



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation d'une séquence 3D FLAIR accélérée par Débruitage
Itératif dans le suivi de la sclérose en plaques.**

Présentée et soutenue publiquement le 6 octobre à 14 h
Au Pôle Recherche

Par Guillaume BEAUGRARD

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud KWIATKOWSKI

Madame le Docteur Lucie COLAS

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien VERCLYTTE

AVERTISSEMENT

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

Table des matières

1.	PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	8
1.1.	DE LA CELLULE A L'AUTO-IMMUNITE	8
1.2.	DE L'AUTO-IMMUNITE AU PROCESSUS DE NEURODEGENERATION	11
1.3.	FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX ET GENETIQUES	13
1.3.1.	FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	13
1.3.2.	FACTEURS GENETIQUES	15
2.	EPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	17
2.1.	EPIDEMIOLOGIE DANS LE MONDE (45)	17
2.2.	EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE (46)	18
3.	DIAGNOSTIC DE LA SEP	20
3.1.	CLINIQUE	20
3.2.	LES DIFFERENTES FORMES EVOLUTIVES DE LA SEP	21
3.3.	CRITERES DE MCDONALD REVISES DE 2017 (51)	24
3.4.	LA PLACE DE L'IRM DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES	28
3.4.1.	PROTOCOLE OFSEP (54)	28
3.4.2.	SEQUENCE FLAIR	29
3.4.3.	UN PROTOCOLE ACCELERE : POURQUOI ET COMMENT ?	30
4.	MATERIEL ET METHODES	32
4.1.	CONSIDERATIONS ETHIQUES	32
4.2.	POPULATION DE L'ETUDE	32
4.3.	DEROULEMENT DU PROTOCOLE DE L'ETUDE	33
4.4.	PROTOCOLE DE L'ETUDE	34
4.5.	ANALYSE STATISTIQUE DE NOTRE ETUDE	37
5.	RESULTATS	39
5.1.	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	39
5.2.	CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE L'ID VERSUS LA SEQUENCE DE REFERENCE	41
5.3.	DIFFERENCE DE VOLUME LESIONNEL	44
5.4.	TOPOGRAPHIE DES LESIONS NON DETECTEES AVEC ID PAR RAPPORT A LA SEQUENCE DE REFERENCE	46
5.5.	QUALITE DES IMAGES	48
6.	DISCUSSION	52

Index des Tableaux et Figures

Tableau 1 - Critères révisés de McDonald 2017	25
Tableau 2 - Paramètres des séquences 3D FLAIR	35
Tableau 3 - Échelle de Likert.....	36
Tableau 4 - Caractéristiques des patients - variables quantitatives	40
Tableau 5 - Caractéristiques des patients - variables qualitatives.....	40
Tableau 6 - Critère de jugement principal : détection des lésions (n=58).....	42
Tableau 7 - Critère de jugement principal : reproductibilité inter-observateurs.....	43
Tableau 8 - Différence du volume lésionnel	45
Tableau 9 - Différence du volume lésionnel : reproductibilité inter-observateurs.....	46
Tableau 10 - Topographie des lésions non détectées sur la séquence 3D FLAIR ID	47
Tableau 11 - Qualité des images selon l'échelle de Likert : valeurs qualitatives par lecteur ...	48
Tableau 12 - Qualité des images : variabilité inter-observateurs	48
Tableau 13 - Valeurs séquence 3D FLAIR ID Sénior	62
Tableau 14 - Valeurs séquence 3D FLAIR ID Junior.....	63
Tableau 15 - Valeurs séquence 3D FLAIR ID Consensus	64
Figure 1 - Échelle EDSS.....	23
Figure 2 - Lésions juxta/intracorticales	26
Figure 3 - Lésion juxtacorticale	26
Figure 4 - Lésions périventriculaires	26
Figure 5 - Lésion infratentorielle	26
Figure 6 - Lésions médullaires.....	27
Figure 7 - Lésion juxta/intracorticale non détectée sur la séquence 3D FLAIR ID.....	43
Figure 8 - Lésions infratentorielles non détectées sur la séquence 3D FLAIR ID.....	44
Figure 9 - Exemple de différence du volume lésionnel entre les séquences, sous-estimé avec la séquence 3D FLAIR ID.....	46
Figure 10 - SNR Junior-Sénior.....	49
Figure 11 - Contraste SB-SG	49
Figure 12 - Contraste lésionnel	50
Figure 13 - Distorsion	50
Figure 14 - Évaluation de la qualité de l'image entre les deux séquences	51
Annexe 1 - Caractéristiques patients.....	61

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ADC : Apparent Diffusion Coefficient
ATP : Adénosine triphosphate
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BOC : Bandes oligoclonale
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
DIS : Dissémination spatiale
DIT : Dissémination temporelle
EBV : Virus d'Epstein-Barr
EDSS : Expanded Disability Status Scale
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion-Recovery
GHICL : Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille
HLA : Human leukocyte antigen
IC95% : Intervalle de confiance à 95%
ICC : Coefficient de corrélation intra-classe
ID : Iterative Denoising
IFN- γ : Interféron- γ
IL : Interleukine
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MPR : Reconstruction multiplanaire
MSIF : Multiple Sclerosis International Federation
n : Nombre
OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose En Plaques
PACS : Picture Archiving and Communication System
PP : Progressive Primaire
RR : Rémittente-Récurrente
SB : Substance Blanche
SCI : Syndrome Cliniquement Isolé
SEP : Sclérose En Plaques
SG : Substance Grise
SNC : Système Nerveux Central
SNR : Signal-to-noise ratio
SP : Secondairement progressive
SRI : Syndrome Radiologiquement Isolé
TGF- β : Facteur de croissance transformant β
TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha
Tregs : Lymphocytes T régulateurs
1,5T : 1,5-Tesla
3T : 3-Tesla

1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques (SEP) est reconnue comme une maladie inflammatoire dégénérative chronique touchant le système nerveux central (SNC), affectant l'encéphale et la moëlle épinière.

1.1. De la cellule à l'auto-immunité

Les mécanismes physiopathologiques précis qui mènent au développement de la SEP restent encore mal connus ce jour : il est retenu que la SEP est une maladie inflammatoire auto-immune, dans laquelle les cellules de l'immunité innée et adaptative vont être recrutées et activées contre les antigènes du SNC.

Les acteurs de l'inflammation responsables du développement de l'auto-immunité dans la SEP sont majoritairement les cellules de la lignée lymphocytaire T, avec la participation des cellules lymphocytaires B, des cellules de l'immunité innée et des cellules de l'immunité du SNC (1).

L'auto-immunité n'explique pas à elle seule le développement de la maladie. En effet, la SEP est considérée comme une maladie multifactorielle : des facteurs environnementaux, associés à une prédisposition génétique propice seraient nécessaires au déclenchement de l'auto-immunité et de la maladie.

Les facteurs environnementaux, comme l'exposition tabagique ou une origine virale, seraient à l'origine du phénomène de mimétisme moléculaire entre les protéines du soi et les antigènes responsables de la reconnaissance des molécules de la myéline du SNC et l'activation de l'auto-agressivité par les lymphocytes T en périphérie du SNC (2).

Une fois activées, les cellules T natives vont pouvoir se différencier en lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ou en lymphocytes T CD4+ auxiliaires. Les lymphocytes T CD4+ peuvent

secondairement se différencier en plusieurs sous-populations de lymphocytes T en fonction des marqueurs membranaires exprimés à leur surface, parmi lesquels les lymphocytes pro-inflammatoires T helper (Th1) et Th17 (3).

Les lymphocytes Th1 vont sécréter de l'interféron gamma (IFN- γ), alors que les lymphocytes Th17 sont à l'origine de cytokines pro-inflammatoires IL-17, IL-6, IL-21, IL-22, IL-23 et du facteur de nécrose tumorale (TNF- α).

Les lymphocytes CD8+ cytotoxiques vont également jouer un rôle dans l'inflammation locale du SNC (4).

Chez les sujets sains, les lymphocytes T régulateurs (Tregs) empêchent le développement de cellules T et B auto-agressives par l'intermédiaire de plusieurs facteurs anti-inflammatoires comme l'interleukine-10 (IL-10) et TGF- β . Les lymphocytes Tregs exercent ainsi une activité inhibitrice contre les lymphocytes pro-inflammatoires Th1 et Th17, les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (5).

Dans la SEP, il existe une diminution de la population des lymphocytes Tregs, responsable d'une augmentation du nombre des lymphocytes T et B auto-agressifs circulants à l'origine de l'auto-immunité (1,6,7). De plus, une diminution de l'efficacité de la régulation de l'immunité par les Tregs dans la SEP participe au développement de la maladie (8).

Les lymphocytes B ont un rôle dans l'inflammation du SNC (9), par l'intermédiaire de la production d'anticorps dirigés contre la myéline de la SB, et de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires qui participent à l'entretien de l'auto-immunité. Les lymphocytes B peuvent également assurer le rôle de CPA par l'intermédiaire du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) aux lymphocytes T CD4, ce qui contribue à l'entretien de l'inflammation (1).

Certaines études anatomopathologiques suggèrent que les lymphocytes B activés et ayant traversé la barrière hémato-encéphalique (BHE) peuvent former à leur tour des complexes au sein du SNC, responsables de la formation de lymphocytes B matures in situ.

Une fois activés en marge du SNC, les lymphocytes T CD8+ et CD4+ (Th1 et Th17), ainsi que les lymphocytes B vont pouvoir migrer au travers de la BHE. Une fois la BHE franchie, les cellules de l'immunité vont être réactivées par les CPA du SNC. La réactivation des cellules de l'immunité au sein du SNC est à l'origine de la destruction des gaines de myélines et des oligodendrocytes (6,10,11).

Une importante cascade inflammatoire va en découler, accentuée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires produites par les cellules de l'immunité et les cellules de la microglie perpétuant l'inflammation.

L'ensemble des cellules auto-agressives, lymphocytes T et B, ainsi que les cellules de la microglie, vont être responsables de la démyélinisation du SNC via leur action directe cytotoxique et indirecte par l'intermédiaire de cytokines pro-inflammatoires et d'auto-anticorps.

L'inflammation induite du SNC est responsable de formation des plaques de démyélinisation caractéristiques de la SEP.

1.2. De l'auto-immunité au processus de neurodégénération

Les oligodendrocytes sont des cellules de la névroglie interstitielle du SNC ; leur principale fonction est la production de myéline. La myéline s'organise en plusieurs couches réalisant une gaine autour des axones des neurones. La myéline a plusieurs rôles dans le bon fonctionnement du SNC : son rôle principal est d'assurer la conduction saltatoire, ce qui permet une augmentation de la vitesse de propagation et de la fréquence des influx nerveux de neurone en neurone. La myéline participe également au bon fonctionnement du métabolisme cellulaire des neurones (12).

Dans la SEP, les cellules de l'immunité activées sont responsables d'une destruction des oligodendrocytes et de la gaine de myéline (12)(13). La perte progressive des gaines de myéline est alors responsable d'un dysfonctionnement du métabolisme neuronal et de trouble de conduction de l'influx nerveux le long de l'axone, à l'origine d'une perte de leur fonction, et in fine des déficits et du handicap.

Les mécanismes physiopathologiques précis entre inflammation chronique, démyélinisation et perte neuronale restent encore mal connus.

Cependant, plusieurs pistes s'accordent sur le fait que la démyélinisation est responsable d'une défaillance mitochondriale. A l'état normal, la mitochondrie est vitale au bon fonctionnement cellulaire neuronal, hautement dépendant en énergie. Elle est la première source d'énergie sous la forme d'ATP via le complexe de la chaîne respiratoire (14).

L'inflammation chronique du SNC serait à l'origine de la production et du relargage de radicaux libres, eux-mêmes responsables d'un dérèglement du métabolisme mitochondrial et d'une destruction mitochondriale (10)(15). L'ensemble de ces mécanismes serait responsable d'un

stress métabolique, d'une dysrégulation et d'un dysfonctionnement axonal, ce qui entrainerait la dégénérescence axonale (16).

Les phénomènes de l'inflammation locale peuvent dans un second temps se propager le long de l'axone en amont vers le corps cellulaire du neurone (dégénérescence rétrograde) ou vers le segment d'aval (dégénérescence antérograde), ce qui participe au stress cellulaire.

De plus, les axones dépourvus de leur gaine de myéline protectrice sont susceptibles d'être agressés au cours de l'inflammation, à l'origine de transection axonale associée à une dégénérescence du segment axonal d'aval, évoluant vers la perte axonale (16)(17).

Les mécanismes qui mènent dans un second temps à la perte neuronale ne sont pas complètement élucidés et pourraient résulter d'une atteinte directe par l'inflammation ou être la conséquence de l'altération de l'axone par le processus de démyélinisation du SNC (18).

Historiquement, la SEP a longtemps été considérée comme une maladie de la substance blanche (SB). Cependant, plusieurs études ont montré que l'inflammation chronique dans la SEP serait également à l'origine d'une agression de la substance grise (SG) du SNC (qui se compose des noyaux gris centraux, du cortex cérébral et de la substance grise du cordon médullaire), ce qui participe au processus neurodégénératif par des mécanismes encore imparfaitement connus.

L'inflammation chronique mènerait à une perte progressive des substances grise et blanche, à l'origine de l'atrophie cérébrale assez fréquemment rencontrée dans la SEP à un stade avancé. L'atrophie cérébrale serait corrélée à une évolution chronique de la maladie et liée au développement du handicap au cours des années (19–21).

1.3. Facteurs de risque environnementaux et génétiques

L'élément déclencheur de la SEP est mal connu encore à ce jour, mais il est admis que la SEP est une maladie auto-immune d'origine multifactorielle.

De nombreux facteurs de risques environnementaux et génétiques ont été identifiés ou sont suspectés à ce jour dans la littérature.

1.3.1. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux participant dans les mécanismes physiopathologiques de la SEP ont été reconnus :

- Géographique : gradient Nord-Sud dans la SEP.
 - La prévalence de la maladie augmente dans les populations des régions du Nord par rapport aux régions du Sud proches de l'équateur. Les régions comme l'Amérique du Nord ou l'Europe du Nord apparaissent comme les régions où la population est le plus à risque de développer une SEP (6,22).
 - Au niveau national, la même répartition est retrouvée avec une prévalence plus importante dans les régions du nord par rapport aux régions proches du sud au sein du même pays.
 - De plus, il a été retrouvé qu'une population ayant migré d'un pays considéré à haut risque vers un pays à faible risque de développer une SEP avant l'adolescence, avait un risque moins important de développer la maladie, alors que le risque est augmenté dans le cas contraire (23)(24).

- Exposition solaire et vitamine D
 - Une corrélation entre développement de la SEP et exposition faible au rayonnement du soleil a été prouvée depuis longtemps (25). De plus, l'exposition au soleil joue un rôle direct sur l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires dans le développement de la maladie (26).
 - Un ensoleillement faible peut également expliquer le taux faible de vitamine D sérique fréquemment retrouvé chez les patients atteints de SEP. La vitamine D est un élément-clé pour la régulation du système immunitaire, notamment en inhibant la prolifération lymphocytaire T et B, ainsi que la production de lymphocytes Tregs, et autres (27).
- Infections virales : elles ont longtemps été suggérées comme un facteur de risque de développer une SEP. Il existe une prévalence supérieure d'infection au virus de l'Epstein Barr (EBV) chez les patients atteints de SEP (28), sans connaître de manière précise les mécanismes en jeu. Le rôle de l'EBV dans le risque de développer une SEP est également supporté par la présence accrue d'anticorps anti-EBV dans le sang chez les patients atteints (29) et au sein des lésions de démyélinisation du SNC (28). Une séronégativité à l'EBV a quant à elle été associée à un risque 10 fois plus faible de développer une SEP (30).
- Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la régulation du métabolisme de la réponse immunitaire innée et adaptative du patient. Un déséquilibre entre microbiote et réponse immunitaire pourrait contribuer au développement de maladie inflammatoire. Plusieurs études ont prouvé des modifications du microbiote et sa participation dans le développement de la SEP, avec notamment une diminution des

lymphocytes Treg circulant et une augmentation des lymphocytes Th17 pro-inflammatoires (31)(32)(33).

- Tabac : c'est un facteur de risque de développer une SEP (34). Le tabac affecte le système immunitaire via le stress oxydatif, le relargage de cytokines pro-inflammatoires (35), le développement de lymphocytes T auto-agressifs et de réactions croisées avec les antigènes du SNC (36).
- Genre : c'est un facteur de risque de déclencher la SEP avec un ratio de 3 femmes pour 1 homme. Ces constatations se basent essentiellement sur des études portant sur l'amélioration de l'état clinique et du handicap des femmes atteintes de SEP au cours de la grossesse (37)(38)(39).

1.3.2. Facteurs génétiques

De nombreuses études ont été menées sur la participation génétique dans le développement de la SEP. Les principales pistes portent sur :

- Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) :
 - Il existe des associations entre les variants alléliques du gène du locus HLA (Human Leukocyte Antigen) qui codent pour le CMH et le risque de développer une SEP. L'allèle HLA-DRB1*15:01 du CMH de classe II est identifié comme le facteur de risque le plus fort de développer une SEP (1)(40)(41). Les allèles HLA-A*02 et HLA B*44 codant pour le CMH de type I seraient protecteurs de la maladie (41).

Les patients qui expriment l'allèle HLA-DRB1*15:01 du CMH de classe II présentent plus de lésions de démyélinisation et une atrophie parenchymateuse plus sévère (42), tandis que les patients porteurs de l'allèle

HLA B*44 présentent une charge lésionnelle moins importante et une trophicité cérébrale respectée (43).

- Des cas familiaux ont été rapporté avec un risque accru de 5% de développer une SEP pour les apparentés de premier degré ou de 25% chez les jumeaux monozygotes (44). La participation génétique dans la SEP porterait plus sur la susceptibilité de développer la maladie que la sévérité de la maladie (1).

2. EPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

2.1. EPIDEMIOLOGIE DANS LE MONDE (45)

Selon la 3^{ème} édition de l'Atlas de la Sclérose En Plaques (Atlas of Multiple Sclerosis), éditée par la Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), environ 2,8 millions de personnes sont atteintes SEP en 2023 dans le monde entier, contre 2,3 millions de personnes en 2013, soit une augmentation d'environ 20% en une décennie.

La prévalence moyenne mondiale de la SEP est d'environ 36 cas pour 100 000 habitants ; celle-ci varie en fonction des différentes régions du monde, avec une prévalence plus importante en Europe (prévalence de 133 cas pour 100 000 habitants) ou en Amérique du Nord et du Sud (112 cas pour 100 000 habitants). Les prévalences les plus faibles sont constatées dans l'Est de la Méditerranée (30/100 000), l'Asie du Sud-Est (9/100 000), l'Afrique et le Pacifique Ouest (5/100 000 respectivement).

L'incidence de la SEP est plus importante dans les pays riches, estimée à environ 107 000 personnes par an, soit un taux moyen de 2,1 pour 100 000 habitants. Cela équivaut à environ 300 personnes par jour ou 1 personne nouvellement diagnostiquée SEP toutes les 5 minutes.

La SEP touche en général les patients jeunes, avec un âge moyen d'entrée dans la maladie d'environ 32 ans, et un écart-type allant de 20 à 50 ans. Les patients atteints de SEP vivent plusieurs décennies avec la maladie, ce qui en fait la première étiologie de handicap chez les patients jeunes dans le monde.

De plus, les femmes sont 3 fois plus susceptibles de développer la maladie que les hommes.

Des cas pédiatriques de SEP ont également été rapportés, mais les données épidémiologiques correspondantes sont pauvres et peu fiables, puisque d'une part ces données concernent uniquement les pays développés ayant un système de santé avancé et d'autre part, il est difficile de porter le diagnostic de SEP chez les enfants.

2.2. EPIDEMIOLOGIE EN FRANCE (46)

Selon le Ministère de la Santé en France, 100 000 à 120 000 personnes sont atteintes de SEP, dont 700 enfants, avec une prévalence d'environ 140 cas pour 100 000 habitants. La répartition est hétérogène sur le territoire français, selon un gradient de dissémination de la maladie Nord-Sud, avec une prévalence plus importante dans les régions du Nord et de l'Est (46).

Il est estimé que 3000 nouvelles personnes sont diagnostiquées chaque année en France, le plus souvent âgées de 20 à 40 ans.

La SEP est la seconde cause de handicap chez les patients jeunes après les accidents de la route et la première cause de handicap neurologique non traumatique. Au cours du temps, la maladie évolue fréquemment vers l'installation de déficits et du handicap.

Selon l'étude PETALS, qui se base sur les données de l'Assurance Maladie, le coût total de la SEP en France est estimé à 2,7 milliards d'euros, comprenant des coûts directs à hauteur de 1,4 milliard (consultations, traitement, transport, aides...) et des coûts indirects à hauteur de 1,3 milliard (perte de revenu lié au handicap notamment). Le coût par patient et par an est estimé en moyenne à 27 164 euros (47).

En comparaison, les Etats-Unis dépensent un total de 85,34 milliards de dollars par an, avec des coûts directs et indirects estimés respectivement à 63,3 et 22,1 milliards de dollars (48).

Il est donc facile de comprendre que la SEP représente un défi médical et socio-économique majeur que les sociétés se doivent de relever.

3. DIAGNOSTIC DE LA SEP

Le diagnostic positif de la SEP repose sur un faisceau d'arguments : le neurologue s'aide de l'examen clinique et des explorations paracliniques (biologie et imagerie) pour retenir le diagnostic.

Le principe repose sur la mise en évidence de critères de dissémination spatiale (DIS) et temporelle (DIT) des lésions, tout en écartant les autres hypothèses diagnostiques.

Les critères diagnostics reposent à ce jour essentiellement sur les critères de McDonald révisés de 2017.

3.1. CLINIQUE

Les plaques de démyélinisation peuvent intéresser à la fois les substances blanche et grise du SNC, responsables d'une altération fonctionnelle. Les lésions de démyélinisation peuvent toucher l'ensemble du SNC, à l'origine de la grande variabilité des symptômes (liste non exhaustive) (49) :

- Déficit moteur et atteinte pyramidale : selon la localisation lésionnelle, parésie ou plégie, claudication intermittente, spasticité, troubles respiratoires
- Atteinte cérébelleuse
- Troubles sensitifs : paresthésie, dysesthésie, signe de Lhermitte, douleurs neuropathiques
- Atteinte du tronc cérébral et des noyaux des paires crâniennes : troubles oculomoteurs (nerfs oculomoteurs III, IV, VI), ophtalmoplégie internucléaire antérieure (bandelette longitudinale postérieure), vertiges, névralgie du Trijumeau, troubles olfactifs
- Troubles visuels : atteinte du champ visuel par névrite optique rétrobulbaire

- Troubles sphinctériens et génitaux : incontinence, dysurie, énurésie, dyssynergie vésicosphinctérienne
- Troubles cognitifs : troubles de l'attention, troubles mnésiques, démence
- Troubles psychiatriques et psychologiques

3.2. LES DIFFERENTES FORMES EVOLUTIVES DE LA SEP

La SEP est reconnue comme une maladie chronique entrecoupée d'épisodes cliniques aigus intercurrents, pouvant évoluer selon trois modèles (49,50) :

- La forme Récurrente-Rémittente (RR) : la forme la plus fréquente, qui compte 85% des présentations initiales, dans laquelle les patients présentent des poussées responsables de manifestations cliniques qui varient en fonction de la topographie des lésions suivies de périodes de rémission partielle ou complète entre les poussées.
- La forme Secondairement-Progressive (SP) : évolution de la forme RR de la maladie après plusieurs années, avec aggravation progressive des symptômes (50% des patients RR à 10 ans d'évolution et 90% à 25 ans d'évolution de la maladie).
- La forme Primaire-Progressive (PP) : aggravation continue et progressive des symptômes dès le début de la maladie sans phase RR (5-10% des cas).

Au cours des années, cette classification a évolué avec l'introduction de nouvelles définitions (groupe d'experts par l'International Advisory Committee on Clinical Trials of Multiple Sclerosis) :

- Le Syndrome Cliniquement Isolé (SCI) : syndrome considéré comme un événement clinique pouvant être en lien avec une atteinte démyélinisante du SNC et évoquant une SEP, sans remplir le critère de dissémination temporelle

- Le Syndrome Radiologiquement Isolé (SRI) : découverte fortuite en IRM de lésion compatible avec un phénomène de démyélinisation sans traduction clinique
- L'activité de la maladie :
 - Rechute
 - Nouvelles lésions, augmentation de volume lésionnel, ou rehaussement après injection de gadolinium individualisés en IRM
- La progression de la maladie : essentiellement lié à l'installation du handicap au cours de la maladie

La SEP est une maladie chronique évoluant sur de nombreuses années avec l'apparition progressive du handicap.

L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) est une échelle utilisée par le clinicien pour évaluer le handicap des patients. Celle-ci évalue 7 fonctions neurologiques sur 20 niveaux de 0 à 10 par échelle de 0,5 :

- La fonction pyramidale (basée sur le périmètre de marche avec ou sans aide)
- La fonction cérébelleuse (équilibre, coordination et maladresse)
- La fonction sensitive
- La fonction du tronc cérébral
- Les sphincters
- La vision
- Les fonctions cognitives

L'ÉCHELLE EDSS

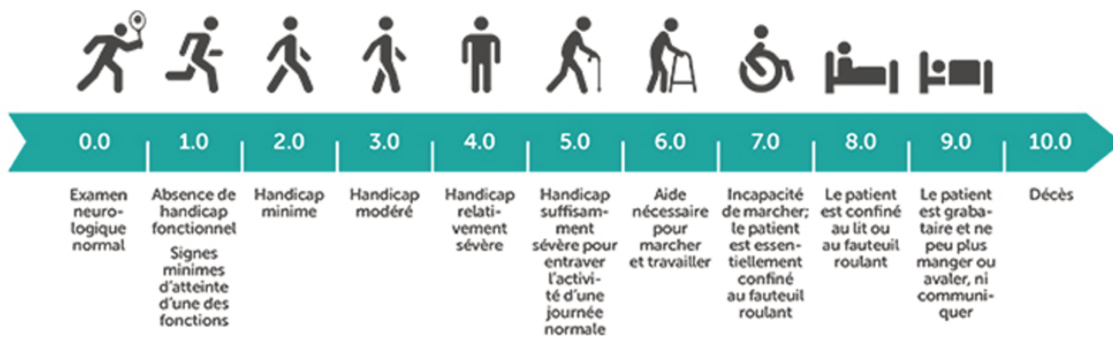


Figure 1 - Échelle EDSS

3.3. CRITERES DE MCDONALD REVISES DE 2017 (51)

Le diagnostic de SEP repose sur la mise en évidence d'une DIS et d'une DIT des lésions.

La DIS correspond à la présence de lésions de démyélinisation dans différents territoires du SNC.

Ainsi, il est considéré qu'une DIS repose sur la présence d'au moins une lésion hyperintense en T2/FLAIR, symptomatique ou non, de plus de 3 mm dans au moins 2 des 4 topographies suivantes :

- Périventriculaire
- Corticale/juxtacorticale
- Infratentorielle
- Médullaire

La DIT correspond au développement de lésion de démyélinisation du SNC à des moments différents. Elle est démontrée par :

- Soit par la présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées
- Soit par une nouvelle lésion en T2/FLAIR ou une lésion réhaussée sur une IRM de suivi, par rapport à un examen de référence

Avec l'élaboration des critères de McDonald de 2010, révisés en 2017 (51), il est admis par la communauté internationale que l'IRM est devenue la pierre angulaire de l'arsenal diagnostique dans la SEP.

Les critères révisés de 2017 (50,51)

	Nombre de lésion prouvée cliniquement	Données additionnelles nécessaires pour poser le diagnostic de SEP
≥2 épisodes cliniques	≥2	Aucune
≥2 épisodes cliniques	1 (et un antécédent d'épisode clinique témoin d'une lésion de topographie différente)	Aucune
≥2 épisodes cliniques	1	<u>DIS</u> : apparition d'une nouvelle poussée impliquant une lésion de topographie différente Ou par IRM
1 épisode clinique	≥2	<u>DIT</u> : apparition d'une nouvelle poussée OU par IRM Ou la présence de BOC
1 épisode clinique	1	<u>DIS</u> : apparition d'une nouvelle poussée impliquant une lésion de topographie différente Ou par IRM <u>DIT</u> : apparition d'une nouvelle poussée Ou par IRM Ou BOC

Tableau 1 - Critères révisés de McDonald 2017

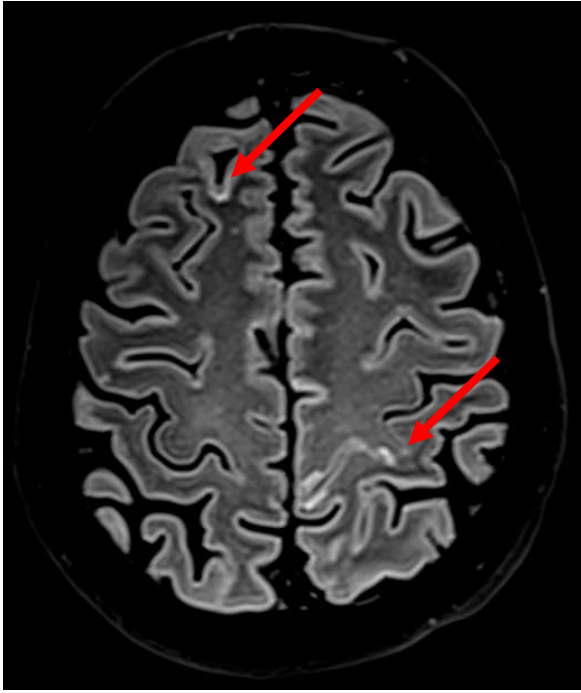


Figure 2 - Lésions juxta/intracorticales

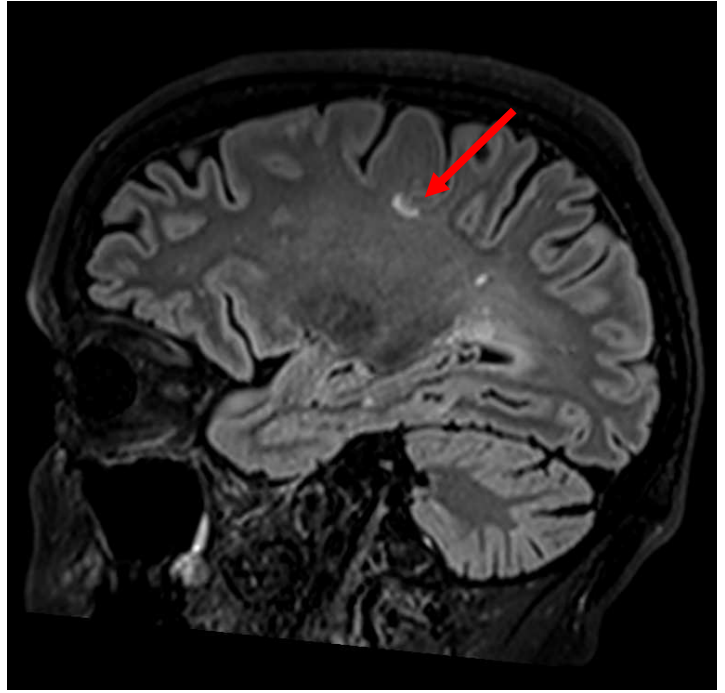


Figure 3 - Lésion juxtacorticale



Figure 4 - Lésions périventriculaires

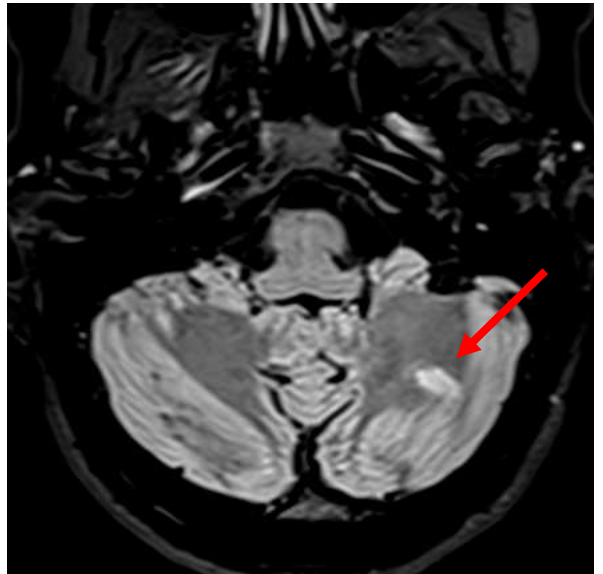


Figure 5 - Lésion infratentorielle



Figure 6 - Lésions médullaires

3.4. LA PLACE DE L'IRM DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

Depuis les années 1980, l'IRM n'a cessé de se développer pour devenir aujourd'hui un outil indispensable dans la prise en charge du patient (52) : celle-ci a plusieurs rôles majeurs tels que la participation au diagnostic initial, l'élimination d'éventuels diagnostics différentiels, le suivi des patients au cours de la maladie et l'évaluation de la réponse thérapeutique (53).

3.4.1. Protocole OFSEP (54)

L'Observatoire Français de la Sclérose En Plaques (ou OFSEP) recommande au minimum la réalisation d'une IRM cérébrale annuelle et d'une IRM médullaire tous les 3 ans, dans le suivi des patients atteints de SEP.

Le protocole standard de l'IRM cérébrale selon l'OFSEP doit comprendre au minimum les séquences :

- 3D T1 écho de gradient : évaluation de la trophicité parenchymateuse, black holes, modification volumique de lésions lentement évolutives (slow expanding/evolving lesions, SEL)
- Diffusion axiale avec cartographie ADC : détection des lésions actives, d'éventuelles complications liées au traitement
- 3D FLAIR : recherche d'argument diagnostique inflammatoire, évaluation de la charge lésionnelle au début et au cours du suivi de la maladie, suivi des SEL

L'injection de produit gadoliné n'est pas systématique et se fait de manière personnalisée en fonction de la situation :

- Au début de la maladie
- A l'initiation d'un traitement de fond
- 6 mois après une initialisation d'un traitement de fond
- En cas de poussée
- A la recherche d'une activité en vue d'une indication ou modification thérapeutique

3.4.2. Séquence FLAIR

La séquence FLAIR a une place centrale dans les protocoles IRM de routine pour l'étude des maladies du SNC.

Les lésions de démyélinisation caractéristiques de la SEP présentent un signal élevé en pondération T2. L'annulation du signal du LCR permet d'augmenter la sensibilité en améliorant la détectabilité des lésions périventriculaires et juxta-intracorticales, ce qui est indispensable dans l'étude des maladies de démyélinisation (55)(56).

Plusieurs études ont montré la supériorité de la séquence 3D FLAIR comparativement au 2D FLAIR pour la détection des lésions de la substance blanche dans la SEP, du fait principalement d'une résolution spatiale plus importante (57).

3.4.3. Un protocole accéléré : pourquoi et comment ?

La répétition des examens et le temps d'acquisition des images relativement long en IRM constituent un inconvénient pour ces patients atteints d'une maladie qui peut les handicaper parfois sévèrement.

De nouvelles méthodes d'acquisition ou de post-traitement de séquences sont apparues afin de permettre une accélération de l'acquisition pour une qualité d'image similaire ou au contraire une augmentation de la résolution spatiale pour un temps d'acquisition qui reste identique.

Parmi ces techniques, l'application du Compressed Sensing (méthode de sous-échantillonnage aléatoire avec remplissage partiel de l'espace k) lors de l'acquisition du 3D FLAIR a permis une accélération de 27% du temps d'acquisition avec la même qualité d'image par rapport à la séquence de référence pour la détection des plaques de démyélinisation en IRM 3 Teslas (3T) chez des patients atteints de SEP (59).

Une autre de ces nouvelles méthodes est basée sur une technique de débruitage itératif (Iterative Denoising ou ID). Celle-ci repose sur une acquisition d'une séquence de résolution spatiale élevée, similaire à la séquence de référence utilisée en pratique courante, mais avec un SNR faible, ce qui permet une accélération du temps d'acquisition. L'algorithme de débruitage itératif va mesurer pour chaque patient la répartition du bruit dans l'espace du volume exploré et générer une carte de bruit. Dans un second temps, un seuil de débruitage est utilisé et choisi (dans notre cas un seuil de 72%) pour réduire le bruit de l'image. Cet algorithme de débruitage a été intégré dans le pipeline de reconstruction afin d'avoir les

reconstructions des images 3D FLAIR débruitées. Une étude récente a démontré la diminution du temps d'acquisition d'une séquence 3D FLAIR pour l'étude de tumeurs encéphaliques à champs élevé (3T) avec l'utilisation de l'ID (60).

Il est alors légitime d'explorer d'autres techniques afin de diminuer au maximum le temps d'acquisition des séquences pour un examen encéphalique chez les patients atteints de SEP.

Dans notre étude, nous avons étudié la faisabilité de l'utilisation d'une séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence 3D FLAIR de référence en pratique courante pour les patients atteints de SEP.

L'objectif principal était donc d'étudier la performance de la séquence 3D FLAIR ID dans la détection des lésions inflammatoires de SEP.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer la topographie des lésions inflammatoires non vues avec la séquence ID et d'évaluer une éventuelle différence de volume lésionnel entre les deux séquences.

Une étude qualitative de la qualité de l'image (évaluation du SNR, contraste substance blanche substance grise, contraste lésionnel, distorsion de l'image) a également été réalisée entre la séquence 3D FLAIR ID et la séquence de référence.

4. MATERIEL ET METHODES

4.1. Considérations éthiques

Cette étude a été validée par le comité d'éthique local du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL), IRB 00013355 édité le 1 Mars 2022 (référence du projet : RNIPH-2022-02). S'agissant d'une étude interne selon la définition de la CNIL, une information individuelle aux participants n'a pas été nécessaire.

De plus, différents moyens de diffusion mis en place au sein des locaux du GHICL permettent aux patients d'être informés sur l'utilisation de leurs données à des fins de recherche (affiche au sein des services, mention sur les courriers de convocation ou courriers de sortie, site web...).

Conformément à la loi en vigueur, chaque participant a pu s'opposer à l'utilisation de ses données à des fins de recherche.

4.2. Population de l'étude

Entre février et octobre 2021, nous avons inclus dans cette étude prospective monocentrique tous les patients âgés de 18 ans ou plus suivi pour une SEP de forme RR, PP ou SP, suivis dans les services de neurologie ou de Médecine Physique et Réadaptation du GHICL et devant bénéficier d'une IRM encéphalique dans le cadre de leurs soins courants.

Les caractéristiques de la population étudiée, notamment l'âge, le sexe, le type de SEP, la date retenue du diagnostic de SEP, ainsi que l'EDSS, ont été relevées pour chaque patient au moment de la réalisation de l'IRM.

Les critères d'inclusion retenus étaient :

- a) Age supérieur ou égal à 18 ans
- b) Diagnostic confirmé de SEP
- c) Nécessité de la réalisation d'une IRM encéphalique dans le cadre du suivi évolutif de la pathologie pendant la période d'inclusion entre février et octobre 2021

Les critères de non-inclusion choisis sont :

- a) Examen de qualité insuffisante, ne permettant pas une acquisition satisfaisante de l'ensemble du protocole
- b) Contre-indication à l'IRM

Il est à noter que si un patient devait réaliser plusieurs examens d'IRM au cours de la période d'inclusion, seule la première était analysée.

4.3. Déroulement du protocole de l'étude

L'ensemble des acquisitions a été réalisé sur une IRM 3T (MAGNETOM Vida Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne), à l'aide d'une antenne encéphalique à 20 canaux.

Pour chaque patient de l'étude, le protocole IRM comprenait systématiquement :

- Le protocole standard de référence dans le cadre du suivi de SEP du GHICL :
 - o 3DT1 EG
 - o 3D FLAIR de référence
 - o Axial Diffusion
- 3D FLAIR ID

Une séquence 3DT1 SE post-gadolinium était acquise en cas de nécessité conformément aux recommandations de l'OFSEP.

La séquence 3D FLAIR ID a pu être évaluée grâce à une convention scientifique signée avec la société Siemens Healthcare, mettant à disposition cette séquence en Work In Progress. Elle a ensuite été implémentée et optimisée sur site avec l'aide du Dr Khalid Ambarki, Clinical Scientist auprès de Siemens.

La durée totale de l'acquisition de l'ensemble du protocole de référence est de 13 minutes et 13 secondes, auquel se rajoute la séquence 3D FLAIR ID qui dure 3 minutes et 37 secondes, pour une durée totale de 16 minutes et 50 secondes.

Après acquisition des images, l'ensemble des données a été anonymisé avant analyse.

4.4. Protocole de l'étude

Chaque jeu de séquence 3D FLAIR ID et 3D FLAIR de référence a été comparé individuellement par 2 lecteurs, un neuroradiologue senior avec 10 années d'expérience en neuroradiologie, et un interne de radiologie (junior), en aveugle l'un de l'autre.

Les examens ont été lus en 3 sessions d'analyse, sur une console de PACS Carestream en Reconstruction Multiplanaire (MPR) avec recalage automatique des séries.

Pour chaque patient, chaque lecteur devait analyser la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence 3D FLAIR de référence par patient et remplir un formulaire Excel selon différents critères.

Paramètre	3D FLAIR sans ID	3D FLAIR avec ID
Champ de vue (mm2)	170x240	170x240
Matrice	284x448	284x448
Largeur de coupe (mm)	0,6	0,6
Temps de répétition (ms)	7000	7000
Temps d'écho (ms)	386	380
Espacement des échos (ms)	3,8	3,8
Temps d'inversion (ms)	2050	2050
Bande passante (Hz/Px)	544	574
Accélération	6	9
Durée	4 minutes 35 secondes	3 minutes 23 secondes

Tableau 2 - Paramètres des Séquence 3D-FLAIR

Pour déterminer la performance diagnostique de la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence, les deux lecteurs ont évalué la séquence 3D FLAIR ID avec comme critère choisis :

- Critère de jugement principal : présence de lésions inflammatoires du SNC non identifiées sur la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence 3D FLAIR. Les lésions de taille inférieure à 3 mm n'étaient pas considérées comme significatives et donc non retenues dans l'analyse.
- Critères de jugement secondaire :
 - Évaluation du volume lésionnel, selon 3 critères :
 - Pas de différence entre la séquence 3D FLAIR ID et la séquence de référence.
 - Sous-estimation sur la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence.
 - Surestimation sur la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence.

- Analyse de la topographie des lésions non vues sur la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence :
 - Infratentorielle.
 - Périventriculaire.
 - Juxta/intra-corticale.
 - Autre.

Une analyse visuelle subjective portant sur la qualité de l'image de la séquence 3D FLAIR ID en comparaison à la séquence de référence a été réalisée selon une échelle de Likert prédéfinie allant de 1 (séquence non diagnostique sévèrement dégradée et non utilisable) à 5 (séquence identique à la séquence de référence) par incrément de 0,1 par les deux lecteurs, portant sur :

- Le SNR.
- Le rapport entre le contraste entre la substance blanche et substance grise.
- Le contraste lésionnel.
- La présence ou non de distorsion de l'image.

Échelle Likert	
5	Identique à la séquence de référence
4	Légèrement dégradée par rapport à la séquence de référence, sans différence clinique significative (la séquence de référence est préférée)
2,5 – 4	Suffisante pour le diagnostic mais significativement inférieure pour la séquence de référence
2,5	Contient des informations diagnostiques mais significativement dégradées par rapport à la séquence de référence
1	Non diagnostique, sévèrement dégradée et non utilisable pour une évaluation clinique

Tableau 3 - Échelle de Likert

A posteriori, les dossiers discordants ont été relus par un troisième neuroradiologue expérimenté, avec 15 ans d'expérience, faisant office de consensus entre les radiologues sénior et junior.

4.5. Analyse statistique de notre étude

Les analyses statistiques de l'étude ont été réalisées par Madame Laurène Norberciak, biostatisticienne de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du GHICL avec le logiciel R (version 4.3.0).

Une analyse descriptive des données a été réalisée en premier : les moyennes, écart-types, médianes, quartiles, minima et maxima ont été calculés pour les variables quantitatives de l'étude. Les effectifs et fréquences sont calculés pour les variables qualitatives.

Une échelle de Likert relative au SNR, au contraste entre la substance blanche et la substance grise, au contraste lésionnel et à la présence de distorsion entre les deux séquences de l'étude a été décrite pour chacun des lecteurs.

Les coefficients de corrélation intra-classes (ICC) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés pour estimer la concordance inter-observateurs pour ces cotations de la qualité des images. La concordance est jugée très bonne si le coefficient ICC est supérieur à 0,8 strictement ; bonne si l'ICC est compris entre 0,61 et 0,8 ; modérée si l'ICC est compris entre 0,6 et 0,41 ; mauvaise sinon. Les nuages de points croisant les cotations des 2 lecteurs ont été tracés pour apprécier graphiquement les discordances entre ces derniers.

La proportion de patients avec présence d'au moins 1 lésion inflammatoire non identifiée sur la séquence 3D FLAIR avec ID a été calculée, ainsi que son intervalle de confiance à 95%, pour chacun des deux lecteurs et le consensus.

La proportion de patients avec différence de volume lésionnel entre les deux types de séquences a été calculée, ainsi que son intervalle de confiance à 95%, pour chacun des deux lecteurs et le consensus.

La répartition des topographies des lésions non identifiées sur les séquences 3D FLAIR avec ID sont décrites pour chaque lecteur.

Les tableaux de contingence présentant les résultats des deux observateurs pour la présence de lésions non identifiées et la différence de volume lésionnel sont présentés. La concordance est évaluée par le taux de concordance observé, le coefficient de concordance Kappa de Cohen (K), ainsi que son intervalle de confiance à 95%. La concordance est jugée très bonne si le coefficient K est supérieur à 0,8 strictement ; bonne si K est compris entre 0,61 et 0,8 ; modérée si K est compris entre 0,41 et 0,6 ; mauvaise si K inférieur à 0,4.

5. RESULTATS

5.1. Caractéristiques de la population

Entre février à octobre 2021, 58 patients ont été inclus dans notre étude. L'ensemble de nos patients ont bénéficié du protocole complet, incluant la séquence 3D FLAIR de référence et 3D FLAIR ID.

L'âge moyen de notre population était de 44,2 années (+/- 12,2 ans), avec une majorité de femme (43/58 patients, soit 75%). Concernant les types de SEP rencontrés, 43 patients présentaient une forme RR (76,8%), 3 patients une forme PP (5,4%), 9 patients une forme SP (16,1%), et 1 patient un CIS (1,8%).

En moyenne, la maladie était apparue depuis 9,4 années +/-7,6 ans, avec un âge de déclaration de la SEP variant de 0 à 29 ans par rapport à l'année de réalisation de notre étude.

L'EDSS moyen est de 2,7 +/- 2.

Les données caractéristiques détaillées de la population ont été rapportées dans l'Annexe 1.

Pour 2 patients, le type de SEP n'a pas pu être défini. L'EDSS n'a pas pu être relevé pour 3 patients.

De plus, 2 patients inclus se sont avérés comme non diagnostiqués comme porteurs de SEP à postériori, car ne présentaient pas de lésion remplissant les critères de DIS et DIT nécessaires au diagnostic. Cependant, ils ont été conservés dans l'analyse statistique parce qu'ils présentaient des lésions significatives en FLAIR de la substance blanche permettant une comparaison des séquences.

Caractéristiques des patients – variables quantitatives (n = 58)				
	Valeurs manquantes	Moy +/- ET	Med [Q1-Q3]	Min - Max
Age (années)	0	44,2 +/- 12,2	43 [36 ; 51]	22 - 68
Ancienneté du diagnostic de SEP	2	9,4 +/- 7.6	8,5 [3 ; 14,5]	0 - 29
EDSS	3	2,7 +/- 2	2 [1,5 ; 4]	0 - 9

Tableau 4 - Caractéristiques des patients - variables quantitatives

Caractéristiques des patients – variables qualitatives (n = 58)			
		Valeurs manquantes	Effectif (%)
Genre	F	0	43 (74,1%)
	M		15 (25,9%)
Type de SEP	CIS	2	1 (1,8%)
	PP		3 (5,4%)
	RR		43 (76,8%)
	SP		9 (16,1%)
EDSS	0	3	6 (10,9%)
	0,5		2 (3,6%)
	1		5 (9,1%)
	1,5		5 (9,1%)
	2		10 (18,2%)
	2,5		4 (7,3%)
	3		5 (9,1%)
	3,5		3 (5,5%)
	4		5 (9,1%)
	5		2 (3,6%)
	5,5		1 (1,8%)
	6		5 (9,1%)
	6,5		1 (1,8%)
	9		1 (1,8%)

Tableau 5 - Caractéristiques des patients - variables qualitatives

5.2. Critère de jugement principal : performance diagnostique de l'ID versus la séquence de référence

Parmi les 58 examens, l'analyse du radiologue junior mettait en évidence la présence de lésions non identifiées en 3D FLAIR ID chez 7 patients (12,1%), pour un total de 9 lésions non détectées (IC95% = [5.4% ; 23.9%]). Pour 6 patients, 1 lésion unique n'était pas visualisée en 3D FLAIR ID et pour 1 patient, 3 lésions n'étaient pas visualisées.

Parmi les 58 examens, l'analyse du radiologue sénior mettait en évidence la présence de lésions non identifiées en 3D FLAIR ID chez 9 patients (15,5%), avec un total de 10 lésions non détectées (IC95% = [7.8% ; 27.9%]) : pour 8 patients, 1 lésion unique n'était pas détectée en 3D FLAIR ID, et pour 1 patient, 2 lésions n'étaient pas détectées.

Les radiologues junior et sénior étaient discordants sur l'analyse de 7 examens concernant la présence au moins d'1 lésion non vue :

- Dans 2 cas, le junior indiquait au moins 1 lésion non détectée mais pas le neuroradiologue sénior.
- Dans 4 cas, le sénior indiquait la présence d'une lésion non détectée, mais pas le radiologue junior.
- Pour 1 cas, le sénior indiquait 1 lésion non vue, alors que le junior indiquait 3 lésions non détectées.

L'analyse statistique s'est portée sur les 6 examens avec désaccord entre lésions détectées/non détectées, considérant que pour le dernier sujet, il existait un accord sur l'existence de lésion non détectée.

Concernant les discordances, le troisième radiologue a été consulté. Parmi les 6 examens :

- Le consensus positivait la présence de 1 lésion non détectée dans 3 cas
- Le consensus était en accord sur ces examens discordants avec le radiologue sénior pour 5 examens sur 6
 - 2 examens en accord avec l'absence de lésion non détectée par le sénior
 - 3 examens en accord avec au moins la présence d'une lésion non détectée par le sénior
- Le consensus était en accord sur ces examens discordants avec le radiologue junior pour 1 examen sur 6
 - 1 examen en accord avec l'absence de lésion non détectée
 - En désaccord avec les 5 autres examens qui, selon le consensus, présentaient 1 lésion non détectée, alors que le junior ne relevait aucune lésion non détectée
- Concernant le 7ème patient avec discordance sur le nombre de lésions non détectées entre le sénior et junior, le consensus établissait un accord avec le neuroradiologue sénior, soit 1 lésion non détectée

Au total, le consensus établit que 8 examens sur 58 (13,8%) présentaient au moins une lésion non détectée, avec 8 lésions non détectées au total, soit une lésion par examen non détectée sur la séquence avec ID par rapport à la séquence de référence (IC95% = [6.6% ; 25.9%]).

Détection des lésions (n = 58)				
		Consensus	Junior	Senior
Nombre de lésions non vues	0	50 (86,2%)	51 (87,9%)	49 (84,5%)
	1	8 (13,8%)	6 (10,3%)	8 (13,8%)
	2	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)
	3	0 (0%)	1 (1,7%)	0 (0%)

Tableau 6 – Critère de jugement principal : Détection des lésions (n=58)

Il existait une concordance pour la présence d'au moins 1 lésion non détectée entre les deux radiologues pour 4 examens (un 5^{ème} examen était concordant sur la présence d'au moins 1 lésion non détectée présente, le sénior indiquait 1 lésion alors que le junior 3 lésions non détectées).

Au total, il existe une concordance modérée entre les deux lecteurs sur la présence ou l'absence de lésion non détectée sur la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence pour 51 cas sur 58 examens (87,9%, coefficient de Kappa [IC95%] = 0,5 [0,21 ; 0,8]).

Concordance inter-observateurs – Nb lésions non vues (n = 58)					
		Junior			
		0	1	3	Total
Senior	0	47	2	0	49
	1	3	4	1	8
	2	1	0	0	1
	Total	51	6	1	58

Tableau 7 – Critère de jugement principal : Reproductibilité inter-observateurs

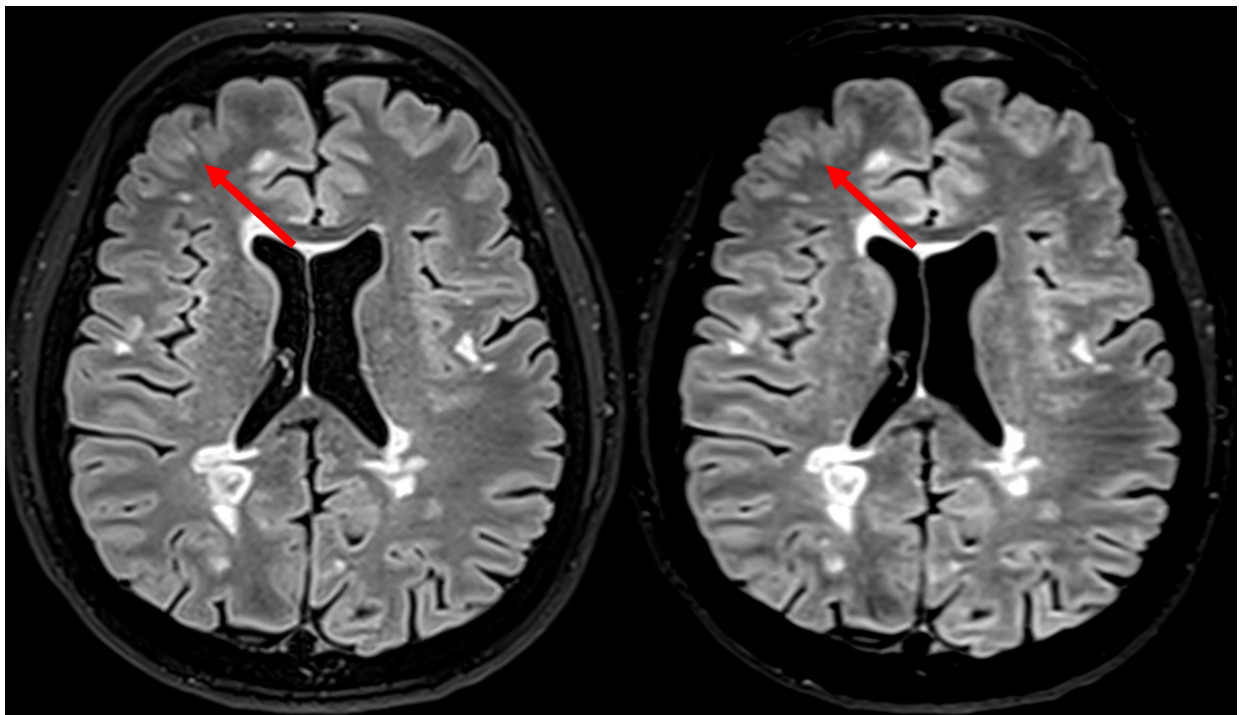


Figure 7 – Lésion juxta/intracorticale non détectée sur la séquence 3D FLAIR ID. Image de gauche : séquence 3D FLAIR de référence ; image de droite : séquence 3D FLAIR ID

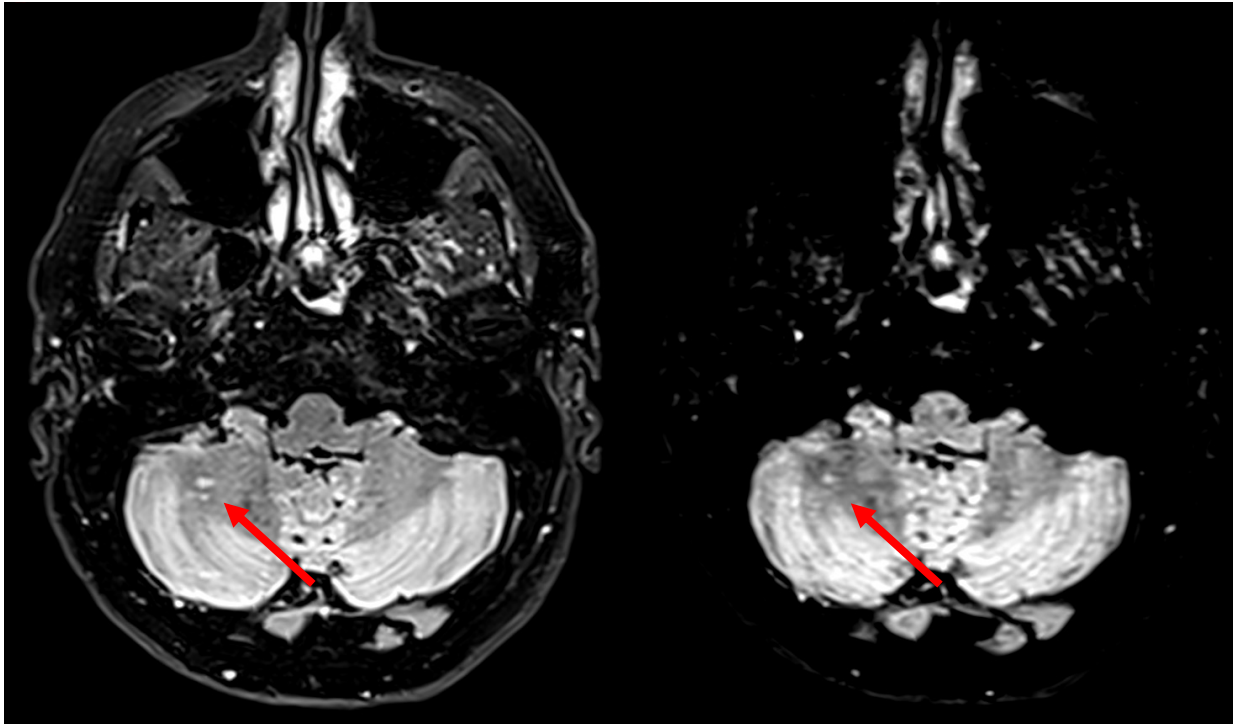


Figure 8 – Lésions infratentorielles non détectées sur la séquence 3D FLAIR ID. Image de gauche : séquence 3D FLAIR de référence ; image de droite : séquence 3D FLAIR ID

5.3. Différence de volume lésionnel

L'analyse du radiologue junior mettait en évidence une sous-estimation du volume lésionnel en 3D FLAIR ID dans 18 cas (31%) (IC95% = [19,9% ; 44,7%]), alors que le neuroradiologue sénior indiquait une sous-estimation pour 15 examens (25,9%) (IC95% = [15,6% ; 39,3%]), soit un taux de concordance observé de 81 % (47 examens sur 58) (Coef de Kappa [IC95%] = 0,54 [0,3 ; 0,78] ; concordance modérée).

Le consensus établissait que pour 14/58 examens (24,1%), le volume lésionnel était sous-estimé sur le 3D FLAIR ID comparativement à la référence (IC95% = [14,3% ; 37,5%]).

Il existe une discordance entre les 2 lecteurs pour la différence de volume lésionnel pour 11 examens sur 58 (19%) :

- Le junior indiquait une sous-estimation du volume lésionnel en 3D FLAIR ID dans 7 cas, non signalés par le sénior

- Le sénior indiquait une sous-estimation du volume lésionnel en 3D FLAIR ID dans 4 cas, non signalés par le junior
- Le consensus validait 3 examens pour lesquels le volume était sous-estimé en 3D FLAIR ID parmi les 11 examens discordants, dont :
 - 6 examens en accord avec le sénior pour un volume lésionnel équivalent entre les deux séquences ; 2 examens en accord avec le sénior pour une sous-estimation du volume ; 3 examens en désaccord (2 examens pas de différence de volume ; 1 examen jugé avec une différence du volume lésionnel).
 - 2 examens en accord avec le junior pour un volume lésionnel équivalent entre les deux séquences ; 1 examen en accord avec le junior pour une sous-estimation du volume ; 8 examens en désaccord (6 examens jugés sans différence de volume ; 2 examens jugés avec une sous-estimation pour le consensus en 3D FLAIR ID).

Le neuroradiologue sénior a indiqué moins de cas de sous-estimation que le junior (25,9% contre 31%). Aucun cas de surestimation n'a été mis en évidence.

Volume lésionnel (n = 58)				
		Consensus	Junior	Senior
Différence volume lésionnel	0 = non	44 (75,9%)	40 (69%)	43 (74,1%)
	1 = sous-estimation sur l'ID	14 (24,1%)	18 (31%)	15 (25,9%)

Tableau 8 – Différence du volume lésionnel

Concernant la reproductibilité inter-observateur sur le volume lésionnel, les lecteurs étaient concordants dans 47 cas sur 58 examens (81%, coefficient de Kappa [IC95%] = 0,54 [0,3 ; 0,78]), soit une concordance modérée avec 36 examens qui présentaient le même volume lésionnel, et 11 examens qui présentaient un volume lésionnel sous-estimé.

Concordance inter-observateurs – Différence volume lésionnel (n = 58)				
		Junior		
		0 = non	1 = sous-estimation	Total
Senior	0 = non	36	7	43
	1 = sous-estimation	4	11	15
	Total	40	18	58

Tableau 9 - Différence du volume lésionnel : reproductibilité inter-observateurs

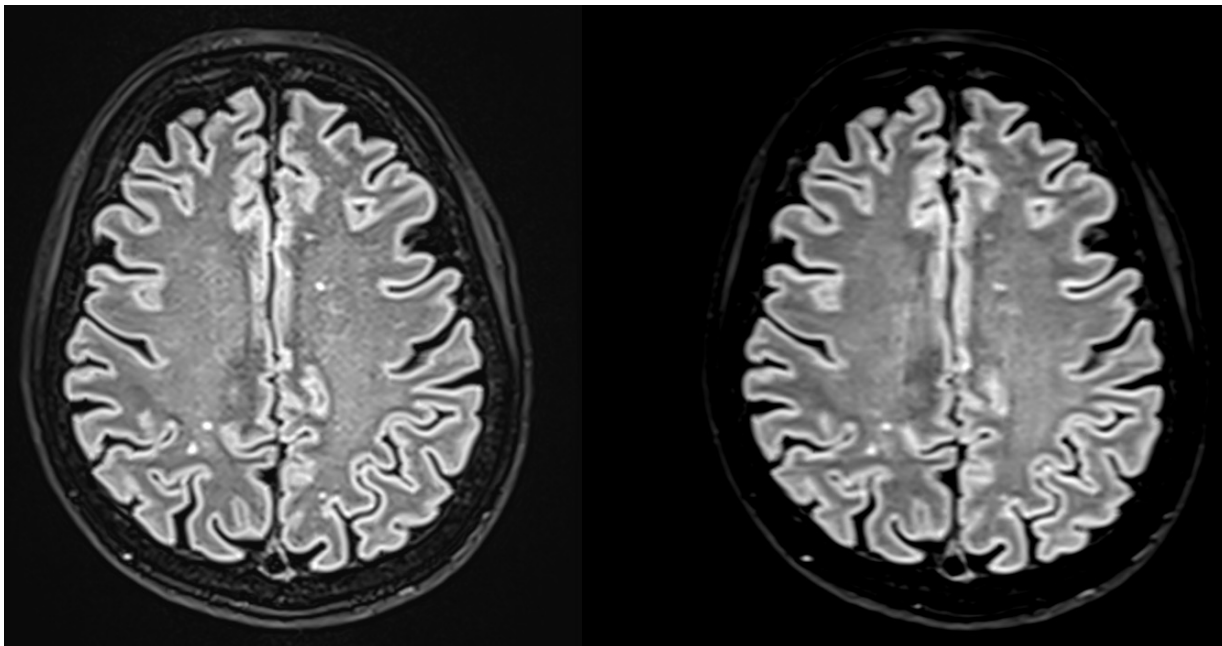


Figure 9 – Exemple de différence du volume lésionnel entre les séquences, sous-estimé avec la séquence 3D FLAIR ID. Image de gauche : séquence 3D FLAIR de référence ; image de droite : séquence 3D FLAIR ID

5.4. Topographie des lésions non détectées avec ID par rapport à la séquence de référence

Parmi les 9 lésions non détectées en 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence, le radiologue junior indiquait que :

- 6 lésions étaient de topographie intra/juxtacorticale
- Dans le cas associé à 3 lésions non détectées, 1 lésion était localisée en région infratentorielle et 2 en région intra/juxtacorticale

Parmi les 10 lésions non vues en 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence, le neuroradiologue sénior indiquait :

- Dans 3 cas, 1 lésion non détectée en région infratentorielle
- Dans 3 cas, 1 lésion non détectée en région intra/juxtacorticale
- Dans 2 cas, 1 lésion non détectée en région autre (centre semi-ovale, tronc cérébral)
- Dans 1 cas, 1 lésion non détectée en région infratentorielle et 1 lésion d'une topographie autre (tronc cérébral)

Dans 1 cas, il existait une discordance entre le radiologue junior et sénior :

- Le junior indiquait une topographie manquante juxta/intracorticale alors que le sénior indiquait une région autre
- Le consensus était en accord avec le neuroradiologue sénior

L'ensemble des lésions périventriculaires a été correctement détecté sur la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence.

Le consensus établissait que les lésions non détectées étaient localisées principalement en zone juxta/intracorticale (50%), puis infratentorielle (37.5%) ; très peu en dehors de ces zones (12.5%).

Topographie des lésions non détectées avec la séquence 3D FLAIR ID			
	Consensus	Junior	Sénior
Nombre total de lésion non détectée	8	9	10
Nombre de lésion non détectée juxta/intracorticale	4 (50 %)	8 (88,9 %)	3 (30 %)
Nombre de lésion non détectée infratentorielle	3 (37,5 %)	1 (11,1 %)	4 (40 %)
Nombre de lésion non détectée de topographie autre	1 (12,5 %)	0	3 (30 %)

Tableau 10 - Topographie des lésions non détectées sur la séquence 3D FLAIR ID

5.5. Qualité des images

Les résultats sont affichés dans les Tableaux 11 et 12.

Qualité des images (n = 58)			
		Junior	Senior
SNR	Mean +/- SD	4.7 +/- 0.2	4.6 +/- 0.2
	Median [Q1 ; Q3]	4.8 [4.5 ; 5]	4.7 [4.5 ; 4.8]
	Min - max	4 - 5	4 - 5
Contraste SB SG	Mean +/- SD	4.7 +/- 0.2	4.7 +/- 0.2
	Median [Q1 ; Q3]	4.8 [4.6 ; 4.8]	4.7 [4.5 ; 4.8]
	Min - max	4.3 - 5	4.2 - 5
Contraste des lésions	Mean +/- SD	4.8 +/- 0.2	4.7 +/- 0.2
	Median [Q1 ; Q3]	4.8 [4.7 ; 4.9]	4.8 [4.5 ; 5]
	Min - max	4 - 5	4.2 - 5
Distorsion	Mean +/- SD	4.9 +/- 0.2	5 +/- 0
	Median [Q1 ; Q3]	5 [4.8 ; 5]	5 [5 ; 5]
	Min - max	4.5 - 5	4.8 - 5

Tableau 11 - Qualité des images selon l'échelle de Likert : valeurs qualitatives par lecteurs

Qualité des images – variabilité inter-observateurs (n = 58)	
Variable	ICC [IC95%]
SNR	0.39 [0.15 ; 0.59]
Contraste SB SG	0.34 [0.09 ; 0.54]
Contraste des lésions	0.18 [-0.08 ; 0.42]
Distorsion	0.02 [-0.13 ; 0.2]

Tableau 12 - Qualité des images : variabilité inter-observateurs

Entre les deux lecteurs et pour l'ensemble des caractéristiques étudiées, aucune cotation en-dessous de 4 n'a été retenue, ce qui est en faveur d'une bonne qualité de la séquence 3D FLAIR avec ID par rapport à la séquence de référence.

Il existe une grande variabilité inter-observateur selon les critères de qualité de l'image, avec une concordance mauvaise.

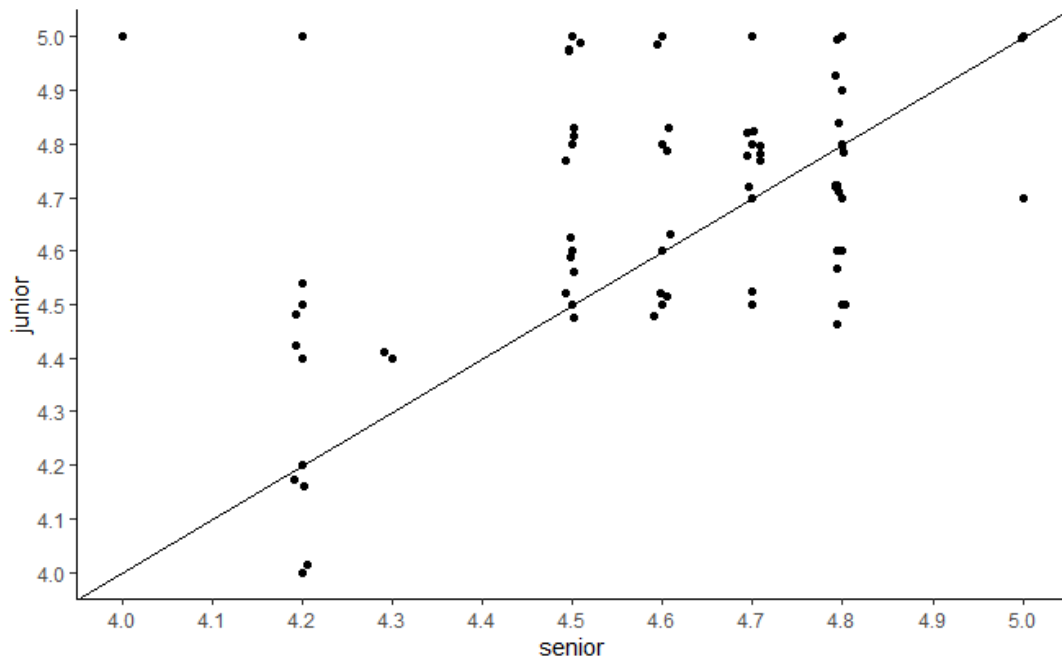


Figure 10 - SNR Junior-Senior

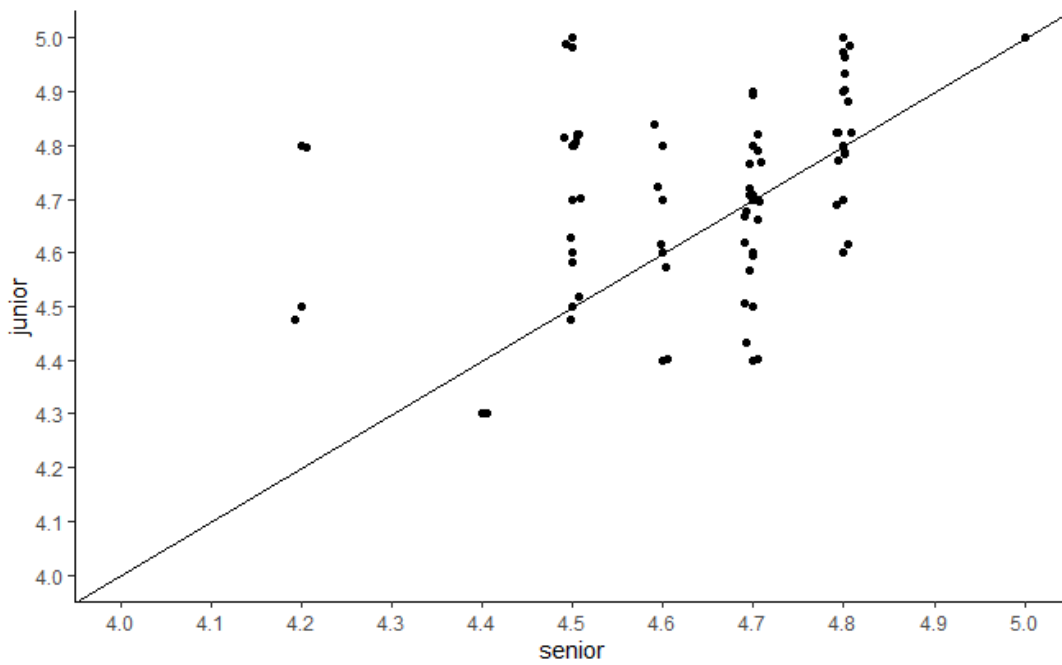


Figure 11 - Contrast SB-SG

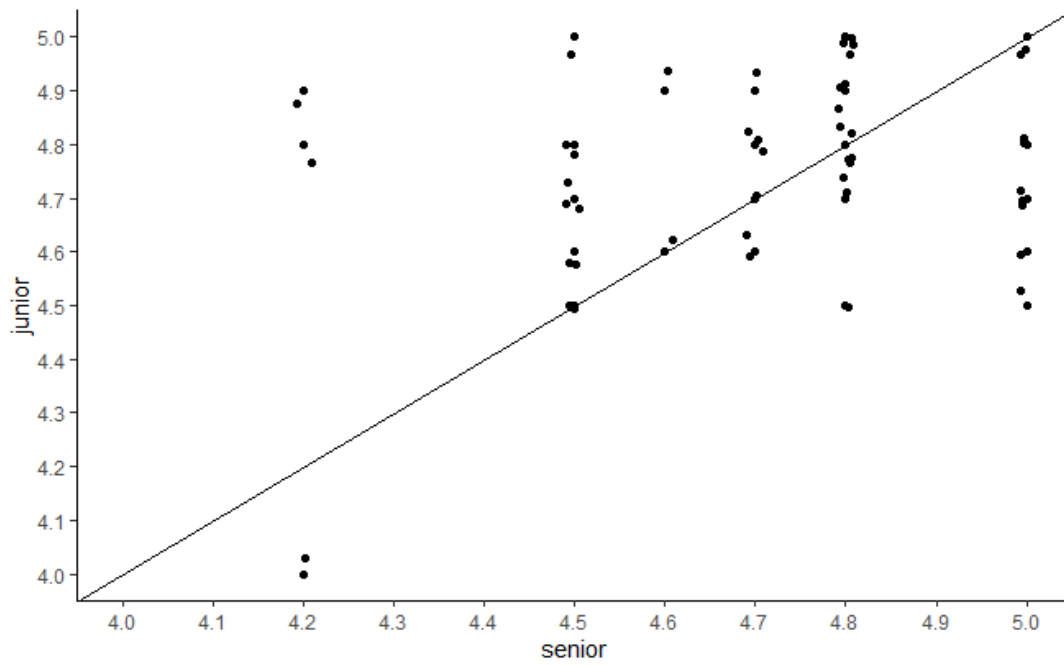


Figure 12 - Contraste Lésionnel

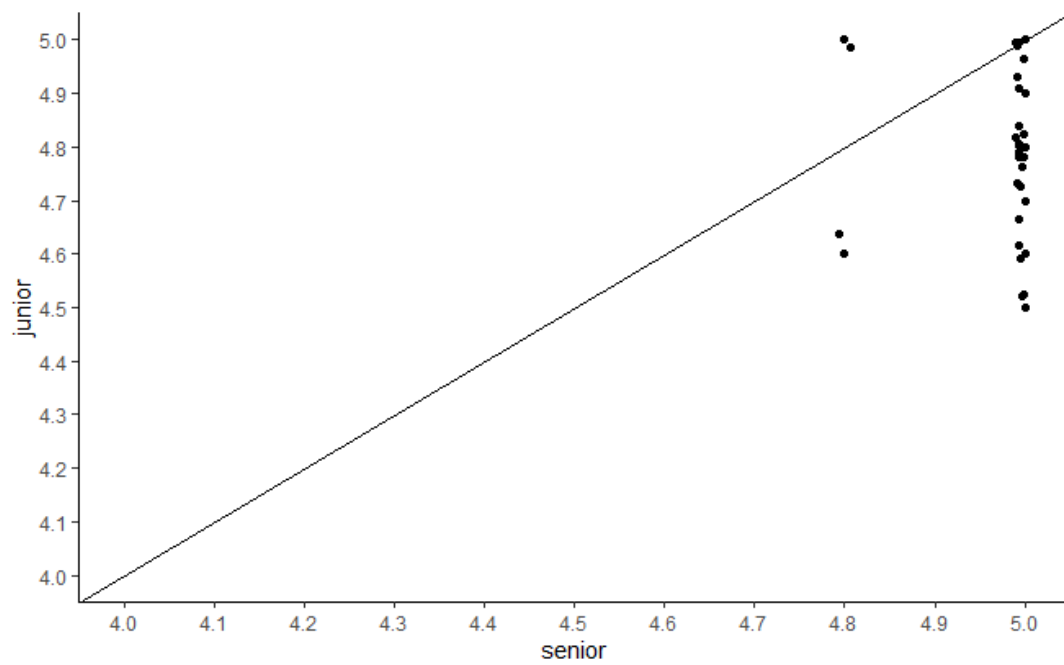


Figure 13 - Distorsion

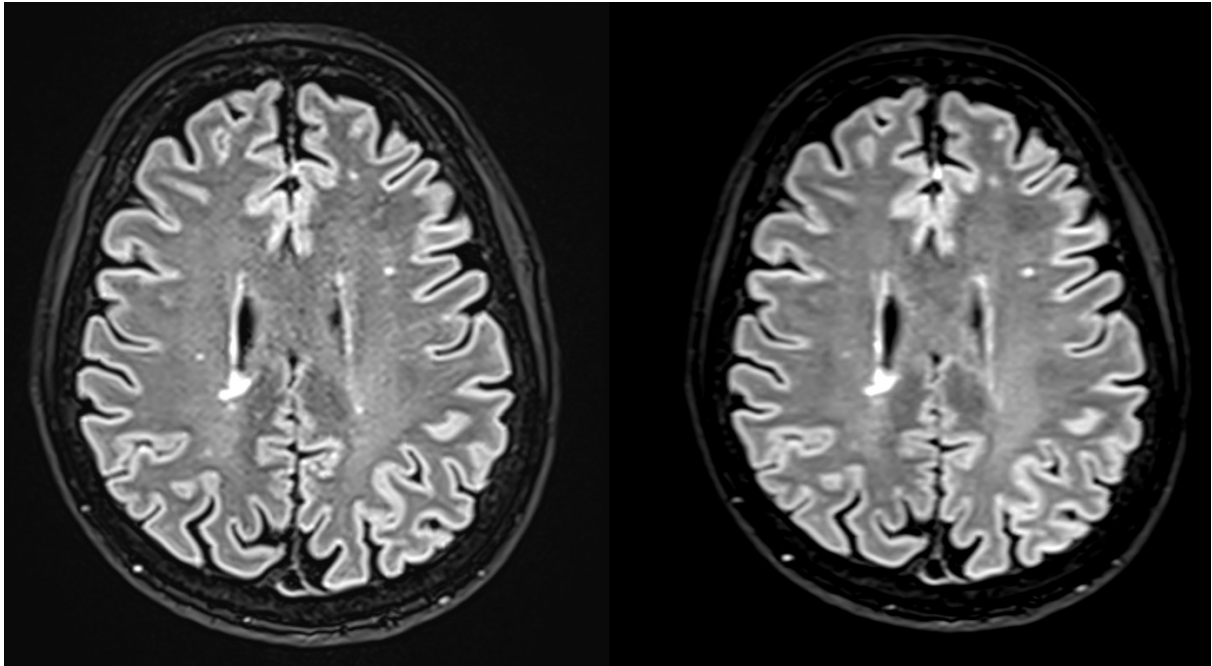


Figure 14 – Évaluation de la qualité de l'image entre les deux séquences. Qualité quasi-similaire pour les critères SNR, contraste entre la substance blanche et la substance grise, le contraste lésionnel et la distorsion, entre l'image de gauche, la séquence 3D FLAIR de référence, et l'image de droite, la séquence 3D FLAIR ID

6. DISCUSSION

Notre étude a permis de mettre en évidence la faisabilité de la séquence 3D FLAIR ID, permettant une réduction de 26% du temps d'acquisition tout en respectant une qualité d'image quasiment similaire à la séquence de référence. Nos résultats mettaient également en avant la bonne performance de la séquence accélérée pour l'analyse des lésions inflammatoires hyperintenses en FLAIR, en termes de détection, d'évaluation du volume lésionnel et de topographie lésionnelle.

Concernant le critère de jugement principal, notre étude indiquait la bonne performance de la séquence 3D FLAIR ID pour la détection lésionnelle, identifiant correctement l'ensemble des lésions existantes par rapport à la séquence de référence dans 86,2% des cas. Le junior indiquait l'identification correcte de l'ensemble des lésions dans 87,9% des cas, le sénior dans 85,5% des cas et le consensus dans 86,2% des cas respectivement.

A l'inverse, le critère « au moins 1 lésion non détectée sur la séquence 3D FLAIR ID » a été identifié dans 13,8% des cas, avec au total 10 lésions non détectées sur 9 séquences 3D FLAIR ID individuelles pour le sénior, 9 lésions non détectées pour 7 séquences 3D FLAIR ID pour le junior, et 8 lésions non détectées pour 8 séquences 3D FLAIR ID selon le consensus.

L'ensemble des lésions étiquetées comme non détectées sur la séquence ID était constitué d'hypersignaux dont la taille était supérieure à 3 mm sur la séquence de référence mais devenait inférieure à 3 mm sur la séquence accélérée, par conséquent non pris en compte pour être retenus comme d'origine inflammatoire selon les critères de taille admis.

Ainsi, certaines lésions de taille limite sur la séquence de référence pourraient être considérées comme non significatives sur la séquence 3D FLAIR ID.

Ceci peut constituer une limite d'utilisation de la séquence ID, en particulier pour une utilisation en routine à la phase diagnostique initiale de la SEP. Certaines lésions de taille significative sur la séquence de référence pourraient devenir de faux négatifs en 3D FLAIR ID. Ceci peut créer un risque, certes limité, de ne pas permettre la validation de certains critères de DIS et donc de retarder le diagnostic de la maladie.

Pour ce qui concerne le suivi de la SEP, une perte d'information aurait moins de répercussion dans le sens où une modification de la charge lésionnelle est recherchée. Par conséquent l'apparition de lésion, même de taille inférieure à 3 mm, sera considérée et surveillée ultérieurement par le radiologue.

Aucune lésion périventriculaire n'a été omise sur la séquence 3D FLAIR ID lors de l'analyse des 2 lecteurs.

Parmi l'ensemble des lésions non détectées relevées sur la séquence 3D FLAIR ID, environ 50% intéressaient la topographie juxta/intracorticale. Le junior rapportait 8 lésions de topographie juxta/intracorticale parmi les 9 non détectées en 3D FLAIR ID (88,9%), le sénior 3 lésions sur 10 (30%) et le consensus 4 lésions sur 8 (50%).

37,5% des lésions non détectées concernaient la topographie infratentorielle, avec une grande disparité entre lecteurs. En effet, le junior indiquait 1 cas de lésion non détectée de topographie infratentorielle sur 9 (11,1%), 4 cas pour le senior (40%), et 3 cas pour le consensus (37,5%).

La détection limitée de lésions dans ces régions confirme la limite actuelle de l'utilisation de la séquence 3D FLAIR ID, en particulier en phase initiale de diagnostic de SEP. Les topographies juxta/intracorticale et infratentorielle constituent deux des critères de DIS. En phase de suivi

longitudinal, il existe également un faible risque d'omission de nouvelles lésions intervallaires, sans rehaussement, qui serait apparues dans ces topographies et non systématiquement visibles en 3D FLAIR ID, alors que bien détectables avec la séquence de référence.

Il existait une disparité entre les lecteurs avec une concordance modérée concernant la détection lésionnelle sur la séquence 3D FLAIR ID. Ces résultats sont probablement en rapport avec l'expérience du radiologue. En effet, le radiologue junior mettait en évidence moins de lésions non détectées par rapport au radiologue sénior. Le troisième radiologue faisant office de consensus était plus souvent en accord avec le radiologue sénior tant sur la présence ou non de lésions non détectées que sur la topographie de ces dernières.

Enfin, il convient de souligner que le nombre de lésions non détectées par les lecteurs sur la séquence 3D FLAIR ID demeure faible, de 1 à 3 au maximum par lecteur parmi les 13,8% de séquences 3D FLAIR ID qui comportaient des lésions non détectées.

La performance diagnostique de la séquence 3D FLAIR ID demeure donc bonne, malgré les limites explicitées plus haut.

Dans notre étude, aucun cas de surestimation du volume lésionnel n'a été détecté par les observateurs.

En revanche, il a été noté une tendance à la sous-estimation du volume lésionnel total dans 31% des cas chez le junior, 25,9% des cas chez le sénior, et 24,1% des cas lors du consensus. Cette constatation est en accord directement avec les résultats de notre étude concernant le critère de jugement principal de l'étude.

Cette sous-estimation du volume lésionnel avec la séquence 3D FLAIR ID peut ainsi avoir un impact lors du bilan initial de la maladie, ne permettant pas de valider certains critères de DIS en cas de lésions de taille inférieure à 3 mm, mais qui répondent à une topographie spécifique du diagnostic de SEP.

Ces constatations pourraient être expliquées par la technique utilisée en vue d'accélérer les acquisitions. Celle-ci a été permise dans notre étude par l'imagerie parallèle. Elle repose sur l'utilisation simultanée de plusieurs antennes afin d'acquérir simultanément dans un temps réduit les informations du volume exploré qui permettent de remplir les lignes de l'espace k plus rapidement que les techniques de base.

Cependant, la diminution du temps d'acquisition est responsable en contrepartie d'une perte du SNR. La réduction du nombre de lignes remplies du plan de Fourier d'un facteur d'accélération R par l'imagerie parallèle, implique une diminution du SNR directement inversement proportionnel à la racine carrée du facteur d'accélération R, à l'origine d'une perte d'information de l'image.

Dans le suivi de la maladie, l'utilisation de l'ID pourrait être à l'origine d'une sous-estimation du volume et ainsi mener à tort à une stabilité de la charge lésionnelle. Certaines SEL se manifestant par une augmentation en volume en T2/FLAIR sans prise de contraste pourraient être méconnues, notamment en cas d'utilisation de séquences 3D FLAIR différentes entre les différents examens pratiqués.

Cela implique de garder au cours du suivi le même protocole d'imagerie.

Concernant l'étude qualitative de la séquence 3D FLAIR ID, pour l'ensemble des critères, aucune cotation n'a été retenue en dessous de 4 par les deux observateurs. Les moyennes de la cotation concernant le SNR, le contraste SB/SG, et le contraste des lésions sont significativement au-dessus de cette valeur pour les deux lecteurs, ce qui correspond à une séquence de bonne qualité, avec un résultat légèrement dégradé sans différence significative par rapport à la séquence de référence.

Concernant la distorsion de l'image, les cotations étaient très hautes avec une moyenne de 4,9 et de 5 pour le junior et le sénior respectivement, ce qui est en faveur d'un résultat quasiment identique à la séquence de référence.

Pour 3 examens, les deux lecteurs s'accordent pour un contraste lésionnel meilleur de la fosse postérieure sur la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence.

Cependant, malgré des cotations qui semblaient très proches, on constate qu'il existe une variabilité importante entre les deux observateurs pour juger de la qualité des images. En effet, les intervalles de confiance sont au mieux de 0,39, ce qui correspond à une concordance mauvaise entre les observateurs.

Le choix d'une mesure subjective à l'aide d'une échelle de Likert avec un incrément de 0,1 est à l'origine de la grande variabilité de nos mesures entre les deux lectures.

Le choix d'un incrément différent, comme 0,5, aurait permis une homogénéisation des cotations et aurait ainsi entraîné une meilleure concordance entre les observateurs.

Nos constatations sont en accord avec une étude récente ayant montré l'intérêt de la séquence 3D FLAIR ID chez des patients porteurs de tumeurs cérébrales. La séquence 3D FLAIR ID permettait une accélération de l'acquisition des images tout en conservant une qualité d'image satisfaisante dans cette population.

Plusieurs limites de notre étude peuvent être soulevées.

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée avec un nombre limité de patients. 58 patients ont été initialement inclus, bénéficiant de l'acquisition du protocole complet en IRM. Par conséquent, des données supplémentaires sont nécessaires pour vérifier l'extrapolation de nos résultats dans une population plus importante.

2 patients de l'étude se sont avérés non porteurs de SEP a posteriori, avec des lésions inflammatoires encéphaliques non spécifiques pour le premier et une myélite transverse associée à des hypersignaux FLAIR encéphaliques pour le second patient aux antécédents de syndrome de Sneddon, ne remplissant pas les critères de DIS et DIT dans les deux cas.

Concernant la population de notre étude, nous avons observé une hétérogénéité des formes de SEP avec une prédominance pour la forme RR et une sous-représentation des autres formes cliniques. Cependant, la forme RR étant la forme la plus fréquemment retrouvée dans la SEP, notre échantillon reste représentatif de la population générale en pratique clinique.

L'ensemble des acquisitions a été réalisé sur une IRM de champ magnétique 3T. Des données complémentaires sont donc nécessaires pour évaluer l'application de nos résultats sur des IRM à champ magnétique inférieur (1,5T), d'utilisation plus courante en pratique clinique.

Les observateurs n'étaient pas en aveugle du statut des patients. Les effectifs inclus de notre étude sont des patients connus et suivi pour une SEP.

La séquence 3D FLAIR ID n'a donc pas été évaluée dans le cadre du bilan initial de suspicion de SEP. Par conséquent, il serait intéressant d'évaluer l'applicabilité de l'ID en aveugle du statut de la maladie.

Une autre limite de notre étude est qu'aucune évaluation quantitative n'a été mise en place. Une étude qualitative visuelle a été réalisée, sensible à l'expérience du radiologue. Sur les discordances entre les lecteurs, le troisième radiologue faisant office de consensus était plus en accord avec le radiologue sénior. Des solutions logicielles récentes, telles que celle développée par la société Pixyl pourrait permettre d'envisager une évaluation quantitative du nombre et du volume lésionnel dans la SEP en s'affranchissant ou en complétant cette analyse qualitative subjective.

Le gain de temps lié à la séquence 3D FLAIR ID, soit 26%, demeure limité pour avoir un impact significatif sur la prise en charge.

Des nouvelles séquences d'acquisition rapide, impliquant un débruitage itératif par réseau neuronal profond (Deep Learning Reconstruction, DLR) sont d'ores et déjà en développement, promettant une accélération plus significative du temps d'acquisition des examens.

Une nouvelle étude est d'ores et déjà en cours de mise en place afin d'évaluer ces séquences 3D FLAIR DLR dans la détection lésionnelle de la SEP, comportant une analyse à la fois qualitative et quantitative.

CONCLUSION

Nos résultats soulignent le potentiel de la séquence 3D FLAIR ID dans le suivi longitudinal des patients atteints de la SEP, sans détérioration de la qualité de l'image et avec une réduction de 26% de la durée d'acquisition. L'utilisation de la séquence accélérée en routine clinique demeure néanmoins partiellement limitée, en particulier à la phase initiale diagnostique de la maladie, par l'existence d'un faible nombre de lésions non détectées dans les régions juxta/intracorticale et infratentorielle.

Des améliorations techniques, utilisant les techniques de DLR, sont actuellement en cours de développement et devraient permettre d'améliorer rapidement la performance diagnostique de ces séquences.

Patient anonymisé	Date de l'examen	AGE AU MOMENT DE L'IRM	SEXE	TYPE DE SEP	DATE DE DIAGNOSTIC	EDSS
1	13/03/2021	40	F	SP	2019	1
2	13/03/2021	51	F	RR	2016	2.0
3	15/03/2021	42	M	CIS	2020	0
4	22/03/2021	40	F	RR	2001	3
5	29/03/2021	61	F	RR	1999	5.5
6	01/03/2021	67	F	RR	2011	3.5
7	03/03/2021	45	F	RR	2017	4
8	05/03/2021	51	F	SP	2007	5
9	05/03/2021	29	M	RR	2012	0,5
10	08/03/2021	28	M	SP	2015	4
11	08/03/2021	30	F	RR	2019	2.5
12	08/03/2021	53	M	RR	2010	1
13	12/02/2021	63	F	RR	2009	2.5
14	19/02/2021	51	F	RR	1992	3
15	22/02/2021	42	F			1,5
16	25/02/2021	25	F	RR	2020	0
17	27/02/2021	66	F	RR	2010	2
18	27/02/2021	36	M	RR	2004	3
19	27/02/2021	25	F	RR	2020	1
20	02/04/2021	40	F	RR	2020	1
21	19/04/2021	38	F	RR	2013	2
22	19/04/2021	22	F	RR	2021	0
23	24/04/2021	55	F	RR	2000	1.5
24	01/04/2021	35	M	RR	2012	
25	03/05/2021	35	F	RR	2018	2
26	03/05/2021	40	M	RR	2013	2
27	10/05/2021	48	M	PP	2018	3.5
28	17/05/2021	26	F	RR	2020	1.5
29	17/05/2021	31	F	RR	2021	2,5
30	17/05/2021	55	F	RR	2012	0
31	21/05/2021	39	M	RR	2014	0
32	29/05/2021	23	F	RR	2018	3
33	29/05/2021	64	F	PP	2013	6
34	29/05/2021	36	F	RR	2012	2
35	31/05/2021	52	M	RR	2002	3
36	07/06/2021	50	F	RR	2020	
37	07/06/2021	64	F	RR	2010	4
38	14/06/2021	41	M	RR	2011	2
39	14/06/2021	51	F	SP	2003	6.5
40	17/06/2021	39	F	RR	2017	1.5
41	21/06/2021	38	F	RR	2013	2
42	21/06/2021	51	F	SP	2019	4
43	26/06/2021	48	F	RR	1993	4
44	05/07/2021	47	M	SP	2004	6
45	30/07/2021	55	F	SP	1996	5
46	30/07/2021	49	F	RR	2011	6
47	02/08/2021	41	F	RR	2008	2
48	07/08/2021	59	F	SP	2001	9
49	09/08/2021	23	M	RR	2018	0.5
50	14/08/2021	35	F	RR	2013	2
51	23/08/2021	68	F	PP	2010	6
52	26/08/2021	37	M	RR		
53	28/08/2021	64	F	RR	2005	1.5
54	20/09/2021	46	M	SP	2005	2.5
55	20/09/2021	36	F	RR	2019	1
56	27/09/2021	46	F	RR	2020	3.5
57	29/09/2021	44	F	RR	2005	6
58	04/10/2021	45	F		2018	0

Annexe 1 - Caractéristiques patients

3D FLAIR ID											
Patient	Date	SNR	Contraste SB/SG	Contraste lésionnel	Distorsion	Lésion non vue	Lésion non vue infratentorielle	Lésion non vue péri-ventriculaire	Lésion non vue juxta/intra-corticale	Lésion non vue autre	Différence volume
1	13/03/2021	4,2	4,7	5	5	0	0	0	0	0	0
2	13/03/2021	4,2	4,6	5	5	0	0	0	0	0	0
3	15/03/2021	4,2	4,6	5	5	1	1	0	0	0	1
4	22/03/2021	5	4,7	5	5	1	0	0	0	1	0
5	29/03/2021	4,5	4,7	4,7	5	0	0	0	0	0	0
6	01/03/2021	4,2	4,4	5	5	1	1	0	0	0	0
7	03/03/2021	4,5	4,7	4,8	5	0	0	0	0	0	1
8	05/03/2021	4,3	4,6	4,8	5	1	0	0	0	1	1
9	05/03/2021	4,7	4,7	5	5	0	0	0	0	0	0
10	08/03/2021	4,7	4,7	4,7	5	0	0	0	0	0	0
11	08/03/2021	4,5	4,7	4,7	5	0	0	0	0	0	0
12	08/03/2021	4,6	4,7	4,8	5	0	0	0	0	0	1
13	12/02/2021	4,6	4,7	5	5	0	0	0	0	0	1
14	19/02/2021	4,6	4,7	5	5	0	0	0	0	0	1
15	22/02/2021	4,7	4,7	5	5	0	0	0	0	0	0
16	25/02/2021	4,6	4,7	4,6	5	0	0	0	0	0	0
17	27/02/2021	4,6	4,7	5	5	0	0	0	0	0	1
18	27/02/2021	4,5	4,8	4,7	4,8	0	0	0	0	0	0
19	27/02/2021	4	4,5	4,5	4,8	0	0	0	0	0	0
20	02/04/2021	4,6	4,7	4,7	5	0	0	0	0	0	1
21	19/04/2021	4,7	4,7	4,7	5	0	0	0	0	0	0
22	19/04/2021	4,6	4,6	4,6	5	0	0	0	0	0	0
23	24/04/2021	4,7	4,7	4,8	5	0	0	0	0	0	0
24	01/04/2021	4,7	4,6	5	5	0	0	0	0	0	0
25	03/05/2021	4,5	4,5	5	5	0	0	0	0	0	0
26	03/05/2021	4,5	4,5	4,2	5	0	0	0	0	0	1
27	10/05/2021	4,7	4,8	4,5	5	0	0	0	0	0	0
28	17/05/2021	4,2	4,2	4,2	5	2	1	0	0	1	1
29	17/05/2021	4,2	4,5	4,8	5	0	0	0	0	0	0
30	17/05/2021	4,8	4,5	4,5	5	0	0	0	0	0	0
31	21/05/2021	4,5	4,5	4,5	5	0	0	0	0	0	0
32	29/05/2021	4,5	4,5	4,2	5	0	0	0	0	0	0
33	29/05/2021	4,2	4,5	4,7	5	0	0	0	0	0	0
34	29/05/2021	5	4,7	4,5	5	0	0	0	0	0	0
35	31/05/2021	4,7	4,7	4,5	5	0	0	0	0	0	1
36	07/06/2021	4,8	4,5	4,8	5	0	0	0	0	0	0
37	07/06/2021	4,7	4,7	4,7	5	0	0	0	0	0	1
38	14/06/2021	4,8	4,8	4,8	5	0	0	0	0	0	0
39	14/06/2021	4,5	4,5	4,5	5	0	0	0	0	0	0
40	17/06/2021	4,8	4,8	4,5	5	0	0	0	0	0	0
41	21/06/2021	5	4,8	4,8	5	0	0	0	0	0	0
42	21/06/2021	4,8	4,5	4,8	5	0	0	0	0	0	0
43	26/06/2021	4,8	4,2	4,2	5	1	1	0	0	0	1
44	05/07/2021	4,8	4,8	5	5	0	0	0	0	0	0
45	30/07/2021	4,8	4,8	4,8	5	1	0	0	1	0	0
46	30/07/2021	4,8	4,8	4,8	5	1	0	0	1	0	0
47	02/08/2021	4,8	4,8	5	5	0	0	0	0	0	1
48	07/08/2021	4,8	4,8	4,5	5	0	0	0	0	0	1
49	09/08/2021	4,5	4,5	4,5	5	1	0	0	1	0	0
50	14/08/2021	4,8	4,8	4,8	5	0	0	0	0	0	1
51	23/08/2021	4,8	4,8	4,8	5	0	0	0	0	0	0
52	26/08/2021	5	5	4,8	5	0	0	0	0	0	0
53	28/08/2021	4,5	4,8	4,8	5	0	0	0	0	0	0
54	20/09/2021	4,8	4,8	5	5	0	0	0	0	0	0
55	20/09/2021	4,8	4,8	5	5	0	0	0	0	0	0
56	27/09/2021	4,5	4,8	4,8	5	0	0	0	0	0	0
57	29/09/2021	4,8	4,8	4,5	5	0	0	0	0	0	0
58	04/10/2021	4,8	4,5	4,8	5	0	0	0	0	0	0

Tableau 13 - Valeurs séquence 3D FLAIR ID Sénior

Patient	Date	SNR	Contraste SB/SG	Contraste lésionnel	Distorsion	Lésion non vue	Lésion non vue infratentorielle	Lésion non vue péri-ventriculaire	Lésion non vue juxta/intra-corticale	Lésion non vue autre	Différence volume
1	13/03/2021	4,2	4,7	5	5	0	0	0	0	0	0
2	13/03/2021	4,2	4,6	5	5	0	0	0	0	0	0
3	15/03/2021	4,5	4,6	4,5	5	0	0	0	0	0	0
4	22/03/2021	5	4,4	4,7	5	1	0	0	1	0	0
5	29/03/2021	4,6	4,7	4,6	5	0	0	0	0	0	0
6	01/03/2021	4	4,3	4,7	4,5	0	0	0	0	0	1
7	03/03/2021	4,5	4,4	5	4,8	0	0	0	0	0	1
8	05/03/2021	4,4	4,4	4,7	4,7	0	0	0	0	0	0
9	05/03/2021	4,7	4,6	4,8	5	0	0	0	0	0	0
10	08/03/2021	4,8	4,8	4,8	5	0	0	0	0	0	0
11	08/03/2021	4,6	4,7	4,7	5	0	0	0	0	0	0
12	08/03/2021	4,5	4,7	5	4,8	0	0	0	0	0	1
13	12/02/2021	4,6	4,6	4,8	4,8	0	0	0	0	0	0
14	19/02/2021	4,5	4,5	4,6	4,6	0	0	0	0	0	1
15	22/02/2021	4,5	4,7	4,5	4,7	0	0	0	0	0	0
16	25/02/2021	4,8	4,9	4,6	5	0	0	0	0	0	0
17	27/02/2021	4,5	4,6	4,8	4,5	0	0	0	0	0	1
18	27/02/2021	4,8	4,8	4,8	5	1	0	0	1	0	1
19	27/02/2021	5	4,5	4,6	4,6	0	0	0	0	0	0
20	02/04/2021	5	4,7	4,7	5	0	0	0	0	0	1
21	19/04/2021	4,8	4,7	4,6	5	0	0	0	0	0	0
22	19/04/2021	4,8	4,8	4,9	4,8	0	0	0	0	0	0
23	24/04/2021	5	4,7	4,8	5	0	0	0	0	0	1
24	01/04/2021	4,8	4,7	4,6	5	0	0	0	0	0	0
25	03/05/2021	5	4,6	4,7	4,8	0	0	0	0	0	0
26	03/05/2021	5	4,6	4,9	5	0	0	0	0	0	1
27	10/05/2021	4,8	4,8	4,5	4,8	0	0	0	0	0	1
28	17/05/2021	4,4	4,8	4,7	4,6	0	0	0	0	0	0
29	17/05/2021	4,5	4,6	4,5	4,8	0	0	0	0	0	1
30	17/05/2021	5	4,8	4,5	4,7	1	0	0	1	0	1
31	21/05/2021	5	5	4,8	5	0	0	0	0	0	0
32	29/05/2021	4,8	4,8	4,8	5	0	0	0	0	0	0
33	29/05/2021	5	4,5	4,8	4,8	0	0	0	0	0	0
34	29/05/2021	4,7	4,8	4,7	5	0	0	0	0	0	0
35	31/05/2021	4,8	4,8	4,6	4,8	0	0	0	0	0	1
36	07/06/2021	4,5	4,8	4,7	4,5	0	0	0	0	0	0
37	07/06/2021	4,8	4,8	4,9	5	0	0	0	0	0	1
38	14/06/2021	5	4,9	4,9	4,9	0	0	0	0	0	0
39	14/06/2021	4,5	4,7	5	4,8	0	0	0	0	0	0
40	17/06/2021	5	4,9	5	5	0	0	0	0	0	0
41	21/06/2021	5	4,8	4,8	4,8	0	0	0	0	0	0
42	21/06/2021	4,7	4,8	5	5	0	0	0	0	0	0
43	26/06/2021	4,6	4,5	4	4,6	3	1	0	2	0	1
44	05/07/2021	4,7	4,7	4,8	5	0	0	0	0	0	0
45	30/07/2021	5	5	4,9	4,8	1	0	0	1	0	0
46	30/07/2021	4,8	4,8	4,9	4,9	1	0	0	1	0	0
47	02/08/2021	4,6	4,8	4,8	4,8	0	0	0	0	0	1
48	07/08/2021	4,7	4,9	5	5	0	0	0	0	0	0
49	09/08/2021	4,6	4,8	4,7	4,6	1	0	0	1	0	0
50	14/08/2021	4,8	4,9	5	4,8	0	0	0	0	0	1
51	23/08/2021	4,9	5	4,8	5	0	0	0	0	0	0
52	26/08/2021	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0
53	28/08/2021	4,8	5	4,8	4,8	0	0	0	0	0	0
54	20/09/2021	4,5	4,6	5	5	0	0	0	0	0	0
55	20/09/2021	5	5	4,7	5	0	0	0	0	0	1
56	27/09/2021	4,7	4,9	5	5	0	0	0	0	0	0
57	29/09/2021	4,7	4,8	4,8	4,7	0	0	0	0	0	0
58	04/10/2021	4,8	5	4,8	5	0	0	0	0	0	0

Tableau 14 - Valeurs séquence 3D FLAIR ID Junior

3D FLAIR ID							
Patient	Date	Lésion non vue	Lésion non vue infratentorielle	Lésion non vue périventriculaire	Lésion non vue	Lésion non vue juxta/intra-corticale	Lésion non vue autre
1	13/03/2021	0	0	0	0	0	0
2	13/03/2021	0	0	0	0	0	0
3	15/03/2021	1	1	0	0	0	0
4	22/03/2021	1	0	0	0	1	0
5	29/03/2021	0	0	0	0	0	0
6	01/03/2021	1	1	0	0	0	0
7	03/03/2021	0	0	0	0	0	1
8	05/03/2021	0	0	0	0	0	1
9	05/03/2021	0	0	0	0	0	0
10	08/03/2021	0	0	0	0	0	0
11	08/03/2021	0	0	0	0	0	0
12	08/03/2021	0	0	0	0	0	1
13	12/02/2021	0	0	0	0	0	0
14	19/02/2021	0	0	0	0	0	1
15	22/02/2021	0	0	0	0	0	0
16	25/02/2021	0	0	0	0	0	0
17	27/02/2021	0	0	0	0	0	1
18	27/02/2021	0	0	0	0	0	0
19	27/02/2021	0	0	0	0	0	0
20	02/04/2021	0	0	0	0	0	1
21	19/04/2021	0	0	0	0	0	0
22	19/04/2021	0	0	0	0	0	0
23	24/04/2021	0	0	0	0	0	0
24	01/04/2021	0	0	0	0	0	0
25	03/05/2021	0	0	0	0	0	0
26	03/05/2021	0	0	0	0	0	1
27	10/05/2021	0	0	0	0	0	0
28	17/05/2021	1	0	0	1	0	0
29	17/05/2021	0	0	0	0	0	1
30	17/05/2021	0	0	0	0	0	0
31	21/05/2021	0	0	0	0	0	0
32	29/05/2021	0	0	0	0	0	0
33	29/05/2021	0	0	0	0	0	0
34	29/05/2021	0	0	0	0	0	0
35	31/05/2021	0	0	0	0	0	1
36	07/06/2021	0	0	0	0	0	0
37	07/06/2021	0	0	0	0	0	1
38	14/06/2021	0	0	0	0	0	0
39	14/06/2021	0	0	0	0	0	0
40	17/06/2021	0	0	0	0	0	0
41	21/06/2021	0	0	0	0	0	0
42	21/06/2021	0	0	0	0	0	0
43	26/06/2021	1	1	0	0	0	1
44	05/07/2021	0	0	0	0	0	0
45	30/07/2021	1	0	0	1	0	0
46	30/07/2021	1	0	0	1	0	0
47	02/08/2021	0	0	0	0	0	1
48	07/08/2021	0	0	0	0	0	1
49	09/08/2021	1	0	0	1	0	0
50	14/08/2021	0	0	0	0	0	1
51	23/08/2021	0	0	0	0	0	0
52	26/08/2021	0	0	0	0	0	0
53	28/08/2021	0	0	0	0	0	0
54	20/09/2021	0	0	0	0	0	0
55	20/09/2021	0	0	0	0	0	0
56	27/09/2021	0	0	0	0	0	0
57	29/09/2021	0	0	0	0	0	0
58	04/10/2021	0	0	0	0	0	0

Tableau 15 - Valeurs séquence 3D FLAIR ID Consensus

1. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 21 févr 2018;97(4):742-68.
2. O'Connor KC, Bar-Or A, Hafler DA. The neuroimmunology of multiple sclerosis: possible roles of T and B lymphocytes in immunopathogenesis. *J Clin Immunol*. mars 2001;21(2):81-92.
3. Kunkl M, Frascolla S, Amormino C, Volpe E, Tuosto L. T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Cells*. 19 févr 2020;9(2):482.
4. Wagner CA, Roqué PJ, Mileur TR, Liggitt D, Goverman JM. Myelin-specific CD8+ T cells exacerbate brain inflammation in CNS autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation*. 25 nov 2019;130(1):203-13.
5. Calahorra L, Camacho-Toledano C, Serrano-Regal MP, Ortega MC, Clemente D. Regulatory Cells in Multiple Sclerosis: From Blood to Brain. *Biomedicines*. 1 févr 2022;10(2):335.
6. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 23 sept 2022;13:996469.
7. Kitz A, Singer E, Hafler D. Regulatory T Cells: From Discovery to Autoimmunity. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 3 déc 2018;8(12):a029041.
8. Tapia-Maltos MA, Treviño-Frenk I, García-González HB, Rosetti M, Barriga-Maldonado V, Morales-Ramírez F, et al. Identification of regulatory T cell molecules associated with severity of multiple sclerosis. *Mult Scler*. oct 2021;27(11):1695-705.
9. Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, Uccelli A, Hartung H, Montalban X, et al. Role of B Cells in Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Ann Neurol*. janv 2021;89(1):13-23.
10. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. sept 2015;15(9):545-58.
11. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. avr 2007;17(2):210-8.
12. Saab AS, Tzvetanova ID, Nave KA. The role of myelin and oligodendrocytes in axonal energy metabolism. *Current Opinion in Neurobiology*. déc 2013;23(6):1065-72.
13. Fünfschilling U, Supplie LM, Mahad D, Boretius S, Saab AS, Edgar J, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature*. mai 2012;485(7399):517-21.
14. Misgeld T, Schwarz TL. Mitostasis in Neurons: Maintaining Mitochondria in an Extended Cellular Architecture. *Neuron*. nov 2017;96(3):651-66.
15. Haider L, Fischer MT, Frischer JM, Bauer J, Hoftberger R, Botond G, et al. Oxidative damage in multiple sclerosis lesions. *Brain*. 1 juill 2011;134(7):1914-24.
16. Mey GM, Mahajan KR, DeSilva TM. Neurodegeneration in multiple sclerosis. *WIREs Mech Dis*. janv 2023;15(1):e1583.
17. Singh S, Dallenga T, Winkler A, Roemer S, Maruschak B, Siebert H, et al. Relationship of acute axonal damage, Wallerian degeneration, and clinical disability in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. déc 2017;14(1):57.
18. Zindler E, Zipp F. Neuronal injury in chronic CNS inflammation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. déc 2010;24(4):551-62.
19. Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Cardoso MJ, et al. Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis.
20. Ontaneda D, Raza PC, Mahajan KR, Arnold DL, Dwyer MG, Gauthier SA, et al. Deep grey matter injury in multiple sclerosis: a NAIMS consensus statement. *Brain*. 17 août 2021;144(7):1974-84.
21. Kutzelnigg A, Lassmann H. Cortical lesions and brain atrophy in MS. *Journal of the*

- Neurological Sciences. juin 2005;233(1-2):55-9.
22. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther.* 14 déc 2017;7(1):59-85.
 23. Ahlgren C, Odén A, Lycke J. A nationwide survey of the prevalence of multiple sclerosis in immigrant populations of Sweden. *Mult Scler.* août 2012;18(8):1099-107.
 24. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Progress in Neurobiology.* 1 nov 1995;47(4):425-48.
 25. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 14 janv 2019;20(2):303.
 26. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegenerative Disease Management.* oct 2015;5(5):413-24.
 27. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research.* août 2011;59(6):881.
 28. Moreno MA, Or-Geva N, Aftab BT, Khanna R, Croze E, Steinman L, et al. Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 7 juin 2018;5(4):e466.
 29. Munger KL, Levin LI, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Anti-Epstein-Barr virus antibodies as serological markers of multiple sclerosis: a prospective study among United States military personnel. *Mult Scler.* oct 2011;17(10):1185-93.
 30. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol.* avr 2016;36(2):103-14.
 31. Cantoni C, Lin Q, Dorsett Y, Ghezzi L, Liu Z, Pan Y, et al. Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis. *eBioMedicine.* févr 2022;76:103798.
 32. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 28 juin 2016;7(1):12015.
 33. Wekerle H. The gut-brain connection: triggering of brain autoimmune disease by commensal gut bacteria. *Rheumatology (Oxford).* déc 2016;55(suppl 2):ii68-75.
 34. Poorolajal J, Bahrami M, Karami M, Hooshmand E. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Public Health (Oxf).* 1 juin 2017;39(2):312-20.
 35. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2021;787:108365.
 36. Ammitzbøll C, von Essen MR, Börnsen L, Petersen ER, McWilliam O, Ratzner R, et al. GPR15+ T cells are Th17 like, increased in smokers and associated with multiple sclerosis. *J Autoimmun.* févr 2019;97:114-21.
 37. Coyle PK. What Can We Learn from Sex Differences in MS? *J Pers Med.* 7 oct 2021;11(10):1006.
 38. Ysrraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology.* janv 2019;156(1):9-22.
 39. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juill 2016;80(1):89-100.
 40. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet.* oct 2015;47(10):1107-13.
 41. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* juill 2014;13(7):700-9.
 42. Okuda DT, Srinivasan R, Oksenberg JR, Goodin DS, Baranzini SE, Beheshtian A, et al. Genotype-Phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease

- severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures. *Brain*. janv 2009;132(1):250-9.
43. Healy BC, Liguori M, Tran D, Chitnis T, Glanz B, Wolfish C, et al. HLA B*44: protective effects in MS susceptibility and MRI outcome measures. *Neurology*. 17 août 2010;75(7):634-40.
 44. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. nov 2015;64:13-25.
 45. Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
 46. La sclérose en plaques - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 8 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques>
 47. The socioeconomic impact of multiple sclerosis in France: Results from the PETALS study - A Bouleau, C Dulong, CA Schwerer, R Delgrange, K Bouaou, T Brochu, S Zinai, K Švecová, MJ Sá, A Petropoulos, S Aly, P Labauge, 2022 [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20552173221093219>
 48. Bebo B, Cintina I, LaRocca N, Ritter L, Talente B, Hartung D, et al. The Economic Burden of Multiple Sclerosis in the United States: Estimate of Direct and Indirect Costs. *Neurology*. 3 mai 2022;98(18):e1810-7.
 49. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS. Defining the clinical course of multiple sclerosis. 2014;
 50. Kwiatkowski A. Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 avr 2019;10(2):118-25.
 51. 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.
 52. Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. mai 2018;8(5):a028969.
 53. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. juill 2019;142(7):1858-75.
 54. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, Bonneville F, Durand-Dubief F, Tourdias T, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *Journal of Neuroradiology*. juin 2020;47(4):250-8.
 55. Filippi M, Horsfield MA, Tofts PS, Barkhof F, Thompson AJ, Miller DH. Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis. *Brain*. déc 1995;118 (Pt 6):1601-12.
 56. Bakshi R, Ariyaratana S, Benedict RH, Jacobs L. Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesions. *Arch Neurol*. mai 2001;58(5):742-8.
 57. Patzig M, Burke M, Brückmann H, Fesl G. Comparison of 3D cube FLAIR with 2D FLAIR for multiple sclerosis imaging at 3 Tesla. *Rofo*. mai 2014;186(5):484-8.
 58. Bachmann R, Reilmann R, Schwindt W, Kugel H, Heindel W, Krämer S. FLAIR imaging for multiple sclerosis: a comparative MR study at 1.5 and 3.0 Tesla. *Eur Radiol*. avr 2006;16(4):915-21.
 59. Toledano-Massiah S, Sayadi A, de Boer R, Gelderblom J, Mahdjoub R, Gerber S, et al. Accuracy of the Compressed Sensing Accelerated 3D-FLAIR Sequence for the Detection of MS Plaques at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. mars 2018;39(3):454-8.
 60. Eliezer M, Vaussy A, Toupin S, Barbe R, Kannengiesser S, Stemmer A, et al. Iterative

denoising accelerated 3D SPACE FLAIR sequence for brain MR imaging at 3T. *Diagn Interv Imaging.* janv 2022;103(1):13-20.

AUTEUR : BEAUGRARD

Prénom : Guillaume

Date de soutenance : 06 octobre 2023

Titre de la thèse : Evaluation d'une séquence 3D FLAIR accélérée par Débruitage Itératif dans le suivi de la sclérose en plaques.

Thèse – Médecine – Lille 2023

Cadre de classement : Radiodiagnostic

DES + FST/option : Radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés : SEP, IRM, 3D FLAIR ID

Objectif : L'IRM est un outil indispensable dans le suivi de la sclérose en plaques (SEP). Sa réalisation fréquente peut être source d'inconfort et de contraintes chez ces patients porteurs de handicaps. Une réduction de sa durée d'acquisition permettrait d'améliorer la tolérance de l'examen. Notre étude portait sur l'évaluation de la performance d'une séquence 3D FLAIR accélérée par débruitage itératif (ID) dans le suivi de la SEP. Le critère de jugement principal retenu était la détection de lésions non identifiées sur la séquence 3D FLAIR ID par rapport à la séquence de référence. Les critères de jugement secondaire portaient sur l'évaluation du volume lésionnel et de la topographie des lésions non détectées. Une étude qualitative selon une échelle de Likert a été réalisée afin d'évaluer la qualité d'image de la séquence 3D FLAIR ID.

Matériel et méthode : de février et octobre 2021, nous avons inclus des patients suivis pour une SEP et devant bénéficier d'une IRM encéphalique en 3T. Chaque patient a bénéficié du protocole de référence et de la séquence 3D FLAIR ID. Une analyse du jeu de données a été réalisée par un neuroradiologue expérimenté et un interne de radiologie en aveugle l'un de l'autre.

Les coefficients de corrélation intra-classes, avec leur intervalle de confiance à 95%, et le coefficient Kappa de Cohen ont été calculés.

Résultats : 58 patients ont été inclus. 13,8% des examens présentaient au moins 1 lésion non détectée sur la séquence 3D FLAIR ID. Les lésions non vues intéressaient majoritairement la topographie juxta/intracorticale (50% des cas), puis la région infratentorielle (37,5%). Ceci peut être une limite de la technique pour son application en pratique courante, pouvant biaiser la validation des critères de dissémination spatiale lors du diagnostic initial de SEP. Concernant le volume lésionnel, une sous-estimation a été retrouvée dans 24,1% des cas.

L'étude qualitative retrouvait une cotation de 4 à 5 pour l'ensemble des critères selon l'échelle de Likert, en faveur d'une bonne qualité de l'image.

Conclusion : La séquence 3D FLAIR ID permet une accélération de 26% du temps d'examen en conservant une bonne qualité d'image par rapport à la séquence de référence, ce qui en fait un outil prometteur pour le suivi de la SEP. Il existe néanmoins un risque limité de sous-détection lésionnelle dans certaines topographies, ainsi qu'une possible sous-estimation du volume lésionnel, nécessitant une optimisation de la technique dans le futur.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Asseseurs :

- **Monsieur le Professeur Arnaud KWIATKOWSKI**
- **Madame le Docteur Lucie COLAS**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Sébastien VERCLYTTE