

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année: 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation de la concordance intra- et inter-observateur pour la
détection d'hypersignaux des voies visuelles antérieures sur la
séquence 3D-double inversion récupération.
Analyse d'une cohorte de 786 patients.**

Présentée et soutenue publiquement le 13 octobre 2021 à 14h
au Pôle Formation
par **Hawa KALAMOU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Xavier LECLERC

Monsieur le Docteur Gregory KUCHCINSKI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS :

DIR	Double Inversion Recovery
AQPA-IgG	Immunoglobulines Sériques Dirigées Contre L'aquaporine 4
ASPIR	Adiabatic Spectral Inversion Recovery
CCC	Concordance Correlation Coefficient
CIS	Clinically Isolated Syndrome
CSF	Cerebrospinal Fluid
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging
EPI	Echo Planar Magnetic Resonance Imaging
FAT SAT	Fat Saturation
FRFSE-XL	Fast-Recovery Fast Spin-Echo Accelerated
FSE	Fast Spin Echo
ICC	Intraclass Coefficient Correlation
IQR	Median Interquartile Range
IRM	Imagerie Par Résonance Magnétique
MOG	Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein
MOGAD	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Associated Disorders
MPRAGE	T1-Weighted Magnetization-Prepared Rapide Gradient Echo
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MS	Multiple Sclerosis
MTI	Magnetization Transfert Imaging
MTR	Ratio De Transfert D'aimantation

NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
OCT	Retinal Optical Coherence Tomography
ON	Optic Neuritis
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PPMS	Primary Progressive Multiple Sclerosis
Radial-VIBE	Radial Volumetric Interpolated Breath-Hold
rFOV	Reduced Field-Of-View
RIS	Radiologically Isolated Syndrome
RIS	Radiologically Isolated Syndrome
ROI	Region Of Interest
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
SD	Standard Deviation
SEP	Sclérose En Plaques
SMS	Simultaneous Multi-Slice
SPIR	Frequency-Specific Spectral Presaturation Inversion Recovery
STIR	Short Tau Inversion Recovery
T1-mVISTA	T1 Modified Volumetric Isotropic Turbo Spin Echo Acquisition
TSE	Turbo Spin Echo
VEP	Visual Evoked Potentials

SOMMAIRE

RESUME.....	8
I. INTRODUCTION.....	9
A. Intérêt de l'IRM dans la démarche diagnostique des névrites optiques	9
B. Principales étiologies des névrites optiques.....	10
C. L'imagerie du nerf optique	11
1. Particularités de l'imagerie du nerf optique	11
2. Protocole standard	12
3. Avancées récentes dans l'imagerie du nerf optique.....	13
3.1. Séquences trois dimensions (3D) Turbo- / Fast- spin écho.....	13
3.2. Séquences pondérées en T2.....	14
3.3. Etude du rehaussement du nerf optique : Séquences pondérées en T1 après injection de gadolinium	15
3.4. Séquence de Diffusion	18
3.4.1. Diffusion conventionnelle.....	18
3.4.2. Multi-shot et Zoomed EPI DWI	19
3.4.3. Diffusion Tensor Imaging – DTI	21
3.5. Imagerie de transfert d'aimantation – MTI (Magnetization Transfert Imaging)	21
3.6. Algorithmes de post-traitement des images	23
D. Objectif de l'étude	24
II. ARTICLE EN ANGLAIS.....	26
A. Introduction.....	28

B. Subjects and Method	30
C. Results	38
D. Discussion	45
E. Conclusion	47
III. DISCUSSION EN FRANCAIS	48
IV. CONCLUSION	52
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	52

RESUME

Objective

To assess the agreement for detection of optic nerve lesions on 3D-double inversion recovery sequence magnetic resonance imaging.

Methods

We conducted a retrospective study including all patients who underwent a brain/optic nerve magnetic resonance imaging (MRI) including a 3-dimensional (3D) double inversion recovery (DIR) sequence between March 18th 2013 and September 29th 2020. The study group included 786 patients suffering from: demyelinating disease of central nervous system (such as CIS, MS, NMOSD, and MOGAD), radiologically isolated syndrome (RIS), others neurological disorders, systemic inflammatory diseases, patients with non-inflammatory neurological disease and visual complaints finally due to psychogenic troubles. We assessed the optic nerve lesions on acquisitions that only included the anterior visual pathways.

Primary outcome was the detection of optic nerve DIR hypersignal lesion. Secondary outcomes were the number of optic nerve lesion(s), the optic nerve lesion length and location.

Results

Intra- and inter-observer agreements for detection, counting the number of hypersignals, and the measure of hypersignal length on 3D DIR sequence were excellent with concordance values (ICC,CCC and Krippendorff's α) greater than 0.75.

Conclusion

The 3D double inversion recovery MRI is a promising sequence for the research of optic nerve inflammatory lesions. The excellent intra- and inter-observer agreements allow to

consider an international multicenter use.

Classification of Evidence

This study provides Class III evidence that the assessment of the optic nerve hypersignal using 3D DIR MRI have good intra- and inter-observer agreements.

I. INTRODUCTION

A. Intérêt de l'IRM dans la démarche diagnostique des névrites optiques

La névrite optique est une atteinte inflammatoire aiguë du nerf optique. Elle peut être un symptôme isolé ou survenir dans un contexte de maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central telle que la sclérose en plaques (SEP). Le diagnostic positif peut être effectué grâce à la symptomatologie clinique et un bilan neuro-ophtalmologique évocateur. Les signes typiquement retrouvés sont une baisse de l'acuité visuelle rapidement progressive, une douleur orbitaire majorée lors des mouvements oculaires, un déficit du réflexe pupillaire afférent relatif ou « signe de Marcus Gunn ». L'étude des potentiels évoqués visuels (PEV) retrouve un allongement de l'onde P100. Un œdème papillaire peut également être associé au fond d'œil(1–4). Les symptômes s'améliorent généralement et spontanément en quelques semaines. Plus de la moitié des patients retrouve une bonne acuité visuelle dans les 2 mois (5).

Bien qu'il soit possible de poser le diagnostic de névrite optique sur des données cliniques, les erreurs diagnostiques peuvent survenir. Elles sont rapportées chez près de 60 % des patients pris en charge pour un diagnostic initial de névrite optique et adressés ensuite

dans un centre tertiaire (6). L'IRM constitue une aide au diagnostic positif, notamment dans les cas de présentations atypiques (2).

Une IRM dédiée sans et avec injection de produit de contraste, réalisée dans les 30 jours suivant le début des symptômes, a une sensibilité rapportée entre 76,1% et 100% (7–9).

B. Principales étiologies des névrites optiques

Il s'agit d'un mode d'entrée fréquent dans la sclérose en plaques, dans 34 à 75 % des cas, selon les séries (10,11) et un grand nombre de patients suivis pour une SEP présentent un ou plusieurs épisodes de névrite optique au cours de leur maladie, environ 70 % d'entre eux (2,12). Une des principales caractéristiques des lésions de SEP est le caractère silencieux de celles-ci lorsqu'elles apparaissent. La démonstration précoce de la dissémination spatiale et temporelle des lésions de SEP repose en grande partie sur cette caractéristique. Le cerveau présente un grand nombre de lésions « silencieuses ». La moelle épinière et le nerf optique en sont également le siège. Les neuropathies optiques démyélinisantes infracliniques sont fréquentes chez les patients suivis pour une SEP (13) et l'IRM a une place importante dans la détection de ces atteintes infracliniques. Malgré la fréquence de l'atteinte du nerf optique chez les patients suivis pour une SEP, l'absence d'outil validé en IRM, en tomographie par cohérence optique (OCT) ou en neurophysiologie, ne permet pas l'inclusion de l'atteinte du nerf optique dans les critères de Mc Donald pour le diagnostic positif de SEP (14).

Une autre maladie auto-immune peut se manifester par la présence d'une névrite optique, il s'agit de la NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorder), une maladie inflammatoire du système nerveux central atteignant principalement les nerfs optiques et moelle épinière (15). Les critères diagnostiques de la NMOSD incluent la présence d'une névrite optique,

d'une myélite, et d'immunoglobulines sériques dirigées contre l'aquaporine 4 (AQPA-IgG) (16).

Les névrites optiques associées aux NMOSD sont caractérisées par une perte de la vision sévère, pouvant être initialement bilatérale. L'atteinte du nerf optique semble être plus étendue en IRM avec une atteinte plus fréquente du chiasma, en comparaison aux atteintes retrouvées dans le cadre d'une SEP (17,18).

Le pronostic et le traitement de ces deux maladies étant très différents, il est important d'établir le diagnostic précocement afin d'adopter une prise en charge adaptée (16,17).

Une maladie liée à la présence d'anticorps anti-MOG (myelin-oligodendrocyte glycoprotein) peut également être responsable d'une inflammation des nerfs optiques et/ou de la moelle épinière. Il s'agit d'anticorps dirigés contre une glycoprotéine de surface de la myéline des oligodendrocytes. Les atteintes liées à la présence d'anticorps anti-MOG sont souvent moins sévères, avec des lésions plus antérieures (œdème papillaire fréquent) et un peu moins étendues que dans la NMOSD.

C. L'imagerie du nerf optique

1. Particularités de l'imagerie du nerf optique

L'imagerie du nerf optique est difficile, il s'agit d'un nerf de fin calibre : variant de 1,5 à 4 mm de diamètre (19), entouré de liquide cérébro-spinal et de tissus graisseux intra-orbitaire. Il existe une hétérogénéité des structures péri-orbitaires, notamment des sinus de la face et des espaces aériques de la base du crâne adjacents, responsable inhomogénéités du champ magnétique (**Illustration 1**). Les mouvements oculaires involontaires entraînent un mouvement des nerfs optiques prédominant dans la portion intra-orbitaire (20).

La réalisation de l'IRM les yeux ouverts avec une fixation oculaire plutôt que les yeux fermés permettrait une réduction des mouvements du segment intra-orbitaire des nerfs optiques (21). Néanmoins, la réalisation d'IRM orbitaire « yeux fermés » en demandant au patient de bouger le moins possible les yeux donne aussi de bons résultats dans notre pratique quotidienne. Les acquisitions IRM rapides turbo-/fast spin écho et l'imagerie parallèle permettent une réduction des durées d'acquisition.

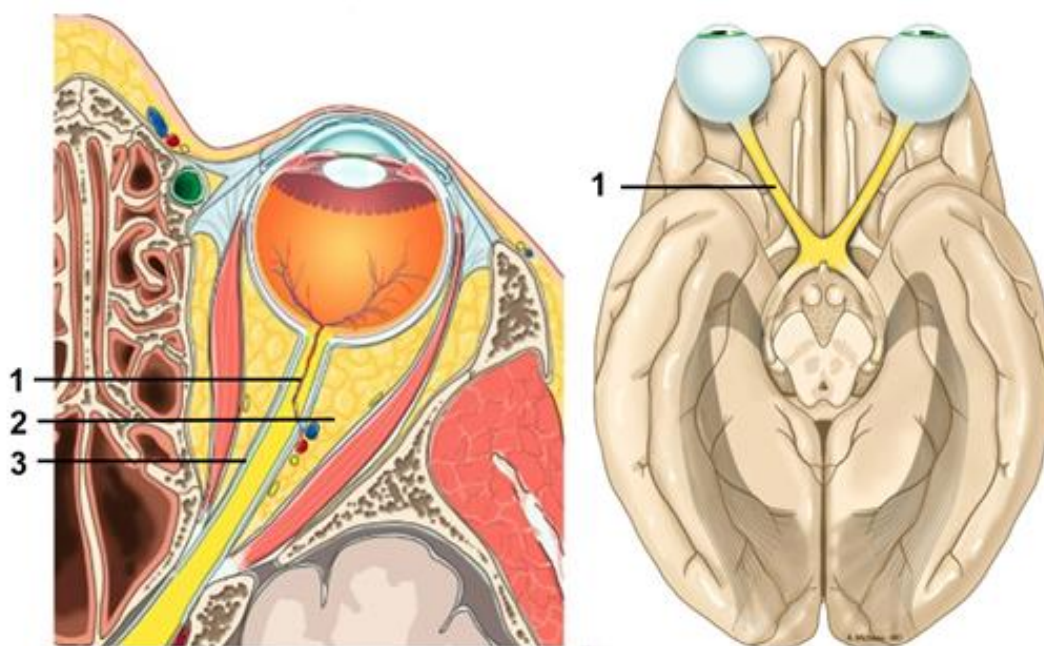


Illustration 1 : Schéma du nerf optique

(D'après le site www.imaios.com, A. MICHEAU)

1. Nerf optique 2. Graisse intra-orbitaire 3. Liquide céphalo-rachidien péri-neural

2. Protocole standard

Le protocole classiquement utilisé en pratique courante pour l'étude orbitaire inclus (22,23) :

- Une séquence en axial et coronal T1 sans suppression du signal de la graisse ;

permettant une étude du signal graisseux intra-médullaire des parois osseuses de l'orbite, une évaluation de la taille des muscles oculomoteurs, et la recherche d'une lésion intra-orbitaire.

- Une séquence en axial et coronal T2 avec suppression du signal de la graisse. Le signal du nerf optique est alors mieux évalué en comparaison au signal de la substance blanche cérébrale (24).
- Une séquence T1 après injection de produit de contraste avec suppression du signal de la graisse ; permettant la recherche d'une prise de contraste pathologique du nerf optique sans interférence avec l'hypersignal graisseux qui entoure les nerfs optiques (25).

3. Avancées récentes dans l'imagerie du nerf optique

3.1. Séquences trois dimensions (3D) Turbo- / Fast- spin écho

Les séquences 3D occupent une place prépondérante dans l'évaluation des lésions des nerfs optiques. Elles permettent une réduction des effets de volume partiel et l'utilisation de reconstructions multi-planaires. L'évaluation des lésions du nerf optique est meilleure sur les séquences 3D en comparaison aux séquences 2D (26). Yiannakas et al. ont utilisé la séquence 3D FRFSE-XL (fast-recovery fast spin-echo accelerated) qui permet d'obtenir une meilleure délimitation de la portion intra-orbitaire du nerf optique en comparaison à la séquence 2D FLAIR (27). Les séquences Fast- ou Turbo- spin Echo (FSE/TSE) permettent d'obtenir des images de haute résolution pondérées en T2 avec un temps d'acquisition plus court (28).

Une étude réalisée avec 100 patients suivi pour une SEP a démontré que les séquences FSE permettent d'acquérir les images de façon plus rapide que les séquences spin écho

conventionnelles, l'acquisition entre 6 min 11 sec et 6 min 56 sec pour les séquences FSE contre 8 min 30 et 9 min 07 pour les séquences spin écho (29).

3.2. Séquences pondérées en T2

Dans les protocoles IRM conventionnels, la meilleure performance diagnostique pour la détection des névrites optiques aiguës est obtenue grâce aux séquences pondérées en T2 qui associent à la fois une suppression du signal de la graisse et de l'eau (30).

La séquence FAT-SAT est une séquence sensible aux inhomogénéités du champ magnétique. La séquence STIR (short tau inversion recovery) permet d'obtenir des images de meilleure qualité avec moins d'artéfacts (31). Les premières études portant sur l'IRM du nerf optique ont démontré l'intérêt de l'utilisation des séquences STIR et SPIR (frequency-specific spectral presaturation inversion recovery) (32–35). Le principal inconvénient de la séquence STIR concerne la forte hyperintensité du liquide cérébro-spinal péri-neural responsable d'une analyse sous-optimale du signal du nerf optique (30).

La combinaison d'une suppression du signal liquidien et de la graisse grâce à la séquence 2D coronal STIR FLAIR améliore les capacités de détection des anomalies de signal du nerf optique.

Plus récemment, la séquence 3D double-inversion-récupération (DIR), est apparue comme une technique ayant de meilleures performances diagnostiques par rapport aux autres séquences pondérées en T2 pour la détection des lésions inflammatoires des nerfs optiques. La séquence 3D DIR a une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité, respectivement estimées à 95% et 94% pour la détection des névrites optiques chez des patients symptomatiques, en comparaison à la séquence 2D STIR FLAIR

(Illustration 2)(36).

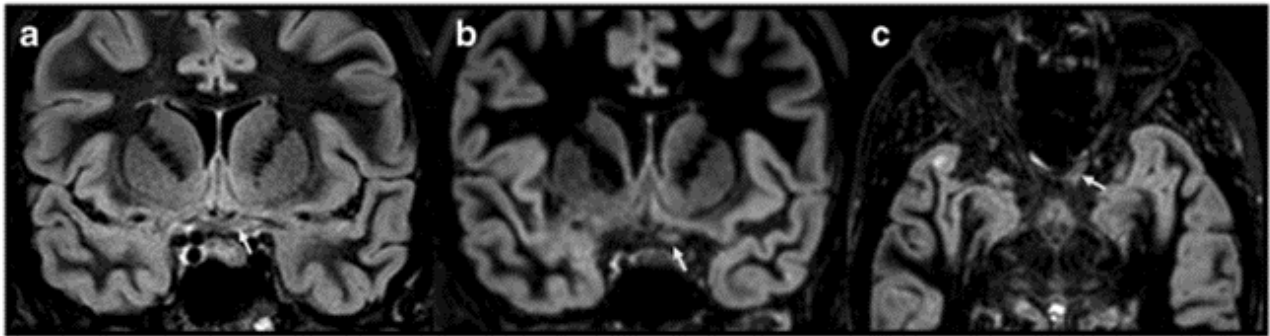


Illustration 2 : Lésion de la portion cisternale gauche (flèches blanches) chez un patient présentant une névrite optique dans le cadre d'une sclérose en plaques. Comparaison des séquences coronal STIR FLAIR (a) et 3D DIR en reconstruction coronale (b) et axiale (c) : meilleure visibilité de l'hypersignal du nerf optique en raison de l'absence d'artéfact lié au liquide cérébro-spinal adjacent (36).

3.3. Etude du rehaussement du nerf optique : Séquences pondérées en T1 après

injection de gadolinium

Les premières études évaluant le rehaussement du nerf optique après injection de gadolinium sur une séquence pondérée en T1 avec suppression du signal de la graisse ont démontré qu'il s'agit d'une méthode sensible pour la détection d'une lésion du nerf optique (8,9). La longueur de la lésion rehaussée initiale est corrélée à l'importance de l'altération de la vision.

Les traditionnelles séquences 2D T1 TSE FAT SAT et MPRAGE (3D T1W magnetization-prepared rapide gradient echo) après injection de gadolinium présentent souvent des artéfacts liés aux mouvements oculaires, à la pulsativité vasculaire, ainsi que des inhomogénéités de saturation du signal de la graisse.

La séquence radial-VIBE (3D-USV) est une séquence 3D écho de gradient à temps d'écho ultra-rapide, pondérée en T1. Le balayage de l'espace k se fait suivant un mode spiralé dans le plan (x,y) et suivant un mode cartésien dans l'axe (z), ce qui permet l'obtention d'un

cylindre constitué d'un empilement de spirales (37,38). En comparaison avec le balayage cartésien conventionnel, la technique spiralée permet une réduction de la sensibilité au mouvement notamment en raison de directions d'échantillonnage variables et du sur-échantillonnage du centre de l'espace k (39–41). La séquence radial-VIBE est supérieure aux séquences conventionnelles réalisées après injection de produit de contraste pour l'étude des orbites (42) (**Illustration 3**). Elle permet également d'obtenir une étude dynamique du rehaussement des nerfs optiques et/ou des lésions tissulaires associées (22).

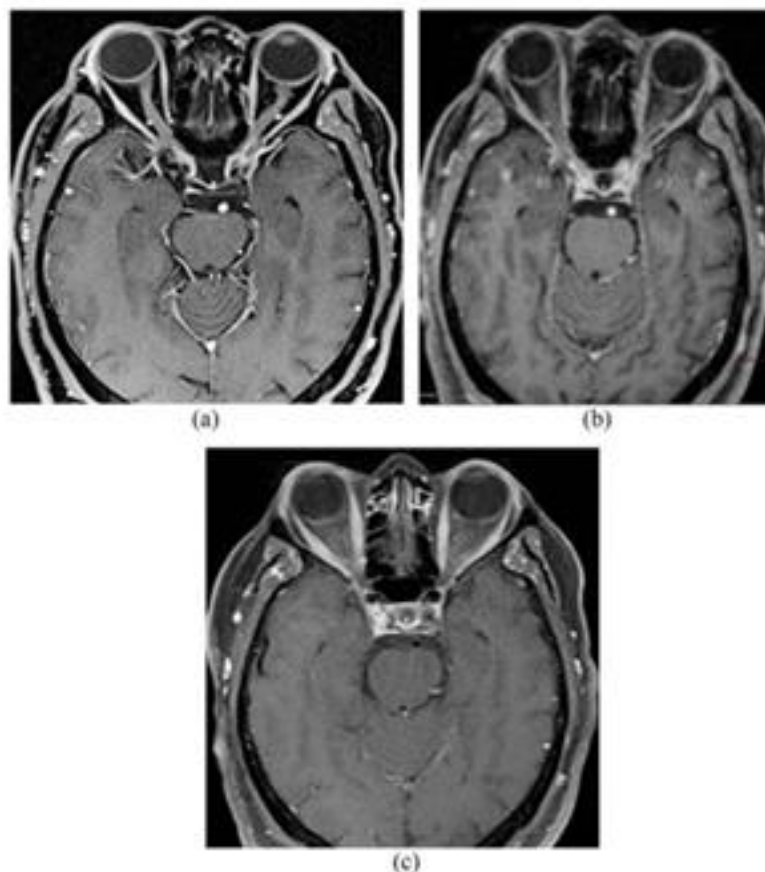


Illustration 3 : Comparaison des séquences radial-VIBE (a) MPRAGE (b) et T1 TSE FAT SAT après injection de gadolinium dans le plan axial, montrant une réduction des artéfacts de mouvement et une meilleure définition des nerfs optiques avec la séquence radial-VIBE en comparaison aux autres séquences(42).

La séquence 3D T1 avec effet sang noir après injection de gadolinium (3D T1W Black Blood, aussi appelée T1-mVISTA, (T1W modified volumetric isotropic turbo spin echo acquisition), récemment introduite, présente un angle de bascule de l'impulsion variable, permettant d'obtenir une image 3D de haute résolution spatiale. La séquence 3D T1 avec effet sang noir après injection de gadolinium améliore l'étude des structures anatomiques situées à proximité de la base du crâne et/ou au sein des tissus mous extra-crâniens en comparaison aux séquences en écho de gradient en raison d'une diminution des artéfacts de susceptibilité magnétique d'un meilleur contraste d'image (43–45) (**Illustration 4**).

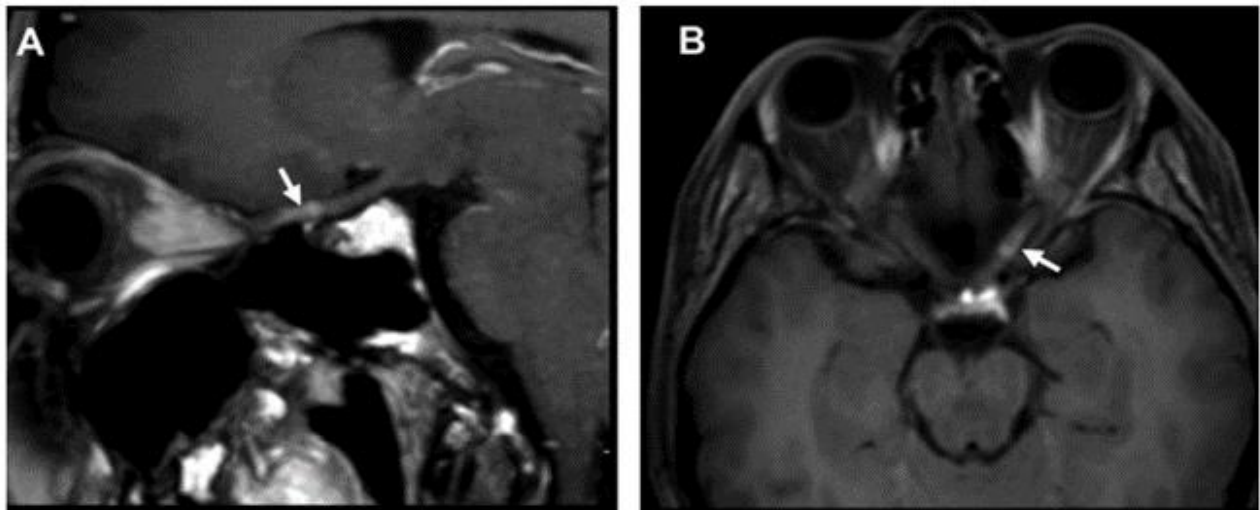


Illustration 4 : Séquence 3D T1 effet sang noir (TSE) après injection de gadolinium, en reconstruction sagittale (A) et coronale (B), montrant le rehaussement de la portion pré-chiasmatique du nerf optique gauche (flèches blanches) chez un patient présentant une névrite optique (45).

Cette séquence est comparable avec l'imagerie DIXON pondérée en T1 après injection de produit de contraste pour la détection des névrites optiques, et permet une durée d'acquisition réduite (46). L'acquisition pour l'ensemble de l'encéphale dure environ 1min30 pour le 3D T1 avec effet sang noir pour une résolution spatiale de 0,9 mm contre environ 3 min pour le T1 DIXON (**Illustration 5**).

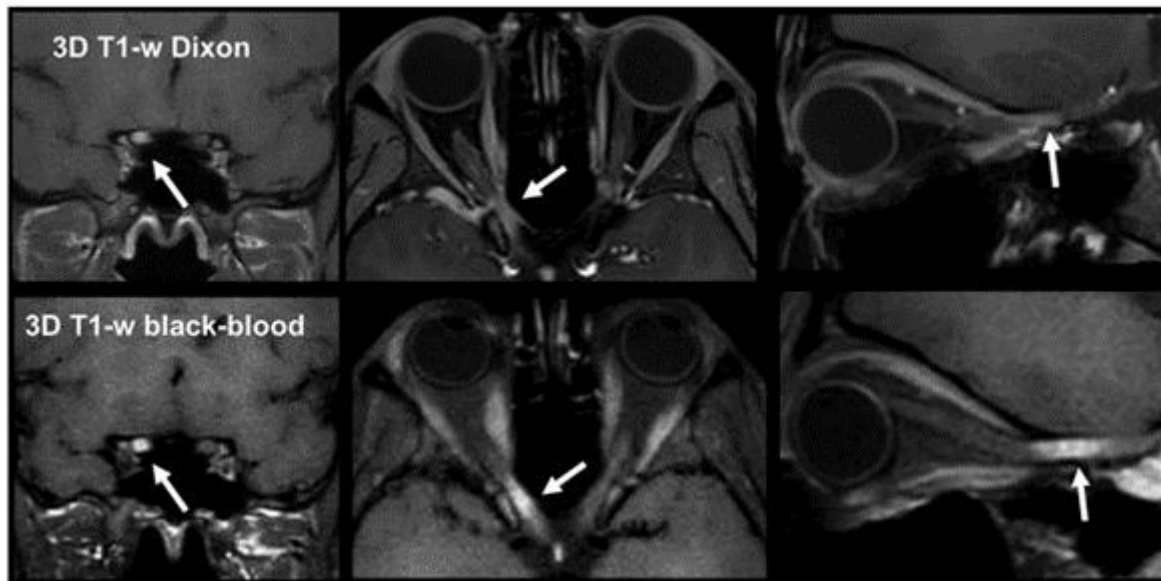


Illustration 5 : Meilleure visibilité de la prise de contraste (flèche blanche) du nerf optique droit sur la séquence 3D T1 sang noir après injection de gadolinium en comparaison à la séquence 3D T1 DIXON dans le cadre d'une névrite optique (46).

Dans une étude récente, le 3D T1 avec effet sang noir après injection de gadolinium présentait un taux de détection plus élevé des prises de contraste des lésions de SEP en comparaison à la séquence conventionnelle MPRAGE (47).

3.4. Séquence de Diffusion

3.4.1. Diffusion conventionnelle

La séquence DWI (Diffusion-weighted MRI) permet la détection de l'altération du mouvement brownien aléatoire des tissus (48), retrouvée dans de nombreuses pathologies cérébrales d'origine ischémique ou infectieuse notamment. La séquence de diffusion possède une grande sensibilité, mais une faible spécificité pour le diagnostic positif de ces maladies. Certaines études ont démontré la présence d'une restriction de diffusion dans les

névrites optiques (49,50) (**Illustration 6**).

Les premières études utilisaient une acquisition single-shot pour la diffusion. Cependant cette séquence n'est pas optimale pour l'étude des nerfs optiques en raison d'une faible résolution spatiale et de la présence d'artéfacts de susceptibilité magnétique.

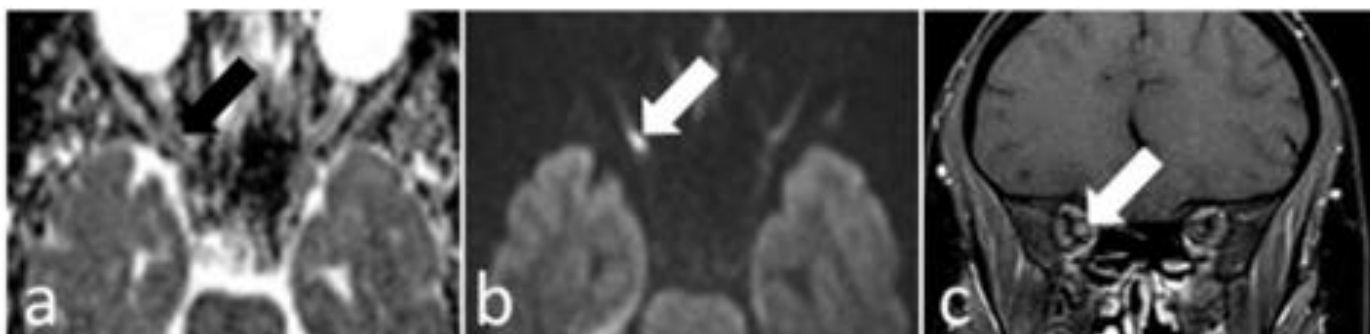


Illustration 6 : Restriction de diffusion du nerf optique droit avec une diminution du signal sur la cartographie ADC (a, flèche noire), un hypersignal B1000 (b, flèche blanche), et prise de contraste du nerf optique sur la séquence T1 FS après injection de gadolinium (c, flèche blanche) chez un patient présentant une névrite optique (49).

3.4.2. Multi-shot et Zoomed EPI DWI

L'utilisation d'une technique multi-shot appliquée à l'imagerie diffusion des nerfs optiques permet d'obtenir, en comparaison à l'acquisition single-shot, un meilleur rapport signal sur bruit et une meilleure résolution spatiale tout en limitant les artéfacts de mouvements notamment (51). L'inconvénient étant une augmentation du temps d'acquisition qui peut être réduite grâce à l'imagerie parallèle, l'acquisition partielle du plan de Fourier, ou le développement plus récent d'une acquisition multi-coupe simultanée (SMS, Simultaneous Multi-Slice)(52).

Une autre séquence de diffusion améliorée est appelée « diffusion EPI zoomée » ou « diffusion avec réduction du champ de vue » (zoomed EPI DWI ou reduced field-of-view DWI, rFOV-EPI) (53). Elle repose sur l'application d'une excitation focalisée ou sélective

permettant une amélioration de la résolution spatiale, une réduction des artéfacts avec une durée d'acquisition réduite. Une étude récente comparant les séquences de diffusion single-shot, diffusion multi-shot et « diffusion EPI zoomée » pour la mesure de l'ADC des nerfs optiques dans le cadre de névrites optiques a mis en évidence une meilleure visualisation de la portion intra-orbitaire du nerf optique avec la séquence « diffusion EPI zoomée » en comparaison aux deux autres techniques (54) (**Illustration 7**).

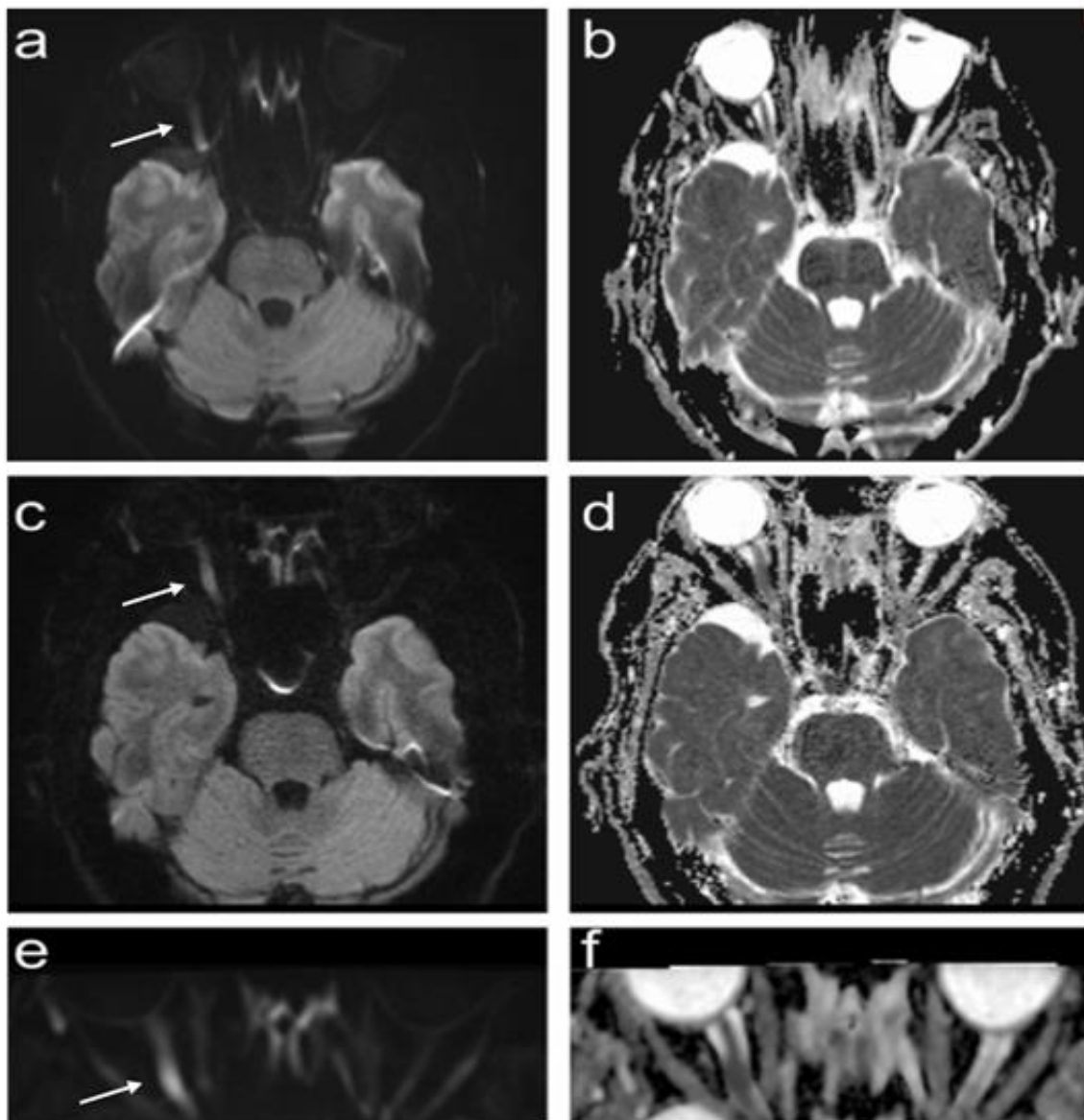


Illustration 7 : Comparaison des séquences de diffusion single-shot (a,b), multi-shot (c,d) et rFOV-EPI (e,f) chez un patient pris en charge pour une névrite optique de la portion intra-orbitaire du nerf optique droit. On retrouve une meilleure visibilité de l'hypersignal B1000 du nerf optique (flèches blanches) et une amélioration de la qualité de l'image, avec une diminution des distorsions liées aux artéfacts de susceptibilité magnétique (54).

3.4.3. Diffusion Tensor Imaging – DTI

La myéline crée une barrière imperméable à la diffusion des molécules d'eau orthogonale au grand axe de l'axone. L'imagerie de tenseur de diffusion DTI repose sur le caractère anisotrope de la diffusion cérébrale permettant l'étude de l'anatomie nerveuse en produisant une image sensibilisée aux orientations principales de la diffusion des molécules d'eau.

Cela permet la production d'une tractographie spécifiquement liée aux faisceaux de substance blanche (48) Les valeurs obtenues en imagerie DTI sont bien corrélées avec l'altération des potentiels évoqués (55), aux données cliniques et électrophysiologiques (56) retrouvées chez des patients présentant une névrite optique dans le cadre d'une SEP.

3.5. Imagerie de transfert d'aimantation – MTI (Magnetization Transfer Imaging)

L'imagerie de transfert d'aimantation (TM) génère un contraste principalement déterminé par la proportion de macromolécules dans les tissus. Le principe du transfert d'aimantation consiste en une baisse de signal des tissus comportant des protons liés aux macromolécules. Pour cela, une impulsion radiofréquence de préparation située en dehors du pic de résonance des protons libres (eau et graisse) est préalablement envoyée, ce qui permet de saturer les protons liés. Les échanges permanents entre protons libres de l'eau et des protons liés aux macromolécules entraînent un transfert de la saturation des protons liés vers les protons libres (57). Cela permet d'obtenir une baisse du signal IRM provenant des protons libres. L'imagerie de transfert d'aimantation peut être utilisée afin d'évaluer l'intégrité structurelle des nerfs optiques.

Certaines études ont démontré que le ratio de transfert d'aimantation (MTR) du nerf

optique dans le cadre d'une névrite optique diminue progressivement en comparaison au ratio du nerf optique sain controlatéral ou des nerfs optiques de sujets sains. On observe toutefois une tendance à la ré augmentation du ratio après une année (57–59). La réduction du MTR serait liée à la démyélinisation et à la dégénérescence wallérienne. L'augmentation progressive du MTR pourrait être un indicateur du processus de remyélinisation.

Récemment, Grochowski et al. ont proposé la séquence de transfert d'aimantation « silencieuse » à 7 Tesla, utilisant une impulsion de suppression de la graisse ASPIR (Adiabatic Spectral Inversion Recovery) (60) (**Illustration 8**). Elle est décrite comme étant une séquence à temps d'écho nul en raison du délai entre l'impulsion de radiofréquence et la période d'échantillonnage du signal très courte, environ 20 microsecondes. La séquence est caractérisée par un très bon rapport signal sur bruit, associée à un contraste élevé des nerfs optiques, une suppression satisfaisante du signal de la graisse et l'absence d'artéfacts de mouvements.

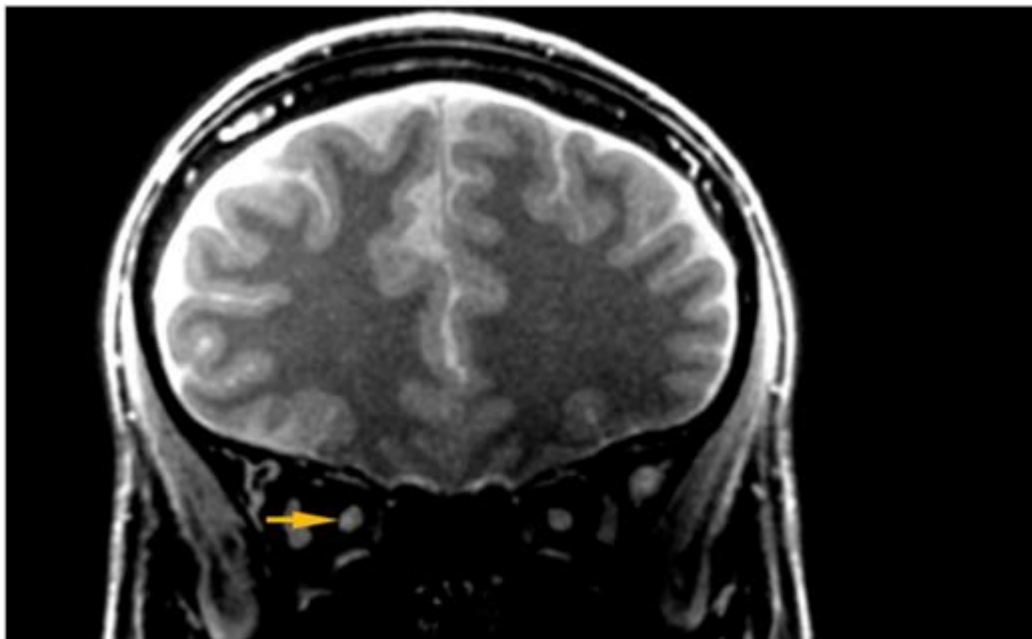


Illustration 8 : Séquence de transfert d'aimantation à 7 tesla montrant un hypersignal du nerf optique droit (flèche orange) chez un patient présentant une neuropathie optique de Leber (60).

3.6. Algorithmes de post-traitement des images

La détection des névrites optiques peut être améliorée par l'utilisation d'un algorithme de post-traitement de l'image (61,62). Dans cette première étude, l'utilisation d'un algorithme de post-traitement augmentant de façon sélective le rapport signal sur bruit permet une amélioration de la sensibilité et de la concordance inter-observateur pour le diagnostic de névrite optique sur les séquences FLAIR et coronal T1 après injection de gadolinium (62) **(Illustration 9)**.

Dans cette deuxième étude (61), l'algorithme utilisé permettait également une augmentation sélective du signal des nerfs optiques atteints après avoir défini le signal normal par la mise en place d'un ROI. L'utilisation de cet algorithme augmentait de façon significative la spécificité, la valeur prédictive positive et la concordance inter-observateur pour la détection d'une lésion du nerf optique sur des séquences FLAIR et T1 après injection de gadolinium.

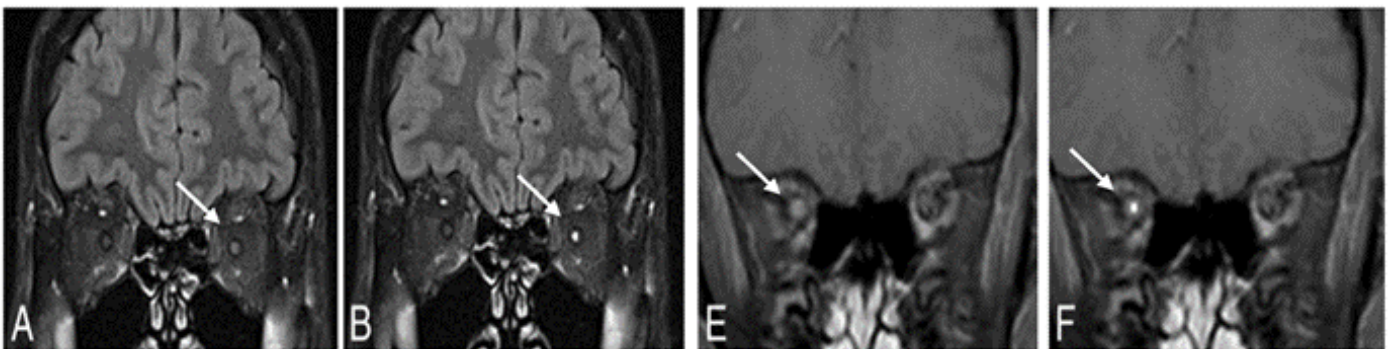


Illustration 9 : Exemples mettant en évidence l'effet du post-traitement sur la séquence FLAIR et sur la séquence pondérée en T1 après injection de gadolinium. Image FLAIR initiale (A) et post-traitée (B) d'un patient présentant une névrite optique gauche (flèches). Image T1 après injection initiale (E) et post-traitée (F) d'un patient présentant une névrite optique droite (flèches) (62).

D. Objectif de l'étude

La séquence 3D-DIR est une séquence IRM pertinente pour la détection de lésion inflammatoire du nerf optique car celle-ci comprend une saturation de la graisse et des liquides et que l'emploi d'une antenne multi-canaux permet d'obtenir un maximum de signal.

En effet, nous avons montré que la séquence 3D-DIR permettait la détection de lésions infracliniques du nerf optique. Cette séquence serait également plus sensible que les PEV pour la détection des névrites optiques (63), et plus sensible que l'OCT (asymétrie d'épaisseur rétinienne) pour la détection des lésions asymptomatiques (64).

Au stade aigu de la névrite optique, la longueur de l'hypersignal sur la séquence DIR serait un biomarqueur potentiel prédictif de la perte axonale rétinienne et du handicap visuel résiduel à distance (65).

La longueur de la lésion du nerf optique sur la séquence 3D-DIR pourrait être utilisée dans de futurs algorithmes pour la prise en charge thérapeutique des patients présentant un épisode de névrite optique aiguë et la séquence 3D-DIR pourrait ainsi constituer une méthode d'évaluation de l'atteinte du nerf optique en tant que critère diagnostique de SEP.

Dans une étude préliminaire portant sur la réalisation d'un IRM orbitaire à 28 patients suspects de névrite optique, nous avons montré que la concordance inter-observateur de la détection d'hypersignaux DIR du nerf optique était excellente et supérieure à celle relevée sur la séquence coronale 2D-STIR-FLAIR (36). Néanmoins, la concordance intra-observateur n'avait pas été évaluée et l'effectif de la cohorte restait faible.

Certaines études ont rapporté une excellente concordance intra- et inter-observateur pour la détection de ces lésions du nerf optique grâce à la séquence 3D-DIR, avec un coefficient kappa supérieur à 0,81. Il s'agissait cependant d'études de petites tailles, malgré la

présence de résultats significatifs (36,63,65,66). Il n'y avait pas de groupe contrôle dans deux d'entre elles. Enfin, l'évaluation des nerfs optiques était effectuée sur l'acquisition de l'ensemble de l'encéphale, la présence et la détection d'autres lésions démyélinisantes de la substance blanche sus- ou infra-tentorielle a pu influencer l'analyse des nerfs optiques. La séquence 3D-DIR est probablement à l'heure actuelle, une des séquences les plus sensibles pour détecter les lésions inflammatoires démyélinisantes du nerf optique. Les travaux de recherche de notre groupe, basés sur l'utilisation de cette séquence, suggèrent que les lésions silencieuses du nerf optique soient la principale cause de perte axonale rétinienne dans la SEP (64) que lors d'un syndrome cliniquement isolé (CIS) l'atteinte du nerf optique (symptomatique ou asymptomatique) soit associée à la présence d'une rupture de la BHE plus fréquente (67) et que la longueur de la lésion mesurée au stade aigu ait une valeur pronostique structurelle et fonctionnelle (Denis et al. Soumis 2021 ; étude IRMANO).

Afin de valider l'usage plus large de la séquence 3D-DIR dans les pathologies inflammatoires et démyélinisantes affectant le nerf optique, il est important d'évaluer à plus large échelle, la concordance inter- et intra-observateur.

L'objectif principal de cette étude est ainsi d'évaluer la concordance inter-observateur pour la détection d'hypersignaux des nerfs optiques.

Parmi les objectifs secondaires, nous examinerons la concordance intra-observateur pour la détection d'hypersignaux des nerfs optiques.

II. ARTICLE EN ANGLAIS

Title: Assessment of the agreement for detection of optic nerve lesions on 3D double inversion recovery sequence magnetic resonance imaging

Running Head Title: Detection of optic nerve lesions

Authors: Hawa Kalamou, MD,¹ Élodie Drumez, B.S.T,² Vasily Smirnov, MD, MSc,³ Cécile Bordier, PhD,¹ Sidney Krystal, MD, MSc,¹ Julien Lannoy, MD,⁴ Julie Boucher, MD,⁴ Jean-Pierre Pruvo, MD, PhD,¹ Jean-Philippe Woillez, MD, PhD,² Xavier Leclerc, MD, PhD,¹ Hélène Zéphir, MD, PhD,⁴ Vannod-Michel Quentin, MD,¹ Olivier Outteryck, MD, PhD,¹

Affiliations: ¹Univ. Lille, Department of Neuroradiology, INSERM, CHU Lille, U1172 – Lille Neurosciences Institute, F-59000 Lille, France, ²Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 - Santé publique : épidémiologie et qualité des soins, Department of Biostatistics, F-59000 Lille, France, ³Univ. Lille, Department of Visual Explorations and Neuro-Ophthalmology, Hôpital Roger Salengro, CHU Lille, F-59000 Lille, France ⁴Univ. Lille, Department of Neurology, INSERM, CHU Lille, U1172 – Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France.

Corresponding author: Olivier Outteryck

Mailing address: Department of Neuroradiology, Université de Lille, Hôpital Roger Salengro, 1 Rue Emile Laine, 59037 LILLE Cedex

Telephone number: +33 3 20 44 68 46

Fax number: +33 3 20 44 44 84

Email address: olivier.outteryck@chru-lille.fr

Characters count of the title: 132 (spaces included)

Number of words in the abstract and manuscript: 233 and 5196

Number of references: 16

Number of figures: 7

Number of tables – suppl tables: 4

Search Terms: Optic nerve, multiple sclerosis, optic neuritis, MRI, 3D double inversion recovery.

Potential Conflicts of Interest:

All authors have no disclosures relevant to the manuscript.

Abstract

Objective

To assess the agreement for detection of optic nerve lesions on 3D double inversion recovery sequence magnetic resonance imaging.

Methods

We conducted a retrospective study including all patients who underwent a brain/optic nerve magnetic resonance imaging (MRI) including a 3-dimensional (3D) double inversion recovery (DIR) sequence between March 18th 2013 and September 29th 2020. The study group included 786 patients suffering from: demyelinating disease of central nervous system (such as CIS, MS, NMOSD, and MOGAD), radiologically isolated syndrome (RIS), others neurological disorders, systemic inflammatory diseases, patients with non-inflammatory neurological disease and visual complaints finally due to psychogenic troubles. We assessed the optic nerve lesions on acquisitions that only included the anterior visual pathways.

Primary outcome was the detection of optic nerve DIR hypersignal lesion. Secondary outcomes were the number of optic nerve lesion(s), the optic nerve lesion length and location.

Results

Intra- and inter-observer agreements for detection, counting the number of hypersignals, and measuring of hypersignal length on 3D DIR sequence were excellent with concordance values (ICC,CCC and Krippendorff's alpha) greater than 0.75.

Conclusion

The 3D double inversion recovery MRI is a promising sequence for the research of optic nerve inflammatory lesions. The very good intra- and inter-observer agreements allow to consider an international multicenter use.

Classification of Evidence

This study provides Class III evidence that the assessment of the optic nerve hypersignal using 3D DIR MRI have good intra- and inter-observer agreements.

A. Introduction

Optic neuritis (ON) is an acute inflammatory disorder of the optic nerve, it can be isolated (23) or occur in as part of systemic diseases or of autoimmune diseases of the central nervous system, mainly multiple sclerosis (MS), Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Associated Disorders (MOGAD). However, these disorders have distinctive and generally different clinical phenotypes, prognosis and management. It is imperative to distinguish each from one another. The occurrence of ON during MS is about 70 % (2). The presence of asymptomatic optic nerve lesions in clinically isolated syndrome (CIS) / Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) may be representative of dissemination of disease in time (68) and might be helpful both for the positive diagnosis of MS (ie. future MS diagnosis criteria) (69,70).

The different modalities to examine the anterior visual pathways are not mutually exclusive, and clinical examination, visual evoked potentials (VEPs), MRI, (retinal optical coherence

tomography) OCT and others can be combined to fully exploit their diagnostic potential. However in the context of standardized criteria it will be advantageous if the required workup is not only powerful, but also methodologically clear and succinct, easy to operationalize, easily applicable and widely available.

MR imaging of the optic nerves with standard spin-echo is challenging due to the high intrinsic signal of intra-orbital fatty tissue among other things. In conventional MRI protocols, a good diagnostic performance to detect ON is reached by T2-weighted MR sequences with both fat and water suppression (30). The utility of fat saturation using either short tau inversion recovery (STIR) or frequency-specific spectral presaturation inversion recovery (SPIR) techniques for the imaging of optic nerves has been previously demonstrated (32,34,35). Combining fat and fluid suppression (2D coronal STIR FLAIR) improves the accuracy for the detection of optic nerves abnormalities due to the absence of high signal intensity from the perineural CSF. Some of us have since demonstrated that the diagnostic performance of 3D-DIR sequence, used in this study, outperforms 2D STIR FLAIR sequence for the detection of optic nerve signal abnormalities in patients with ON, with a reported sensitivity and specificity of 95% and 94%, respectively (36).

The 3D-DIR hypersignal length appears as a potential biomarker of retinal axonal loss at chronic stage of ON in neuroinflammatory diseases given its good correlation with retinal axonal loss determined by OCT, and visual disability (65).

The 3D-DIR MRI may detect subclinical lesions, it appears more accurate than VEPs (63), and more sensitive than OCT for detection of these asymptomatic optic nerve lesions in MS (64).

The optic nerve lesion length on 3D-DIR sequence could be taken into account in future algorithms for therapeutic management of acute ON, and it could be considered as a modality for a reassessment of optic nerve pathology as a diagnostic criterion of MS. Optic

nerve MRI still remains a challenge and inter-scanner variability assessment is essential in order to validate optic nerve lesion length in DIR sequence as an imaging biomarker for detecting demyelinating lesion in routine.

Previously studies reported excellent intra- and inter-observer agreement for assessment of optic nerve lesions in 3D-DIR sequence with a κ value better than 0.81 (36,63,65,66).

It were quite small size studies, and there were no group control of healthy subjects in two of them (36,65). Furthermore optic nerve lesions assessment was realized on whole brain acquisition and the possible others white matter demyelinating lesions could bias the evaluation of optic nerve lesions.

The objective of the present study was to assess the concordance of the 3D DIR MRI reading for the detection of optic nerve lesions.

B. Subjects and Method

Participants

It was a retrospective study which enrolled 786 patients who underwent a brain/optic nerve magnetic resonance imaging (MRI) including a 3-dimensional double inversion recovery sequence (and for some of them optical coherence tomography) between March 18th 2013 and September 29th 2020 in our hospital in Lille, France.

We included patients suffering from demyelinating disease of central nervous system (such as CIS, MS, NMOSD, and MOGAD), patients with radiologically isolated syndrome (RIS), patients suffering from others neurological and disorders systemic inflammatory diseases, patients with non-inflammatory neurological disease and patients suffering from visual complaints finally due to psychogenic troubles.

Data on sex, age at ON onset, type of demyelinating disease, disease duration and OCT evaluation (when available) were collected.

Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents

Our patients' cohort was composed of patients included in specific studies (CINOCIS [NCT 03541226], VWIMS [NCT 03656055], IRMANO [NCT 03651362]), patients who underwent orbits MRI for suspicion of ON and patients who underwent brain 3D-DIR sequence in their diagnosis work-up. Each specific studies were approved by an ethical committee. Written informed consent was obtained for all participants. Subjects' consent was obtained according to the Declaration of Helsinki. Patients from real-life practicing was informed that their MRI exam may be used for teaching and research purposes. This retrospective use of MRI was approved by our local ethical committee of Lille University Hospital.

Data Acquisition and Analysis

In our study, MRI examinations were performed on a 3-Tesla MRI system (Achieva; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) using 32-channel array head coils. MRI parameters of 3D-DIR were as follows: sagittal acquisition, voxel size (1.2mm×1.2mm×1,3mm), TR 5500, TE 252, TI Dual 625/2600, NEX 2, fat suppression SPIR, matrix size 208×208, FOV 250×250×195, number of slices 300, and CS factor 2. During the 3D-DIR acquisition, patients were asked to close their eyes and to avoid eye movements as much as possible.

First, all 3D-DIR sequences were anonymized. Then, we created masks from 3D-DIR sequence in order to obtain only the anterior visual pathways and remove the remaining brain parenchyma (HK and CB). For that, we specified seven dots on each acquisition. Two dots on each eyeball (dots 1 and 2 on right eye and dots 3 and 4 on left eye) allowing to determine their diameter and obtain one specific anterior sphere for each eye. One dot on optic chiasm (dot 5). One dot on each optic tract (dots 6 and 7) forming the center of two

posterior spheres measuring 20 pixels in diameter (**Figure 1 A-D**).

Figure 1 Title: Seven different dots placed on the initial acquisitions.

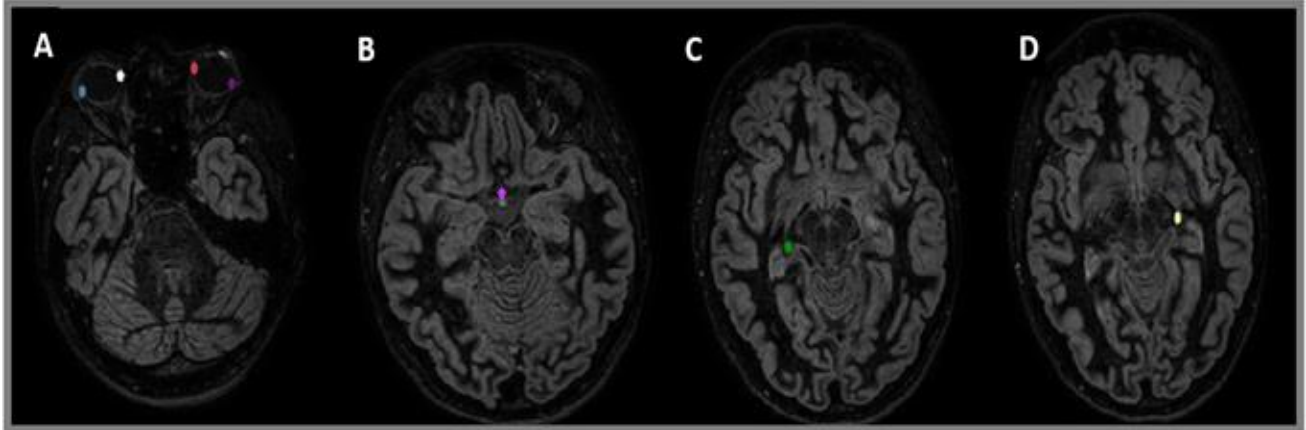


Figure 1 Legend: blue and white dots on the right eye, red and purple dots on the left eye (A), pink dot on the optic chiasm (B) and green and yellow dots on each optic tract (C,D).

We have so established restricted masks to the optic nerves: the top limit was the upper portion of both two anterior and posterior sphere, the lower limit passed 10 pixels under the dot 5 (and optic chiasm), and lateral limits of the four spheres delimited masks laterally (**Figure 2 A-B**).

Figure 2 Title: Masks construction from baseline MRI acquisitions.

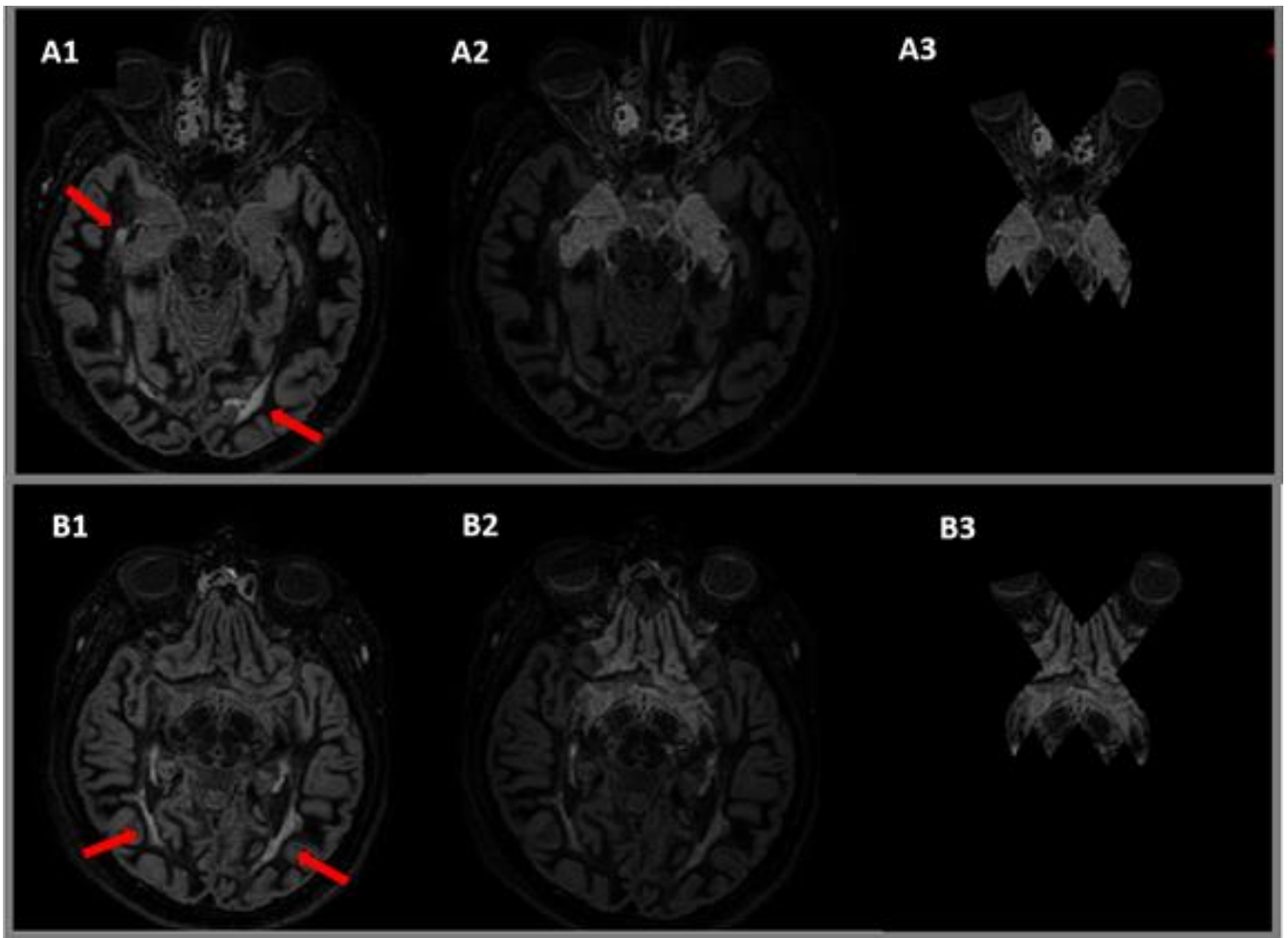


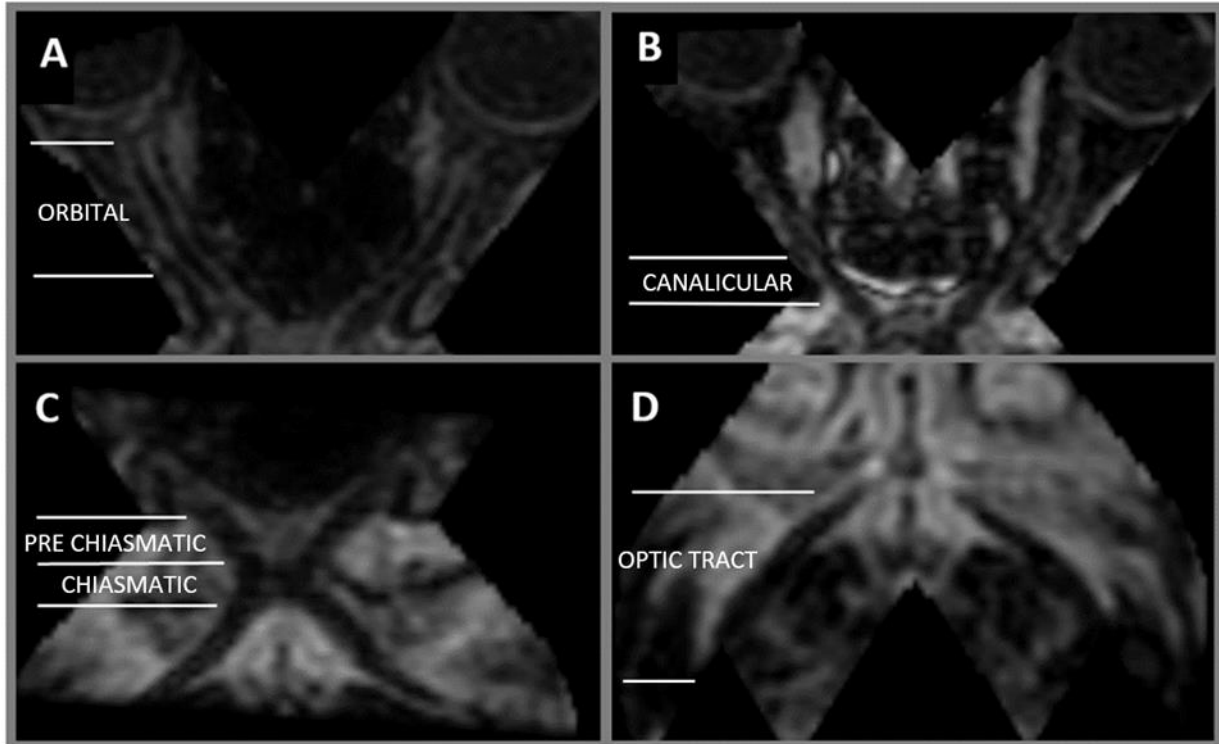
Figure 2 Legend: Two baseline acquisitions showing white matter hypersignals lesions (A1, B1, red arrows). Removing of the brain parenchyma by the establishment of seven dots (A2, B2). Masks used for optic nerves analysis only containing the anterior visual pathways with a removing white matter lesions of these patients (A3,B3).

MRI 3D-DIR masks were retrospectively interpreted independently by two experienced neuroradiologists used to 3D-DIR (Q.V.M. and O.O.), one neuroradiologist not used to 3D-DIR for optic nerve imaging (S.K.) and one junior examiner (H.K.) who were blind of OCT and clinical data. Only the mask of anterior visual ways on 3D-DIR was available.

The optic nerve was divided into five segments: orbital, canalicular, pre-chiasmatal, chiasmatal, and optic tract (**Figure 3 A-D**). For each pathological optic nerve, the length of DIR hypersignal was measured on anonymized MRI data on a standard PACS workstation. Optic nerves were studied in reformatted sections of 3D-DIR images using Multi-Planar-

Reconstruction.

Figure 3 Title: Five different segments of the optic nerve: orbital, canalicular, pre-chiasmatic, chiasmatic, and optic tract.



Signal abnormality was defined as increased signal intensity within the optic nerve compared with the normal white matter signal intensity. The two optic nerves were not assessed separately. We have previously established a consensual method of measurement, directly on the MRI workstation.

For each optic nerve, the presence/absence, the number, the segment, and the total length of DIR hypersignal were recorded. If a patient presented several hyperintensities, we added the different lengths. Length of optic nerve DIR hypersignal was measured directly on MRI-workstation (**Figures 4-7**).

Figure 4 Title: Lesions of pre-chiasmatal, chiasmatal, and optic tract segments

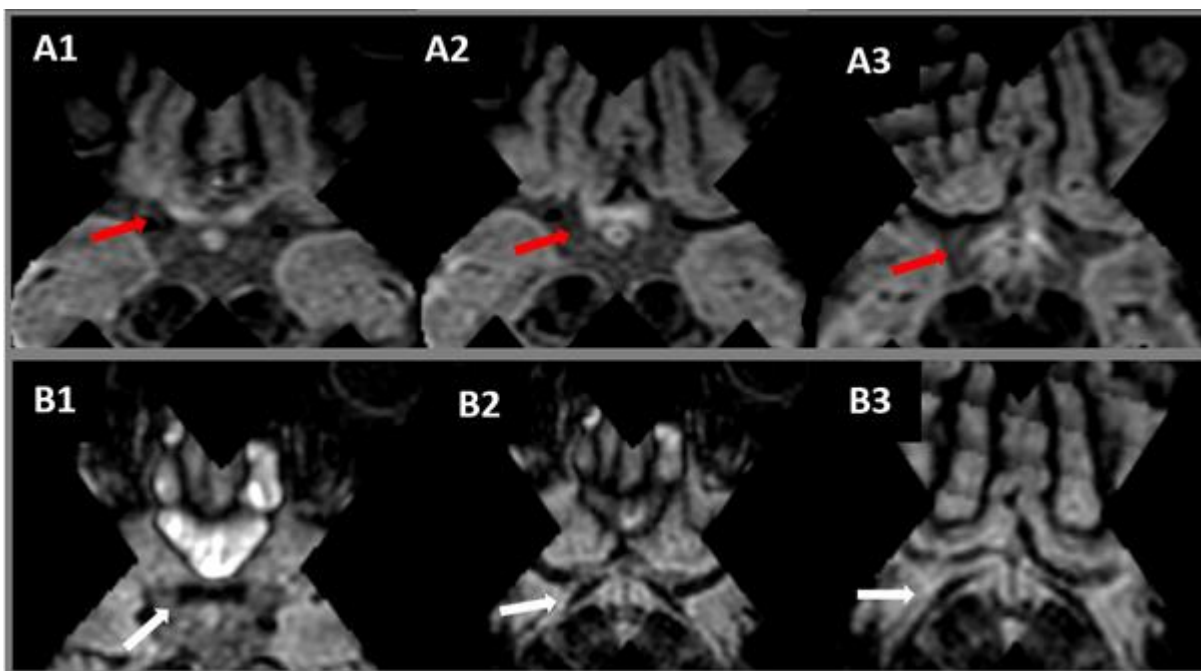


Figure 4 Legend: MRI reconstructions of optic nerves showing extensive hypersignal lesions (red arrows) affecting pre-chiasmatal (A1), chiasmatal (A2), and optic tract segments (A3) compared to normal optic nerves of another patient (B).

Figure 5 Title: Extensive bilateral lesions of orbital and canalicular segments

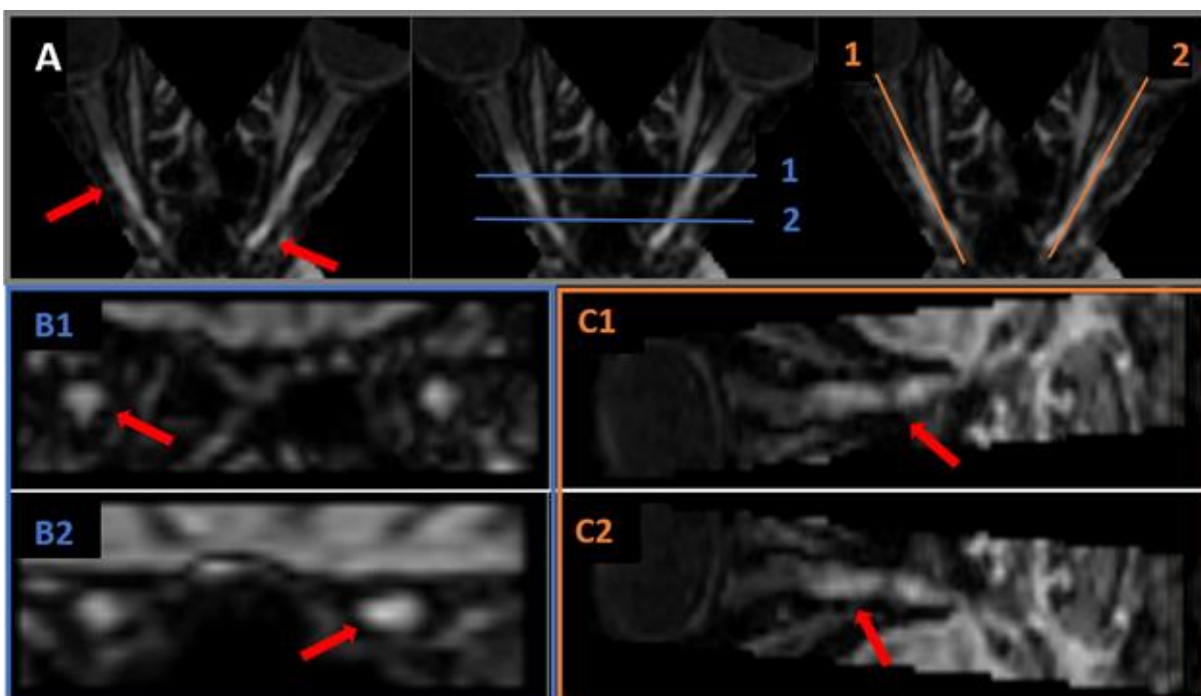


Figure 5 Legend: MRI reconstruction of optic nerves showing an extensive bilateral lesions (red arrows) of orbital (B1) and canalicular (B2) segments in coronal optic nerve planes (B) and sagittal planes (C).

Figure 6 Title: Intra-orbital optic nerve lesion

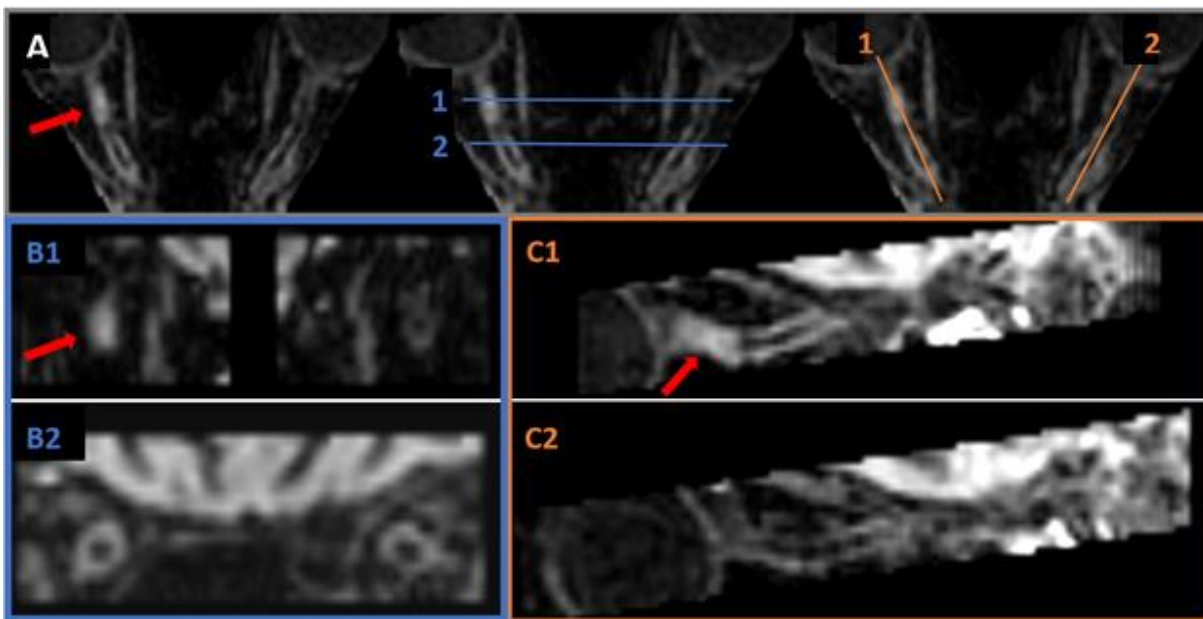


Figure 6 Legend: MRI reconstruction of optic nerves showing a lesion (red arrows) of intra-orbital segment of the right optic nerve in coronal optic nerve planes (B) and sagittal planes (C).

Figure 7 Title: Canalicular optic nerve lesion

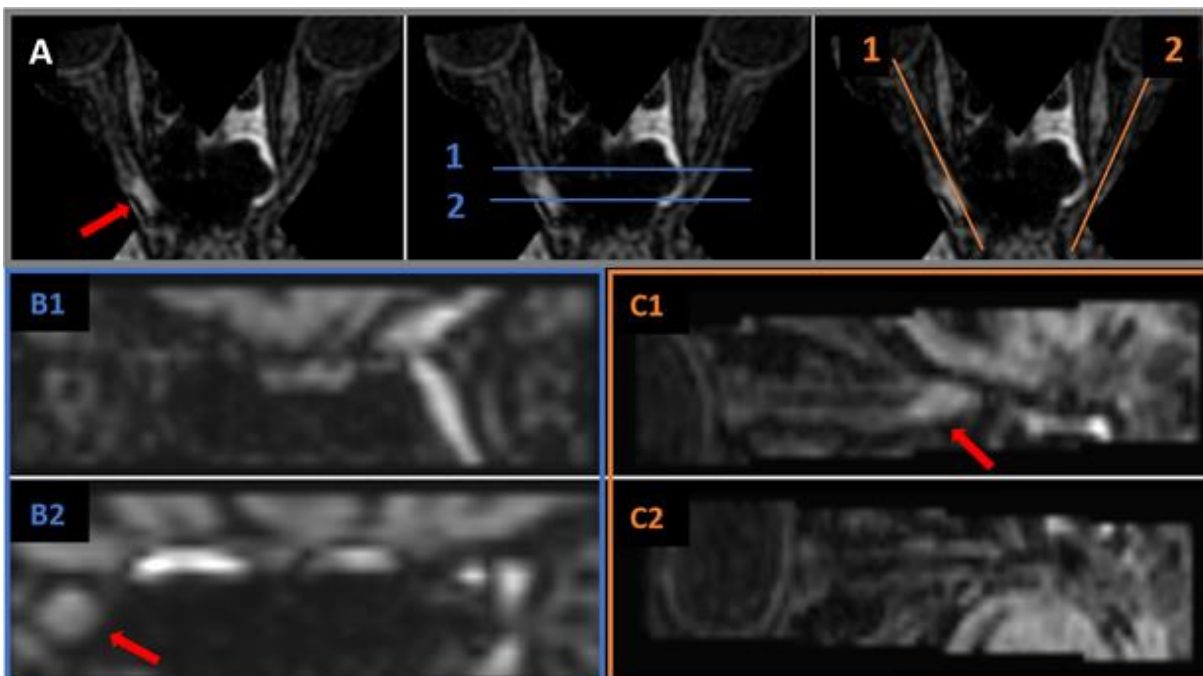


Figure 7 Legend: MRI reconstruction of optic nerves showing a lesion (red arrows) of canalicular segment of the right optic nerve in coronal optic nerve planes (B) and sagittal planes (C). The two experienced neuroradiologists made the measurement on the whole cohort once.

A third neuroradiologist and the junior examiner made the measurement twice on the first 200 patients, in two independent blinded sessions of image interpretation taking place 4 weeks apart to avoid recall bias. A consensus reading was done for all cases by the two experienced neuroradiologists still blinded, to obtain a uniform data set for subsequent analyses.

Statistical Analysis

Data are presented as frequency (percentage) for categorical variables and mean \pm standard deviation (SD) or median interquartile range (IQR) for continuous variables.

Normality of distribution was checked graphically and by using the Shapiro–Wilk test.

Firstly, inter agreements between the four raters were assessed by calculating the Krippendorff's alpha for binary parameters and by intraclass coefficient correlation (ICC) for continuous parameters. Secondly, intra agreements for each junior rater and inter agreements between pairs of raters were assessed by calculating the concordance correlation coefficient (CCC) for repeated measures to take into account the correlation between the two eyes of each patient [Carrasco J, Phillips B, Puig-Martinez J, King T, Chinchilli V. Estimation of the concordance correlation coefficient for repeated measures using SAS and R. *Comput Methods Programs Biomed.* 2013; 109: 293-304.]. Concordance values were interpreted as: low concordance of values <0.45 , reasonably good $0.45-0.75$, and excellent >0.75 [Fleiss JL. *Reliability of Measurement.* In: *The Design and Analysis of Clinical Experiments.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1986 ; 1–32.]. All statistical tests were performed at the 2-tailed α level of 0.05. Data were analyzed using SAS software (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The level of intra- and inter-observer agreement for the detection of signal abnormalities considering the whole optic nerve and for each nerve portion was assessed. Intra-observer agreement was measured

between the two analysis of the junior neuroradiologist and examiner. The inter-observer agreements were measured between all four observers on the first 200 patients (first analysis of junior neuroradiologist and examiner, and analysis of senior neuroradiologists) and between the two senior neuroradiologists on the whole cohort.

Data availability statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request.

C. Results

Demographic and clinical characteristics of the population

We retrospectively recruited 786 patients (62.6% of women). Among them, 157 presented a clinically isolated syndrome , 304 presented a relapsing remitting multiple sclerosis, 35 presented a secondary progressive multiple sclerosis, 29 presented a primary progressive multiple sclerosis, 4 presented a radiologically isolated syndrome, 8 presented a MOGAD, 20 presented a NMOSD, 20 presented a relapsing isolated optic neuritis or chronic relapsing inflammatory optic neuritis or idiopathic optic neuritis, 22 presented others neuroinflammatory disorders , 117 presented others neurological non-inflammatory disorders, 10 presented a systemic inflammatory disorders, 2 presented a leber hereditary optic neuropathy and 58 were patients with.

Demographical and clinical characteristics of the population are summarized in **Tables 1 and 2.**

Table 1. Demographics of the whole cohort

	Whole cohort
	All (n=786)
Female sex, %	62.6
Male sex, %	37.4
Age, years; Mean (\pm SD), Median (range)	43.3 \pm 16.2 40.7 (30.9 ; 54.2)

Table 2. Demographics of different patients' subgroups

	Patients' subgroups												
	HC	CIS	RRMS	SPMS	PPMS	RIS	MOG	NMOSD	RION/CRION/ION	NI	ND	ID	LEBER
Number (%)	58 (7.4)	157 (20.0)	304 (38.7)	35 (4.5)	29 (3.7)	4 (0.5)	8 (1.0)	20 (2.5)	20 (2.5)	22 (2.8)	117 (14.9)	10 (1.3)	2 (0.3)

Abbreviations: HC, healthy control patients; CIS, clinically isolated syndrome; RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; RIS, radiologically isolated syndrome; MOG, Myelin oligodendrocyte glycoprotein; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders; RION/CRION/ION, relapsing isolated optic neuritis/chronic relapsing inflammatory optic neuritis/idiopathic optic neuritis; NI, others neuroinflammatory disorders ; ND, others neurological disorders; ID, systemic inflammatory disorders, LEBER, leber hereditary optic neuropathy.

Optic nerve MRI results within the different subgroups (consensus reading)

No lesion was found in the control group of healthy patients nor in the group of patients suffering from systemic inflammatory diseases. Hypersignals of the orbital and canalicular portions of the optic nerve were frequently observed in inflammatory or demyelinating diseases of the optic nerve such as NMOSD, MOGAD, RION/CRION, Leber hereditary optic neuropathy and all types of multiple sclerosis.

Hypersignals of the pre-chiasmatic segments were frequently visualized in progressive MS and inflammatory or demyelinating diseases of the optic nerve such as NMOSD, MOGAD and RION/CRION. Hypersignals were rarely observed in the chiasmatic and optic tract parts, most of them were visualized in MOGAD or NMOSD in which they represented about 20 to 40 % of lesions. Optic nerve lesion length seems to be lower in "MS subgroup" (including RIS, CIS, RRMS and progressive MS) than in NMOSD, MOGAD, RION/CRION

and Leber hereditary optic neuropathy. MOGAD and NMOSD had the highest values. Within the "MS subgroup", optic nerve lesion seems to increase within the different stage of the MS disease (RIS < CIS < RRMS < progressive MS). Optic nerve MRI characteristics within the different subgroups are summarized in **Table 3**.

Table 3. Optic nerve MRI characteristics within the different eyes' subgroups (defined by the consensus reading).

All eyes (n=1570)	Eyes' subgroups												
	HC (n= 117)	CIS (n=313)	RRMS (n=608)	SPMS (n=68)	PPMS (n=58)	RIS (n=8)	MOG (n=16)	NMOSD (n=40)	RION/CRI ON/ION (n=40)	NI (n=44)	ND (n=234)	ID (n=20)	LEBER (n=4)
Hypersignals Number (%)	0	105 (34)	267 (44)	42 (62)	28 (48)	1 (13)	8 (50)	19 (48)	18 (45)	1 (2)	20 (9)	0	3 (75)
Orbital (%)	-	28	35	54	36	0	50	43	38	2	5	-	75
Canalicular (%)	-	18	29	44	36	13	44	38	33	0	5	-	50
Pre-chiasmatic (%)	-	4	8	20	21	0	38	18	20	0	2	-	0
Chiasmatic (%)	-	1	5	9	14	0	38	20	15	0	3	-	0
Optic tract (%)	-	0.3	3	7	10	0	13	10	8	0	1	-	0
Hypersignal length, Mean (± SD)	-	15.65 ± 10.28	19.78 ± 15.15	24.23 ± 16.68	22.53 ± 17.64	8.00	46.25 ± 17.46	33.52 ± 20.14	31.11 ± 19.41	12.00	20.15 ± 15.50	-	27.66 ± 11.37

Abbreviations: HC, healthy control patients; CIS, clinically isolated syndrome; RRMS, relapsing remitting multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive multiple sclerosis; PPMS, primary progressive multiple sclerosis; RIS, radiologically isolated syndrome; MOG, Myelin oligodendrocyte glycoprotein; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorders; RION/CRION/ION, relapsing isolated optic neuritis/chronic relapsing inflammatory optic neuritis/idiopathic optic neuritis; NI, others neuroinflammatory disorders ; ND, others neurological disorders; ID, systemic inflammatory disorders, LEBER, leber hereditary optic neuropathy.

n : number of eyes; Hypersignal length, mean in millimeter. If only one eye presented an optic nerve lesion, only raw data was presented.

Intra and inter-observer agreement

All results are summarized in **Table 4**.

Intra-observer agreement

Regarding detection of the optic nerve hypersignal, excellent intra-observer (CCC = 0.92; 95% CI (0.88 to 0.94), CCC = 0.96; 95% CI (0.94 to 0.97)) agreements were noted for the two readers. Regarding evaluation of the number of optic nerve hypersignals, excellent intra-observer (CCC = 0.91; 95% CI (0.87 to 0.94), CCC = 0.94; 95% CI (0.91 to 0.96)) agreements were noted. Regarding measurement of optic nerve hypersignal length, excellent intra-observer (CCC = 0.98 95% CI (0.96 to 0.99), CCC = 0.98 95% CI (0.97 to 0.98)) agreements were noted.

For each portion of the optic nerve considered: excellent intra-observer agreements were noted for orbital (CCC = 0.92; 95% CI (0.89 to 0.94), CCC = 0.98; 95% CI (0.97 to 0.99)), and canalicular parts (CCC = 0.97; 95% CI (0.96 to 0.98), CCC = 0.87; 95% CI (0.81 to 0.91)). For pre-chiasmatic, chiasmatic and optic tract segments, excellent intra-observer (CCC = 0.91; 95% CI (0.81 to 0.96), CCC = 1, CCC = 0.94; 95% CI (0.74 to 0.99), respectively) and good intra-observer (CCC = 0.61; 95% CI (0.32 to 0.80), CCC = 0.70; 95% CI (0.26 to 0.90), CCC = 0.63; 95% CI (0.19 to 0.85), respectively) agreements were noted.

Inter-observer agreement

Inter-observer agreement measured between the two senior neuroradiologists on the whole cohort

Regarding detection of the optic nerve hypersignal, excellent inter-observer (CCC = 0.83; 95% CI (0.82-0.85)) agreement was noted. Regarding evaluation of the number of optic

nerve hypersignals, excellent inter-observer (CCC = 0.75; 95% CI (0.73-0.78)) agreement was noted. Regarding measurement of optic nerve hypersignal length, excellent inter-observer (CCC = 0.84; 95% CI (0.81-0.87)) agreement was noted.

For each portion of the optic nerve considered: excellent inter-observer agreements were noted for orbital and canalicular parts (CCC = 0.84; 95% CI (0.82-0.87), CCC = 0.81; 95% CI (0.78-0.83), respectively). For pre-chiasmatic, chiasmatic and optic tract segments, good inter-observer (CCC = 0.67; 95% CI (0.59-0.74), CCC = 0.56; 95% CI (0.43-0.66), CCC = 0.47; 95% CI (0.29– 0.61), respectively) agreements were noted.

Inter-observer agreement measured between all four observers on the first 200 patients

Regarding detection of the optic nerve hypersignal and evaluation of the number of optic nerve hypersignals, good inter-observer ($\alpha = 0.72$; 95% CI (0.57 to 0.86), ICC = 0.68; 95% CI (0.63 to 0.74), respectively) agreements were noted. Regarding measurement of optic nerve hypersignal length, excellent inter-observer (ICC = 0.86 95% CI (0.81 to 0.89)) agreement was noted.

For each portion of the optic nerve considered: good inter-observer agreements were noted for orbital, canalicular, chiasm and optic tract parts ($\alpha = 0.68$; 95% CI (0.51 to 0.84), $\alpha = 0.69$; 95% CI (0.51 to 0.87), $\alpha = 0.50$; 95% CI (-0.29 to 1), $\alpha = 0.52$; 95% CI (-0.41 to 1), respectively) while inter-observer agreement was low for pre-chiasmatic segment ($\alpha = 0.38$; 95% CI (-0.09 to 0.80)).

Inter-observer agreement measured between each junior and consensus

Regarding detection of the optic nerve hypersignal, excellent inter-observer (CCC = 0.85; 95% CI (0.81 to 0.88), CCC = 0.72; 95% CI (0.67 to 0.76)) agreements were noted.

Regarding evaluation of the number of optic nerve hypersignals, excellent inter-observer

(CCC = 0.81; 95% CI (0.76 to 0.85)) and good inter-observer (CCC = 0.66; 95% CI (0.60 to 0.72)) agreements were noted. Regarding measurement of optic nerve DIR hypersignal length, excellent inter-observer (CCC = 0.87 95% CI (0.81 to 0.92), CCC = 0.98 95% CI (0.96 to 0.99)) agreements were noted.

For each portion of the optic nerve considered: excellent inter-observer (CCC = 0.85; 95% CI (0.80 to 0.88)) and good inter-observer (CCC = 0.64; 95% CI (0.58 to 0.70)) agreements were noted for orbital part. Excellent inter-observer (CCC = 0.91; 95% CI (0.63 to 0.77), CCC = 0.80; 95% CI (0.75 to 0.85)) were noted for canalicular part. For pre-chiasmatic segment, low inter-observer (CCC = 0.19; 95% CI (0.06 to 0.41)) and good inter-observer (CCC = 0.49; 95% CI (0.28 to 0.65)) agreements were noted. For chiasmatic segment good inter-observer (CCC = 0.49; 95% CI (0.12 to 0.74)) agreements were noted. And low inter-observer (CCC = 0.44; 95% CI (-0.13 to 0.79)) and good inter-observer (CCC = 0.46; 95% CI (-0.12 to 0.81)) agreements were noted for optic tract segment.

Inter-observer agreement measured between each senior neuroradiologists and consensus

Regarding detection of the optic nerve hypersignal, excellent inter-observer (CCC = 0.90; 95% CI (0.89-0.92), CCC = 0.94; 95% CI (0.93– 0.95)) agreements were noted. Regarding evaluation of the number of optic nerve hypersignals, excellent inter-observer (CCC = 0.85; 95% CI (0.83-0.87), CCC = 0.87; 95% CI (0.84– 0.89)) agreements were noted. Regarding measurement of optic nerve DIR hypersignal length, excellent inter-observer (CCC = 0.89; 95% CI (0.87-0.91), CCC = 0.97; 95% CI (0.96– 0.98)) agreements were noted.

For each portion of the optic nerve considered: excellent inter-observer agreements were noted for orbital (CCC = 0.92; 95% CI (0.90-0.93), CCC = 0.92; 95% CI (0.91– 0.93)), and canalicular parts (CCC = 0.94; 95% CI (0.93-0.95), CCC = 0.85; 95% CI (0.83– 0.87)). For

pre-chiasmatic segment, good inter-observer (CCC = 0.79; 95% CI (0.73-0.84), CCC = 0.80; 95% CI (0.74– 0.84)) were noted. For chiasmatic segment, good inter-observer (CCC = 0.58; 95% CI (0.45-0.68)) and excellent inter-observer (CCC = 0.86; 95% CI (0.80-0.90)) agreements were noted. For optic tract segment, low inter-observer (CCC = 0.38; 95% CI (0.18-0.56)) and excellent inter-observer (CCC = 0.79; 95% CI (0.69-0.85)) agreements were noted.

Table 4. Intra- and inter-observer agreement of optical nerve analysis according to the optic nerve portion considered

	Signal abnormality	Number of lesions	Total length	The different parts of the optic nerve				
				Orbital	Canalicular	Pre-chiasmatic	Chiasmatic	Optic tract
Intra-observer agreement of junior neuroradiologist	0.92 (0.88 to 0.94)	0.91 (0.87 to 0.94)	0.98 (0.96 to 0.99)	0.92 (0.89 to 0.94)	0.97 (0.96 to 0.98)	0.91 (0.81 to 0.96)	1 (-)	0.94 (0.74 to 0.99)
Intra-observer agreement of junior examiner	0.96 (0.94 to 0.97)	0.94 (0.91-0.96)	0.98 (0.97 to 0.98)	0.98 (0.97 to 0.99)	0.87 (0.81 to 0.91)	0.61 (0.32 to 0.80)	0.70 (0.26 to 0.90)	0.63 (0.19 to 0.85)
Inter-observer agreement between the four observers on the first 200 patients	0.72 (0.57 to 0.86)	0.68 (0.63 to 0.74)	0.86 (0.81 to 0.89)	0.68 (0.51 to 0.84)	0.69 (0.51 to 0.87)	0.38 (-0.09 to 0.80)	0.50 (-0.29 to 1)	0.52 (-0.41 to 1)
Inter-observer agreement between the two observers on the whole cohort	0.83 (0.82 to 0.85)	0.75 (0.73 to 0.78)	0.84 (0.81 to 0.87)	0.84 (0.82 to 0.86)	0.81 (0.78 to 0.83)	0.67 (0.59 to 0.74)	0.56 (0.43 to 0.66)	0.47 (0.29 to 0.61)
Inter-observer agreement between one senior neuroradiologist and consensus	0.90 (0.89 to 0.92)	0.85 (0.83 to 0.87)	0.89 (0.87 to 0.91)	0.92 (0.90 to 0.93)	0.94 (0.93 to 0.95)	0.79 (0.73 to 0.84)	0.58 (0.45 to 0.68)	0.38 (0.18 to 0.56)
Inter-observer agreement between the other senior neuroradiologist and consensus	0.94 (0.93 to 0.95)	0.87 (0.84 to 0.89)	0.97 (0.96 to 0.98)	0.92 (0.91 to 0.93)	0.85 (0.83 to 0.87)	0.80 (0.74 to 0.84)	0.86 (0.80 to 0.90)	0.79 (0.69 to 0.85)
Inter-observer agreement between junior examiner and consensus	0.85 (0.81 to 0.88)	0.81 (0.76 to 0.85)	0.87 (0.81 to 0.92)	0.85 (0.80 to 0.88)	0.91 (0.63 to 0.77)	0.19 (0.06 to 0.41)	0.49 (0.12 to 0.74)	0.44 (-0.13 to 0.79)
Inter-observer agreement between junior neuroradiologist and consensus	0.72 (0.67 to 0.76)	0.66 (0.60 to 0.72)	0.98 (0.96 to 0.99)	0.64 (0.58 to 0.70)	0.80 (0.75 to 0.85)	0.49 (0.28 to 0.65)	0.49 (0.12 to 0.74)	0.46 (-0.12 to 0.81)

Values are reported as Krippendorff's alpha value, α (CI95%) for binary parameters of the assessment of agreement between the four observers and as intraclass correlation coefficient, ICC or concordance correlation coefficient CCC (CI95%) for the others qualitative and continuous parameters.

Consensus analysis

Comparison of O.O.'s analysis and the consensus: When consensus reading, more lesions were retained in chiasm and optic tract segments, there were sometimes assessed as having an higher length, and it was viewed more several adjacent lesions rather than one longer lesion. In case of extended optic nerve lesion and atrophy of the visual anterior pathways, DIR hypersignal may be less prominent and thus more difficult to detect.

Comparison of Q.M.V.'s analysis and the consensus: When consensus reading more lesions were retained in canalicular part.

D. Discussion

In this study, we demonstrated that 3D-DIR sequence allow to assess optic nerve lesions with excellent intra- and inter-observer agreements for detection, counting the number of hypersignals and measuring of hypersignal length.

Intra-observer agreement was good and excellent for the detection of lesion for each portion of the optic nerve considered.

The inter-observer agreement for detection of lesions in orbital segment was excellent while it was good for canalicular, pre-chiasmatic, chiasmatic and optic tract segments.

We performed an assessment of optic nerve lesions under different circumstances from daily practice. That may explain the moderate agreements for detection of lesions in some optic nerve parts that are difficult to analyze. Indeed, our evaluation was only on one acquisition, we did not search signal abnormalities on other sequences which could facilitate by giving other complementary information. Otherwise, we worked on an acquisition that only included the anterior visual pathways, so our assessment could not be oriented by possible other white matter demyelinating lesions. Furthermore, we had an

important number of examinations that included patients suffering from different diseases and group control of healthy subjects, and we didn't have access to clinical data such as: the type of visual impairment, the affected side, the existence of another chronic disease suspected such as glaucoma.

Optic nerve MRI characteristics of our cohort was in line with what was expected and this indirectly validates the quality of 3D-DIR sequence and our reading. We found no optic nerve lesion in patients without any chronic disease affecting the central nervous system (no visual complain, psychogenic troubles...). Indeed, the optic nerve MRI findings in our cohort are congruent with literature. Shorter lesions are observed in MS whatever the stage is. Chiasmal and optic tracts involvement are more classical in NMOSD and subgroups with extended optic nerve lesions. It is possible that some of this extensive hypersignal is partly due to the degenerative process in addition to the demyelination process. Interestingly, progressive MS patients presented longer optic nerve lesions than RRMS patients, that themselves presented longer lesions than patients at an earlier stage of the disease (CIS or RIS).

Our study has some limitations, first, we didn't assess each optic nerve separately and it could lead bias in detection of lesions on the second nerve analyzed. In some previously studies, each optic nerve was assessed separately in a randomized order, the contralateral optic nerve being systematically left out (36,66). Second, we assessed the 3D double inversion-recovery MRI sequence of only one constructor (Achieva; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Third, we calculated the concordance correlation coefficient (CCC) for the assessment of intra- and inter-observer agreements between pairs of raters to take into account the correlation between both eyes of each patient while we didn't regard this correlation using the Krippendorff's alpha and the intraclass correlation (ICC) for the assessment of inter-observer agreement between the four raters. However, it

has already reported that observations within patients (or clusters) are frequently positively correlated, which may lead to biased estimates when the correlated nature of the data within each cluster is ignored (71,72).

As previous studies, the methodology for DIR hypersignal length measurement was manual. We replicated previously results of different studies which reported excellent intra- and inter-observer agreement for assessment of optic nerve lesions in 3D-DIR sequence with a kappa (κ) value better than 0.81 (36,63,65,66). We confirmed that signal-intensity rating of optic nerve segments could also be performed by junior examiners (66).

With this larger study, we confirmed some previous results, that there is an excellent intra- and inter-observer agreement for detection of optic nerve lesions with 3D-DIR MRI sequence. These results allow to consider the use of this sequence in future algorithms for therapeutic management of acute ON and may be considered as a suitable modality for reassessment of optic nerve pathology as a diagnostic criterion of definitive MS versus CIS. At the acute phase of ON, the optic nerve lesion length measured on 3D-DIR MRI could be an imaging biomarker able to predict visual disability and retinal changes.

E. Conclusion

The 3D double inversion recovery MRI is a promising sequence for the research of optic nerve inflammatory lesions. The excellent intra- and inter-observer agreement allow to consider an international multicenter use.

Acknowledgment

We would like to thank Julie Petit, Cecile Bordier and Julien Dumont for their help and their technical support. We thank the In-vivo Imaging and Functions core facility (www.ci2c.fr) for its help. We thank Maxime Thoor and Chloé Crinquette for the MRI acquisitions.

Dr Outteryck had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

III. DISCUSSION EN FRANCAIS

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer la concordance inter-observateur pour la détection d'hypersignaux des nerfs optiques sur la séquence 3D-DIR. L'objectif secondaire de notre étude était d'évaluer la concordance intra-observateur pour la détection d'hypersignaux des nerfs optiques sur la séquence 3D-DIR.

Nous avons démontré une excellente reproductibilité intra- et inter-observateur pour la détection, le dénombrement, et la mesure des lésions en hypersignal des nerfs optiques, avec des valeurs de concordance supérieures à 0.75.

Concernant la concordance pour chaque partie du nerf optique, nous avons démontré une concordance moindre, bonne ou faible, pour certaines localisations dont l'analyse est plus difficile, telles que les portions canalaire, pré-chiasmatique, chiasmatique et du tractus optique. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que notre étude des nerfs optiques ait été réalisée dans des conditions très différentes de la pratique quotidienne. En effet, notre évaluation n'a porté que sur une seule séquence, la séquence D3-DIR en utilisant éventuellement les reconstructions multi-planaires, et nous n'avons pas étudié les anomalies de signal des nerfs optiques sur d'autres acquisitions qui peuvent souvent apporter des informations complémentaires utiles. De plus, l'acquisition sur laquelle nous avons travaillé était limitée aux voies visuelles antérieures, notre analyse n'était donc pas orientée par d'éventuelles autres lésions de la substance blanche adjacente. Enfin, nous avons un grand nombre de patients présentant diverses pathologies dont un groupe témoin de sujets sains et nous n'avons pas accès aux données cliniques telles que : le type de déficit visuel, le côté atteint ou l'existence d'autres pathologies chroniques.

Les caractéristiques IRM des nerfs optiques étaient en accord avec ce qui était attendu, cela valide indirectement la qualité de la séquence 3D-DIR de notre lecture. Nous n'avons trouvé aucune lésion du nerf optique chez les patients ne présentant pas de maladie chronique affectant le système nerveux central (ne présentant pas de plainte visuelle, ni troubles psychogènes...). En effet, les résultats de l'IRM du nerf optique dans notre cohorte sont conformes à la littérature. Des lésions plus courtes sont observées dans la SEP quel que soit le stade de la maladie. L'atteinte du chiasma et des tractus optiques est plus classique dans les NMOSD et les sous-groupes présentant des lésions étendues du nerf optique. Il est possible que cet hypersignal étendu soit en partie lié au processus dégénératif s'associant au processus de démyélinisation. De façon intéressante, les patients atteints de SEP progressive présentaient des lésions du nerf optique plus longues que les patients atteints de SEP rémittente récurrente, qui eux-mêmes présentaient des lésions plus longues que les patients à un stade plus précoce de la maladie (CIS ou RIS).

D'autres études ont rapporté une excellente concordance intra- et inter-observateur (36,63,65,66) pour la détection des lésions du nerf optique grâce à la séquence 3D-DIR, elles ont cependant été menées avec des cohortes de faible effectif, sur des acquisitions 3D-DIR comprenant l'ensemble de l'encéphale. La présence d'autres lésions de la substance blanche a pu être à l'origine d'un biais dans la détection des lésions. Enfin certaines études ne comportaient pas de groupe contrôle.

Notre étude présente certaines limites. Premièrement, nous n'avons pas évalué chaque nerf optique séparément mais de façon conjointe pour chaque patient, cette méthodologie a pu influencer notre analyse en fonction de la présence ou de l'absence de lésions sur le premier nerf étudié. Dans certaines études, chaque nerf était évalué séparément (36,66).

Deuxièmement, nous avons réalisé cette évaluation sur la séquence 3D DIR d'un seul constructeur (Achieva; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Enfin nous avons calculé le coefficient de corrélation de concordance (CCC) pour l'évaluation de la concordance entre deux observations afin de prendre en considération la corrélation qu'il existe entre les yeux de chaque patient alors que nous n'avons pas tenu compte de cette corrélation en utilisant le coefficient de corrélation interclasse (ICC) et le coefficient alpha de Krippendorff pour l'analyse effectuée entre les quatre observateurs. Cependant, il a déjà été rapporté que les observations réalisées au sein d'un patient (ou d'un cluster) sont fréquemment positivement corrélées, ce qui peut conduire à des estimations biaisées lorsque la nature corrélée des données au sein de chaque cluster est ignorée (71,72).

Comme dans les études précédentes, la mesure de la longueur de l'hypersignal DIR du nerf optique était manuelle, et nous démontrons des résultats similaires à ceux précédemment rapportés, soit, une excellente concordance intra- et inter- observateur, avec un coefficient kappa supérieur à 0,81 (36,63,65,66). Nous confirmons également que la détection d'hypersignaux des nerfs optique peut être réalisée par des examinateurs ayant peu d'expérience d'utilisation de la séquence 3D-DIR (66).

La séquence 3D-DIR est davantage utilisée en routine clinique pour la recherche de lésions inflammatoires et démyélinisantes, en effet, elle a été introduite ces dernières années comme étant une nouvelle technique meilleure que les séquences IRM conventionnelles pour la détection de lésions corticales démyélinisantes dans le cadre de la SEP (73,74). Il a également été démontré une association entre le volume des lésions corticales sur la séquence 3D-DIR et le déficit cognitif dans le cadre de la sclérose en plaque récurrente rémittente (75). Plus récemment, la séquence 3D-DIR a montré son utilité pour la détection

des lésions médullaires (76) et des névrites optiques.

Le nerf optique est fréquemment atteint dans la sclérose en plaques, son étude en imagerie reste un défi, notamment en raison des structures environnantes potentiellement pourvoyeuses d'artéfacts, notamment la graisse intra-orbitaire et le LCS péri-neural. Il a été démontré qu'une longueur plus importante de l'hypersignal T2 du nerf optique à la phase aiguë de la maladie est corrélée à un pronostic visuel péjoratif (33,77). D'autres études ont rapportées qu'une atteinte de la portion intra-canaulaire décelée sur une séquence pondérée en T1 après injection de gadolinium (8) ou en T2 (33,77) est associée à une atrophie rétinienne plus importante et à un pronostic visuel plus sévère. Le nerf optique œdématié lors du processus inflammatoire serait comprimé dans le canal optique, à la différence des autres portions du nerf. Une étude de notre groupe a démontré une amélioration de la détection des névrites optiques grâce à la séquence 3D-DIR en comparaison au classique 2D STIR FLAIR, avec une sensibilité et une spécificité respectivement rapportées à 95% et 94% (36). La séquence 3D-DIR apparaît plus sensible que les PEV pour la détection des névrites optiques (74), elle permet la détection des atteintes infra-cliniques (65,66). Les travaux de recherche de notre groupe suggèrent que ces lésions silencieuses soient la principale cause de perte axonale rétinienne dans la SEP (64), et que longueur de la lésion mesurée au stade aigu ait une valeur pronostique structurelle et fonctionnelle (Denis et al. Soumis 2021 ; IRMANO).

Cette étude de plus grande taille permet de confirmer l'excellente reproductibilité intra- et inter-observateur pour la détection d'hypersignaux des nerfs optiques sur la séquence 3D-DIR et de la mesure de leur longueur. Ces résultats permettent d'envisager l'utilisation de cette séquence dans de futurs algorithmes pour la prise en charge des patients présentant une névrite optique et comme outil d'évaluation du nerf optique en tant que possible

cinquième localisation évocatrice de de SEP pour la recherche de la dissémination spatiale. A la phase aiguë de la névrite optique, la longueur de l'hypersignal du nerf optique sur la séquence 3D-DIR pourrait être un biomarqueur en imagerie de la perte axonale rétienne.

IV. CONCLUSION

La séquence 3D double inversion récupération est une séquence prometteuse pour la recherche de lésions inflammatoires et démyélinisantes affectant le nerf optique. L'excellente reproductibilité intra- et inter-observateur permet d'envisager une utilisation multicentrique internationale.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bee Y-S, Lin M-C, Wang C-C, Sheu S-J. Optic neuritis: clinical analysis of 27 cases. *Kaohsiung J Med Sci.* mars 2003;19(3):105-12.
2. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* janv 2014;13(1):83-99.
3. Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:65-72.
4. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, Altmann DR, Miszkiel KA, MacManus DG, et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain.* nov 2004;127(Pt 11):2498-505.
5. Wilhelm H, Schabet M. The Diagnosis and Treatment of Optic Neuritis. *Dtsch Arztebl Int.* 11 sept 2015;112(37):616-25; quiz 626.
6. Stunkel L, Kung NH, Wilson B, McClelland CM, Van Stavern GP. Incidence and Causes of Overdiagnosis of Optic Neuritis. *JAMA Ophthalmol.* 1 janv 2018;136(1):76-81.
7. Bursztyn LLCD, De Lott LB, Petrou M, Cornblath WT. Sensitivity of orbital magnetic resonance imaging in acute demyelinating optic neuritis. *Can J Ophthalmol.* avr 2019;54(2):242-6.
8. Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain.* avr 2002;125(Pt 4):812-22.
9. Hickman SJ, Toosy AT, Miszkiel KA, Jones SJ, Altmann DR, MacManus DG, et al. Visual recovery following acute optic neuritis--a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol.* août 2004;251(8):996-1005.
10. Rizzo JF, Lessell S. Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: a long-term prospective study. *Neurology.* févr 1988;38(2):185-90.
11. Francis DA, Compston DA, Batchelor JR, McDonald WI. A reassessment of the risk of multiple sclerosis

developing in patients with optic neuritis after extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 1987;50(6):758-65.

12. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, Plant GT. Management of acute optic neuritis. *Lancet*. 14 déc 2002;360(9349):1953-62.
13. Galetta SL, Balcer LJ. The optic nerve should be included as one of the typical CNS regions for establishing dissemination in space when diagnosing MS - Yes. *Mult Scler*. févr 2018;24(2):121-2.
14. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. févr 2018;17(2):162-73.
15. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. sept 2007;6(9):805-15.
16. Prasad S, Chen J. What You Need to Know About AQP4, MOG, and NMOSD. *Semin Neurol*. déc 2019;39(6):718-31.
17. Rosenthal JF, Hoffman BM, Tyor WR. CNS inflammatory demyelinating disorders: MS, NMOSD and MOG antibody associated disease. *J Investig Med*. févr 2020;68(2):321-30.
18. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 22 sept 1999;53(5):1107-14.
19. Dodds NI, Atcha AW, Birchall D, Jackson A. Use of high-resolution MRI of the optic nerve in Graves' ophthalmopathy. *Br J Radiol*. juill 2009;82(979):541-4.
20. Wheeler-Kingshott CAM, Parker GJM, Symms MR, Hickman SJ, Tofts PS, Miller DH, et al. ADC mapping of the human optic nerve: increased resolution, coverage, and reliability with CSF-suppressed ZOOM-EPI. *Magn Reson Med*. janv 2002;47(1):24-31.
21. Deng F, Reinshagen KL, Li MD, Juliano AF. Motion degradation in optic nerve MRI: A randomized intraindividual comparison study of eye states. *Eur J Radiol*. sept 2021;142:109865.
22. Hoch MJ, Bruno MT, Shepherd TM. Advanced MRI of the Optic Nerve. *J Neuroophthalmol*. juin 2017;37(2):187-96.
23. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, Flores-Rivera J, Fraser CL, Fujihara K, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol*. août 2014;10(8):447-58.
24. Onodera M, Yama N, Hashimoto M, Shonai T, Aratani K, Takashima H, et al. The signal intensity ratio of the optic nerve to ipsilateral frontal white matter is of value in the diagnosis of acute optic neuritis. *Eur Radiol*. août 2016;26(8):2640-5.
25. Simon J, Szumowski J, Totterman S, Kido D, Ekholm S, Wicks A, et al. Fat-suppression MR imaging of the orbit. *AJNR Am J Neuroradiol*. sept 1988;9(5):961-8.
26. Held P, Nitz W, Seitz J, Fründ R, Müller HM, Haffke T, et al. Comparison of 2D and 3D MRI of the optic and oculomotor nerve anatomy. *Clin Imaging*. déc 2000;24(6):337-43.
27. Yiannakas MC, Wheeler-Kingshott CAM, Berry AM, Chappell K, Henderson A, Kolappan M, et al. A method for measuring the cross sectional area of the anterior portion of the optic nerve in vivo using a fast 3D MRI sequence. *J Magn Reson Imaging*. juin 2010;31(6):1486-91.
28. Harrigan RL, Smith AK, Lyttle B, Box B, Landman BA, Bagnato F, et al. Quantitative characterization of optic nerve atrophy in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. sept 2017;3(3):2055217317730097.
29. Patola WB, Coulter BA, Chipperfield PM, Lingawi SS. A comparison of conventional spin-echo and fast spin-echo in the detection of multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. mai 2001;13(5):657-67.

30. Aiken AH, Mukherjee P, Green AJ, Glastonbury CM. MR imaging of optic neuropathy with extended echo-train acquisition fluid-attenuated inversion recovery. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2011;32(2):301-5.
31. Atlas SW, Grossman RI, Hackney DB, Goldberg HI, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. STIR MR imaging of the orbit. *AJR Am J Roentgenol.* nov 1988;151(5):1025-30.
32. Johnson G, Miller DH, MacManus D, Tofts PS, Barnes D, du Boulay EP, et al. STIR sequences in NMR imaging of the optic nerve. *Neuroradiology.* 1987;29(3):238-45.
33. Miller DH, Newton MR, van der Poel JC, du Boulay EP, Halliday AM, Kendall BE, et al. Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis. *Neurology.* févr 1988;38(2):175-9.
34. Hendrix LE, Kneeland JB, Houghton VM, Daniels DL, Szumowski J, Williams AL, et al. MR imaging of optic nerve lesions: value of gadopentetate dimeglumine and fat-suppression technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* août 1990;11(4):749-54.
35. Guy J, Mao J, Bidgood WD, Mancuso A, Quisling RG. Enhancement and demyelination of the intraorbital optic nerve. Fat suppression magnetic resonance imaging. *Ophthalmology.* mai 1992;99(5):713-9.
36. Hodel J, Outteryck O, Bocher A-L, Zéphir H, Lambert O, Benadjaoud MA, et al. Comparison of 3D double inversion recovery and 2D STIR FLAIR MR sequences for the imaging of optic neuritis: pilot study. *Eur Radiol.* déc 2014;24(12):3069-75.
37. Lin W, Guo J, Rosen MA, Song HK. Respiratory motion-compensated radial dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI of chest and abdominal lesions. *Magn Reson Med.* nov 2008;60(5):1135-46.
38. Song HK, Dougherty L. Dynamic MRI with projection reconstruction and KWIC processing for simultaneous high spatial and temporal resolution. *Magn Reson Med.* oct 2004;52(4):815-24.
39. Qian Y, Boada FE. Acquisition-weighted stack of spirals for fast high-resolution three-dimensional ultra-short echo time MR imaging. *Magn Reson Med.* juill 2008;60(1):135-45.
40. Cha MJ, Park HJ, Paek MY, Stemmer A, Lee ES, Park SB, et al. Free-breathing ultrashort echo time lung magnetic resonance imaging using stack-of-spirals acquisition: A feasibility study in oncology patients. *Magn Reson Imaging.* sept 2018;51:137-43.
41. Chandarana H, Block TK, Rosenkrantz AB, Lim RP, Kim D, Mossa DJ, et al. Free-breathing radial 3D fat-suppressed T1-weighted gradient echo sequence: a viable alternative for contrast-enhanced liver imaging in patients unable to suspend respiration. *Invest Radiol.* oct 2011;46(10):648-53.
42. Bangiyev L, Raz E, Block TK, Hagiwara M, Wu X, Yu E, et al. Evaluation of the orbit using contrast-enhanced radial 3D fat-suppressed T1 weighted gradient echo (Radial-VIBE) sequence. *Br J Radiol.* oct 2015;88(1054):20140863.
43. Treitl KM, Treitl M, Kooijman-Kurfuerst H, Kammer NN, Coppenrath E, Suderland E, et al. Three-dimensional black-blood T1-weighted turbo spin-echo techniques for the diagnosis of deep vein thrombosis in comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a pilot study. *Invest Radiol.* juin 2015;50(6):401-8.
44. Treitl KM, Maurus S, Sommer NN, Kooijman-Kurfuerst H, Coppenrath E, Treitl M, et al. 3D-black-blood 3T-MRI for the diagnosis of thoracic large vessel vasculitis: A feasibility study. *Eur Radiol.* mai 2017;27(5):2119-28.
45. Bapst B, Amegnizin J-L, Vignaud A, Kauv P, Maraval A, Kalsoum E, et al. Post-contrast 3D T1-weighted TSE MR sequences (SPACE, CUBE, VISTA/BRAINVIEW, isoFSE, 3D MVOX): Technical aspects and clinical applications. *J Neuroradiol.* sept 2020;47(5):358-68.
46. Riederer I, Sollmann N, Mühlau M, Zimmer C, Kirschke JS. Gadolinium-Enhanced 3D T1-Weighted Black-Blood MR Imaging for the Detection of Acute Optic Neuritis. *American Journal of Neuroradiology.* 1 déc 2020;41(12):2333-8.

47. Sommer NN, Saam T, Copenrath E, Kooijman H, Kümpfel T, Patzig M, et al. Multiple Sclerosis: Improved Detection of Active Cerebral Lesions With 3-Dimensional T1 Black-Blood Magnetic Resonance Imaging Compared With Conventional 3-Dimensional T1 GRE Imaging. *Invest Radiol.* janv 2018;53(1):13-9.
48. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings. *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 2008;29(4):632-41.
49. Bender B, Heine C, Danz S, Bischof F, Reimann K, Bender M, et al. Diffusion restriction of the optic nerve in patients with acute visual deficit. *J Magn Reson Imaging.* août 2014;40(2):334-40.
50. Fatima Z, Motosugi U, Muhi A, Hori M, Ishigame K, Araki T. Diffusion-weighted imaging in optic neuritis. *Can Assoc Radiol J.* févr 2013;64(1):51-5.
51. Jeong H-K, Dewey BE, Hirtle JAT, Lavin P, Sriram S, Pawate S, et al. Improved diffusion tensor imaging of the optic nerve using multishot two-dimensional navigated acquisitions. *Magn Reson Med.* oct 2015;74(4):953-63.
52. Setsompop K, Gagoski BA, Polimeni JR, Witzel T, Wedeen VJ, Wald LL. Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice echo planar imaging with reduced g-factor penalty. *Magn Reson Med.* mai 2012;67(5):1210-24.
53. Seeger A, Klose U, Bischof F, Strobel J, Ernemann U, Hauser T-K. Zoomed EPI DWI of Acute Spinal Ischemia Using a Parallel Transmission System. *Clin Neuroradiol.* juin 2016;26(2):177-82.
54. Seeger A, Schulze M, Schuettauf F, Ernemann U, Hauser T-K. Advanced diffusion-weighted imaging in patients with optic neuritis deficit - value of reduced field of view DWI and readout-segmented DWI. *Neuroradiol J.* avr 2018;31(2):126-32.
55. Kolbe S, Chapman C, Nguyen T, Bajraszewski C, Johnston L, Kean M, et al. Optic nerve diffusion changes and atrophy jointly predict visual dysfunction after optic neuritis. *Neuroimage.* 15 avr 2009;45(3):679-86.
56. Hickman SJ, Wheeler-Kingshott CAM, Jones SJ, Miszkil KA, Barker GJ, Plant GT, et al. Optic nerve diffusion measurement from diffusion-weighted imaging in optic neuritis. *AJNR Am J Neuroradiol.* avr 2005;26(4):951-6.
57. Wang Y, van der Walt A, Paine M, Klistorner A, Butzkueven H, Egan GF, et al. Optic nerve magnetisation transfer ratio after acute optic neuritis predicts axonal and visual outcomes. *PLoS One.* 2012;7(12):e52291.
58. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Li W-Y, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Optic nerve magnetization transfer imaging and measures of axonal loss and demyelination in optic neuritis. *Mult Scler.* août 2007;13(7):875-9.
59. Hickman SJ. Serial magnetization transfer imaging in acute optic neuritis. *Brain.* 7 nov 2003;127(3):692-700.
60. Grochowski C, Symms M, Jonak K, Krukow P, Wood T, Ljungberg E, et al. The Evaluation of Optic Nerves Using 7 Tesla « Silent » Zero Echo Time Imaging in Patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy with or without Idebenone Treatment. *J Clin Med.* 13 avr 2020;9(4):E1112.
61. Schroeder A, Van Stavern G, Orłowski HLP, Stunkel L, Parsons MS, Rhea L, et al. Detection of Optic Neuritis on Routine Brain MRI without and with the Assistance of an Image Postprocessing Algorithm. *AJNR Am J Neuroradiol.* juin 2021;42(6):1130-5.
62. Stunkel L, Sharma A, Parsons MS, Salter A, Van Stavern GP. Evaluating the Utility of a Postprocessing Algorithm for MRI Evaluation of Optic Neuritis. *AJNR Am J Neuroradiol.* juin 2019;40(6):1043-8.
63. Riederer I, Mühlau M, Hoshi M-M, Zimmer C, Kleine JF. Detecting optic nerve lesions in clinically isolated syndrome and multiple sclerosis: double-inversion recovery magnetic resonance imaging in comparison with visually evoked potentials. *J Neurol.* janv 2019;266(1):148-56.
64. Davion J-B, Lopes R, Drumez É, Labreuche J, Hadhoum N, Lannoy J, et al. Asymptomatic optic nerve lesions: An underestimated cause of silent retinal atrophy in MS. *Neurology.* 9 juin 2020;94(23):e2468-78.

65. Hadhoum N, Hodel J, Defoort-Dhellemmes S, Duhamel A, Drumez E, Zéphir H, et al. Length of optic nerve double inversion recovery hypersignal is associated with retinal axonal loss. *Mult Scler.* avr 2016;22(5):649-58.
66. Sartoretti T, Sartoretti E, Rauch S, Binkert C, Wyss M, Czell D, et al. How Common Is Signal-Intensity Increase in Optic Nerve Segments on 3D Double Inversion Recovery Sequences in Visually Asymptomatic Patients with Multiple Sclerosis? *AJNR Am J Neuroradiol.* sept 2017;38(9):1748-53.
67. London F, Zéphir H, Hadhoum N, Lannoy J, Vermersch P, Pruvo J-P, et al. Optic nerve double inversion recovery hypersignal in patients with clinically isolated syndrome is associated with asymptomatic gadolinium-enhanced lesion. *Mult Scler.* déc 2019;25(14):1888-95.
68. London F, Zéphir H, Drumez E, Labreuche J, Hadhoum N, Lannoy J, et al. Optical coherence tomography: a window to the optic nerve in clinically isolated syndrome. *Brain.* 1 avr 2019;142(4):903-15.
69. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* mars 2016;15(3):292-303.
70. Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, Comabella M, et al. Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis: The Utility of Visual Evoked Potentials. *Neurology.* 26 janv 2021;96(4):e482-90.
71. Genders TSS, Spronk S, Stijnen T, Steyerberg EW, Lesaffre E, Hunink MGM. Methods for calculating sensitivity and specificity of clustered data: a tutorial. *Radiology.* déc 2012;265(3):910-6.
72. Schouten HJ. Estimating kappa from binocular data and comparing marginal probabilities. *Stat Med.* 15 déc 1993;12(23):2207-17.
73. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* août 2010;6(8):438-44.
74. Geurts JJG, Pouwels PJW, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with 3D double inversion-recovery MR imaging. *Radiology.* juill 2005;236(1):254-60.
75. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol.* sept 2009;66(9):1144-50.
76. Riederer I, Karampinos DC, Settles M, Preibisch C, Bauer JS, Kleine JF, et al. Double Inversion Recovery Sequence of the Cervical Spinal Cord in Multiple Sclerosis and Related Inflammatory Diseases. *AJNR Am J Neuroradiol.* janv 2015;36(1):219-25.
77. Dunker S, Wiegand W. Prognostic value of magnetic resonance imaging in monosymptomatic optic neuritis. *Ophthalmology.* nov 1996;103(11):1768-73.

AUTEUR : Nom : KALAMOU

Prénom : Hawa

Date de soutenance : 13 OCTOBRE 2021

Titre de la thèse : Evaluation de la concordance intra- et inter-observateur pour la détection d'hypersignaux des voies visuelles antérieures sur la séquence 3D-double inversion récupération. Analyse d'une cohorte de 786 patients.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Neuroradiologie

DES + spécialité : Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Mots-clés : Névrite optique, sclérose en plaques, Double inversion récupération.

Résumé :

Introduction :

Notre objectif était d'évaluer la concordance intra- et inter-observateur pour la détection de lésions des nerfs optiques sur la séquence 3D-DIR.

Matériel et Méthodes :

Nous avons inclus de façon rétrospective les patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale incluant une séquence 3D-double inversion récupération (DIR) entre mars 2013 et septembre 2020. La cohorte était composée de 786 patients dont certains: souffrant d'une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (telle que la sclérose en plaques) ou d'autres atteintes neurologiques non inflammatoires et de maladies inflammatoires systémiques, certains pris en charge dans le cadre d'un syndrome radiologique isolé (RIS).

Nous avons étudié la présence de lésions en hypersignal des nerfs optiques sur des acquisitions 3D-DIR ne comprenant que les voies visuelles antérieures, afin que l'évaluation ne soit pas biaisée par la présence d'autres éventuelles lésions démyélinisantes de la substance blanche adjacente.

Nous avons préalablement déterminé cinq segments distincts pour chaque nerf optique : intra-orbitaire, canalaire, pré-chiasmatique, chiasmatique, et tractus optique.

Résultats :

Nous avons démontré une excellente concordance intra- et inter-observateur pour la détection, le dénombrement, et la mesure des hypersignaux des nerfs optiques sur la séquence 3D-DIR avec des valeurs de coefficient de concordance (CCC, ICC et coefficient alpha de Krippendorff) supérieures à 0.75.

Conclusion :

La séquence 3D double inversion récupération est une séquence prometteuse pour la recherche de lésions inflammatoires et démyélinisantes affectant le nerf optique. L'excellente reproductibilité intra- et inter-observateur permet d'envisager une utilisation multicentrique internationale.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs : Professeur Xavier LECLERC, Docteur Gregory KUCHCINSKI

Directeur de thèse : Docteur Olivier OUTTERYCK