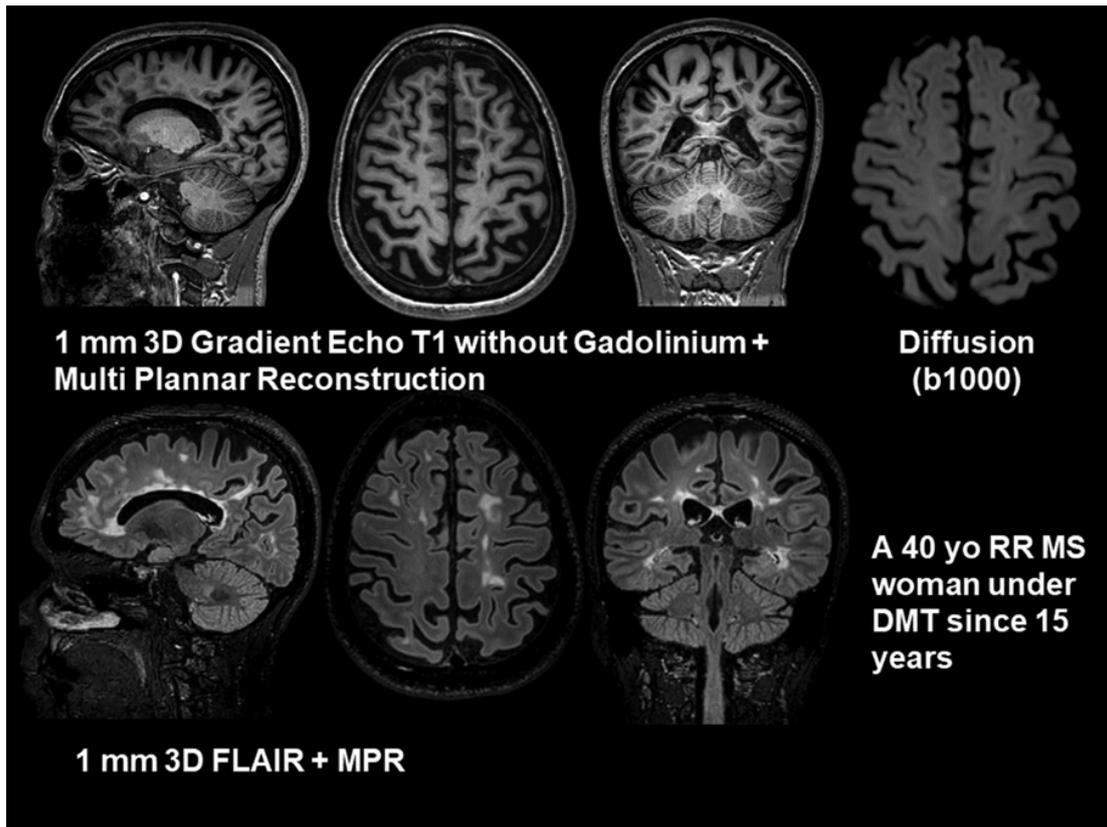


Figure 4 : Protocole standard OFSEP 2020  
(14)

Ces recommandations sont résumées dans la figure suivante :

 <b>Protocole IRM OFSEP 2020</b>		
	IRM cérébrale	IRM médullaire
Recommandées	<b>Protocole OFSEP standard</b> 3D T1 millimétrique DWI axiale + dADC 3D FLAIR millimétrique	<b>Protocole OFSEP standard</b> T2 sagittale
	<b>Protocole OFSEP réduit (suivi trimestriel LEMP)</b> DWI axiale + dADC 3D FLAIR millimétrique	
Optionnel	<b>3D T1 gadolinium * millimétrique</b> 2D TSE DP/T2 axiale ou 3D T2 DTI ≥ 15 directions 2D T2 EG (pour un 1er diagnostic) SWI 3D DIR	<b>T1 sagittale gadolinium *</b> T2 EG axiale <b>T1 axiale gadolinium *</b> STIR sagittale
<b>* Quand injecter du gadolinium (0,1 mmol/kg) ?</b> L'OFSEP recommande l'utilisation de gadolinium macrocyclique.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Au début du suivi (diagnostic, IRM antérieures non disponibles)</li> <li>- À l'initialisation d'un traitement de fond</li> <li>- Six mois après une initialisation de traitement de fond</li> <li>- <i>[Recommandé]</i> En cas de poussée</li> <li>- <i>[Optionnel]</i> Pour rechercher une activité en vue d'une indication thérapeutique</li> </ul>		

Figure 5 : Protocole IRM OFSEP 2020 (14) (15)

## **I.2.2. Lésions cérébrales**

### **I.2.2.1. Lésions focales**

Des lésions démyélinisantes focales et multiples de la substance blanche ne sont pas spécifiques de SEP. En effet, elles peuvent être secondaires à des lésions ischémiques, infectieuses ou toxiques.

Les plaques de démyélinisation primitives sont visualisées sous la forme de lésions ovoïdes en hypersignal FLAIR de plus de 3 mm de diamètre, de topographie particulière et notamment périveineuse.

Les critères de McDonald 2017 distinguent 4 topographies lésionnelles : Périventriculaire ; Juxtacorticale ou corticale ; sous-tentorielle et médullaire, à la différence des anciens critères de McDonald 2010, où les lésions corticales n'apparaissaient pas. Le corps calleux et le nerf optique sont également des localisations préférentielles de la SEP bien qu'ils ne figurent pas dans les critères de Mc Donald 2017.

Afin d'établir le diagnostic de dissémination spatiale il faut au moins une lésion FLAIR dans plus de 2 des 4 aires caractéristiques.

Les plaques péri-ventriculaires sont quasi pathognomoniques, leur absence rend le diagnostic de SEP peu probable. Les plaques du toit ventriculaire sont perpendiculaires aux ventricules et donnent le classique aspect en « crête de coq » visualisé sur les coupes sagittales.

La sémiologie IRM en FLAIR des lésions encéphaliques de SEP est la suivante :

- Lésions ovoïdes à grand diamètre transversal ou sagittal de plus de 3 mm.
- Lésions venant au contact des ventricules, perpendiculaires à leur grand axe, périveineuse.
- Lésions focales du corps calleux, à l'interface calloso-septale donnant un aspect crénelé de la face inférieure du corps calleux.
- Lésions du pédoncule cérébelleux moyen.
- Lésions du tronc cérébral, typiquement périphériques
- Lésions juxta-corticales des fibres arquées dites « en U » ».
- Lésions corticales
- Images « en cocarde », pseudo tumorales. (9)

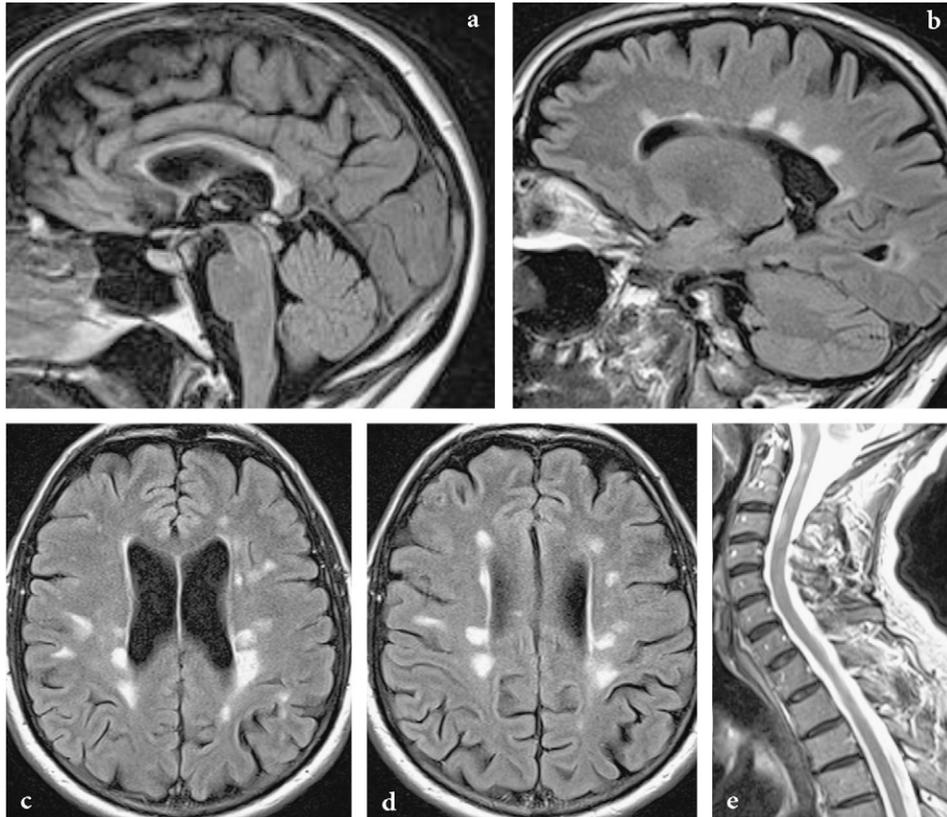


Figure 6 : Lésions de SEP

Multiples hypersignaux FLAIR de la substance blanche juxtaventriculaire ; sous-corticale ainsi qu'au niveau du corps calleux. La forme ovoïde de nombreuses lésions et l'aspect en « crête de coq » des lésions du toit du ventricule latéral sont très évocateurs de lésions démyélinisantes inflammatoires. Le liseré hyperintense de la face inférieure du corps calleux est également très évocateur. (9)

L'activité inflammatoire est démontrée en IRM par l'existence de nouvelles plaques en T2/FLAIR et/ou par la présence de lésions rehaussées. L'ouverture de la barrière hémato-encéphalique ne dure guère plus d'un mois et donc le rehaussement s'observe généralement moins de quatre semaines. Il peut être nodulaire, annulaire ou en anneau ouvert. Les lésions actives peuvent restreindre la diffusion, mais ce n'est pas la majorité des cas.

Les lésions de démyélinisation aiguë pourront aboutir, ou non, à une remyélinisation complète ou incomplète. Le caractère fortement hypointense de la lésion en T1 semble corrélé à une destruction tissulaire avec perte axonale et, par conséquent, à un pronostic plus péjoratif. (16)

Au niveau cérébral, la comparaison attentive des coupes en T1, acquises avant et après injection est indispensable. En effet, certaines plaques anciennes apparaissent certes en signal hypointense, mais sont souvent cerclées spontanément par un fin liseré hyperintense, qui correspond probablement à la présence de macrophages chargés de corps cellulograisieux. Cet aspect ne doit pas être confondu avec une prise de contraste ; une telle erreur peut changer à tort la prise en charge thérapeutique. (9)

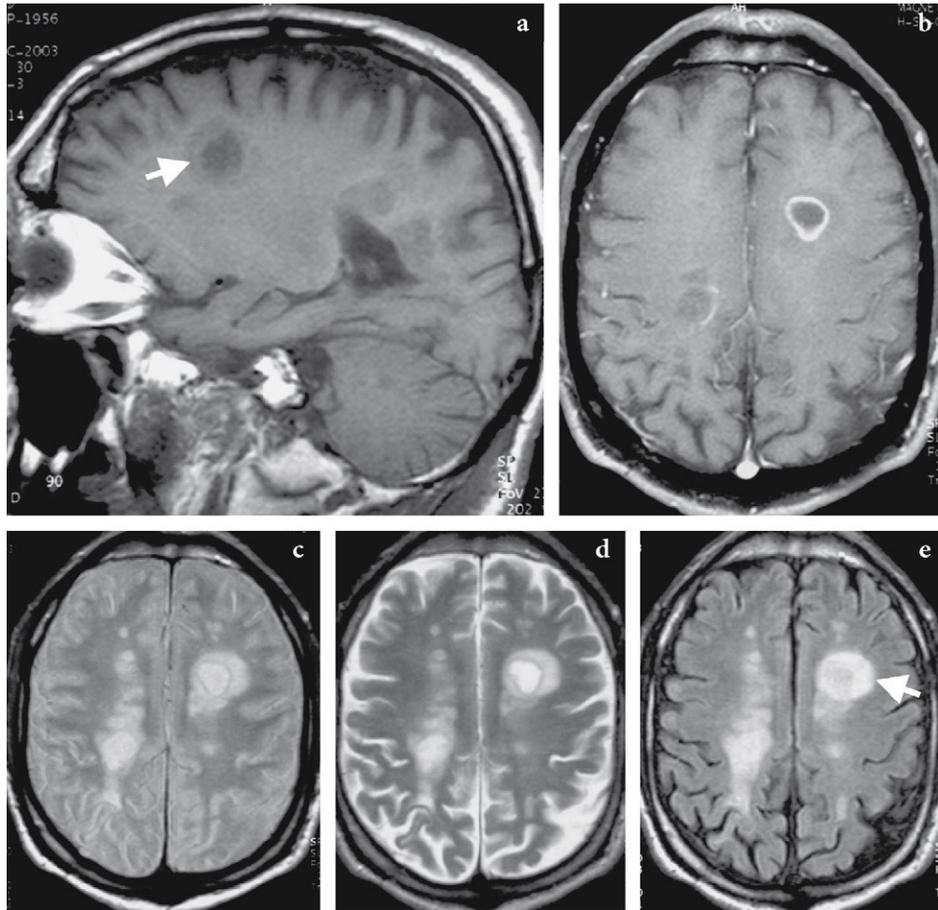


Figure 7 : Sclérose en plaques avec plaques actives récentes.

Multiplés hypersignaux de la substance blanche juxtaventriculaire et en sous-cortical. L'une des lésions localisée au niveau de la substance blanche frontale gauche présente une image en cocarde avec zone de démyélinisation centrale, œdème périlésionnel et prise de contraste périphérique traduisant l'ouverture de la barrière hématoencéphalique (9)

Bien que longtemps considérée comme une pathologie purement de la substance blanche, la SEP est également responsable de lésions corticales, mieux mises en évidence avec les séquences de double inversion récupération (DIR). Les lésions corticales peuvent être présentes dès le stade précoce de la maladie, et sont mieux corrélées au handicap physique et cognitif que la charge lésionnelle de la substance blanche (17). Elles pourraient être responsable de l'atrophie corticale.

### I.2.2.2. Atrophie cérébrale

L'un des paradoxes de la SEP est l'absence de corrélation entre la charge lésionnelle remnographique et l'atteinte clinique. En effet, certains patients avec de nombreuses lésions à l'IRM présentent peu de symptômes cliniques tandis que certains patients peu atteints sur le plan radiologique peuvent présenter des symptômes cliniques très invalidants. (18)

La mise en évidence d'une atrophie cérébrale progressive chez les patients atteints de SEP, probable reflet de dommages tissulaires irréversibles a émergé comme un nouveau facteur de progression de la maladie, mieux corrélé au handicap que la charge lésionnelle.

Le pattern d'atrophie diffère selon le phénotype clinique. Les patients atteints d'un syndrome radiologique isolé (RIS) présentent une atrophie thalamique, des noyaux caudés et des putamen. Chez les patients atteints d'une forme RR, l'atrophie touche préférentiellement les aires fronto-temporales. Dans les formes SP, l'atrophie atteint les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, le cervelet et l'ensemble des régions corticales. (7)

L'atrophie des lobes frontaux et pariétaux semble corrélée à la sévérité de la fatigue tandis que l'atrophie hippocampique est associée à un défaut d'encodage de la mémoire. Certaines études suggèrent également une association entre le nombre de lésions en hypersignal T2 et l'atrophie cérébrale des régions les plus touchées.(7)

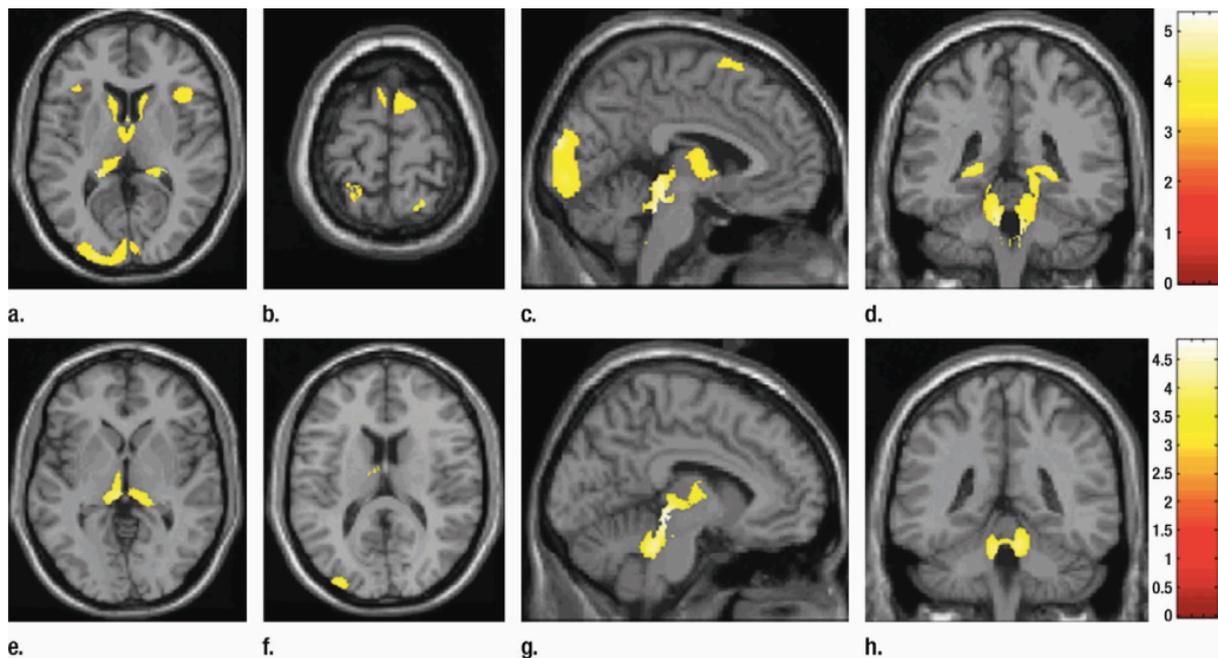


Figure 8 : Cartographie de l'atrophie cérébrale de la substance grise chez les patients atteints de SEP RR vs SP (de a. à d.) et de forme SP vs PP (de e. à h.) (7)

### I.2.3. Lésions médullaires.

Les lésions focales de la moelle épinière se présentent sous forme d'hypersignaux T2 se rehaussant après injection de gadolinium lorsqu'il s'agit de lésions actives.

Les plaques médullaires sont plus fréquentes au niveau cervical et sont plutôt périphériques prédominantes au niveau des cordons postérieurs et latéraux.

Les plaques localisées au niveau des cordons postérieurs cervicaux engendrent le signe de Lhermitte.

Des plaques médullaires sont constatées dans plus de 75 % des cas, avec une fréquence supérieure en cas de symptômes cliniques médullaires (paraparésie, tétraparésie, troubles sensitifs, signe de Lhermitte, troubles sphinctériens).

Les lésions médullaires diffuses sont souvent associées à une forme progressive avec une évolution clinique péjorative. L'atrophie médullaire est d'ailleurs corrélée à la gravité du tableau clinique dans les formes secondairement progressives. (9)

L'apport de l'IRM médullaire est essentiel dans le cadre des diagnostics différentiels. En effet, l'association de lésions médullaires aux anomalies focales de la substance blanche encéphalique, constitue un élément fondamental pour orienter le diagnostic vers la SEP.

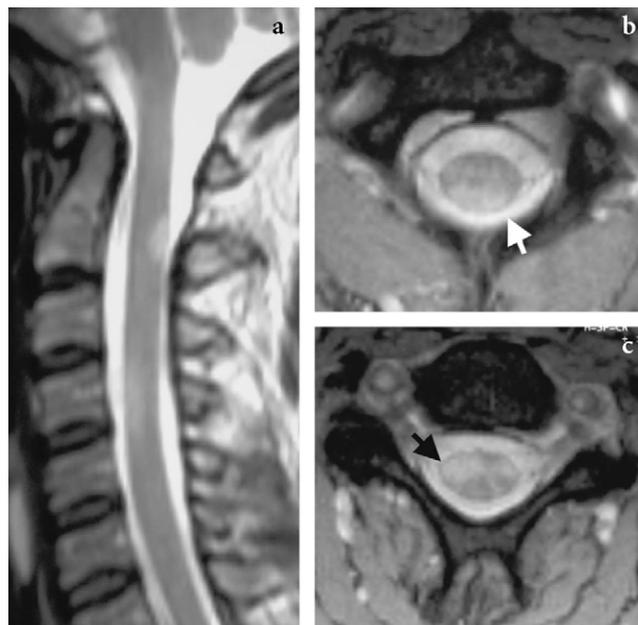


Figure 9 : Sclérose en plaques avec lésions médullaires courtes cervicales périphériques.  
(9)

#### I.2.4. Lésions en IRM à haut champ magnétique.

L'utilisation d'IRM à très haut champ (7 T) a montré plusieurs avantages : (19)

- Une meilleure visualisation des lésions de la substance blanche et de leurs caractéristiques morphologiques.
- Une meilleure visualisation des lésions de la substance grise et de leurs localisations.
- La quantification de nouveaux métabolites jouant un rôle dans les lésions axonales.
- Une meilleure appréciation de l'accumulation de fer intracrânienne.

L'utilisation d'IRM 7 T a ainsi permis la mise en lumière de nouveaux éléments sémiologiques notamment avec l'imagerie de susceptibilité magnétique qui, à 7 T, a amélioré la visibilité des petites veines parenchymateuses sans utilisation de produit de contraste et a permis de démontrer la distribution périvasculaire des lésions. En effet l'inflammation périvasculaire est une des caractéristiques histopathologiques des lésions de la substance blanche dans la SEP. (20). Plusieurs études ont mis en évidence l'augmentation de la spécificité dans la détection des lésions de SEP lors de la présence d'une veine au centre d'une lésion démyélinisante. (18) Certains auteurs estiment que 78 % des lésions sont situées autour des vaisseaux dans la SEP. Le signe de la veine centrale est moins fréquemment rencontré dans les diagnostics différentiels tels que la maladie de Devic (ou neuromyéélite optique), les migraines, les microangiopathies et les lésions de vascularite. Néanmoins, la place de ce signe dans le diagnostic de SEP est encore incertaine et nécessite d'autres investigations.

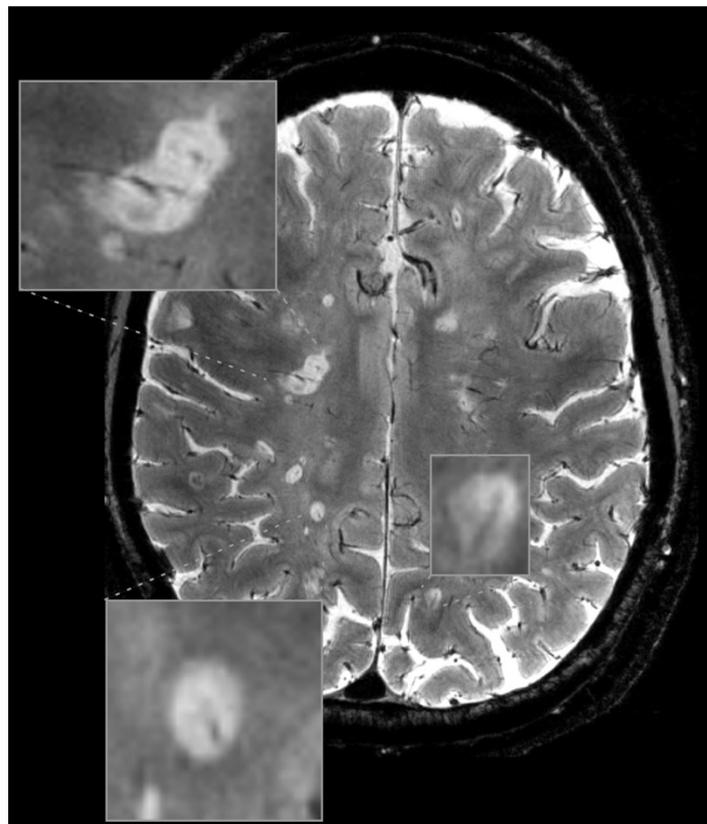


Figure 10 : Signe de la veine centrale en T2\* sur une IRM à 7 Tesla  
(18)

Les dépôts de fer au sein de l'encéphale semblent avoir un impact dans l'étiopathogénie de la SEP, cependant celui-ci est méconnu. Le fer libéré par la rupture de la barrière hémato-encéphalique au sein des cellules myéloïdes cérébrales joue un rôle dans le développement de la SEP. Il contribuerait au stress oxydatif et à l'inflammation chronique. Certains auteurs ont mis en évidence une diminution du taux de fer au sein de la Substance Blanche d'Apparence Normale (SBAN). C'est la zone sans anomalies remnographiques visibles mais où il existe probablement des anomalies biologiques qui se manifesteront plus tardivement à l'imagerie. La déplétion en fer au sein des oligodendrocytes pourrait compromettre la myélinisation et l'intégrité axonale. En revanche la substance grise et les noyaux gris centraux présentent un taux plus élevé de fer avec une baisse du signal sur les séquences de susceptibilité magnétique. (21) Le niveau de fer intracérébral dépend de l'âge, de la durée et de la symptomatologie de la sclérose en plaques. (22) Toutefois, le rôle de ces dépôts de fer est encore incertain : participent-ils à la cascade inflammatoire, ou sont-ils un marqueur de celle-ci ? (23) Le signe de l'anneau paramagnétique serait un marqueur d'échec de la remyélinisation et d'inflammation chronique périphérique. Les traitements régulateurs du fer permettent une neuroprotection, cependant ils pourraient jouer un rôle néfaste dans la remyélinisation. (24)

Un autre signe d'inflammation chronique serait la prise de contraste leptoméningée, dont la mise en évidence est facilitée à 7 T. il existerait un lien entre les prises de contraste leptoméningées et les lésions corticales, elles aussi mieux démontrées à 7 T.

### **I.2.5. Segmentation automatique**

Aujourd'hui, l'émergence de l'Intelligence Artificielle permet une segmentation automatique des lésions cérébrales et médullaires.

Son intérêt réside dans la détection de nouvelles lésions, notamment millimétriques et constitue une aide au suivi longitudinal des patients atteints de SEP. Elle permet de fournir une quantification du volume lésionnel en identifiant les hyperintensités de la matière blanche ainsi qu'une volumétrie du cortex total. L'idée de corrélérer cette baisse volumique et la charge lésionnelle aux symptômes cliniques semble intéressante.

Plusieurs méthodes de segmentation ont été développées, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients.(25) (26)

La segmentation se doit d'être qualitative, quantitative et spatiale, cette dernière étant parfois complexe à mettre en place. Les difficultés principales de la segmentation automatique sont l'effet de volume partiel, la reproductibilité d'une machine à l'autre/d'un centre à l'autre, et la différenciation de la leucopathie vasculo-dégénérative à d'authentiques lésions de SEP. (27)

La mise en place d'un gold standard est complexe. La segmentation manuelle étant imparfaite, en raison d'une reproductibilité variable, expert-dépendante. (28)

Le CHU de Limoges s'est récemment équipé de la solution Pixyl.Neuro.MS développée par la société Incepto-Medical qui est un outil assistant les radiologues dans le diagnostic IRM et le suivi des patients atteints de SEP.

### **I.3. Spectroscopie par résonance magnétique et SEP**

#### **I.3.1. Principe de la SRM-H+**

La spectroscopie par résonance magnétique fournit une lecture très différente de l'imagerie classique : en effet, on utilise un spectre plutôt qu'une image.

A la différence de l'imagerie conventionnelle qui utilise une échelle de gris avec analyse visuelle des structures spatiales et de leur signal, le spectre de résonance magnétique correspond à une résonance où des pics représentent l'intensité du signal en fonction de la fréquence. On peut ainsi utiliser la fréquence de résonance des protons des différentes molécules.

Cette analyse est exprimée en parties par millions (ppm) : C'est la quantité d'une substance, selon une unité donnée, contenue dans un million d'unités (la même unité) d'une autre substance. En spectroscopie c'est une échelle de fréquence relative indépendante du champ magnétique.

Les spectres sont obtenus à partir d'une région cérébrale sélectionnée (dans le cas de la spectroscopie mono-voxel), ou à partir de plusieurs régions cérébrales (dans le cas de la spectroscopie multivoxel).

La spectroscopie IRM H+ in vivo se concentre sur les protons liés au carbone entre 1 et 5 ppm de l'échelle de déplacement chimique et permet de décrire les métabolites mobiles, présents à des concentrations suffisantes.

Le nombre de métabolites quantifiables dépend de la séquence d'impulsion et des paramètres choisis, ainsi que de la résolution spectrale et du rapport signal sur bruit (SNR). Ceux-ci sont affectés par de nombreux facteurs, notamment la force du champ magnétique statique, la qualité de l'homogénéité du champ B0 et la bobine de radiofréquence. (29)

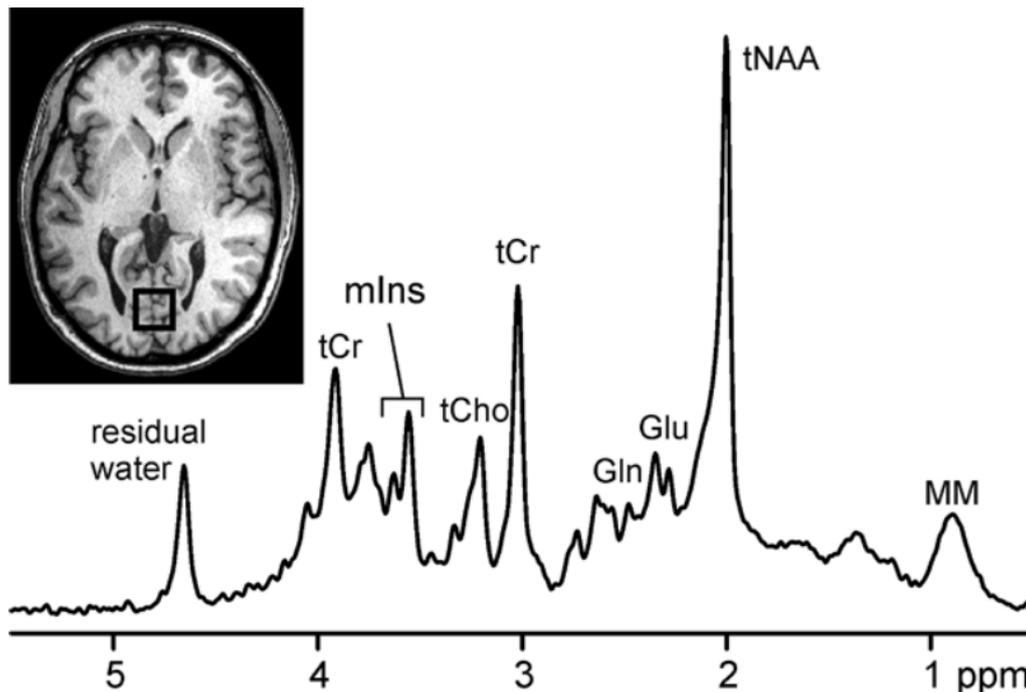


Figure 11 : Spectre MR H+ acquis à 3 Teslas d'une région d'intérêt occipitale monovoxel. (20 x 20 x 20 mm<sup>3</sup>, image axiale pondérée en T1) d'un sujet en bonne santé avec la séquence STEAM (temps de répétition en millisecondes/temps d'écho [TE] en millisecondes = 5000/8 ; 128 répétitions). tNAA = N-acétylaspartate (NAA) total, tCr = créatine (Cr) total , tCho = choline totale, Glu = glutamate, Gln = glutamine, mIns = myo-inositol, MM = macromolécules.(29)

Les métabolites explorés sont :

- Le N-acétyl-aspartate (NAA) (molécule présente dans les neurones sains) à 2,0 ppm
- La créatine, phosphocréatine (Cr) (molécules du métabolisme énergétique) à 3,0 ppm
- Les composés à choline (Cho) (marqueur de la synthèse et de la dégradation des membranes cellulaires) à 3,2 ppm
- Le myo-inositol (mI) (uniquement retrouvé dans le tissu glial et synonyme de gliose si élévation) à 3,5 ppm
- Le complexe Glutamine-Glutamate-GABA (Glx) (marqueur des neurotransmetteurs intra-cellulaires) entre 2,1 et 2,5 ppm
- Le lactate (Lac) (reflète le métabolisme anaérobie) : doublet à 1,35 ppm
- Les lipides libres (Lip) (marqueur de nécrose) : résonance large à 1,3 et 0,9 ppm. (30)

Des métabolites supplémentaires peuvent être visualisés dans des conditions cliniques spécifiques. Pour illustrer, nous pouvons citer le succinate et l'acétate dans les abcès, voire des substances exogènes traversant la barrière hémato-encéphalique, telles que le propylène glycol après l'administration de certaines préparations parentérales ou l'éthanol après une consommation d'alcool. (29)

Metabolite	Peak Configuration	Resonance (ppm)	Best Echo Time for Detection	Clinical Associations
NAA	Singlet	2.0	Short or long TE	Neuronal marker (not seen in non-neural brain tumors)
Cho	Singlet	3.22	Short or long TE	Membrane turnover marker and cellular proliferation
Cr	Singlets	3.03 and 3.9	Short or long TE	Cellular energy byproduct. Lower in necrosis <sup>63</sup>
ml	Multiplets	3.56	Short TE	Low-grade gliomas, gliomatosis <sup>4</sup>
Lip	Broad peaks	0.9, 1.3	Short TE	Tuberculomas, PCNSL, radiation necrosis
Lac	Doublet	1.33	1.5T = inverted at 135–144 ms 3T = 288 ms	Anaerobic metabolism marker Prominent if necrosis or hypoxia
Glx	Multiplets	2.1–2.4 ppm; 3.7 ppm	Short TE	Detected in GBM, astrocytomas and oligodendrogliomas
Taurine	Triplets	3.4	Short TE	Medulloblastomas
Alanine	Doublet	1.47	1.5 T = 144 ms	Meningiomas
Citrate <sup>30,64</sup>	Multiplets	2.6	3T = 35 ms and inverts at 97 ms	Gliomas, particularly aggressive pediatric types
Gly <sup>65–67</sup>	Singlet	3.55	3T = 160 ms <sup>67</sup>	Low-grade gliomas, central neurocytomas
2HG <sup>31,68</sup>	Multiplets	1.85, 2.01, 2.28, and 4.05	Best seen with spectral editing techniques 3T = 97 ms <sup>68</sup>	IDH mutations

Figure 12 : Métabolites évalués par SRM-H+ en IRM cérébrale (31)

### I.3.1.1. Spectroscopie Monovoxel

La spectroscopie monovoxel est une technique simple et rapide d'une durée de 1 à 3 minutes qui permet de recueillir le signal d'un volume limité à un seul voxel.

La première étape consiste à supprimer le signal de l'eau. En effet, la quantité de noyaux d'hydrogène étant très importante au sein de l'organisme, le pic de l'eau à 4,7 ppm va masquer le signal spectroscopique des autres métabolites.

Pour supprimer ce pic, on utilise le plus fréquemment la méthode CHESS (CHEMical Shift Selective). Elle consiste à appliquer trois couples (impulsions RF de  $90^\circ$  + gradients déphaseurs) dans chacune des directions de l'espace. Ces impulsions RF sont des bandes passantes étroites et centrées sur la fréquence de résonance du pic de l'eau afin de saturer le signal de l'eau et ainsi préserver le signal des autres métabolites.

Il existe d'autres méthodes telle que la WEFT (Water Elimination Fourier Transform) basée sur l'inversion récupération comme les séquences FLAIR ou STIR. Elle est très peu utilisée en pratique.

La seconde étape consiste à sélectionner le volume d'intérêt qui repose sur la succession de trois impulsions de radiofréquence sélectives (accompagnées de gradients) dans les trois directions de l'espace.

La troisième étape est celle de l'acquisition du signal du spectre provenant du voxel d'intérêt par deux méthodes : STEAM et PRESS :

- STEAM (Stimulated echo acquisition mode):  
On envoie trois impulsions RF de sélection du voxel avec des angles de bascule de  $90^\circ$ . L'écho stimulé, résultant de l'effet cumulé des trois impulsions et correspondant donc au signal du seul voxel d'intérêt est enregistré. Le TE de l'écho stimulé correspond au double de l'intervalle de temps entre les deux premières impulsions. Le délai entre la deuxième et la troisième impulsion RF est le temps de mélange TM. Cette technique est particulièrement adaptée aux acquisitions spectrales à TE court.

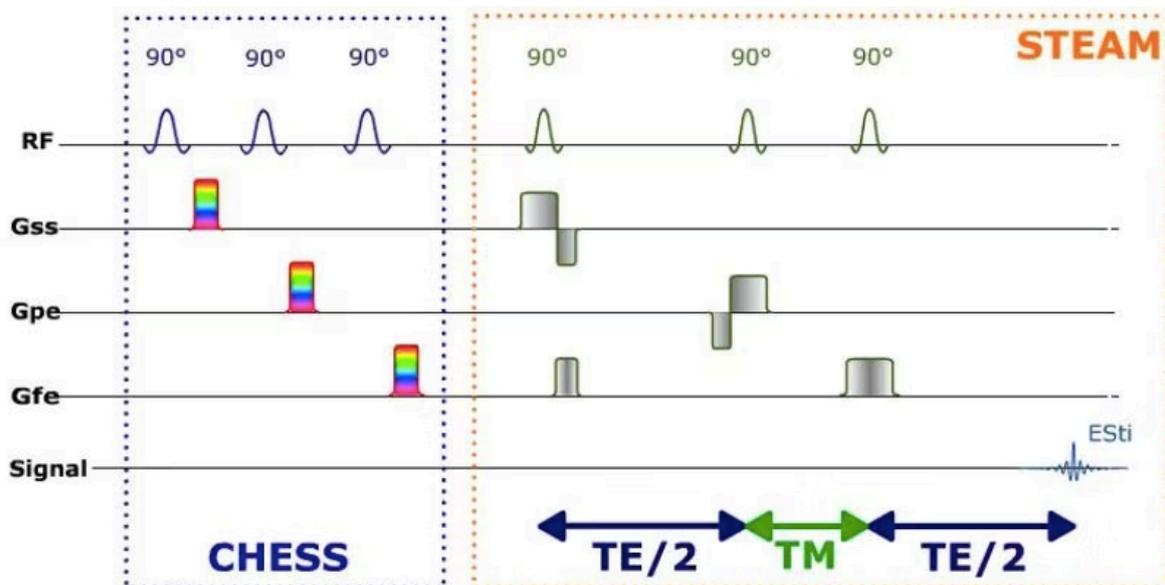


Figure 13 : Acquisition du signal spectroscopique par méthode STEAM.

(32)

- PRESS (Point RESolved Spectroscopy)

Les impulsions RF ont des angles de bascule de  $90^\circ$  -  $180^\circ$  -  $180^\circ$ . Ainsi, le signal émis par le voxel d'intérêt est donc un écho de spin. Cet écho de spin est d'amplitude deux fois plus importante que l'écho stimulé obtenu en STEAM. La technique PRESS offre ainsi un meilleur rapport signal / bruit. Elle peut être utilisée avec des TE courts (15 – 20 ms) ou longs (135 – 270 ms). (32)

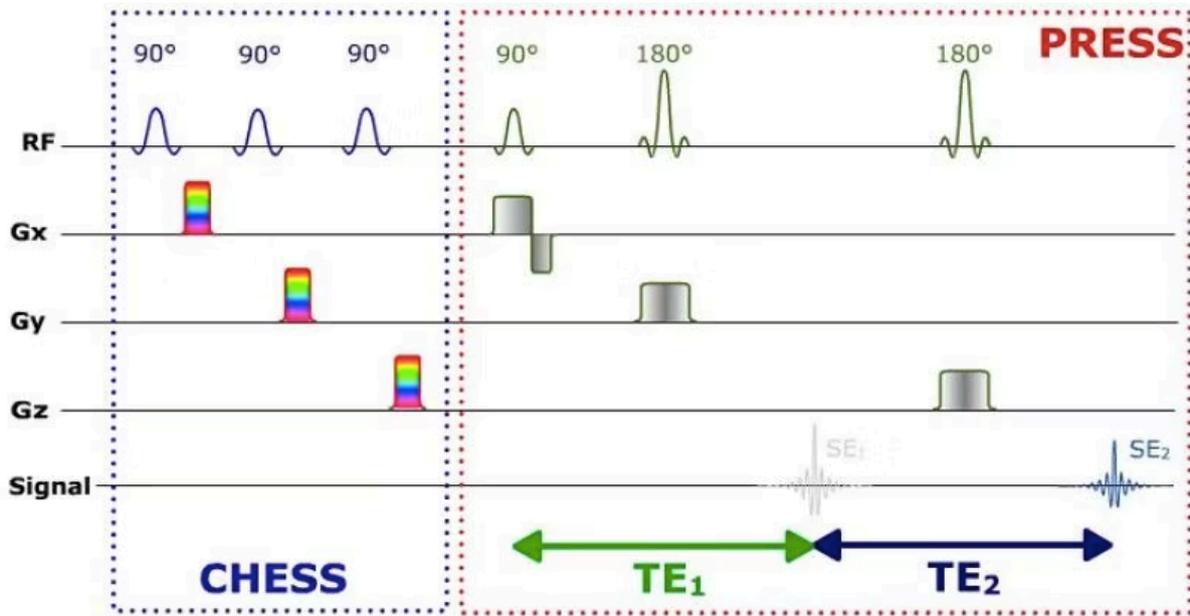


Figure 14 : Acquisition du signal spectroscopique par méthode PRESS. (32)

La séquence de spectroscopie par méthode PRESS est la plus couramment utilisée pour la spectroscopie par résonance magnétique cérébrale car elle produit des résultats fiables à partir de régions d'intérêt bien définies. Cependant, l'implémentation de cette séquence varie d'un fabricant à l'autre et d'un centre de recherche à l'autre. La majorité des études cliniques de SRM continuent actuellement d'utiliser la séquence PRESS. (33)

Le MEGA-PRESS (MEshcher–GARwood Point RESolved Spectroscopy), du nom des auteurs qui ont d'abord proposé le schéma de suppression MEGA, est aujourd'hui la technique standard utilisée dans les mesures du GABA. Elle permet de séparer les signaux du GABA des signaux plus forts des autres métabolites en exploitant les couplages connus au sein de la molécule de GABA. (34)

### I.3.1.2. Spectroscopie Multivoxel

La technique la plus fréquemment utilisée est le CSI : Chemical Shift Imaging ou imagerie de déplacement chimique.

Elle consiste à enregistrer l'information spectroscopique sur un ensemble de voxels, en coupe (2D) ou en volume (3D).

Elle se fonde sur une répétition de séquences de type STEAM ou PRESS auxquelles on ajoute un codage spatial par la phase.

Le nombre et la direction des codages de phase dépendent du nombre de dimensions explorées (1D, 2D ou 3D), ce qui augmente d'autant plus le temps d'acquisition.

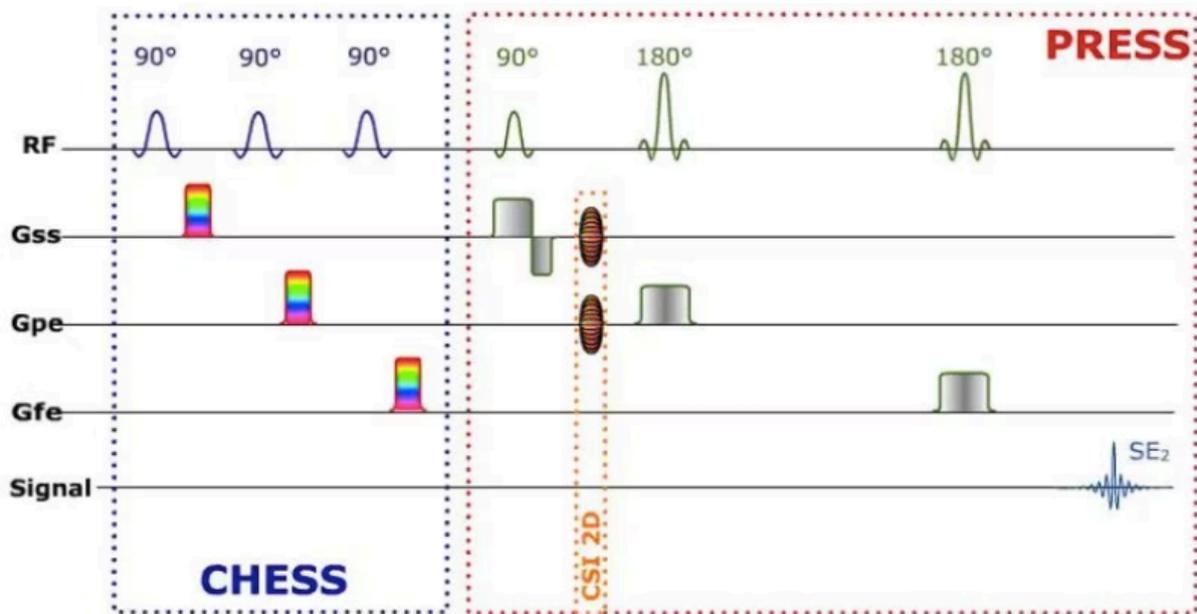


Figure 15 : CSI: Chemical Shift Imaging

(35)

Pour diminuer le temps d'acquisition, des variantes de la séquence de base ont été proposées telles que les séquences CSI multicoupes (Multiple Slice CSI), Turbo CSI, CSI rapide (Fast CSI) et CSI avec acquisition parallèle (SENSE CSI).

Le traitement du signal fait appel à des transformées de Fourier : une pour chaque dimension codée en phase et une pour l'analyse spectrale.

Les résultats sont représentés sous forme d'images paramétriques ("cartes métaboliques") ou de matrice de spectres des régions que l'on souhaite étudier. (35)

Un des avantages de la spectroscopie multivoxel est de sélectionner plusieurs voxels d'intérêt puis de les analyser séparément. Cet aspect est intéressant dans la SEP et permettra dans notre travail de comparer les métabolites des plaques de démyélinisation en hypersignal FLAIR par rapport à des zones de substance blanche normale.

Les techniques de FastMRI de type Echo-planar spectroscopic imaging (EPSI) semblent être les plus prometteuses avec un temps d'acquisition divisé par trois comparativement aux techniques classiques. (36)

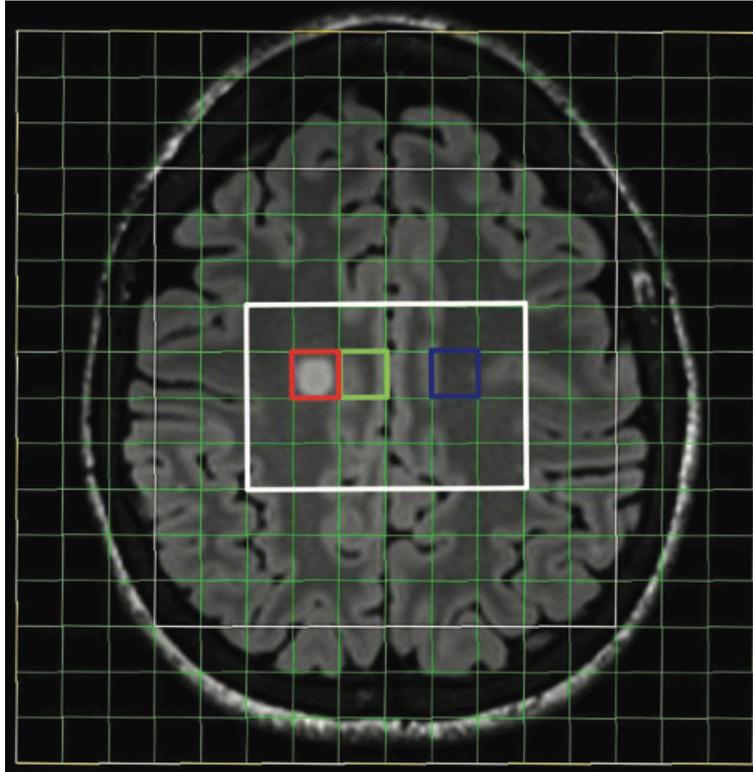


Figure 16 : Exemple de Spectroscopie multivoxel CSI  
Analyse de trois volumes d'intérêt : une plaque ancienne de SEP en hypersignal FLAIR (rouge), la substance grise (vert) et la SBAN (bleue). (37)

### I.3.2. Place de la SRM dans la SEP

Peu de données sont actuellement disponibles pour l'utilisation de la SRM dans le diagnostic et le suivi de lésions de SEP en pratique clinique. Les données issues de la littérature mettent en évidence :

- Un niveau réduit de NAA (N-acétyl-aspartate) en lien avec une perte neuronale ou axonale. Ce métabolite semble être un marqueur de neurone fonctionnel. Cette observation est particulièrement vraie pour les lésions qui apparaissent hypointenses sur les images pondérées en T1 (black holes). (38) (39) (40) Le NAA semble être le marqueur le plus souvent corrélé avec le handicap fonctionnel (41)
- Une élévation des taux de Cr (Créatine) et de Cho (Choline) en lien avec des phénomènes de gliose, de turn-over membranaire avec démyélinisation et remyélinisation sur les lésions en iso-signal T1. En effet ces métabolites représentent la synthèse et la dégradation membranaires ainsi que le métabolisme énergétique. (42) (43)
- Une augmentation du niveau de myo-Inositol (ml) qui est un marqueur de l'hypertrophie et hyperplasie astrogliale et un marqueur de l'inflammation. (44)
- Une augmentation des lipides et du lactate, reflet de l'hypermétabolisme cellulaire. (7) (29)

Malgré l'absence de lésion visible sur les séquences IRM conventionnelles, la SBAN chez les patients atteints de SEP présente des anomalies spectroscopiques avec des niveaux réduits de NAA confirmés en histopathologie comme étant secondaires à une perte axonale.

Des niveaux accrus de Choline, de Lipides et de Myo-inositol ont été observés dans certaines régions de la SBAN avant qu'elles ne deviennent des lésions macroscopiques visibles en IRM.

Une élévation du pic de Lipides au sein des lésions et de la SBAN a également été décrite.

Ces anomalies spectroscopiques semblent apparaître avant les lésions visibles en FLAIR. Certaines études ont recherché une atteinte associée de la substance grise : il semble exister un pic lipidique au sein de celle-ci.

Des valeurs significativement plus basses de NAA, Cr et du rapport NAA/Cr ont été détectées chez les patients atteints de SEP SP de manière plus marquée que chez ceux atteints de SEP RR. Ceci suggère que le processus pathologique de la SEP s'étend dans la substance grise corticale, plus particulièrement dans la forme progressive de la maladie. (42)

Le ratio ml/Naa au sein de la SBAN semble être un marqueur prédictif de l'atrophie cérébrale et du handicap fonctionnel neurologique. (45)

Malgré toutes les anomalies spectroscopiques démontrées dans la SEP, la place de la SRM dans le diagnostic de SEP n'est pas standardisée.

Au cours de notre étude menée au CHU de Limoges nous nous sommes particulièrement intéressés à ces ratios de métabolites afin d'améliorer le diagnostic de SEP et la prise en charge de nos patients.

## II. Matériel et méthodes

---

### II.1. Description et rationnel de l'étude

Les données issues de la littérature médicale mettent en évidence des anomalies spectroscopiques au sein des hypersignaux FLAIR chez les patients atteints de SEP (7) (29). La présence d'anomalies spectroscopiques au sein de la SBAN semble également associée à la survenue de lésions avant que celles-ci ne soient visibles sur les séquences morphologiques (37). Notre étude a pour but d'établir une cartographie des profils spectroscopiques chez des patients atteints de SEP et chez des témoins indemnes de pathologie inflammatoire, afin de comparer les ratios de métabolites et d'établir un seuil diagnostique.

Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective monocentrique, réalisée à partir d'un échantillon de patients majeurs ayant bénéficié d'une IRM cérébrale avec séquences de spectroscopie multivoxel par résonance magnétique au CHU de Limoges entre le 1er janvier 2023 et le 1er mars 2024.

### II.2. Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients de 18 ans ou plus
- Patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale avec séquences de spectroscopie multivoxel
- Pour les cas : patients répondant aux critères diagnostiques de SEP selon les critères de McDonald 2017.

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients mineurs
- Patients atteints de malformation vasculaire cérébrale (Fistule, MAV)
- Patients atteints de tumeur cérébrale
- Patients ayant bénéficié d'une intervention de neuroradiologie interventionnelle ou d'une opération neurochirurgicale

Les cas sont des patients atteints de SEP bénéficiant d'un traitement au long cours ou sans traitement. Ils ont été inclus dans l'étude quelle que soit leur charge lésionnelle.

Les patients atteints de leucopathie vasculo-dégénérative étendue ne permettant pas de différencier les plaques de démyélinisation de l'atteinte vasculaire n'ont pas été inclus.

### II.3. Données médicales recueillies

Nous avons recueilli les données relatives au contexte médical :

- Données démographiques : âge, sexe ;
- Antécédents médicaux : sclérose en plaques, troubles neurocognitifs, Covid-19, migraine, dépression, schizophrénie, troubles bipolaires, anévrisme intracrânien.
- Symptômes présentés par les patients avant l'imagerie : syndrome cérébelleux, troubles de l'équilibre, dysarthrie, absences, vertiges, paresthésies, déficit moteur des membres supérieurs, céphalées, hallucinations, malaise vagues, leucopathie vasculo-dégénérative.
- Traitements de fond de la SEP : Natalizumab, Tecfidera, Fingolimod, Teriflunomide, Fumarate, Ocrelizumab, Rituximab, Interferon beta.

### II.4. Données IRM recueillies

- Charge lésionnelle volumétrique sur la séquence 3D FLAIR à l'aide de Pixyl.Neuro.MS développé par la société Incepto-Medical dans sa version V2.1.0
- Rapports relatifs de ratios de métabolites en spectroscopie:
- Naa/Cr à TE court et à TE long au sein de la SBAN des cas et des témoins et au sein des hypersignaux FLAIR chez les cas.
- Cho/Cr à TE court et à TE long au sein de la SBAN des cas et des témoins et au sein des hypersignaux FLAIR chez les cas.
- ml/Cr à TE court au sein de la SBAN des cas et des témoins et au sein des hypersignaux FLAIR chez les cas.
- ml/Naa à TE court au sein de la SBAN des cas et des témoins et au sein des hypersignaux FLAIR chez les cas.

## II.5. Méthodes

Le protocole d'acquisition a été réalisé sur une IRM SIEMENS MAGNETOM 3.0 Teslas XK Numaris/X VA50A-01NG au CHU de Limoges, mise en service le 6 janvier 2020, avec une antenne 32 canaux pour toutes les acquisitions anatomiques et la spectroscopie protonique.

Les acquisitions des séquences d'IRM morphologiques (3D T1 EG, diffusion et 3D FLAIR) et spectroscopiques étaient réalisées durant le même examen. Les voxels d'intérêt pour la spectroscopie multivoxel étaient positionnées sur la séquence 3D FLAIR.

Les paramètres de la séquence 3D T2 FLAIR étaient les suivants : 3D T2 FLAIR 176 coupes, FOV 244mm, épaisseur de coupe 0,95 mm, TR/TE 7000/469 ms TI 2050ms.

La séquence de spectroscopie multivoxel était ensuite réalisée comportant deux acquisitions à TE court et à TE long. La boîte de spectroscopie pour la SBAN était placée dans la substance blanche frontale droite afin de maintenir une reproductibilité satisfaisante. La boîte de spectroscopie pour les HSB (Hypersignaux de la Substance Blanche) des cas était placée dans la substance blanche frontale controlatérale s'il existait des lésions en FLAIR. A défaut, elle était placée dans une lésion typique de SEP localisée à un autre endroit.

Les paramètres de la séquence de spectroscopie multivoxel étaient les suivants : SRM 1H à TE court : 40 ms et TE long : 135 ms. Temps d'acquisition : 6,28 min chacune. FOV: 160\*160 mm. VOI A→P: 80 mm; R→L: 80 mm; épaisseur F→H: 15 mm ; TR : 1700 ms.

Après avoir placé le voxel d'intérêt, une correction de la ligne de base et de phase était effectuée à la console du constructeur afin d'obtenir une aire sous la courbe des ratios de métabolites explorés pour analyse relative. Les images obtenues étaient ensuite envoyées sur le PACS (Telemis Medical TM-Reception-High-End Version 4.9)

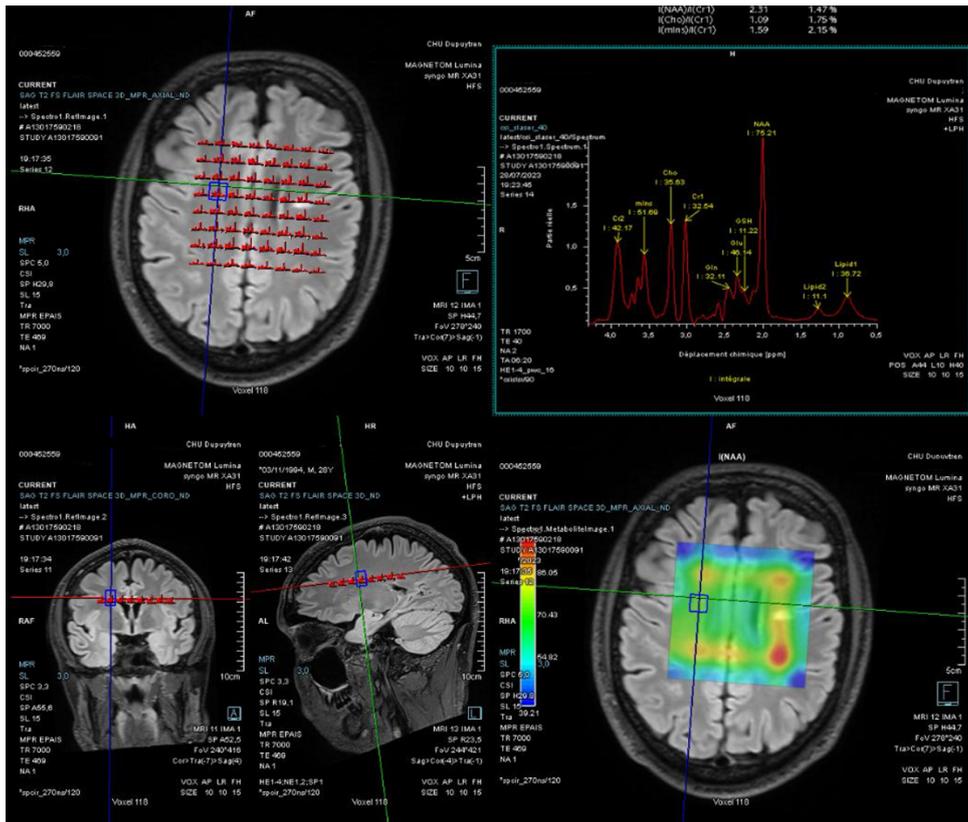


Figure 17 : SRM multivoxel à TE court avec voxel d'intérêt placé au sein de la SBAN frontale droite réalisée au CHU de Limoges

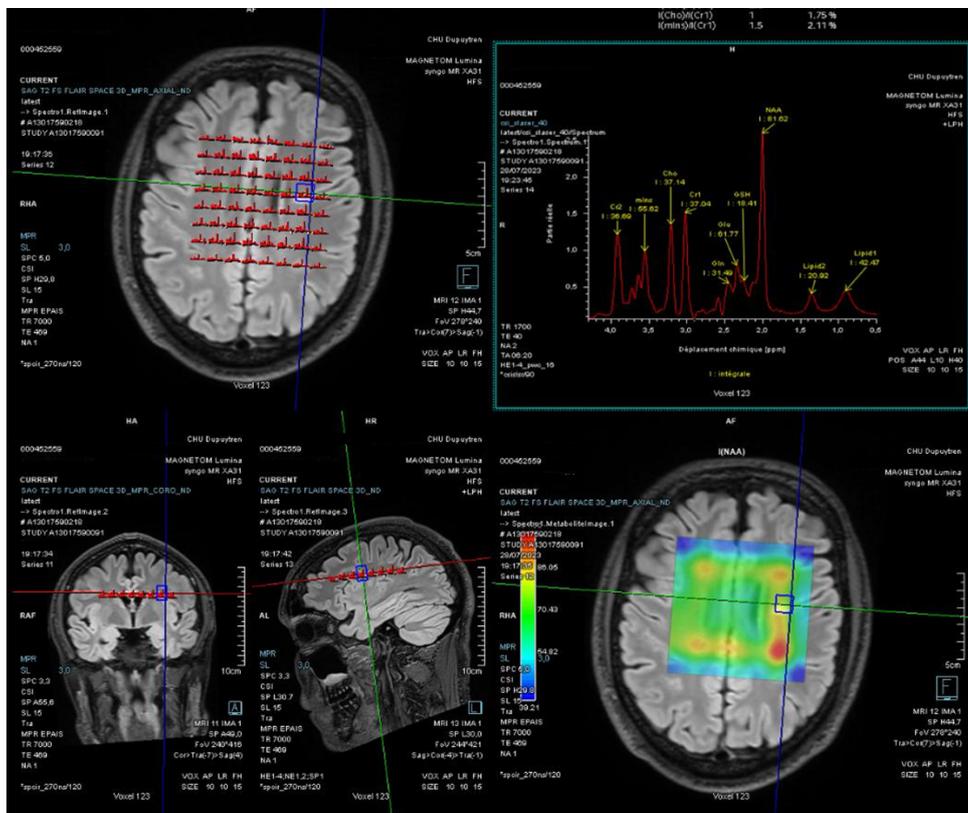


Figure 18 : SRM multivoxel à TE court avec voxel d'intérêt placé au sein d'un HSB frontale gauche réalisée au CHU de Limoges

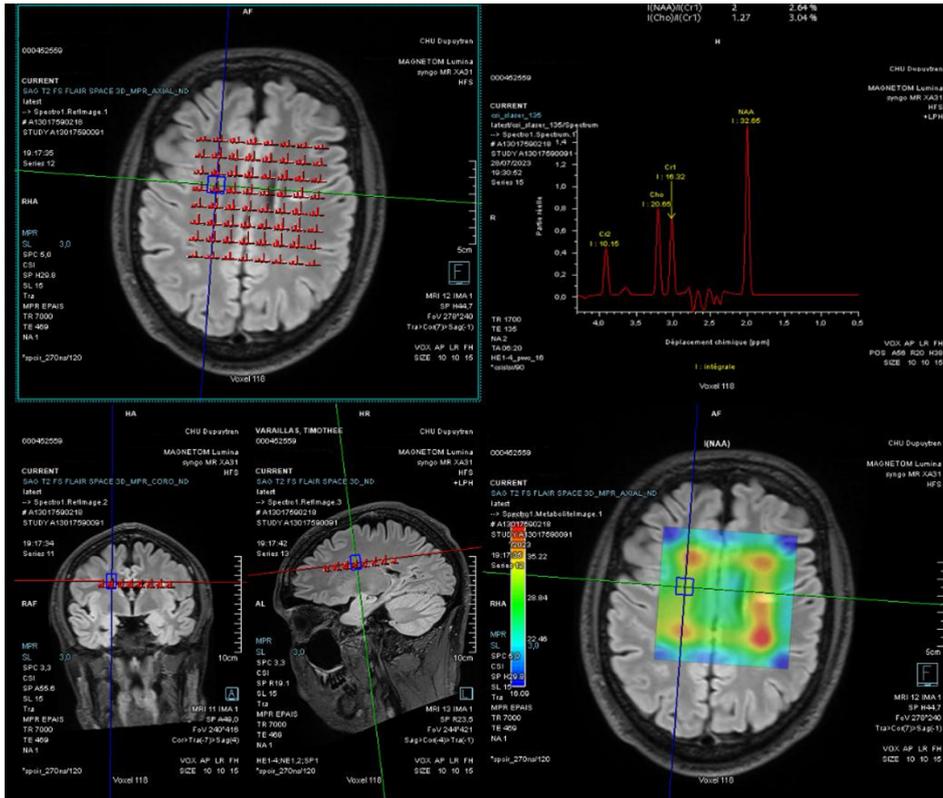


Figure 19 : SRM multivoxel à TE long avec voxel d'intérêt placé au sein de la SBAN frontale droite réalisée au CHU de Limoges

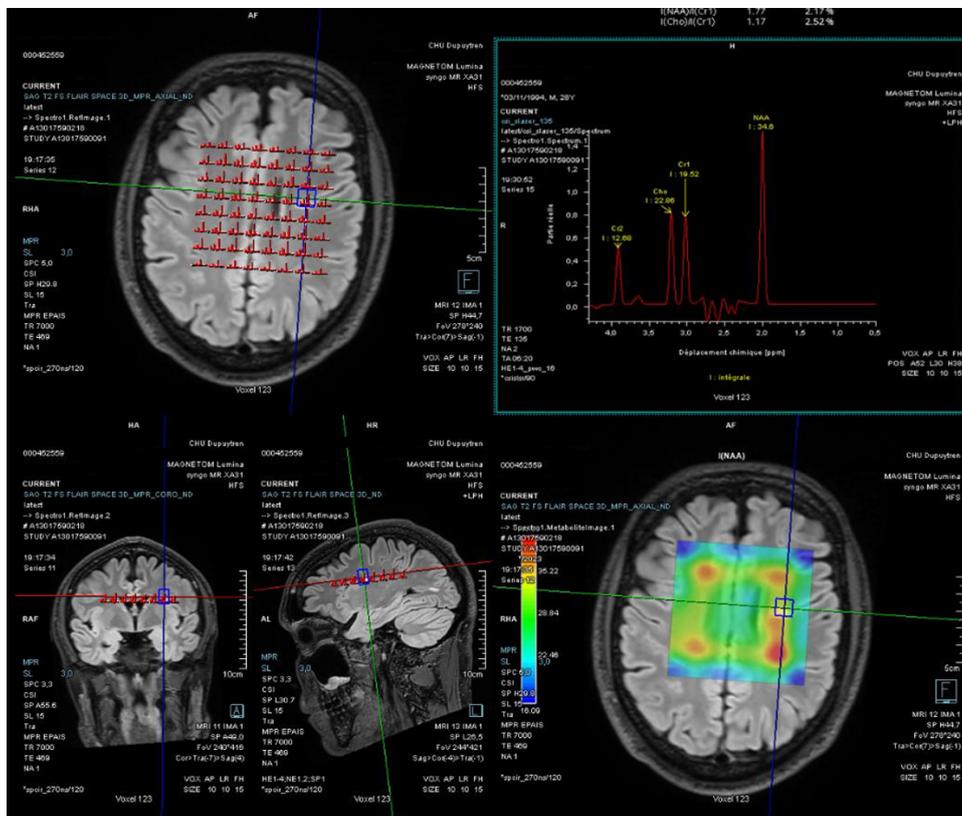


Figure 20 : SRM multivoxel à TE long avec voxel d'intérêt placé au sein d'un HSB frontale gauche réalisée au CHU de Limoges

## **II.6. Objectifs**

### **II.6.1. Objectif principal**

Caractériser le profil spectroscopique de la SBAN chez les patients atteints de SEP et le comparer à celui de la substance blanche des patients indemnes de SEP au CHU de Limoges.

### **II.6.2. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires étaient :

- Rechercher des différences entre les plaques de démyélinisation et la substance blanche d'apparence normale chez les patients atteints de SEP.
- Établir un seuil diagnostique des ratios de métabolites spectroscopiques permettant d'aider au diagnostic de SEP.

## **II.7. Statistiques**

### **II.7.1. Analyse descriptive**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R®.

Les variables qualitatives sont décrites en effectifs et pourcentages.

Les variables quantitatives sont décrites en moyenne, médiane et écarts interquartiles (écart entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>ème</sup> quartile, regroupant 50% des patients).

Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test paramétrique du Chi-2 ou non paramétrique de Fisher si nécessaire.

Un test de Welch a été utilisé pour le calcul de l'âge médian.

Un test de Fisher a été utilisé pour les symptômes et les traitements.

Un test du Chi-2 a été utilisé pour le sexe et le Natalizumab.

## II.7.2. Analyse comparative

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R®.

Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques a été fixé à 0,05.

Concernant l'analyse principale :

Les ratios de métabolites sont comparés entre les deux groupes avec un test de comparaison de moyennes de Student ou le test de Mann-Whitney, en fonction des conditions d'application.

Concernant les analyses secondaires :

- Un test de corrélation de Pearson a été réalisé pour comparer la SBAN et les HSB des patients atteints de SEP.
- Des courbes ROC et leurs paramètres ont été réalisées pour le calcul des aires sous la courbe (AUC) et détermination de seuils diagnostiques.
- L'indice de Youden a été calculé afin de déterminer un seuil optimal pour chaque ratio de métabolite étudié, puis une analyse en prenant des seuils de sensibilité à 75% et 90% et de spécificité à 75 % et 90 % a été réalisée.

## III. Résultats

---

### III.1. Analyse descriptive

#### III.1.1. Caractéristiques des sujets

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2023 et le 1<sup>er</sup> mars 2024, 66 patients ont bénéficié d'une spectroscopie IRM multivoxel (sont exclues les lésions tumorales et les imageries post-interventionnelles). L'étude a inclus 33 patients atteints de SEP et 33 patients indemnes de pathologie inflammatoire.

L'âge moyen était de 47 ans et l'âge médian de 45,5 ans avec des extrêmes allant de 21 à 80 ans tous deux situés dans le groupe témoins. Il existe une différence significative ( $p = 0,049$ ) concernant l'âge avec des sujets plus jeunes dans le groupe SEP que dans le groupe témoins.

On retrouve une majorité de femmes : 45 (68 %) au total, majoritaires dans les deux groupes : 20 (61%) chez les témoins et 25 (76%) chez les cas.

Parmi les antécédents, on retrouve une différence significative ( $p = 0,025$ ) entre les deux groupes concernant la présence de leucopathie vasculo-dégénérative avec 6 cas chez les témoins (18%) et une absence de cas chez les patients SEP.

On ne retrouve aucun cas de troubles bipolaires ou de schizophrénie dans notre échantillon.

La majorité des patients était traitée par Natalizumab (30%) puis par Diméthyl Fumarate et interferon- $\beta$ .

Les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Descriptif des caractéristiques de la population

	Témoins (n = 33)	SEP (n = 33)	Total (n = 66)	p value
<b>Sexe</b>				<i>0.19</i>
Homme (%)	13 (39%)	8 (24%)	21 (32%)	
Femme (%)	20 (61%)	25 (76%)	45 (68%)	
<b>Age moyen (min. ; max.)</b>	51.0 (21 ; 80)	43.0 (23 ; 69)	47.0 (21 ; 80)	<b>0.049</b>
<b>Age médian [Q1 ; Q3]</b>	53.0 [34.0; 71.0]	44.0 [32.0; 52.0]	45.5 [33.2; 58.8]	
<b>Antécédents</b>				
Troubles dépressifs (%)	1 (3%)	1 (3%)	2 (3%)	<i>1</i>
Troubles bipolaire (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Anévrisme intracrânien (%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1,5%)	<i>1</i>
Leucopathie (%)	6 (18%)	0 (0%)	6 (9%)	<b>0.025</b>
Schizophrénie (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
COVID (%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1,5%)	<i>1</i>
Migraine (%)	5 (15%)	0 (0%)	5 (7,5 %)	<i>0,053</i>
<b>Traitements</b>				
NATALIZUMAB	-	10 (30%)	-	<b>&lt;0.001</b>
FUMARATE	-	5 (15%)	-	<i>0.053</i>
FINGOLIMOD	-	2 (6.1%)	-	<i>0.49</i>
TERIFLUNOMIDE	-	2 (6.1%)	-	<i>0.49</i>
OCRELIZUMAB	-	4 (12%)	-	<i>0.11</i>
RITUXIMAB	-	1 (3%)	-	<i>1</i>
INTERFERON-β AVONEX	-	5 (15%)	-	<b>0.053</b>

### III.1.2. Signes cliniques

Les signes cliniques sont rapportés dans le Tableau 2.

Il s'agit des symptômes rapportés par les patients lors de la dernière consultation en Neurologie au CHU de Limoges avant l'imagerie cérébrale avec spectroscopie (dans le cas des patients atteints de SEP). Chez les témoins, il s'agit des symptômes ayant conduit à l'IRM cérébrale ou retrouvés lors de la dernière hospitalisation.

Trois symptômes se distinguent, chacun atteignant 13,5% des patients : les céphalées, rapportées exclusivement par les témoins ( $p < 0,01$ ), le syndrome cérébelleux qui touche 8 patients dans le groupe SEP avec une différence significative ( $p = 0,027$ ) et les troubles de l'équilibre, majoritairement constatés dans la population SEP.

Tableau 2 : Répartition des signes cliniques

	Témoins (n = 33)	SEP (n = 33)	Total (n = 66)	p value
Absence (%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1,5%)	1
Céphalées (%)	9 (27%)	0 (0%)	9 (13,5 %)	<b>&lt;0,01</b>
Hémi-parésie droite (%)	3 (9.1%)	1 (3%)	4 (6,1%)	0,61
Hémi-parésie gauche (%)	1 (3%)	3 (9.1%)	4 (6,1%)	0,61
Dysarthrie (%)	2 (6.1%)	0 (0%)	2 (3%)	0.49
Hallucinations visuelles (%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1,5%)	1
Malaise vagal (%)	3 (9.1%)	0 (0%)	3 (4,5%)	0,24
Paresthésies (%)	5 (15%)	2 (6.1%)	7 (10,6 %)	0.43
Syndrome cérébelleux (%)	1 (3%)	8 (24%)	9 (13,5 %)	<b>0.027</b>
Troubles cognitifs (%)	6 (18%)	1 (3%)	7 (10,6%)	0.1
Troubles de l'équilibre (hors vertiges) (%)	2 (6.1%)	7 (21%)	9 (13,5 %)	0.15
Vertiges (%)	3 (9.1%)	2 (6.1%)	5 (7,6%)	1

### III.1.3. Charge lésionnelle

Afin de calculer la charge lésionnelle, nous avons utilisé le logiciel d'intelligence artificielle Pixyl.Neuro.MS développé par la société Incepto-Medical qui est un outil assistant les radiologues dans le diagnostic IRM et le suivi des patients atteints de SEP. Ceci permet le calcul de la charge lésionnelle des patients sur la séquence 3D FLAIR. Parmi nos 33 patients atteints de SEP, 24 patients ont pu en bénéficier.

Tableau 3 : Répartition de la charge lésionnelle (ml) en fonction des traitements des patients atteints de SEP. 0 = pas de traitement ; 1 = traitement

		Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n	p-value
<b>IFN-Beta</b>	0	20.7 (16.0)	17.2 [9.81 - 27.6]	1.69	65.1	20	0.97
	1	22.5 (21.2)	16.1 [11.3 - 27.2]	4.63	53.0	4	-
<b>FINGOLIMOD</b>	0	20.1 (16.2)	14.9 [9.20 - 26.2]	1.69	65.1	23	0.33
	1	41.6 (-)	41.6 [41.6 - 41.6]	41.6	41.6	1	-
<b>FUMARATE</b>	0	20.6 (13.5)	18.6 [12.3 - 27.4]	1.69	53.0	21	0.5
	1	23.8 (35.8)	4.57 [3.15 - 34.8]	1.73	65.1	3	-
<b>NATALIZUMAB</b>	0	21.9 (17.7)	18.6 [7.97 - 28.2]	1.73	65.1	17	0.8
	1	18.7 (13.8)	14.9 [11.4 - 23.6]	1.69	44.2	7	-
<b>OCRELIZUMAB</b>	0	22.2 (17.5)	19.0 [9.81 - 28.8]	1.69	65.1	20	0.63
	1	14.7 (8.19)	14.5 [11.8 - 17.3]	4.89	24.9	4	-
<b>RITUXIMAB</b>	0	21.0 (16.8)	14.9 [9.20 - 27.8]	1.69	65.1	23	0.92
	1	19.4 (-)	19.4 [19.4 - 19.4]	19.4	19.4	1	-
<b>TERIFLUNOMIDE</b>	0	20.6 (16.7)	14.9 [9.20 - 26.2]	1.69	65.1	23	0.42
	1	30.5 (-)	30.5 [30.5 - 30.5]	30.5	30.5	1	-

Il n'existe pas de différence significative de la charge lésionnelle en fonction des traitements utilisés.

Tableau 4 : Répartition de la charge lésionnelle en fonction des symptômes cliniques et du sexe des patients :

		Moyenne (écart-type)	Médiane [Q25-75]	Min	Max	n	p-value
<b>Hémi-parésie droite</b>	0	21.7 (16.4)	18.6 [11.4 - 27.8]	1.69	65.1	23	0.25
	1	4.57 (-)	4.57 [4.57 - 4.57]	4.57	4.57	1	-
<b>Hémi-parésie gauche</b>	0	19.7 (16.9)	14.8 [7.97 - 24.9]	1.69	65.1	21	0.15
	1	29.9 (11.0)	28.2 [24.0 - 34.9]	19.8	41.6	3	-
<b>Paresthésies</b>	0	21.8 (16.3)	18.6 [11.4 - 27.8]	1.69	65.1	23	0.17
	1	1.73 (-)	1.73 [1.73 - 1.73]	1.73	1.73	1	-
<b>Sexe</b>	F	21.0 (16.7)	14.9 [9.81 - 27.6]	1.69	65.1	20	0.97
	M	21.0 (17.5)	19.0 [14.4 - 25.6]	1.73	44.2	4	-
<b>Syn cérébelleux</b>	0	18.7 (18.2)	13.8 [4.82 - 25.4]	1.69	65.1	16	0.12
	1	25.5 (11.9)	22.2 [17.7 - 31.6]	12.3	44.2	8	-
<b>Troubles cognitifs</b>	0	20.8 (16.8)	14.9 [9.20 - 27.8]	1.69	65.1	23	0.75
	1	24.8 (-)	24.8 [24.8 - 24.8]	24.8	24.8	1	-
<b>Troubles de l'équilibre</b>	0	19.2 (16.9)	14.2 [6.43 - 26.2]	1.69	65.1	19	0.18
	1	27.8 (14.0)	19.4 [18.6 - 41.6]	14.9	44.2	5	-
<b>Vertiges</b>	0	20.1 (16.2)	14.9 [9.20 - 26.2]	1.69	65.1	23	0.33
	1	41.6 (-)	41.6 [41.6 - 41.6]	41.6	41.6	1	-

Il n'existe pas de différence significative de la charge lésionnelle en fonction des symptômes observés, ni du sexe des patients.

## III.2. Analyse comparative

### III.2.1. SBAN chez les patients atteints de SEP VS patients témoins

Concernant l'objectif principal, nous avons comparé la moyenne de 4 ratios de métabolites à TE court : Naa / Cr ; Cho / Cr ; ml / Cr ; ml / Naa et 2 ratios de métabolites à TE long : Naa / Cr et Cho / Cr.

Une tendance se démarque pour le ratio ml/Naa à TE court, avec un ratio plus élevé chez les patients SEP : ( $p = 0,063$ ).

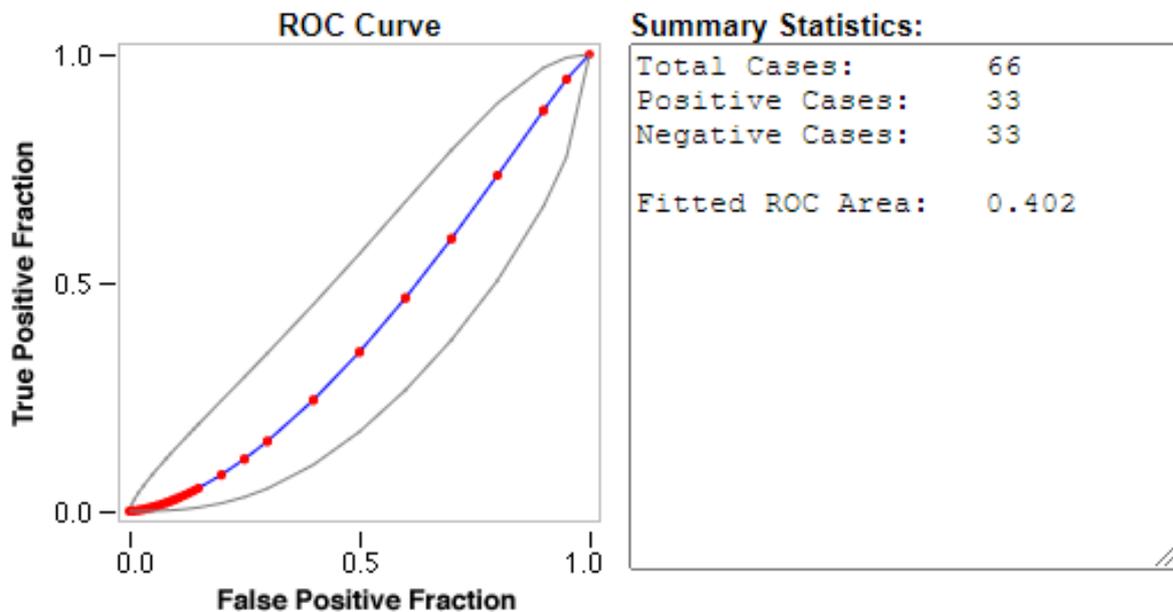
Tableau 5 : Ratios de métabolites au sein de la SBAN chez les patients témoins et atteints de SEP (moyenne et écart-type)

	Témoins (n = 33) m +/- EC	SEP (n = 33) m +/- EC	p value
Naa / Cr TE court	2,34 +/- 0,37	2,22 +/- 0,26	0,193
Cho / Cr TE court	1,13 +/- 0,26	1,11 +/- 0,24	0,990
ml / Cr TE court	1,49 +/- 0,45	1,66 +/- 0,48	0,180
ml / Naa TE court	0,65 +/- 0,24	0,75 +/- 0,21	<b>0,063</b>
Naa / Cr TE long	1,79 +/- 0,41	1,72 +/- 0,23	0,387
Cho / Cr TE long	1,27 +/- 0,34	1,35 +/- 0,23	0,622

### III.2.2. Recherche de seuil diagnostique par courbes ROC (Receiver Operating Characteristic)

#### III.2.2.1. Naa/Cr à TE court

Tableau 6 : Naa / Cr TE court



Le ratio **Naa/Cr à TE court** au sein de la SBAN présente une aire sous la courbe (AUC) de 0.4, reflétant une faible capacité à distinguer les patients SEP des sujets sains.

L'indice de Youden maximal a été obtenu pour un seuil de **1.78**, offrant une sensibilité de 97% et une spécificité de 6%. L'indice est estimé à 0,57.

Pour une sensibilité de 90%, le seuil optimal reste à 1.78, avec une spécificité correspondante de 6%.

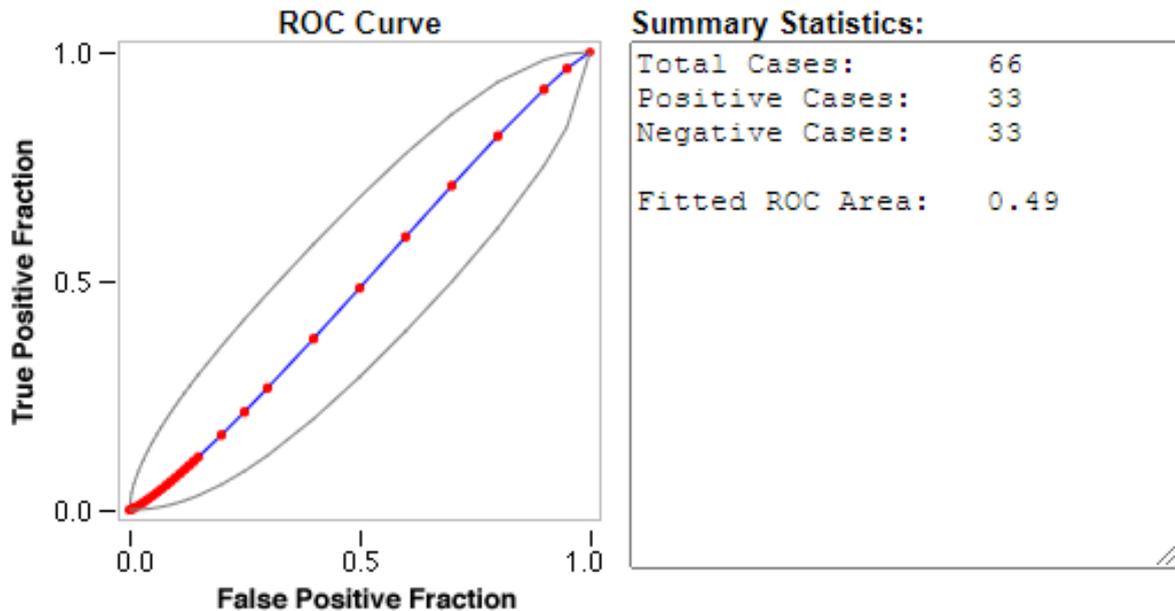
À 75% de sensibilité, le seuil optimal est de 2.04, avec une spécificité accrue à 12.12%.

En ce qui concerne les seuils de spécificité, un seuil de 3.03 permet d'atteindre 90% de spécificité, avec une sensibilité réduite à 3.03%.

À 75% de spécificité, le seuil optimal est de 2.45, avec une sensibilité de 15.15%.

### III.2.2.2. Cho/Cr à TE court

Tableau 7 : Cho / Cr TE court



Le ratio **Cho/Cr à TE court** au sein de la SBAN affiche une aire sous la courbe (AUC) de 0.49, suggérant une capacité de discrimination comparable au hasard.

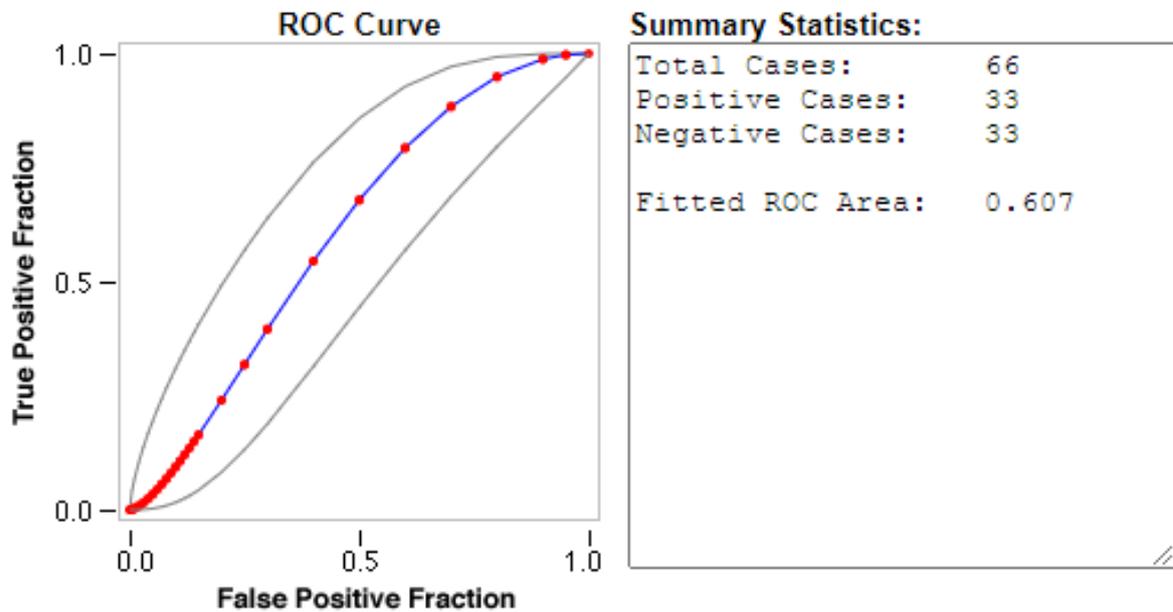
L'indice de Youden est retrouvé à un seuil de **0.92**, avec une sensibilité de 87.88% et une spécificité de 24.24%. L'indice est estimé à 0,12.

Pour atteindre 90% de sensibilité, le seuil est de 0.87, avec une spécificité de 18.18%. À 75% de sensibilité, le seuil est de 0.94, avec une spécificité de 24.24%.

En termes de spécificité, un seuil de 1.38 offre une spécificité de 90%, avec une sensibilité réduite à 6.06%. À 75% de spécificité, le seuil optimal est de 1.31, avec une sensibilité de 15.15%.

### III.2.2.3. ml/Cr à TE court

Tableau 8 : ml / Cr TE court



Pour le ratio **ml/Cr à TE court** au sein de la SBAN, l'aire sous la courbe (AUC) est de 0.61, indiquant une capacité modérée à discriminer les patients SEP.

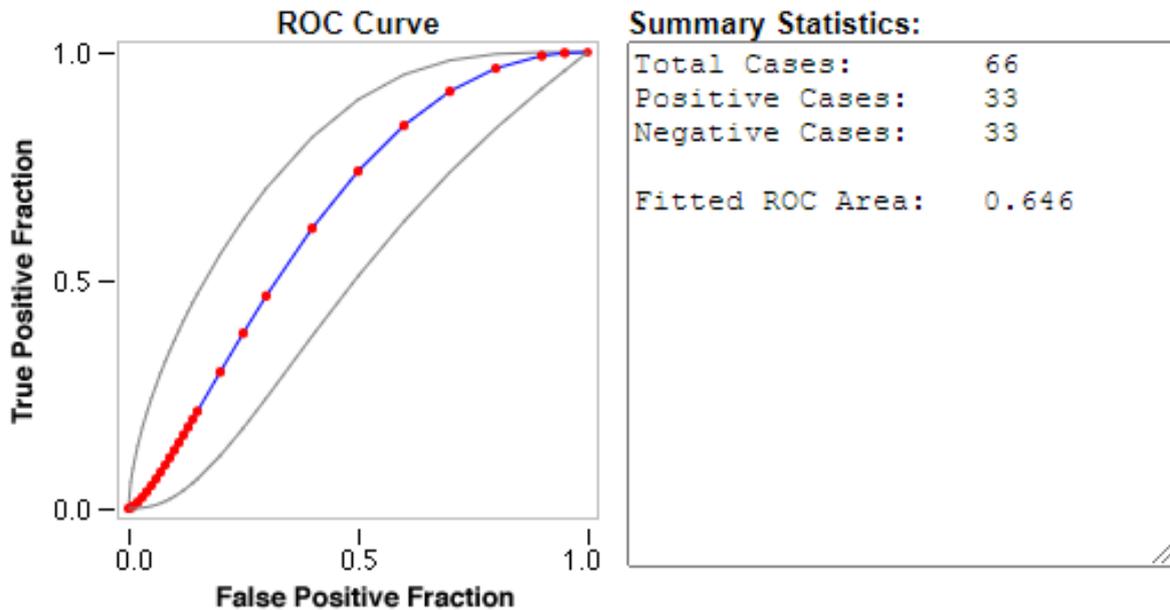
L'indice de Youden est obtenu pour un seuil de **1.34**, offrant une sensibilité de 81.82% et une spécificité de 42.42%.

À 90% de sensibilité, le seuil optimal est de 1.20, avec une spécificité de 33.33%, tandis qu'à 75% de sensibilité, le seuil est de 1.39, avec une spécificité de 45.45%.

En ce qui concerne les seuils de spécificité, un seuil de 2.07 permet d'atteindre 90% de spécificité, avec une sensibilité de 12.12%. À 75% de spécificité, le seuil est de 1.86, avec une sensibilité de 27.27%.

### III.2.2.4. ml/Naa à TE court

Tableau 9 : ml / Naa TE court



Le ratio **ml/Naa à TE court** au sein de la SBAN montre une AUC de 0.65, reflétant une capacité modérée à bonne pour différencier les patients SEP des sujets sains.

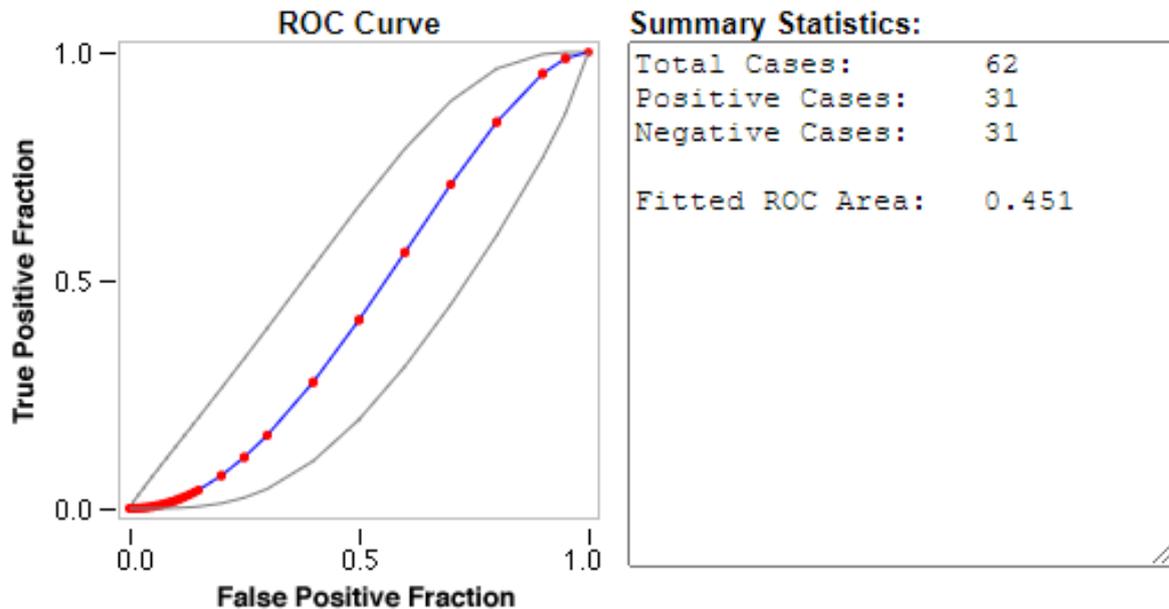
L'indice de Youden est observé à un seuil de **0.55**, offrant une sensibilité de 87.88% et une spécificité de 48.48%. L'indice est de 0,37.

Pour atteindre 90% de sensibilité, le seuil optimal est de 0.50, avec une spécificité de 33.33%. À 75% de sensibilité, le seuil est de 0.56, avec une spécificité de 48.48%.

Pour une spécificité de 90%, le seuil est de 0.96, avec une sensibilité de 12.12%. À 75% de spécificité, le seuil optimal est de 0.82, avec une sensibilité de 36.36%.

### III.2.2.5. Naa/Cr à TE long

Tableau 10 : Naa / Cr TE long



Le ratio **Naa/Cr à TE Long** au sein de la SBAN présente une AUC de 0.45, indiquant une faible capacité de discrimination.

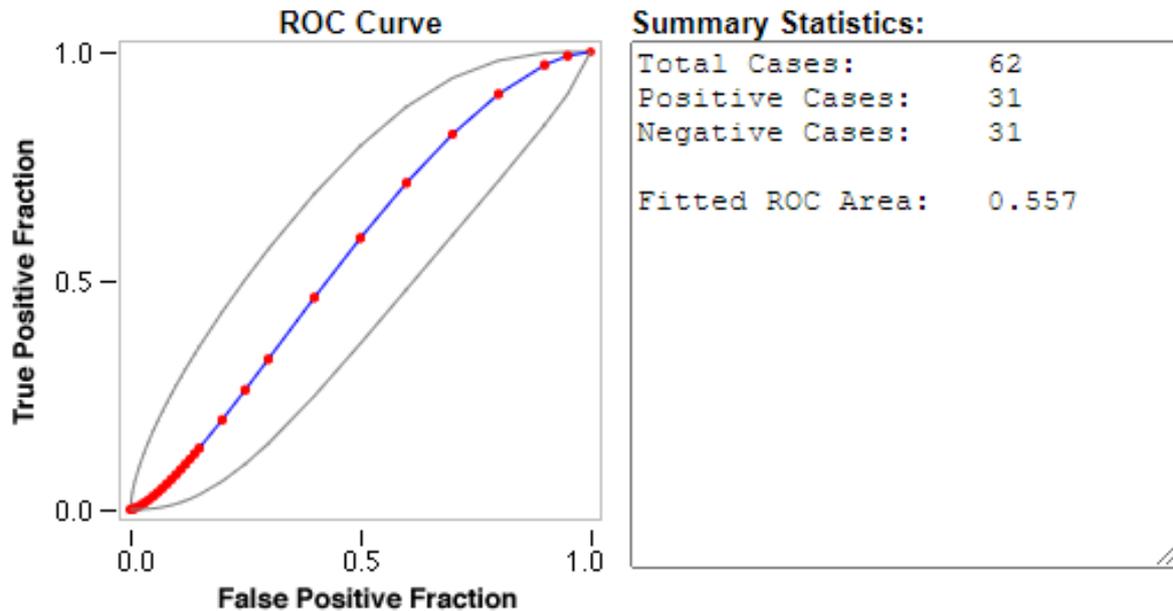
L'indice de Youden est atteint à un seuil de **1.42**, avec une sensibilité de 96.77% et une spécificité de 12.90%. L'indice est à 0,01.

Pour 90% de sensibilité, le seuil optimal est de 1.45, avec une spécificité de 16.13%. À 75% de sensibilité, le seuil est de 1.55, avec une spécificité de 25.81%.

En ce qui concerne la spécificité, un seuil de 2.23 permet d'atteindre 90% de spécificité, avec une sensibilité de 3.23%. À 75% de spécificité, le seuil est de 1.97, avec une sensibilité de 22.58%.

### III.2.2.6. Cho/Cr à TE long

Tableau 11 : Cho / Cr TE long



Enfin, le ratio **Cho/Cr à TE Long** au sein de la SBAN affiche une aire sous la courbe (AUC) de 0.56, suggérant une capacité de discrimination légèrement supérieure au hasard.

L'indice de Youden est retrouvé à un seuil de **1.06**, avec une sensibilité de 96.77% et une spécificité de 22.58%. L'indice est à 0,20.

Pour atteindre 90% de sensibilité, le seuil optimal est de 1.10, avec une spécificité de 22.58%. À 75% de sensibilité, le seuil est de 1.18, avec une spécificité de 35.48%.

En ce qui concerne la spécificité, un seuil de 1.64 permet d'atteindre 90% de spécificité, avec une sensibilité de 9.68%. À 75% de spécificité, le seuil est de 1.53, avec une sensibilité de 19.35%.

### III.2.2.7. Tableau récapitulatif

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des analyses de seuil diagnostique

Ratios de Métabolites	AUC	Seuil Optimal (Indice de Youden)	Seuil 90% Se (Sp)	Seuil 75% Se (Sp)	Seuil 90% Sp (Se)	Seuil 75% Sp (Se)
Naa/Cr TE court	0.4	<b>1.78</b> (Se : 96.97%, Sp : 6.06%)	1.78 (6.06%)	2.04 (12.12%)	3.03 (3.03%)	2.45 (15.15%)
Cho/Cr TE court	0.49	<b>0.92</b> (Se : 87.88%, Sp : 24.24%)	0.87 (18.18%)	0.94 (24.24%)	1.38 (6.06%)	1.31 (15.15%)
ml/Cr TE court	0.61	<b>1.34</b> (Se : 81.82%, Sp : 42.42%)	1.20 (33.33%)	1.39 (45.45%)	2.07 (12.12%)	1.86 (27.27%)
ml/Naa TE court	0.65	<b>0.55</b> (Se : 87.88%, Sp : 48.48%)	0.50 (33.33%)	0.56 (48.48%)	0.96 (12.12%)	0.82 (36.36%)
Naa/Cr TE Long	0.45	<b>1.42</b> (Se : 96.77%, Sp : 12.90%)	1.45 (16.13%)	1.55 (25.81%)	2.23 (3.23%)	1.97 (22.58%)
Cho/Cr TE Long	0.56	<b>1.06</b> (Se : 96.77%, Sp : 22.58%)	1.10 (22.58%)	1.18 (35.48%)	1.64 (9.68%)	1.53 (19.35%)

### III.2.3. SBAN vs HSB chez les patients atteints de SEP

Tableau 13 : Coefficient de corrélation selon Pearson entre les HSB et la SBAN chez les patients atteints de SEP

	Coefficient de corrélation : $r^2$	<i>p value</i>
<b>Naa / Cr TE court</b>	0,144	<b>0,056</b>
<b>Cho / Cr TE court</b>	0,009	0,638
<b>ml / Cr TE court</b>	0,077	0,161
<b>ml / Naa TE court</b>	0,245	<b>0,010</b>
<b>Naa / Cr TE long</b>	0,364	<b>0,002</b>
<b>Cho / Cr TE long</b>	0,039	0,356

**Naa/Cr à TE Court** : Le coefficient de corrélation est de 0,144 avec une *p value* de 0,056. Cela indique une tendance à une corrélation positive entre les HSB et la SBAN.

**Cho/Cr à TE Court** : Le coefficient de corrélation est très faible : 0,009 avec une *p value* de 0,638, indiquant qu'il n'y a pratiquement aucune corrélation entre les HSB et la SBAN pour ce ratio.

**ml/Cr à TE Court** : Le coefficient de corrélation est de 0,077 avec une *p value* de 0,161, ce qui suggère une faible corrélation, non significative.

**ml/NAA à TE Court** : Ce ratio montre un coefficient de corrélation de 0,245 avec une *p value* de 0,010, ce qui est statistiquement significatif. Il existe une corrélation entre les HSB et la SBAN.

**NAA/Cr à TE Long** : Le coefficient de corrélation est de 0,364 avec une *p value* de 0,002, indiquant une corrélation significative entre les HSB et la SBAN.

**Cho/Cr TE Long** : Le coefficient est très faible : 0,039 avec une *p value* de 0,356, n'indiquant aucune corrélation significative.

## IV. Discussion

---

L'étude SpectroLim est la première à analyser l'intérêt de la spectroscopie dans le diagnostic de la SEP au CHU de Limoges. Elle avait pour but la description des ratios de métabolites de la SBAN chez les patients atteints de SEP, mais aussi de rechercher des différences entre les plaques de démyélinisation et la SBAN chez les patients atteints de SEP et enfin d'établir un seuil diagnostique des ratios de métabolites spectroscopiques permettant d'aider au diagnostic de SEP.

Parmi les différents métabolites, nous constatons l'intérêt d'un ratio : le ml/Naa, qui présente une tendance ( $p = 0,063$ ) à être plus élevé chez les patients atteints de SEP. Il est mesuré à 0,75 (+/- 0,21) contre 0,65 +/- 0,24 chez les témoins. Ce résultat, bien que non significatif, est en accord avec la littérature scientifique (40), (44). En effet, le myo-Inositol représente une activation gliale bien différenciée telle qu'on la rencontre dans les phénomènes inflammatoires. Le N-acétyl-aspartate représentant la perte axonale et la diminution de la neurotransmission, il est logique de constater sa baisse au cours de la SEP (38), (39), (40).

La créatine correspond au métabolisme énergétique, qui est augmenté au cours de la SEP. Cependant, le taux de Naa/Cr n'est pas significativement différent entre les témoins et les patients atteints de SEP dans notre étude. La décision d'inclure des patients atteints de SEP qu'ils soient traités ou non a été décidée dans un souci de reproductibilité in vivo. Cette dernière a probablement impacté les résultats de l'étude. En effet, chez certains patients atteints de SEP, on peut constater des phénomènes de remyélinisation partielle avec élévation de la créatinine, notamment après la phase aiguë. (9) La réduction de l'hypermétabolisme énergétique et de l'orage inflammatoire par les traitements de fond peut également être responsable d'une normalisation du taux de choline au sein de la SBAN ou des plaques chroniques (7).

Concernant l'analyse descriptive : au sein de notre population, on constate une différence significative ( $p = 0,025$ ) de la leucopathie vasculaire entre les deux groupes, avec des leucopathies très présentes chez les témoins et pas chez les patients atteints de SEP, corrélés à l'âge des patients.

Cette étude cas-témoins ne présente volontairement pas d'appariement ni de stratification en sous-groupes, notamment sur l'âge ou le statut social. La population de cet échantillon est représentative de la population générale, ce qui est un point fort de l'étude. On constate une majorité de femmes dans les deux groupes de l'étude, à l'instar de l'épidémiologie de la sclérose en plaques. On retrouve également une différence significative entre les deux groupes concernant l'âge des patients ( $p = 0,049$ ) soulignant que la SEP est une pathologie touchant des patients plus jeunes que les autres patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale.

Dans notre étude, on ne retrouve pas de patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires, ce qui est une force. En effet, Il existe des anomalies chez les patients psychotiques, notamment des niveaux de Naa qui semblent être diminués au sein des lobes temporaux et frontaux ainsi que du thalamus (46). On retrouve un patient atteint de troubles dépressifs dans chaque groupe ce qui peut avoir joué un rôle car Il semble exister des modifications spectroscopiques chez les patients atteints de dépression notamment une baisse du myo-Inositol chez les adolescents atteints de dépression ou de troubles du sommeil (47).

Nous ne notons pas de différence significative des symptômes cliniques observés en fonction de la charge lésionnelle ( $p$  situé entre 0,12 et 0,75), ni de la répartition de la charge lésionnelle (ml) en fonction des traitements des patients atteints ( $p$  situé entre 0,33 et 0,97), probablement en raison d'un effectif trop faible.

Environ 27% de notre effectif, soit 9 patients sur 33, n'ont pas pu bénéficier du module d'intelligence artificielle compte tenu d'une erreur du logiciel lors de son intégration. Malgré plusieurs tentatives, l'IA n'a pas été en mesure de renseigner le volume lésionnel diminuant ainsi la puissance de cette analyse.

Les ratios Naa/Cr à TE court au sein de la SBAN et Naa/Cr à TE Long au sein de la SBAN ont montré des AUC respectivement de 0.4 et 0.49, ce qui est inférieur au seuil de 0.5 généralement considéré comme un indicateur de performance au-dessus du hasard. Ces résultats suggèrent que ces ratios ne parviennent pas à discriminer efficacement les patients SEP des sujets sains. L'indice de Youden retrouve respectivement des seuils optimaux à 1,78 (indice à 0,03) et 1,42 (indice à 0,01) avec une sensibilité très élevée, mais une spécificité médiocre, ce qui en fait de mauvais tests diagnostiques. Ce constat pourrait être lié à la variabilité interindividuelle élevée des niveaux de NAA et Cr, ou encore à la normalisation de ces ratios après traitement au long cours. Il est possible que ces ratios soient plus adaptés à des sous-populations spécifiques de patients SEP, en revanche, dans le cadre de cette étude, leur utilité diagnostique semble limitée.

Les ratios Cho/Cr à TE court au sein de la SBAN et Cho/Cr à TE Long au sein de la SBAN, possèdent des AUC de 0.49 et 0,56 et reflètent une incapacité à discriminer entre les patients SEP et les sujets sains. L'indice de Youden retrouve respectivement des seuils optimaux à 0,92 (indice à 0,12) et 1,06 (indice à 0,20), ce qui en fait également de mauvais tests diagnostiques. Cette neutralité peut être expliquée par un manque de puissance, mais aussi par la normalisation des paramètres après traitement adapté, plus particulièrement après la réalisation de bolus de corticoïdes par exemple.

Les ratios ml/Cr à TE court au sein de la SBAN et ml/Naa à TE court au sein de la SBAN ont présenté respectivement des AUC de 0.61 et 0.65, indiquant une capacité diagnostique modérée à élevée. L'indice de Youden retrouve respectivement des seuils optimaux à **1,34** (indice à 0,25) et **0,55** (indice à 0,37). Ces résultats suggèrent que ces ratios ont une capacité à distinguer les patients SEP plutôt bonne, néanmoins ils ne sont pas suffisamment discriminants pour être utilisés comme seuls marqueurs diagnostiques. Le myo-inositol, marqueur de la gliose, est souvent augmenté dans les maladies neuroinflammatoires telles que la SEP. Nos résultats concordent avec cet aspect physiopathologique. Ces deux ratios, qui promettent une meilleure performance, pourraient être envisagés comme des outils complémentaires dans le cadre d'une approche diagnostique multimodale et intégrés dans les critères McDonald 2017 afin d'augmenter la pertinence du diagnostic global de SEP.

La capacité de ces derniers à différencier les groupes pourrait aussi refléter des différences subtiles de la maladie, notamment l'évolution des anomalies spectroscopiques au cours du temps ou encore les différentes formes diagnostiques. Au sein de notre étude, seules les formes RR ont été sélectionnées. Cela souligne l'importance d'une approche multimodale qui intègre d'autres biomarqueurs pour une évaluation plus complète de la SEP.

Par ailleurs, l'analyse des seuils de sensibilité et de spécificité à 75% et 90 % n'a pas permis de retrouver de marqueur intéressant. Par exemple, pour le ratio ml/Naa à TE court

au sein de la SBAN, un seuil de **0.55** offre un compromis optimal avec une sensibilité de 87.88% et une spécificité de 48.48%. Toutefois, en augmentant la spécificité à 90% : seuil = 0.96, la sensibilité chute à 12.12%, ce qui pourrait entraîner un taux élevé de faux négatifs. Cela illustre le dilemme diagnostique de la proportion tolérée de faux positifs ou de faux négatifs selon le contexte clinique (par exemple, le dépistage général versus le diagnostic confirmatoire).

Ce type de compromis est crucial dans la pratique clinique, en particulier dans des maladies comme la SEP, où la détection précoce et précise peut avoir des implications importantes dans le choix du traitement. Dans ce contexte, les ratios avec des AUC modérément élevées et des performances variables en fonction des seuils choisis doivent être utilisés avec prudence, en tenant compte des objectifs cliniques spécifiques.

La comparaison entre les HSB et la SBAN chez les patients atteints de SEP retrouve des corrélations significatives pour les ratios ml/Naa à TE court ( $p = 0,010$ ) et Naa/Cr à TE Long ( $p = 0,002$ ), ainsi qu'une tendance pour le ratio Naa / Cr à TE court ( $p = 0,056$ ). Ceci suggère l'existence d'une relation entre les anomalies métaboliques dans la SBAN et les HSB chez les patients SEP. En particulier, le ratio ml/NAA qui est un marqueur de gliose pourrait indiquer que la gliose dans la SBAN est associée aux remaniements dans les HSB.

Les faibles corrélations pour les autres ratios, notamment Cho/Cr, indiquent que les variations de ces métabolites dans la SBAN ne sont peut-être pas directement liées à celles dans les HSB. Néanmoins, cet aspect est peut-être lié au manque d'effectif.

Il faut noter que de multiples facteurs peuvent influencer la SRM comme biomarqueur diagnostique, tels que la séquence d'acquisition, la qualité du spectre, la contribution des macromolécules à la ligne de base spectroscopique, la quantification spectrale, la composition tissulaire et lésionnelle du voxel, les temps de relaxations T1 et T2, les caractéristiques du champ B1, ou la quantification des métabolites. (45) De plus, il existe des aspect opérateurs dépendants, notamment l'acquisition et le traitement de la spectroscopie. Malgré tous nos efforts, des biais restent envisageables. L'utilisation de la spectroscopie multivoxel permet une comparaison entre plusieurs voxels d'intérêt, notamment la SBAN et les HSB chez les patients atteints de SEP. Néanmoins, son utilisation est plus chronophage que la spectroscopie monovoxel. Il permet toutefois d'augmenter la validité de notre étude, en utilisant des voxels non contaminés.

Nous avons étudié la SBAN située au sein de la région frontale droite en prenant soin d'éviter la région juxta-corticale et le cortex, ceci dans un souci de reproductibilité au sein de l'étude et pour extrapolation en pratique courante. Néanmoins, des anomalies spectroscopiques semblent exister dans ces régions. Certains auteurs décrivent également des anomalies en fonction de leur distance avec le cortex ou avec les lésions en hypersignal FLAIR. (43)

Concernant la récupération des données de spectroscopie, celle-ci était faite après sélection du voxel d'intérêt, directement à la console du manipulateur de l'IRM 3 Teslas. De plus, nous n'avons pas utilisé de logiciel de post-traitement. Ceci ne permettait pas de modifier a posteriori la sélection du voxel, ni de déplacement de la grille spectroscopique après acquisition du signal. Nous n'avons pas pu utiliser de quantification absolue, non disponible sur la machine. De ce fait, nous avons réalisé une analyse relative de ratios de métabolites et non une quantification. Néanmoins, dans le domaine fréquentiel, nous avons pu corriger la ligne de base afin de s'assurer qu'il n'y ait pas de distorsion ainsi que l'ajustement des phases.

L'utilisation d'une IRM 3 Teslas est un avantage permettant une augmentation du rapport signal/bruit, une meilleure résolution spectrale avec une quantification plus précise et un accès à des structures anatomiques plus difficiles.

Les symptômes de la pathologie ont été recueillis lors de la consultation de neurologie, ayant lieu parfois plusieurs mois avant la réalisation de l'imagerie cérébrale. Ce délai étant variable entre les patients, les symptômes peuvent ne plus être présents au moment de la spectroscopie.

D'autres investigations apparaissent nécessaires avec une cohorte d'un plus grand nombre de patients afin d'évaluer s'il existe des différences des signes cliniques observés en fonction de la charge lésionnelle ou de la répartition de la charge lésionnelle en fonction des traitements. Il semble également intéressant de comparer ces performances diagnostiques à celle d'un radiologue expert dans le cadre d'une autre étude.

## Conclusion

---

Le diagnostic de Sclérose En Plaques reste difficile de nos jours, il repose sur un faisceau d'arguments : l'IRM cérébrale et médullaire avec dissémination spatiale et temporelle ainsi que sur la clinique et la ponction lombaire. La recherche de nouveaux marqueurs diagnostiques est donc intéressante afin d'en améliorer le diagnostic précoce.

La spectroscopie par résonance magnétique est étudiée depuis plus d'une vingtaine d'années, mais bien que de nombreux résultats montrent des anomalies au sein des HSB et de la SBAN, aucune recommandation n'est apparue dans le diagnostic de SEP. Ce travail s'inscrit dans cette démarche en recherchant des anomalies spectroscopiques au sein de la SBAN à TE court et long mais aussi au sein des HSB des patients SEP, puis d'étudier la corrélation entre SBAN et SEP et enfin de rechercher des seuils diagnostics en fonction des métabolites étudiés qui pourraient être utilisés en recherche et en pratique clinique.

Nous avons mis en lumière des modifications spectroscopiques au sein de la SBAN. Le ratio le plus intéressant semble être le ml/Naa à TE court pour lequel nous avons trouvé une tendance non significative en accord avec la littérature scientifique : la moyenne était de 0,65 +/- 0,24 chez les témoins et 0,75 +/- 0,21 chez les patients atteints de SEP avec une *p* value de 0,063. L'indice de Youden maximal est observé à un seuil de **0.55**, offrant une sensibilité de 87.88% et une spécificité de 48.48%. L'indice est de 0,37.

A partir de celui-ci, on peut imaginer placer une voxel d'intérêt au sein de la SBAN frontale droite d'un(e) patient(e) avec suspicion de SEP et utiliser ce seuil comme marqueur diagnostic. Si le rapport ml/Naa à TE court est supérieur 0,55, la suspicion de SEP est renforcée.

Néanmoins devant un effectif trop faible, une AUC de 0,65 l'utilisation de ce marqueur seul ne peut être recommandée. Il est indispensable de l'intégrer dans une approche multimodale tels que les critères de McDonald 2017 afin d'améliorer le diagnostic précoce des patient(e)s suspect(e)s de SEP.

Il serait pertinent d'étendre ces recherches en explorant l'effet de variables cliniques et démographiques (comme l'âge, le sexe, la durée de la maladie) sur les performances des ratios métaboliques. Cela pourrait aider à identifier des sous-populations de patients chez lesquelles ces ratios sont plus performants. Un plus grand nombre de patients semble également indispensable afin d'obtenir des effectifs représentatifs.

Une voie prometteuse pour les recherches futures est l'intégration de ces ratios dans des modèles prédictifs multimodaux, en les combinant avec d'autres biomarqueurs et données d'imagerie. Cela pourrait potentiellement aboutir à un modèle plus précis et plus fiable pour le diagnostic et le suivi de la SEP.

Enfin, il semble intéressant d'étudier l'évolution de ces ratios au cours du temps chez des patients atteints de SEP, afin de déterminer leur utilité potentielle comme marqueurs de progression de la maladie ou de réponse au traitement. Des études longitudinales, associées à des évaluations régulières par IRM et SRM, pourraient offrir des perspectives nouvelles sur le rôle de ces ratios dans la gestion à long terme de la SEP.

## Références bibliographiques

---

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* déc 2020;26(14):1816-21.
2. Haki M, AL-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine.* 23 févr 2024;103(8):e37297.
3. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics.* nov 2016;34(4):919-39.
4. Inserm [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Sclérose en plaques (SEP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet.* oct 2008;372(9648):1502-17.
6. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.* janv 2019;26(1):27-40.
7. Filippi M, Rocca MA. MR Imaging of Multiple Sclerosis. *Radiology.* juin 2011;259(3):659-81.
8. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* sept 2018;8(9):a028928.
9. Dietemann JL. Neuro-imagerie diagnostique. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2012. (Imagerie médicale, précis).
10. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med.* déc 2016;16(Suppl 6):s53-9.
11. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 28 mars 2024]. Sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/sclerose-plaques>
12. 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.
13. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 23 févr 2021;325(8):765.
14. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *Journal of Neuroradiology.* juin 2020;47(4):250-8.
15. OFSEP - Accueil [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ofsep.org/fr/>
16. Calvi A, Haider L, Prados F, Tur C, Chard D, Barkhof F. In vivo imaging of chronic active lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler.* avr 2022;28(5):683-90.
17. Chen JT, Narayanan S, Collins DL, Smith SM, Matthews PM, Arnold DL. Relating neocortical pathology to disability progression in multiple sclerosis using MRI. *NeuroImage.* nov 2004;23(3):1168-75.
18. Louapre C. Conventional and advanced MRI in multiple sclerosis. *Revue Neurologique.* juin 2018;174(6):391-7.
19. Filippi M, Evangelou N, Kangarlu A, Inglese M, Mainero C, Horsfield MA, et al. Ultra-high-field MR imaging in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1 janv 2014;85(1):60-6.
20. Kilsdonk ID, Lopez-Soriano A, Kuijper JPA, De Graaf WL, Castelijns JA, Polman CH, et al. Morphological features of MS lesions on FLAIR\* at 7 T and their relation to patient characteristics. *J Neurol.* juill 2014;261(7):1356-64.
21. Stüber C, Pitt D, Wang Y. Iron in Multiple Sclerosis and Its Noninvasive Imaging with Quantitative Susceptibility Mapping. *IJMS.* 14 janv 2016;17(1):100.
22. Ropele S, Enzinger C, Fazekas F. Iron Mapping in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America.* mai 2017;27(2):335-42.
23. Stankiewicz JM, Neema M, Ceccarelli A. Iron and multiple sclerosis. *Neurobiology of Aging.* sept 2014;35:S51-8.
24. Stephenson E, Nathoo N, Mahjoub Y, Dunn JF, Yong VW. Iron in multiple sclerosis: roles in

- neurodegeneration and repair. *Nat Rev Neurol*. août 2014;10(8):459-68.
25. Jain S, Sima DM, Ribbens A, Cambron M, Maertens A, Van Hecke W, et al. Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *NeuroImage: Clinical*. 2015;8:367-75.
  26. Gros C, De Leener B, Badji A, Maranzano J, Eden D, Dupont SM, et al. Automatic segmentation of the spinal cord and intramedullary multiple sclerosis lesions with convolutional neural networks. *NeuroImage*. janv 2019;184:901-15.
  27. García-Lorenzo D, Francis S, Narayanan S, Arnold DL, Collins DL. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Medical Image Analysis*. janv 2013;17(1):1-18.
  28. Valcarcel AM, Muschelli J, Pham DL, Martin ML, Yushkevich P, Brandstadter R, et al. TAPAS: A Thresholding Approach for Probability Map Automatic Segmentation in Multiple Sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 2020;27:102256.
  29. Öz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, et al. Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. *Radiology*. mars 2014;270(3):658-79.
  30. IMAIOS [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Spectroscopie par résonance magnétique : Métabolites en SRM | e-MRI. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-mri/spectroscopie-par-resonance-magnetique/metabolites-en-srm>
  31. Rapalino O, Ratai EM. Multiparametric Imaging Analysis. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. nov 2016;24(4):671-86.
  32. IMAIOS [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Spectroscopie par résonance magnétique : Spectroscopie monovoxel | e-MRI. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-mri/spectroscopie-par-resonance-magnetique/spectroscopie-monovoxel>
  33. Povazan M, Mikkelsen M, Berrington A, Bhattacharyya PK, Brix MK, Buur PF, et al. Comparison of Multivendor Single-Voxel MR Spectroscopy Data Acquired in Healthy Brain at 26 Sites. *Radiology*. avr 2020;295(1):171-80.
  34. Mullins PG, McGonigle DJ, O’Gorman RL, Puts NAJ, Vidyasagar R, Evans CJ, et al. Current practice in the use of MEGA-PRESS spectroscopy for the detection of GABA. *NeuroImage*. févr 2014;86:43-52.
  35. IMAIOS [Internet]. [cité 3 mai 2024]. Spectroscopie par résonance magnétique : Chemical Shift Imaging (CSI) | e-MRI. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-mri/spectroscopie-par-resonance-magnetique/chemical-shift-imaging-csi>
  36. Al-iedani O, Lechner-Scott J, Ribbons K, Ramadan S. Fast magnetic resonance spectroscopic imaging techniques in human brain- applications in multiple sclerosis. *J Biomed Sci*. déc 2017;24(1):17.
  37. Fleischer V, Kolb R, Groppa S, Zipp F, Klose U, Gröger A. Metabolic Patterns in Chronic Multiple Sclerosis Lesions and Normal-appearing White Matter: Intraindividual Comparison by Using 2D MR Spectroscopic Imaging. *Radiology*. nov 2016;281(2):536-43.
  38. Sun J, Song H, Yang Y, Zhang K, Gao X, Li X, et al. Metabolic changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis patients using multivoxel magnetic resonance spectroscopy imaging. *Medicine*. avr 2017;96(14):e6534.
  39. Chard DT. Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain*. 1 oct 2002;125(10):2342-52.
  40. De Stefano N, Filippi M. MR Spectroscopy in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging* [Internet]. avr 2007 [cité 3 mai 2024];17(s1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1552-6569.2007.00134.x>
  41. Rovira À, Alonso J. 1H Magnetic Resonance Spectroscopy in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Neuroimaging Clinics of North America*. août 2013;23(3):459-74.
  42. Sajja BR, Wolinsky JS, Narayana PA. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clinics of North America*. févr 2009;19(1):45-58.
  43. Petrova V, Genov K. Normal appearing white matter metabolite pattern and sex differences in multiple sclerosis patients compared to healthy controls. *FM*. 31 oct 2022;64(5):746-53.
  44. Lipka A, Niess E, Dal-Bianco A, Hangel GJ, Rommer PS, Strasser B, et al. Lesion-Specific Metabolic Alterations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Via 7 T Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *Invest Radiol*. 1 févr 2023;58(2):156-65.

45. Llufriu S, Kornak J, Ratiney H, Oh J, Brenneman D, Cree BA, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy Markers of Disease Progression in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 1 juill 2014;71(7):840.
46. Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Illness Stage in Schizophrenia—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry.* mars 2011;69(5):495-503.
47. Urrila AS, Hakkarainen A, Castaneda A, Paunio T, Marttunen M, Lundbom N. Frontal Cortex Myo-Inositol Is Associated with Sleep and Depression in Adolescents: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Neuropsychobiology.* 2017;75(1):21-31.
48. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Médicaments utilisés dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3067012/fr/medicaments-utilises-dans-les-formes-tres-actives-de-sclerose-en-plaques-recurrente](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067012/fr/medicaments-utilises-dans-les-formes-tres-actives-de-sclerose-en-plaques-recurrente)

## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



## Intérêt de la spectroscopie par résonance magnétique dans le diagnostic de Sclérose En Plaques

---

Le diagnostic de Sclérose En Plaques reste difficile de nos jours, il repose sur l'IRM cérébrale et médullaire ainsi que la ponction lombaire. Afin d'améliorer le diagnostic précoce, la recherche de nouveaux marqueurs est intéressante. La spectroscopie par résonance magnétique est étudiée depuis plus de vingt ans. Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies au sein des hypersignaux de la substance blanche (HSB) et de la substance blanche d'apparence normale (SBAN), cependant aucune recommandation n'a encore été établie pour affiner le diagnostic. Cette étude rétrospective d'une cohorte de 66 patients s'inscrit dans cette démarche, en recherchant des anomalies spectroscopiques au sein de la SBAN à TE court et long et également au sein des HSB des patients SEP. De plus, des ratios de métabolites ont été étudiés afin d'établir d'éventuels seuils diagnostics. Ainsi, nous avons mis en lumière des modifications spectroscopiques au sein des HSB et de la SBAN. Parmi les 6 ratios étudiés, le ml/Naa à TE court semble être le plus pertinent, avec une tendance à l'augmentation en cas de SEP. Ce résultat non significatif est en accord avec la littérature scientifique : la moyenne est de  $0.65 \pm 0.24$  chez les témoins pour  $0.75 \pm 0.21$  chez les patients atteints de SEP ( $p \text{ value} = 0,063$ ). L'indice de Youden maximal est observé pour un seuil de 0.55, offrant une sensibilité de 87.9% et une spécificité de 48.5%. Néanmoins, l'utilisation de ce marqueur seul ne peut être recommandée. Ces résultats sont probablement en rapport avec un manque de puissance de l'étude. Il est indispensable de l'intégrer dans une approche multimodale tels que les critères de McDonald 2017 afin d'améliorer le diagnostic précoce des patient(e)s suspect(e)s de SEP.

---

Mots-clés : IRM, SRM, Spectroscopie, Sclérose En Plaques, Radiologie

### Interest of Magnetic Resonance Spectroscopy in the Diagnosis of Multiple Sclerosis

---

Diagnosis of Multiple Sclerosis (MS) remains challenging today, relying on brain and spinal MRI as well as lumbar puncture. To improve early diagnosis, searching new biomarkers seems necessary. Magnetic resonance spectroscopy has been studied for over twenty years. Several studies have highlighted abnormalities within white matter hyperintensities (WMH) and normal-appearing white matter (NAWM); however, no recommendations have yet been established to refine diagnosis. This retrospective work studies a cohort of 66 patients by investigating spectroscopic abnormalities in NAWM at both short and long echo times (ET), as well as in the WMH of MS patients. Additionally, metabolite ratios were analyzed to establish potential diagnostic thresholds. We identified spectroscopic changes within both WMH and NAWM. Among the six ratios studied, the ml/Naa ratio at short ET appears to be the most relevant, showing a tendency to increase in MS cases. This non-significant result is consistent with the scientific literature: the mean is  $0.65 \pm 0.24$  in controls versus  $0.75 \pm 0.21$  in MS patients ( $p\text{-value} = 0.063$ ). The optimal Youden index is observed with a threshold of 0.55, providing a sensitivity of 87.9% and a specificity of 48.5%. However, this marker alone cannot be recommended in practice. These results are likely due to the study's lack of power. It is essential to integrate this marker into a multimodal approach, such as the 2017 McDonald criteria, to improve early diagnosis in patients suspected of having MS.

---

Keywords : MRI, MRS, Spectroscopy, Radiology, Multiple Sclerosis

