



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Atteinte inflammatoire des noyaux gris centraux dans la sclérose  
en plaques : Une étude de cohorte de patients suivis au sein du  
CRCSEP Lillois.**

Présentée et soutenue publiquement le 16/09/2024 à 16:00  
au Pôle Formation

**par Stanislau HALIMSKI**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Grégory KUHCINSKI**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS**

**Monsieur le Docteur Bruno LEMARCHAND**

**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.

# Sigles

<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>CIS</b>	<i>Clinical Isolated Syndrome</i>
<b>EBV</b>	Epstein Barr Virus
<b>EDSS</b>	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
<b>HLA</b>	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
<b>IA</b>	Intelligence Artificielle
<b>LCS</b>	Liquide cérébro-spinal
<b>LT</b>	Lymphocyte T
<b>NGC</b>	Noyaux Gris Centraux
<b>PP</b>	Progressive Primaire
<b>RIS</b>	<i>Radiological Isolated Syndrome</i>
<b>RR</b>	Récurrente-rémittente
<b>SB</b>	Substance blanche
<b>SEL</b>	<i>Slow Expanding Lesion</i>
<b>SEP</b>	Sclérose en plaques
<b>SG</b>	Substance grise
<b>SGP</b>	Substance grise profonde
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>SP</b>	Secondairement Progressive

# Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles .....	3
Sommaire.....	4
Introduction.....	7
1 Epidémiologie.....	7
2 Physiopathologie .....	8
2.1 Immunologie .....	8
2.2 Histologie.....	10
2.2.1 Les lésions actives .....	10
2.2.2 Les lésions à croissance lente (SEL) .....	10
2.2.3 Les lésions inactives .....	11
2.2.4 Les plaques fantômes ou <i>Remyelinated Shadow Plaques</i> .....	11
3 Pathogénie.....	13
3.1 Facteurs de risques génétiques .....	13
3.2 Facteurs de risques environnementaux .....	14
3.2.1 Impacts aux différents stades de la vie .....	14
3.2.2 Exposition à la fumée de tabac .....	15
3.2.3 Exposition virale.....	15
3.2.4 Exposition solaire et vitamine D .....	16
3.2.5 Obésité dans l'enfance et l'adolescence.....	17
3.2.6 Microbiote intestinal.....	17
4 Formes cliniques.....	17
4.1 Définition de la poussée/attaque/épisode clinique .....	18
4.2 La progression.....	18
4.3 Phénotypes .....	19
4.3.1 Le RIS.....	19
4.4 Histoire clinique .....	20
4.5 Evaluation du handicap au cours de la maladie .....	21
5 Critères diagnostiques .....	23
5.1 La dissémination spatiale .....	23
5.2 La dissémination temporelle .....	24
5.2.1 Clinique .....	24
5.2.2 Imagerie .....	24
5.2.3 Biologie.....	24

6	Place de l'imagerie dans la maladie, du diagnostic au suivi.....	25
7	Caractéristiques en imagerie .....	27
7.1	Lésions périventriculaires .....	28
7.2	Lésions juxta-corticales.....	28
7.3	Lésions infratentorielles .....	28
7.4	Lésions médullaires.....	29
7.5	Lésions prenant le contraste .....	29
7.6	Lésions des nerfs optiques.....	31
8	Apport de l'IRM dans la compréhension de la maladie .....	31
8.1	L'apport des séquences de susceptibilité magnétique .....	31
8.1.1	Le signe de la veine centrale .....	31
8.1.2	Les dépôts de fer intra-parenchymateux .....	32
8.1.3	La volumétrie par le développement de logiciel à segmentation automatique .....	33
8.2	IRM 7T et apport .....	34
9	Une meilleure caractérisation de l'atteinte de la SG .....	34
9.1	Histologique .....	35
9.2	IRM.....	37
9.3	Le thalamus dans la SEP .....	41
9.3.1	Rappels anatomiques et neurophysiologiques.....	41
9.3.2	Implication clinique .....	43
9.3.3	Sur le plan volumétrique.....	44
9.3.4	Sur le plan lésionnel.....	45
9.3.5	Impact en pratique clinique .....	45
	Matériel et méthodes.....	47
1	Matériel et protocole IRM .....	47
2	Lecture et recueil des données .....	48
2.1	Entraînement à la détection et à la caractérisation des lésions.....	48
2.2	Constitution du groupe de patient et choix de l'examen étudié.....	48
2.3	Lecture systématique et recueil des principales données quantitatives et qualitatives.....	48
2.4	Exemples de lésions observées au cours de l'analyse IRM.....	49
2.5	Lésions thalamiques.....	49
2.5.1	Lésion nodulaire thalamique.....	49
2.5.2	Lésion sous-épendymaire thalamique .....	50
2.6	Lésions des autres structures de substance grise profonde .....	51
2.7	Lésions corticales .....	53

2.7.1	Lésions corticales pures .....	53
2.7.2	Lésion leuco-corticale .....	53
2.7.3	Lésion juxta-corticale .....	54
2.8	Volumétrie encéphalique .....	54
2.9	Analyse statistique .....	55
Résultats .....		56
3	Description des patients à l'inclusion .....	56
4	Descriptif des lésions des NGC.....	60
5	Etude de la population présentant des lésions thalamiques .....	60
5.1.1	Analyse à l'échelle du patient .....	60
6	Lésions corticales .....	63
6.1	Profil volumétrique et clinique des patients .....	63
Discussion.....		66
1	Principaux résultats .....	66
2	Discussion des résultats.....	68
3	Points forts et limites de notre étude .....	75
4	Perspectives / significativité clinique .....	77
Liste des tableaux.....		78
Liste des figures.....		79
Références .....		80

# Introduction

## 1 Epidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique auto-immune neurodégénérative du système nerveux central (SNC). Sa description initiale sur le plan clinique et anatomopathologique date approximativement de 1840, avec une contribution majeure de Charcot, Cruveilhier et Carswell [1].

Selon les données les plus récentes, sa prévalence est estimée à 2,8 millions de personnes dans le monde soit 35.9 pour 100 000 personnes en 2020 contre 2.3 millions en 2013 et 2 millions en 2008. Il existe une très forte disparité entre les différentes régions du globe. Pour exemple, San Marino, l'Allemagne et les Etats-Unis présentent les prévalences les plus élevées entre 288-337 pour 100 000 habitants contre seulement 5 pour 100 000 habitants en Afrique et dans le Pacifique Ouest. En France, elle concerne près de 115 000 patients soit une prévalence de 150 pour 100 000 habitants. Près de 12 000 personnes seraient affectées dans la région des Hauts-de-France. On estime que le diagnostic de SEP est porté toutes les 5 minutes dans le monde [2].

Cette pathologie touche préférentiellement le sujet jeune dans la 3e décennie, avec une prédominance féminine allant d'un sex-ratio de 2/1 jusqu'à 4/1 dans certains pays comme par exemple l'Egypte, l'Iran, la Palestine ou le Soudan.

Elle constitue la 1ère cause de cause de handicap non-traumatique chez le sujet jeune et est responsable d'une réduction de l'espérance de vie estimée entre 7 et 14 ans [3].

## 2 Physiopathologie

### 2.1 Immunologie

L'atteinte du SNC est la résultante de l'interaction complexe et dynamique entre le système immunitaire inné et adaptatif, la microglie et les neurones.

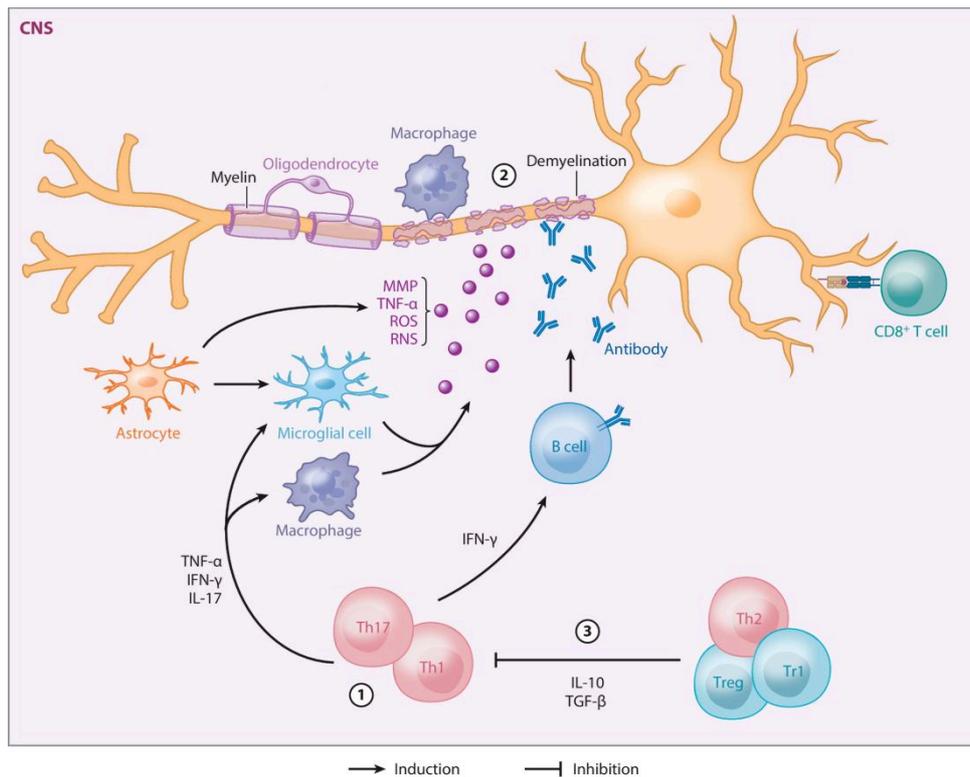
La maladie est caractérisée par l'inflammation du SNC, la démyélinisation, l'apparition de lésions axonales qui aboutissent à une perte axonale et donc une neurodégénérescence.

Au stade initial de la maladie, une rupture de la tolérance immunitaire est observée avec l'apparition de cellules lymphocytaires T recrutées par des cellules présentatrices d'antigènes en dehors du SNC qui une fois activées, vont avoir la capacité de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le liquide cébrospinal (LCS) semble jouer un rôle dans ces mécanismes pathologiques. En effet, les lésions démyélinisantes sont plus fréquemment observées à proximité du LCS (cortex [lésion juxta-corticale], des ventricules [lésions périventriculaires], de la moelle [lésion médullaire]) et au sein du LCS, il est très fréquemment détecté la présence de bandes d'IgG surnuméraires.

La principale hypothèse évoquée est une réaction croisée entre des antigènes issus de l'environnement (agent infectieux, fumée de tabac) et d'antigènes dérivés du SNC.

Suite à la réactivation locale des lymphocytes T par la microglie et les cellules dendritiques, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines va permettre d'activer les cellules microgliales notamment les astrocytes et de favoriser le recrutement d'autres cellules inflammatoires et induire la production d'anticorps par les cellules plasmocytaires.[4]

Figure 1 Principaux acteurs moléculaires et cellulaires de l'inflammation du SNC d'après [5]



Rodriguez Murúa S, et al. 2022  
Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 17:121–39

L'ensemble de l'infiltrat inflammatoire va concourir à la destruction de la gaine de myéline produite par les oligodendrocytes, la perte des oligodendrocytes et une dégénérescence axonale.

Après rémission de la poussée inflammatoire, dans la plupart des lésions sont observés des signes de remyélinisation avec la différenciation de précurseurs des oligodendrocytes en oligodendrocytes matures, la remyélinisation n'est que partielle et l'épaisseur antérieure myélinique n'est pas rétablie [5].

## **2.2 Histologie**

A l'échelle du tissu, l'initiation de la réaction inflammatoire a pour caractéristique d'être centrée autour d'une veinule post-capillaire ou d'une veine, correspondant à la rupture de la BHE [6].

On distingue quatre types de lésions, caractérisées par la nature des cellules prédominantes et l'expression des molécules de l'inflammation notamment du CD68 (macrophages).

### **2.2.1 Les lésions actives**

Les lésions actives comprennent des signes de démyélinisation avec de nombreuses cellules phagocytaires activées (microglie et macrophages) contenant des fragments de myéline.

On note la présence également de clusters de microglie activés en périphérie des plaques entourant des foyers de dégénérescence axonale.

### **2.2.2 Les lésions à croissance lente (SEL)**

Les lésions à croissance lente ou *Slow Expanding Lesion* (SEL) comprennent un centre démyélinisé inactif et un anneau de cellules phagocytaires contenant des produits de dégradation de la myéline.

En périphérie de ces lésions, des lésions axonales aiguës sont également retrouvées tout comme dans les lésions actives.

### **2.2.3 Les lésions inactives**

Elles sont les lésions les plus fréquemment retrouvées. Elles sont bien limitées et montrent une démyélinisation primaire, une préservation partielle des axones et de la gliose réactionnelle.

Un degré variable de microglie activée peut être retrouvé en périphérie de la lésion mais de manière nettement réduite au centre de la lésion.

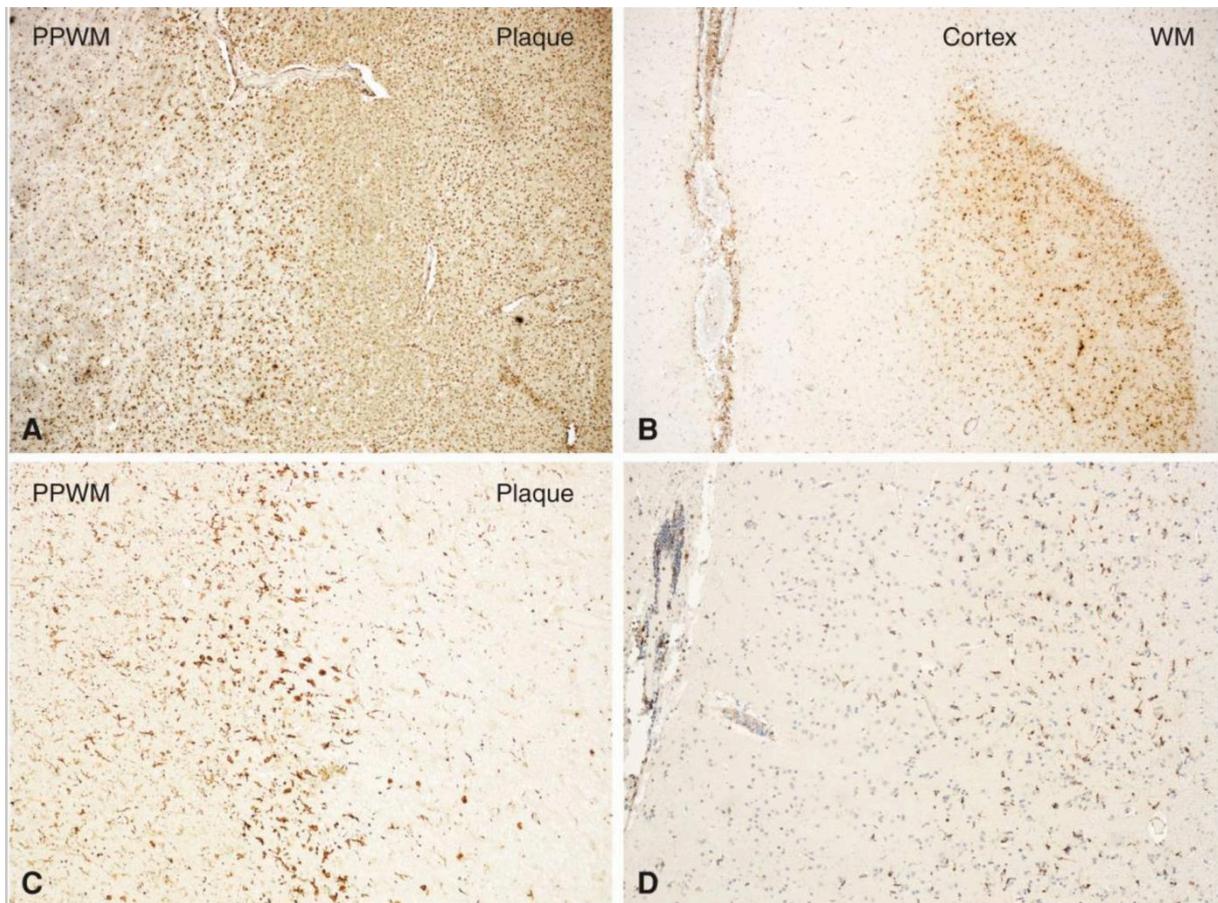
Un tissu fibrillaire dense cicatriciel remplit l'espace entre les axones démyélinisés. On y observe dans une moindre mesure des lésions axonales aiguës indiquant une perte continue chronique d'axone démyélinisés.

### **2.2.4 Les plaques fantômes ou *Remyelinated Shadow Plaques***

Elles correspondent également à des lésions bien limitées avec une remyélinisation qui est visualisée sur l'ensemble de la lésion ou de manière plus focale. Leur étendue varie énormément entre les patients et le site lésionnel. Elles sont notamment beaucoup plus fréquemment observées au niveau cortical et dans le cadre de phénotype RR [7].

La remyélinisation est obtenue à partir de la maturation de cellules progénitrices en oligodendrocytes matures qui seront capables de resynthétiser des gaines de myéline.

**Figure 2 Exemple de lésions en histologie avec immunomarquage [6]**



**(A)** Lésion active typique avec infiltration par des macrophages, présence de cellules microgliales actives avec expression du marqueur CD68 en marge des lésions et dans la SB au pourtour de la plaque.

**(B)** Lésion corticale active associée à une inflammation des méninges tandis que les zones de démyélinisation sont infiltrées par de la microglie active et des macrophages entremêlés.

**(C)** Lésion SEL avec son anneau dense de microglie activée, avec quelques macrophages entremêlés en périphérie de la lésion. Expression accrue du marqueur Iba1 par la microglie. Au centre de la lésion on note la faible présence de cellules microgliales actives.

**(D)** Lésion de SEL corticale avec inflammation méningée et présence de cellules microgliales exprimant le marqueur Iba1.

**PPWM=periplaque adjacent white matter, WM= White matter, SEL= Slow Expanding Lesion**

### 3 Pathogénie

La SEP est une maladie multifactorielle avec une intrication complexe de facteurs génétiques et environnementaux. Ainsi, la maladie se déclare chez un sujet prédisposé qui va être exposé à des facteurs environnementaux au cours de sa vie, avec un impact qui va différer en fonction des différents âges de la vie.

#### 3.1 Facteurs de risques génétiques

La récurrence observée de la maladie au sein des apparentés a fait évoquer une participation de facteurs génétiques à la genèse de la maladie.

On estime que 20% de l'héritabilité est porté par des variants génétiques communs et près de 5% par des variants génétiques rares.

Parmi les variants génétiques commun, on trouve des variants des gènes HLA et du CMH.

Par exemple, L'allèle du gène HLA de type *DRB1\*15:01–DQB1\*06:02* (DR15) est observé chez près de 25-30% de la population d'Europe du Nord et des EU avec un odds ratio estimé à 3 [8].

Actuellement, près de 200 régions de susceptibilité sont connues sur les autosomes en dehors du complexe majeur d'histocomptabilité, 32 sur les régions du complexe majeur d'histocompatibilié et un gène sur le chromosome X.

L'ensemble avec 416 gènes potentiellement impliqués permet d'expliquer jusqu'à 48 % de l'héritabilité de la maladie avec des gènes principalement impliqués dans les réponses immunitaires innée et adaptative ainsi que des gènes exprimés par la microglie [9].

## **3.2 Facteurs de risques environnementaux**

### **3.2.1 Impacts aux différents stades de la vie**

Selon des études basées sur des populations émigrées, l'exposition aux facteurs de risques environnementaux a une plus grande influence avant l'âge de 15 ans dans la survenue de la maladie.

Ainsi, on observe dès la vie in utéro et chez le nouveau-né des associations entre expositions environnementales et la maladie.

À titre d'exemple, la présence d'une pathologie maternelle autre que le diabète et la pré-éclampsie (OR 2.25), les professions d'agriculteur/jardineur chez le père seraient associés à la survenue de la maladie à un âge pédiatrique (OR 2.15) [10].

Les mécanismes évoqués pour expliquer l'influence des pathologies maternelles seraient la présence de changements liés au stress, tels que des niveaux élevés de glucocorticoïdes, l'insuffisance placentaire, des anomalies métaboliques, y compris l'hyperglycémie, ou des expositions infectieuses dans le cadre des pathologies maternelles.

En ce qui concerne la profession, l'hypothèse de l'exposition aux pesticides in utéro est évoquée.

Ainsi l'ensemble serait responsable d'altérations épigénétiques, touchant en particulier des gènes impliqués dans la réponse immunitaire et favorisant alors une réponse inadaptée.

Enfin, des taux de vitamine D plus faibles durant la grossesse ou chez le nouveau-né, l'enfant sont également associés à un plus grand risque de développer la maladie [11].

### **3.2.2 Exposition à la fumée de tabac**

Tabagisme passif et actif sont des facteurs de risque reconnus avec une relation dose-dépendante retrouvée avec le tabagisme actif. À titre d'exemple, un tabagisme estimé entre 6 et 10 paquets années augmente de 56 % le risque d'être atteint de la maladie [12].

### **3.2.3 Exposition virale**

Une corrélation forte et constante est observée entre l'infection passée à l'EBV traduite par la présence d'anticorps positifs ciblant les antigènes nucléaire (EBNA-1 IgG ou des titres EBNA-1) et le risque de développer une SEP.

Néanmoins, compte tenu du taux de séropositivité dans la population générale, l'implication d'une interaction gène-environnement est suggérée [8].

L'hypothèse d'une relation causale passant par l'altération de la transcription génétique induite par l'antigène viral EBNA-2 dans les cellules astrocytaires, de la microglie et les lymphocytes B infectés par le virus, est aussi évoquée.

Des analyses immuno-histochimiques retrouvent des protéines relatives à l'EBV dans près de 78 % des lésions chroniques de SEP contre 33 % chez les sujets indemnes [8]. Des cellules contenant des petits ARNm codant des protéines de l'EBV sont également retrouvées alors qu'elles sont rares chez les sujets indemnes de la maladie.

Une interaction entre la présence de l'antigène EBNA et les différentes combinaisons possibles du HLA en particulier des combinaisons telles que HLA-B\*07+/HLA-DRB1\*15+/HLA-A\*02- venant étayer l'hypothèse causale [13,14].

Le rôle d'autres virus a été étudié notamment le HHV6, CMV, l'HSV mais leur association à la maladie n'est pas univoque. À titre d'exemple, une analyse récente a mis en évidence un risque accru en cas d'infection passée à HHV6 [15].

### **3.2.4 Exposition solaire et vitamine D**

L'augmentation de la prévalence de la SEP à mesure de l'augmentation de la distance à l'équateur est une association connue et a fait évoquer une implication de l'exposition aux UV et de la carence induite en vitamine D. Les gradients de latitudes, observés par le passé, ont diminué chez certaines populations proche de l'équateur, probablement en lien avec des changements d'attitude vis à vis de l'exposition solaire , l'alimentation.

Une exposition solaire moindre quel que soit l'âge et tout au long de la vie est associée à la maladie et est globalement reproductible.

De manière analogue, des taux faibles de vitamines D sont associés à la maladie chez les sujets de peau blanche.

D'une manière générale, la vitamine D est un intermédiaire majeur entre l'exposition au soleil et le risque de SEP sachant que les UVB induisent la production de vitamine D.

Il est évoqué le rôle potentiellement immunomodulateur des UVB passant par la stimulation de cellules dendritiques productrices d'IL-10 qui vont elle-même stimuler des lymphocytes T régulateurs et contribuer à la tolérance immunitaire de manière systémique [16].

Par ailleurs des taux de vitamine D plus faibles sont associés à des poussées plus fréquentes de la maladie dans les formes RR [17]. Cependant des études ont évalué la supplémentation en vitamine D sans effet thérapeutique significatif [18].

### **3.2.5 Obésité dans l'enfance et l'adolescence**

L'obésité dans l'adolescence et chez le jeune adulte est associée à un doublement du risque de développer une SEP au cours de la vie.

Cette association a été largement confirmée chez les sujets de sexe féminin, avec une relation dose-effet, tandis que l'association chez le sujet masculin est plus équivoque [19].

### **3.2.6 Microbiote intestinal**

Son implication dans la modulation de la réponse immunitaire est connue dans de nombreuses pathologies.

Par ailleurs, plusieurs facteurs peuvent interagir avec le microbiote intestinal incluant l'alimentation, l'obésité, les usages antibiotiques, le tabagisme.

Néanmoins la diversité du microbiote est globalement similaire entre les sujets atteints et non atteints, y compris entre des jumeaux monozygote, avec de très discrètes variations taxonomiques orientant vers un environnement pro-inflammatoire.

Son impact et l'origine de ces modifications n'est pas clairement établi [8].

## **4 Formes cliniques**

La SEP est caractérisée par une forte variabilité en termes de symptômes, de sévérité et de phénotype clinique.

La maladie se caractérise par la survenue des poussées de déficit neurologique associé ou non à des périodes de rémission clinique et par des phases de progression qui viennent grever le pronostic.

## **4.1 Définition de la poussée/attaque/épisode clinique**

Pour être considérée comme telle, une poussée doit comporter l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition de symptômes ou l'aggravation des symptômes préexistants s'installant sur une durée de quelques heures à plusieurs jours, faisant suspecter une atteinte focale ou multifocale démyélinisante du SNC.

La durée des symptômes doit être d'au moins 24 heures et survenir en dehors d'une infection ou d'une fièvre. Une durée d'un mois est nécessaire entre deux poussées.

Les tableaux cliniques caractéristiques sont représentés par la névrite optique rétro-bulbaire, la myélite partielle, des troubles sensitifs focaux et une atteinte du tronc cérébral.

## **4.2 La progression**

La progression est définie par l'aggravation continue sur plus de six mois des symptômes neurologiques dont l'évolution péjorative est inéluctable sans traitement, correspondant à une seconde phase de la maladie responsable de la majorité du handicap.

### 4.3 Phénotypes

Ainsi on distingue quatre formes principales de la maladie , initialement établies en 1996 sur la base de constatations cliniques et du consensus de la US National Multiple Sclerosis Society puis revues en 2013 suite aux corrélations en imagerie et en biologie [20] :

- ❖ La 1ère forme RR se caractérise par la survenue de poussées sans phase de progression initiale entre les épisodes. Elle est retrouvée chez 80 % des patients au début de la maladie.
- ❖ La 2e forme SP survenant chez 20 % des patients présentant une forme RR
- ❖ La 3<sup>e</sup> forme PP se caractérisant par une phase de progression initiale. Elle est observée initialement chez près de 20 % des patients.
- ❖ Le CIS correspond à la survenue d'un épisode de poussée clinique correspondant aux critères de poussée chez un patient dont le diagnostic définitif de MS ne peut être posé. On estime qu'entre 42 et 82% des patients présentant un CIS vont évoluer vers une forme RR. Le fait de retrouver certains facteurs de risque et la présence d'anomalies en IRM majorent le risque [21].

#### 4.3.1 Le RIS

Associé aux quatre formes de la maladie, un autre syndrome particulier a été défini.

Le RIS correspond à la mise en évidence d'anomalie de la SB en IRM compatible avec une SEP sans anomalie à l'examen neurologique ou d'explication à leur présence.

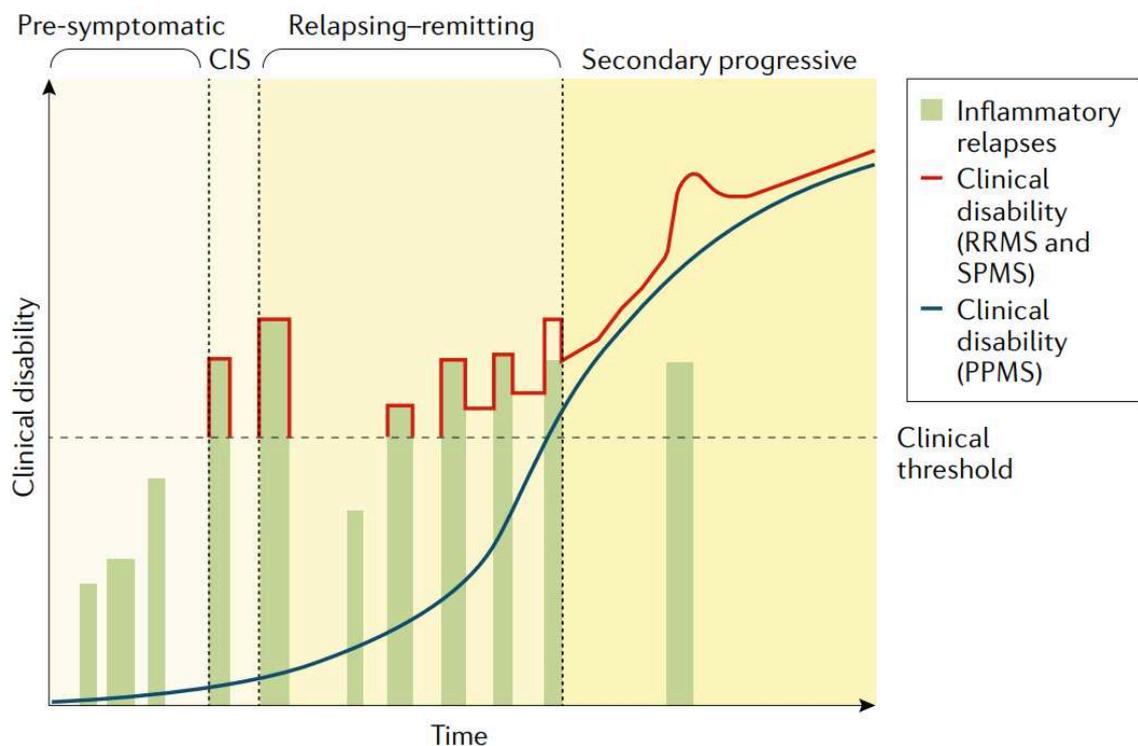
On estime que près de 1/3 de ces patients vont évoluer à 5 ans vers une forme RR [22,23]. Il est évoqué leur inclusion dans les prochains critères révisés de la SEP en fin d'année 2024.

## 4.4 Histoire clinique

L'histoire de la maladie peut se décomposer ainsi pour la majorité des patients:

- Présence d'une période pré-symptomatique, plus ou moins longue, avec survenue de poussées inflammatoires démyélinisantes touchant des régions cérébrales n'ayant pas de traduction clinique
- Survenue d'un épisode clinique isolé évoluant dans un certain nombre de cas vers une authentique SEP de forme RR
- Progression de la maladie chez un certain nombre de patients vers une forme secondairement progressive venant grever le pronostic

Figure 3 Histoire de la maladie d'après[3]



## 4.5 Evaluation du handicap au cours de la maladie

La maladie étant caractérisée par la progression du handicap neurologique au décours des phases actives avec l'évolution de la maladie, différentes échelles d'évaluation du handicap ont été proposées. L'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) est une échelle spécifique de l'évaluation du handicap du patient atteint de SEP, proposée par Kurtzke en 1955 puis revisitée en 1983 [24]. Elle est largement employée dans le monde en pratique quotidienne ainsi que dans le domaine de la recherche clinique. L'échelle s'étend de 0 à 10 avec incréments de 0.5, le handicap s'aggravant avec l'augmentation du score, 0 correspondant à un patient présentant un examen neurologique normal, et 10 correspondant au décès.

Ainsi les scores allant de 1.0 à 5.5 se rapportent à un patient capable de marcher sans aide.

A partir de 6.0 apparaissent des troubles de la marche nécessitant une aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) pour une distance d'environ 100 m.

A partir de 8.0 le patient est confiné au lit ou au fauteuil roulant.

A partir de 9.0 le patient est alité, ne peut ni avaler ni communiquer.

Huit scores fonctionnels (SF) sont définis et leur combinaison permet de définir l'échelle EDSS. Ils représentent les principales fonctions neurologiques touchées au décours de la maladie:

- pyramidal : faiblesse musculaire et difficultés à bouger les membres ;
- cérébelleux : ataxie, troubles de l'équilibre et de la coordination, tremblements ;
- tronc cérébral : troubles du langage, de déglutition, nystagmus ;
- sensitif : engourdissement et perte des sensations ;
- troubles vésico-sphinctériens ;
- fonction visuelle ;

- fonctions cérébrales : troubles de la mémoire et autres fonctions supérieures ;
- autre.

Chaque SF est coté selon une gradation allant de 0 (pas de handicap) à 5 ou 6 (handicap sévère).

Néanmoins, la grande majorité des patients présenteront des scores relativement modérés. À titre d'exemple, une cohorte étudiant l'histoire naturelle de la maladie a permis d'observer que 51% des patients ont un score EDSS inférieur ou égal à 5 et que près de 88% ont un score inférieur ou égal à 7[25].

Cette échelle présente toutefois certaines limitations [26], notamment :

- sa relative complexité et le caractère subjectif de l'examen neurologique ;
- sa non linéarité dans le handicap lorsqu'on dépasse certains scores;
- l'importance du haut du corps sous-estimé dans les actes de la vie quotidienne du patient comparativement à la marche
- certains paramètres comme l'humeur, l'énergie ressentie ou la qualité de vie non pris en compte dans le calcul du score

D'autres échelles ont par la suite été développées se basant sur les limites de la précédente notamment la Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC) [27] sans pour autant la remplacer.

## 5 Critères diagnostiques

Le diagnostic de SEP repose sur la combinaison de critères cliniques, d'imagerie et de biologie ayant pour objectif de mettre en évidence une dissémination temporelle, une dissémination spatiale et de l'exclusion des diagnostics différentiels.

Le diagnostic est établi selon les critères de MacDonald initialement proposés en 2005 puis révisés successivement en 2010 et 2017. La prochaine révision est annoncée pour la fin d'année 2024.

**Figure 4 Critères de Mc Donald 2017 [28]**

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

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. \*No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

**Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset**

### 5.1 La dissémination spatiale

La dissémination spatiale est définie par l'atteinte de plusieurs régions du SNC mise en évidence par la présence de lésions infratentorielles, juxta-corticales, corticales, périventriculaires et du cordon médullaire.

Ces lésions sont authentifiées au travers de la symptomatologie clinique qui oriente vers une atteinte des différentes régions du SNC et/ou par la mise en évidence de lésion en hypersignal T2 multiples en IRM [29]

## **5.2 La dissémination temporelle**

La dissémination temporelle est définie par le développement de nouvelles lésions avec le temps. A défaut, l'analyse du LCS peut être utilisée.

### **5.2.1 Clinique**

La dissémination temporelle peut également être définie par la survenue de plusieurs poussées cliniques remplissant la définition, permettant ainsi poser le diagnostic de SEP de phénotype RR.

### **5.2.2 Imagerie**

En imagerie, le critère est rempli lors de la constatation simultanée de lésion prenant le contraste et d'autres ne prenant pas le contraste lors d'une IRM avec injection de sels de gadolinium ou l'apparition de lésions en hyper T2 au cours d'IRM successives.

La prise de contraste traduit ici la rupture de la BHE dans le cadre de lésions datant de moins de 3 mois, qui s'estompe au-delà.

### **5.2.3 Biologie**

Lors de la survenue d'un épisode clinique, le dosage d'anticorps au sein du LCS permet de valider le critère de dissémination temporelle.

L'analyse du LCS chez les sujets atteints a permis de mettre en évidence la présence d'immunoglobulines qui précipitent sous forme de bandes en électrophorèse.

La confrontation au dosage concomitant des immunoglobulines sanguines permet également de définir un index d'IgG qui est augmenté chez les patients atteints de SEP.

Lors de la survenue d'un épisode clinique, le dosage d'anticorps au sein du LCS permet de valider le critère de dissémination temporelle.

En effet, la présence de bandes oligoclonales au sein du LCS indique de manière fiable la synthèse d'anticorps intrathécale et est associée à un fort risque de survenue d'un second épisode. Ainsi le dosage est recommandé dans certaines situations telles que : une clinique et des résultats IRM insuffisants pour porter le diagnostic définitif, une présentation clinique différente du CIS incluant une évolution d'emblée progressive, une présentation clinique, biologique, en imagerie atypique [30,31]

Leur absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic et leur présence est également notée dans d'autres pathologies du SNC comme le syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux systémique.

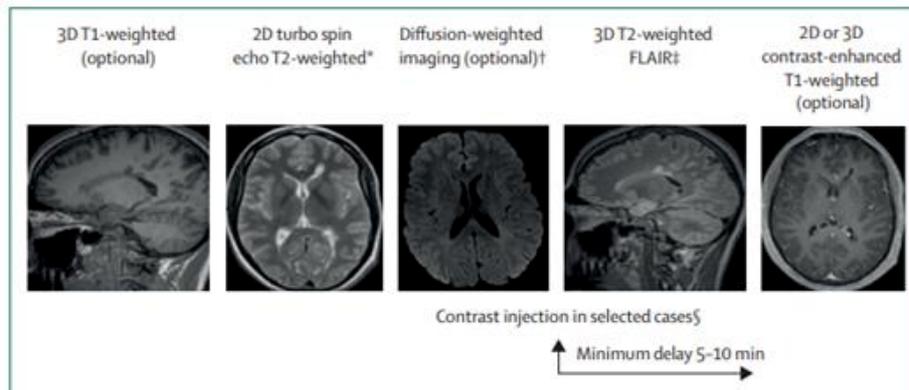
## **6 Place de l'imagerie dans la maladie, du diagnostic au suivi**

A chaque révision des critères de Macdonald, le rôle clé de l'IRM dans le diagnostic de la SEP est réaffirmé, à la fois pour valider les critères de dissémination temporelle et spatiale, mais aussi pour rechercher des caractéristiques atypiques en imagerie en faveur d'un diagnostic différentiel.

Des recommandations de bonnes pratiques de l'IRM sont régulièrement mises à jour par les sociétés savantes notamment MAGNIMS–CMSC–NAIMS avec la dernière en date de 2021 [32]. La place de l'IRM dans le diagnostic étant renforcée, une standardisation des protocoles et de l'interprétation est souhaitable afin de limiter les risques de diagnostic erroné.

Le protocole actuel recommandé dans le cadre du diagnostic est le suivant en IRM 1.5 et 3T.

**Figure 5 Protocole recommandé d'après [32]**



In selected cases, contrast agent can be injected just before the 3D T2-weighted FLAIR; the delay to the start of the 2D or 3D contrast-enhanced T1-weighted imaging should be a minimum of 5–10 min. Spatial resolution parameters for 3D sequences are  $\leq 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$  (ie, multiplanar reconstruction 3 mm). Spatial resolution parameters for 2D sequences are  $\leq 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times \leq 3 \text{ mm}$  (table 1). 3D=three dimensional. 2D=two dimensional. FLAIR=fluid-attenuated inversion recovery. \*Either single or dual echo. Can be skipped if there is good quality 3D FLAIR in the monitoring protocol. †For differential diagnosis. ‡Transverse 2D FLAIR could be considered as an alternative, if 3D-FLAIR not available or not of good quality. §0.1 mmol/kg bodyweight of macrocyclic agents.

Ainsi une IRM cérébrale est recommandée chez tous les patients au diagnostic.

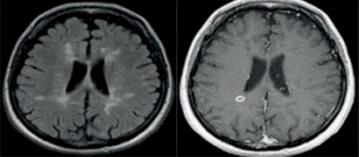
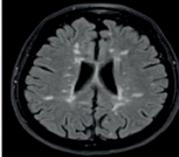
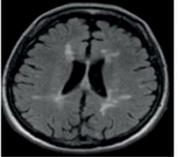
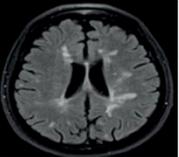
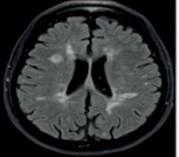
L'IRM médullaire est quant à elle non nécessaire au diagnostic sauf si la présentation clinique suggère une atteinte médullaire, une évolution primaire progressive, dans les tranches d'âge moins concernées (sujets âgés, populations non-blanches) et enfin dans la recherche de lésions permettant de remplir les critères manquants pour poser le diagnostic définitif.

En ce qui concerne le suivi :

Pour les patients présentant une forme CIS ou une présentation RIS, il est proposé de réaliser une IRM de suivi tous les 6-12 mois avec une consultation neurologique dans l'intervalle. [32].

Pour les patients présentant une SEP diagnostiquée, en particulier sous traitement, le suivi IRM préconisé est le suivant avec un protocole d'imagerie similaire :

**Figure 6 Suivi en IRM d'après [32]**

Initial	New baseline	First follow-up*†	Second follow-up*†	Follow-ups*†
Pretreatment‡	3-6 months after treatment onset§	12 months after treatment onset	24 months after treatment onset	Every year while on treatment¶
Gadolinium recommended	Gadolinium usually not required	Gadolinium optional	Gadolinium optional	Gadolinium optional
				

## 7 Caractéristiques en imagerie

Les lésions observées correspondent aux plaques de démyélinisation, habituellement de petite taille entre 5-10 mm. La majorité d'entre elles apparaissent hypo-intense ou iso-intense en T1 et hyper intense sur les séquences T2 et Flair en lien avec l'augmentation de l'eau libre et la destruction de la myéline. Les lésions typiques de SEP apparaissent rondes ou ovoïdes, de taille comprise entre quelques millimètres jusqu'à 1 ou 2 cm de diamètre. En général, un grand axe de minimum 3 mm est nécessaire afin de confirmer le critère tout en tenant compte de la topographie lésionnelle. Les lésions doivent être visibles sur au moins deux coupes successives afin d'exclure les artéfacts et les petites anomalies de signal, néanmoins sur des coupes épaisses, les lésions plus petites peuvent être vues sur une seule coupe.

La SEP touche habituellement les deux hémisphères bien qu'aux stades initiaux une discrète asymétrie peut être observée. La SEP touche spécifiquement des régions de la SB telles que la SB péri-ventriculaire, juxta-corticale, le corps calleux, la SB infratentorielle (en particulier le pont et le cervelet) et le cordon médullaire (en particulier la moelle cervicale).

### **7.1 Lésions périventriculaires**

Les lésions périventriculaires correspondent à des lésions hyper-intenses en T2 de la SB avec un contact direct avec la paroi des ventricules latéraux sans interposition de SB normale. Les lésions touchant le corps calleux sont incluses dans la définition.

Les lésions touchant la substance grise profonde et en contact direct avec la paroi des ventricules latéraux ne sont pas incluses. Les lésions périventriculaires ont une disposition caractéristique avec un axe principal défini par le trajet des veines cérébrales, perpendiculaires aux ventricules latéraux. L'aspect en IRM retrouve une forme ovoïde dans le plan axial nommée communément "*Dawson fingers*"

### **7.2 Lésions juxta-corticales**

Les lésions juxta-corticales correspondent à des lésions hyper-intenses en T2 de la SB avec un contact direct avec le cortex sans interposition de SB normale, elles peuvent être observées dans tous les lobes et le cervelet (où elles comptent alors comme une lésion infratentorielle). Sur le plan histologique, ces lésions correspondent à l'atteinte des fibres en U.

### **7.3 Lésions infratentorielles**

Les lésions infratentorielles correspondent à des lésions hyperintenses en T2 de la SB du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux ou du cervelet. Typiquement, elles touchent la surface des structures encéphaliques allant de discrètes anomalies de

signal subpiales à des lésions plus ovoïdes. Elles peuvent également être plus centrales avec un aspect caractéristique rond ou ovoïde le long des faisceaux de SB.

#### **7.4 Lésions médullaires**

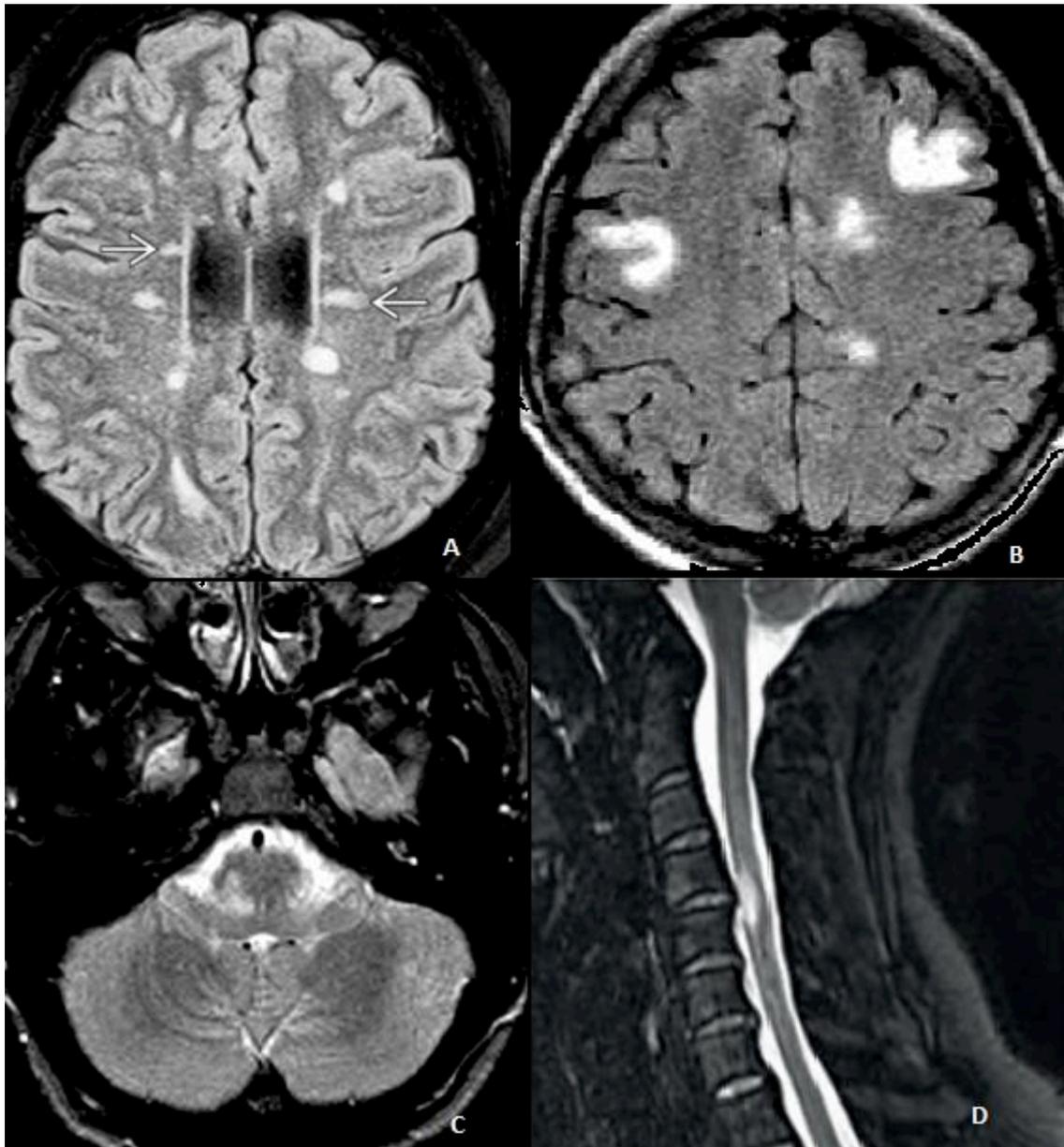
Les lésions du cordon médullaire sont souvent multiples, de petite taille dans l'axe cranio-caudal. Habituellement, elles sont étendues sur moins de deux vertèbres en sagittal et moins de la moitié de la surface du cordon médullaire en axial. Elles présentent un aspect dit en cigare sur les reconstructions sagittales et en drapeau sur les reconstructions axiales.

Elles présentent une topographie périphérique, touchant les colonnes dorsales et latérales mais peuvent aussi toucher la SB antérieure et la SG centrale. Il existe un gradient caudo-caudal de fréquence d'observation des lésions médullaires, qui sont plus fréquentes à l'étage cervical.

#### **7.5 Lésions prenant le contraste**

La prise de contraste des lésions de la SB dans leur topographie caractéristique fait évoquer une lésion active, inflammatoire permettant de remplir le critère de dissémination temporelle.

Ces lésions correspondent à une lésion d'apparition récente (2-8 semaines, en général < 4 semaine). Elles sont définies par une lésion d'au moins 3 mm avec l'apparition franche d'une hyperintensité T1 après une injection de gadolinium (>5 min). Les lésions apparaissent souvent nodulaires avec un réhaussement en anneaux complet si elles sont de grande taille, en anneau incomplet si elles sont au contact des ventricules ou de la SB profonde.



**Figure 7 Exemples de lésions typiques**

**A lésions périventriculaires, séquence T2 FLAIR d'après [33]**

**B lésions juxtacorticales, séquence T2 FLAIR d'après [34]**

**C lésion infratentorielle séquence axiale T2 d'après [34]**

**D lésion du cordon médullaire séquence sagittal T2 d'après [34]**

## **7.6 Lésions des nerfs optiques**

L'atteinte du nerf optique en imagerie n'est pas exigée pour poser le diagnostic mais son atteinte démontrée en imagerie peut aider à conforter le diagnostic et exclure des diagnostics différentiels. L'atteinte aiguë est caractérisée par la présence d'une lésion peu étendue, unilatérale, hyper-intense en T2 avec un œdème du nerf et une prise de contraste. Concernant la topographie des lésions des nerfs optiques dans la SEP, il existe un gradient antéro-postérieur. Les lésions orbitaires sont plus fréquentes que les lésions du chiasma ou des tractus optiques. Les lésions asymptomatiques sont aussi fréquentes que les lésions symptomatiques. Les lésions des nerfs optiques sont à l'origine d'une dégénérescence neuro-axonale rétrograde (vers la rétine ; atrophie rétinienne) et antérograde transsynaptique (vers le noyau géniculé latéral puis le cortex visuel primaire).

## **8 Apport de l'IRM dans la compréhension de la maladie**

### **8.1 L'apport des séquences de susceptibilité magnétique**

#### **8.1.1 Le signe de la veine centrale**

Les séquences de susceptibilité magnétique sont basées sur la perturbation locale du champ magnétique en lien avec les propriétés paramagnétiques de l'hémoglobine désoxygénée et du fer non hémérique veineux. Des séquences pondérées en T2\* ou SWI permettent d'avoir une image contrastée sur la perturbation du champ magnétique et donc de détecter des dépôts focaux de fer et une cartographie veineuse plus précise.

L'analyse des lésions démyélinisantes en séquence de susceptibilité a permis la description du signe de la veine centrale qui est spécifique de la SEP comparativement aux autres atteintes démyélinisantes.

Ainsi en moyenne dans 80 % des lésions tout stade compris, une veine centrale peut être détectée à un champ magnétique de 7 Tesla [35].

## **8.1.2 Les dépôts de fer intra-parenchymateux**

### **8.1.2.1 Dépôts de fer régional**

La présence anormale de dépôt de fer encéphalique a été retrouvée de manière constante chez les sujets atteints de SEP.

Dans la substance grise profonde, le noyau caudé, le putamen semblent être les régions les plus touchées, tandis que le thalamus est plutôt épargné tout comme la substance blanche non lésée [35,36].

### **8.1.2.2 Dépôts de fer dans les lésions**

L'analyse des plaques a permis de mettre en évidence la présence d'une accumulation péri-lésionnelle de macrophages et de microglie chargés en fer dans près de 30 % des lésions démyélinisantes chroniques.

Ces lésions correspondent en anatomopathologie aux lésions mixtes (active / inactive) que sont les SEL.

Elles sont caractérisées par une faible expansion, et sont plus fréquentes dans les cas de longue évolution, les formes progressives et sont qualifiées de lésions *Smoldering ou Slowly evolving/expanding lesion*.

Elles sont caractérisées sur le plan histologique par la présence d'un anneau de cellules micro-gliales et de macrophages chargés en fer avec une morphologie altérée. La microglie exprime un phénotype activé avec des macrophages à la surface et quelques lymphocytes T.

Ces lésions peuvent être distinguées en imagerie avec la présence d'un anneau sur les séquences de susceptibilité magnétique, notamment en cartographie de phase.

Cet anneau peut persister des années ou diminuer progressivement jusqu'à un aspect de substance blanche normale.

L'observation de ces lésions retrouve une progression en taille dans le temps tandis que les lésions sans anneau ont tendance à diminuer en taille. Leur présence semble correspondre à un marqueur supplémentaire en faveur d'une progression de l'extension lésionnelle [37].

### **8.1.3 La volumétrie par le développement de logiciel à segmentation automatique**

Dans le cadre du suivi des patients, la question du suivi de la charge lésionnelle se pose afin d'évaluer la progression ou non de la maladie, la réponse ou non au traitement, comprendre l'évolution.

La segmentation manuelle étant soumise à une variabilité intra et inter-individuelle importante et étant très consommatrice de temps, progressivement des logiciels de segmentation semi-automatique et automatique ont été conçus. Basés sur l'utilisation d'un algorithme, une quantification du volume lésionnel est possible avec une performance au moins similaire à une quantification manuelle [38].

La quantification peut également se faire sur des structures d'intérêt comme les noyaux gris centraux et le thalamus. Par exemple, les études de volumétrie tendent à montrer que de manière globale, la perte de volume de la substance grise profonde est un marqueur d'aggravation du handicap [39].

## **8.2 IRM 7T et apport**

Le développement des IRM 7T présentant une meilleure résolution spatiale et en contraste, un meilleur ratio signal sur bruit, a permis [40–43]:

- ❖ la détection de davantage de lésions, permettant dans certaines situations de poser le diagnostic plus précocement et débiter un traitement.
- ❖ une amélioration de la détection du signe de la veine centrale, des dépôts de fer permettant d'orienter vers une SEP plutôt que d'autres pathologies démyélinisantes.
- ❖ la détection de rehaussement de la leptoméninge, phénomène rentrant dans le cadre de l'inflammation des méninges, qui est observé en histopathologie mais de manière non spécifique [44]. Visualisé seulement dans 1 à 50% des cas sur les séquence FLAIR post injection de gadolinium en imagerie 3T, elles seraient visualisées chez près de 90% en 7T [45].

Actuellement l'utilisation de l'imagerie 7T se fait quasi-exclusivement dans le cadre de la recherche.

## **9 Une meilleure caractérisation de l'atteinte de la SG**

La SEP a longtemps été considérée comme une maladie de la substance blanche épargnant la substance grise; les données de l'anatomopathologie et de l'imagerie ont modifié ce paradigme précédemment établi.

Les données récentes de neuro-anatomopathologie ont mis en évidence une atteinte significative de la substance grise avec une démyélinisation corticale, une perte neuro-axonale et synaptique dès le stade précoce et également aux stades tardifs de la maladie [46].

L'atteinte de la substance grise est subdivisée en atteinte de la substance grise corticale et de la substance grise profonde qui regroupe le noyau caudé, le putamen, le pallidum, l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe et le thalamus.

Le thalamus, le noyau caudé et l'hypothalamus correspondent aux structures les plus fréquemment atteintes au cours de la maladie [47].

## **9.1 Histologique**

A l'échelle cellulaire et moléculaire, les lésions de la SG se différencient des lésions de la SB sur plusieurs points.

Premièrement, de manière globale, les lésions de la SGP apparaissent moins inflammatoires que les lésions corticales, et encore moins que les lésions de la substance blanche.

La démyélinisation y est associée à un degré variable de perte axonale, neuronale, et de cellules gliales et est souvent accompagnée d'une perte synaptique plus importante.

La remyélinisation y est toutefois davantage observée que dans les lésions de la SB [6].

De même ces lésions sont également caractérisées par une absence ou un faible infiltrat lymphocytaire, l'absence de dépôts significatifs des marqueurs du complément, l'absence de rupture de BHE [48].

Ces différences observées seraient possiblement en lien avec un processus physiopathologique différent.

En effet, les LT proviendrait non pas d'une rupture de la BHE mais à partir d'une inflammation d'origine méningée [49] et également à partir des plexus choroïdes (couche épithéliale) peuplés par des LT différents de leurs analogues issus de la

circulation sanguine, avec des récepteurs spécifiques aux antigènes exprimées par le SNC [50].

D'autre part ces différences pourraient être en lien avec les caractéristiques intrinsèques différentes de la SB et de la SG.

Les neurones, présent uniquement dans la SG, semblent présenter des propriétés immunosuppressives avec la possibilité d'induire un environnement anti-inflammatoire à partir de la sécrétion de chimiokines, neurotransmetteurs, expression de glycoprotéines membranaires [48].

À titre d'exemple, l'interaction de la protéine membranaire CD200 (cluster de différenciation) présente à la surface des neurones avec son récepteur sur les cellules de la microglie, des LT et des macrophages favorise la transition vers un profil sécrétoire anti-inflammatoire [48,51].

La présence de neurotransmetteurs à des niveaux différents au sein de la SG et de la SB est également une hypothèse évoquée. En effet, le GABA est un neurotransmetteur dont la concentration est significativement plus élevée au sein de la SG en comparaison à la SB [52] et il a la particularité d'atténuer la production d'interleukines pro-inflammatoires par les cellules microgliales [53].

Enfin, l'hypothèse d'un effet pro-inflammatoire des débris de myéline qui sont plus présents au sein des lésions de la SB est évoqué [48].

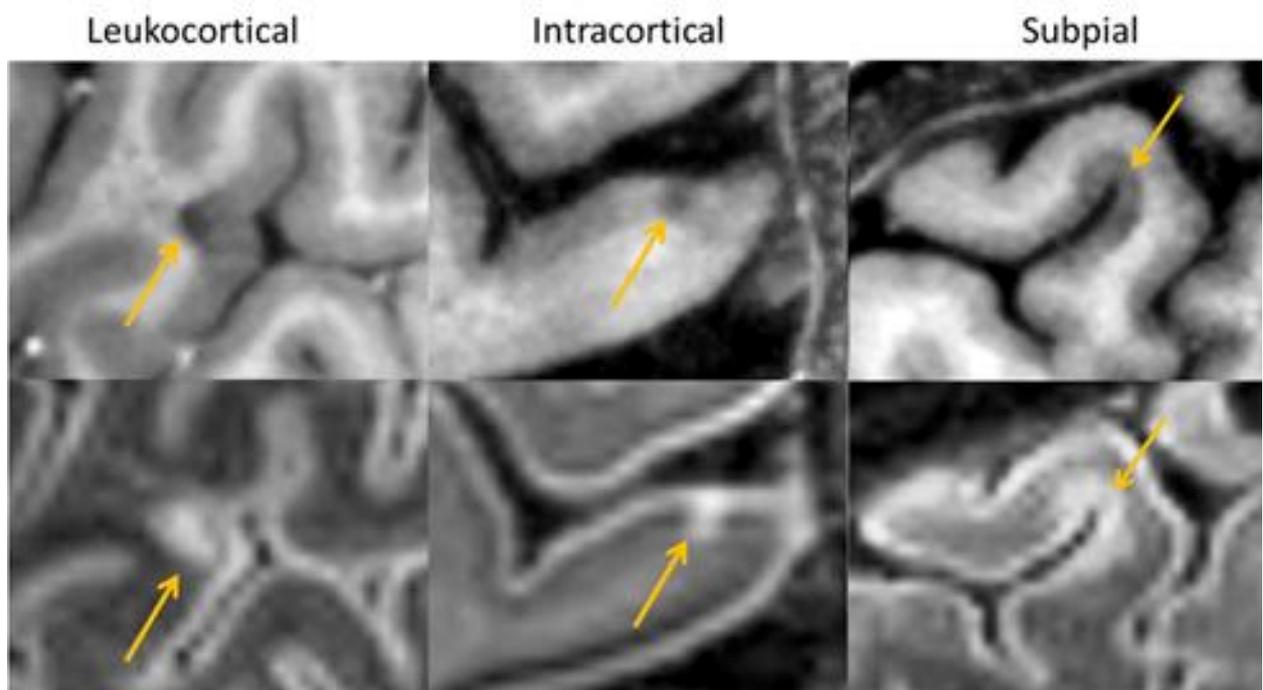
## 9.2 IRM

Les lésions corticales constituent également des lésions fréquentes et semblent être corrélées à un pronostic plus sévère.

Sept types ont été décrits initialement puis regroupés plus simplement en trois catégories

- ❖ type I dite leuco-corticale, touchant à la fois la substance blanche et le cortex
- ❖ type II dite intra-corticale, touchant uniquement le cortex.
- ❖ type III dite subpiale, correspondant à des lésions s'étendant de la surface piale au contact du LCS au cortex, pouvant toucher un ou plusieurs gyri [54]

*Figure 8 Différents types de lésions corticales [55]*



*En haut séquence en pondération T1 (MPRAGE), en bas séquence en pondération FLAIR (MPFLAIR)*

Les gyri les plus touchés se trouvent dans le lobe frontal avec notamment le gyrus frontal supérieur, le gyrus frontal moyen, le gyrus frontal inférieur et le gyrus précentral qui concernent près de 73.3% des atteintes [56,57].

La majorité des lésions touchent la substance blanche adjacente.

**Figure 9 Sites et types des lésions corticales d'après [56]**

	Number (% of total) Cortical Lesions	Type A	Type B
Superior frontal gyrus	17 (19.8%)	2	15
Middle frontal gyrus	25 (29.1%)	6	19
Inferior frontal gyrus	3 (3.5%)	1	2
Precentral gyrus	18 (20.5%)	6	12
Postcentral gyrus	3 (3.5%)	0	3
Precuneus	2 (2.3%)	1	1
Superior parietal lobe	2 (2.3%)	0	2
Supramarginal gyrus	1 (1.2%)	0	1
Inferior parietal lobe	2 (2.3%)	0	2
Insula	2 (2.3%)	0	2
Superior temporal gyrus	5 (6.8%)	2	3
Inferior temporal gyrus	1 (1.2%)	0	1
Parahippocampal gyrus	2 (2.3%)	0	2
Uncus	2 (2.3%)	1	1
Cuneus	1 (1.2%)	1	0
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>20</b>	<b>66</b>

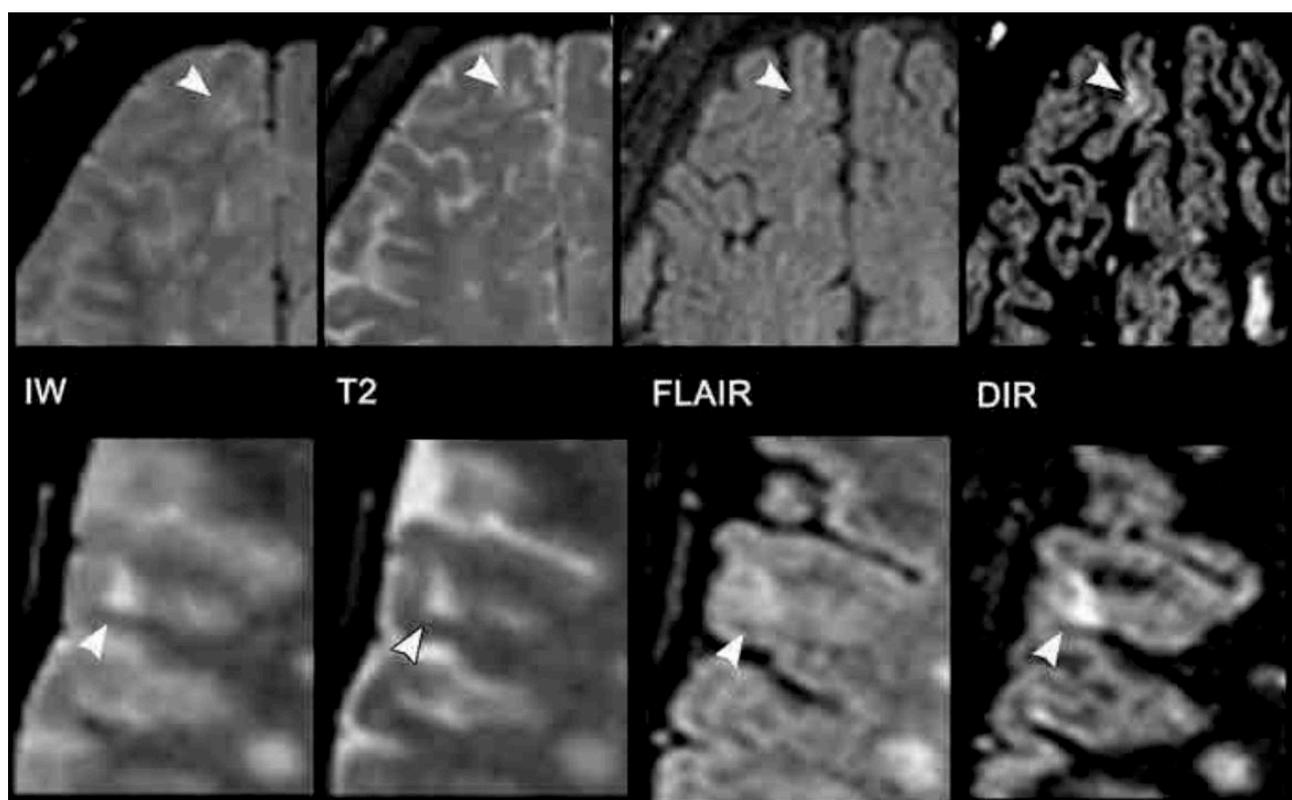
**Type A = lésion corticale pure, type B= lésion mixte leuco-corticale**

L'étude en imagerie de l'atteinte de la SG a été rendu possible par le développement de séquences IRM de plus en plus performantes.

Les deux principales difficultés rencontrées en imagerie sont la détection et la caractérisation de ces lésions.

En passant des séquences T2 spin écho, 2D Flair aux séquences 3D FLAIR et 3D DIR, il a été possible de détecter davantage de lésions de la SG [58,59]. Ainsi selon Geurts et al [59], la séquence DIR permet de détecter à 3T jusqu'à 152 % de lésion corticale supplémentaire comparativement à la séquence 3D flair et plus de 500% comparativement aux séquences T2 spin écho.

Figure 10 Lésions corticales en imagerie 1.5T d'après [59]



Par la suite, la séquence DIR a été développée, plus optimale pour l'étude de la substance grise en particulier corticale.

Elle repose sur le principe de la sélection de deux temps d'inversion permettant l'annulation du signal du LCS et de la substance blanche [59]. Ainsi la substance grise est mieux définie.

Néanmoins, une des limites de la séquence est un rapport signal / bruit faible, une sensibilité particulière aux artéfacts de flux qui associé à un champ magnétique cérébral non homogène, une épaisseur de coupe parfois élevée (2-3 mm) peut ainsi être source de faux positif [60,61].

Dans la caractérisation des lésions de la substance grise, une seconde séquence a été très étudiée en complément de la séquence DIR [61]. La séquence 3D T1 EG est caractérisée par sa haute résolution spatiale et en contraste permettant ainsi de mieux définir la localisation lésionnelle (corticale pure, leuco-corticale)

Ainsi l'apport de l'analyse de la séquence DIR couplé avec une séquence 3D T1 EG permet de mieux classer et réduire le risque de faux-positif.

Néanmoins, des recommandations de lecture ont été proposées afin d'homogénéiser la lecture et la détection des anomalies corticales.

Ainsi selon Geurts et al [60] :

- 1) Les lésions corticales sont hyperintenses comparativement à la substance grise adjacente normale.
- 2) Les lésions hyperintenses doivent être étendues sur au moins 3 pixels (basé sur 1mm<sup>2</sup> de résolution dans le plan)

Des recommandations supplémentaires ont été proposées :

- 1) les lecteurs doivent être familiarisés avec les artéfacts communs donnant des hypersignaux sur la séquence DIR, notamment l'hypersignal relatif du cortex insulaire, les vaisseaux corticaux.
- 2) les fenêtrages doivent être maintenus constants pour éviter une potentielle source de confusion induite par des inhomogénéités de signal du cortex.
- 3) des coupes multiples peuvent être nécessaires pour déterminer si un hypersignal DIR doit être considéré comme une lésion corticale, ainsi on peut les distinguer des vaisseaux corticaux (rond, linéaire) des lésions corticales (forme irrégulière).
- 4) la confrontation à des séquences en pondération T1, T2 ou FLAIR de préférence en 3D peut être utile pour confirmer les lésions suspectées et les distinguer des artéfacts.

Néanmoins, d'après l'étude de A.Sweeman et al [62] basée sur la lecture prospective puis rétrospective d'une IRM 3T couplée à une étude anatomopathologique, seulement 33% des lésions subpiales et 16.4% des lésions intracorticales sont détectables contre respectivement 6.8% et 8.2% avant la connaissance des données anatomopathologiques.

Une étude complémentaire du même auteur [63], a par ailleurs montré que la visualisation des lésions corticales est plus en lien avec la taille et la charge lésionnelle corticale plus que par des réelles différences anatomopathologiques.

L'analyse précise des lésions corticales reste ainsi fortement limitée en imagerie 3T d'une part par la faible détectabilité et d'autre part du fait du risque de faux-positif.

## **9.3 Le thalamus dans la SEP**

### **9.3.1 Rappels anatomiques et neurophysiologiques**

Le thalamus est une structure du diencephale constituée majoritairement de substance grise, d'un agencement de multiples noyaux. Chaque noyau a des afférences et efférences qui lui sont propres, traduisant son rôle de carrefour de l'information.

Il est un organe pair, proche du centre de l'encéphale, de part et d'autre du 3<sup>e</sup> ventricule, permettant ainsi de recevoir de multiples connexions avec le cortex cérébral, et cela dans toutes les directions. Chaque thalamus est connecté à l'autre par le biais d'adhérences inter-thalamiques.

Le thalamus contient une faible composante de substance blanche à savoir la lame médullaire externe recouvrant la face latérale du thalamus et la lame médullaire interne permettant de distinguer trois groupes de noyaux principaux à savoir les noyaux latéraux, médiaux, antérieur et postérieur (pulvinar).

Sur le plan neurophysiologique, on distingue :

- ❖ les noyaux relais (noyaux latéraux, médiaux et antérieur)
- ❖ les noyaux réticulés (uniques et en superficie du thalamus latéral)
- ❖ les noyaux intra-laminaires (situés au sein de la médullaire interne)

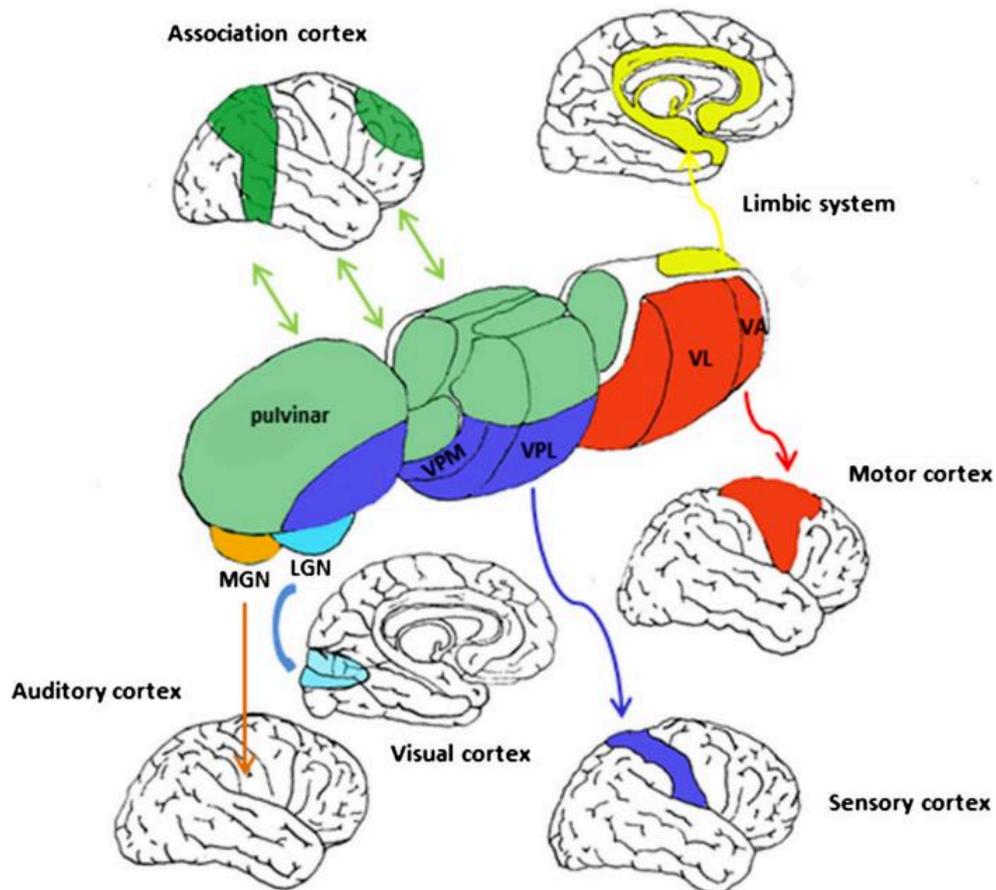
Les noyaux relais sont les plus représentés au sein du thalamus et sont caractérisés par des projections spécifiques sur des aires corticales.

Ainsi, il a pour fonction principale de servir de relais entre les autres structures corticales et sous-corticales impliquant la motricité, la sensibilité, l'intégration et les fonctions supérieures.

Il possède également un rôle significatif dans la régulation du sommeil et de l'éveil, la mémoire, les émotions et l'attention.

Enfin, il est également impliqué dans la mobilité oculaire, la vision, la posture et les fonctions exécutives [46,64].

Figure 11 Thalamus et carrefour de l'information d'après [64]



VA : noyau anteroventral, VL : noyau latéral-ventral, VPL : noyau ventral postéro-latéral, VPM : noyau ventral postéro-médial, MGN : noyau géniculé médial, LGN : noyau géniculé latéral

### 9.3.2 Implication clinique

Son atteinte dans le cadre de la SEP est de plus en plus étudiée avec les progrès réalisés en histologie et imagerie.

L'atteinte du thalamus dans la SEP peut se manifester par un spectre large de symptômes : fatigue, mouvement anormaux, syndromes douloureux et déclin cognitif [46].

Sur le plan de l'imagerie, on peut quantifier son atteinte sur le plan volumétrique et sur le plan de la charge lésionnelle.

### 9.3.3 Sur le plan volumétrique

L'atrophie progressive du thalamus est observée dans l'ensemble des phénotypes de SEP incluant le RIS, le CIS et les formes pédiatriques. Elle constitue l'un des signes précoces et prédominants de l'attente SG [47]. Le volume thalamique diminue de manière régulière avec l'évolution de la maladie et est corrélé avec des points cliniques critiques, notamment la cognition.

Ainsi, une diminution d'environ 0.71% / an est observée contre 0.28% / an chez les sujets sains, accompagnée d'une dégradation de la fonction neurologique et une majoration du handicap [65]. Cette perte de volume serait en lien avec plusieurs mécanismes :

- ❖ dégénérescence neuronale antérograde ou rétrograde en lien avec des lésions de transection axonale. Ainsi l'atteinte de la substance blanche serait la 1<sup>ère</sup> cause de perte de volume thalamique [66]
- ❖ dégénérescence trans-synaptique avec une dégénérescence d'un axone qui est responsable secondairement de l'atteinte du neurone avec lequel il réalise une synapse.
- ❖ apoptose par désafférentation, la perte neuronale est la conséquence de la transection axonale
- ❖ dégénérescence primaire par atteinte directe du neurone
- ❖ dépôt de fer dans les NGC dont l'implication exacte reste à établir [47]

#### **9.3.4 Sur le plan lésionnel**

Les lésions thalamiques sont divisées en lésions ovoïdes/péri-vasculaires et en lésions sous-épendymaires.

Les lésions sous-épendymaires sont caractérisées par une fine bande de plage démyélinisée soulignant les contours du troisième ventricule, ne s'étendant que très peu au-delà de la surface ventriculaire et sans présence de veine centrale [67].

Les lésions péri-vasculaires sont caractérisées par la présence d'une lésion démyélinisante centrée par une veine centrale et par leur forme ovoïde. Elles sont situées à distance des contours du 3<sup>e</sup> ventricule, habituellement de plus petite taille que les lésions péri-ventriculaires.

Leur physiopathologie et leur impact clinique restent encore incomplètement compris.

#### **9.3.5 Impact en pratique clinique**

L'atteinte du thalamus dans la SEP a fait l'objet de nombreux travaux de recherche tant sur le plan de la volumétrie, que sur le plan de la volumétrie lésionnelle inflammatoire et son impact sur le handicap semble de plus en plus détaillé en imagerie de haute définition (7T).

Néanmoins, l'impact précis des lésions démyélinisantes thalamiques sur le handicap de la maladie reste mal connu. Dans le cadre de la pratique clinique de routine, les lésions de la substance grise corticale et profonde sont peu souvent rapportées et analysées. La volumétrie thalamique n'est pas réalisée en routine et celle-ci pourrait avoir un intérêt dans la mesure de la dégénérescence neuronale encéphalique globale.

Le thalamus de par sa localisation, son rôle neurophysiologique, son atteinte connue dans la SEP pourrait constituer une région clé à analyser dans le suivi en imagerie et pourrait être un marqueur péjoratif sur le plan du handicap et de la sévérité de la maladie.

Le présent travail va s'intéresser à l'atteinte de la SG dans la SEP et a pour objectifs de :

- ❖ caractériser l'atteinte de la SG profonde (SGP) en particulier de décrire les lésions thalamiques en imagerie 3 Teslas et d'évaluer leur implication sur le handicap à l'aide d'un score clinique reconnu (EDSS) et les données de volumétrie encéphalique en particulier sur le volume thalamique.
- ❖ décrire l'atteinte corticale et thalamique en imagerie 3 Teslas et évaluer leur implication sur le handicap à l'aide d'un score clinique reconnu (EDSS) et les données de volumétrie encéphalique.
- ❖ décrire les paramètres cliniques des patients, associés à une atteinte inflammatoire de la SG.

# Matériel et méthodes

## 1 Matériel et protocole IRM

Les patients inclus dans cette étude font partie de la cohorte MISSYVV (DEC22-140 ; CHU Lille). La non-opposition des patients a été recueillie pour l'ensemble de la cohorte.

Les examens IRM ont été réalisés sur les machines 3 Teslas Philips ® Achieva et Ingenia (Best, Pays-Bas) implantées au sein du service de Neuroradiologie du CHU de Lille.

Le protocole standard réalisé chez tous les patients incluait les séquences suivantes qui ont été analysées de manière systématique :

- \* 3D-T1-TFE (TR/TE=9.9/4.6ms, FOV 256×256×160, nombre de coupes 160)
- \* 3D-DIR (TR/TE=5500/252 ms, TI-Dual 625/2600, FOV 250×250×195mm, nombre de coupes 150)
- \* 3D-FLAIR (TR/TE=8000/334ms, TI=2500ms, FOV 250×250×180, nombre de coupes 160)
- \* MULTISHOT EPI SWI (TR/TE = 66/35 ms, FOV 250x250x166, nombre de coupes 256)

La lecture des IRM a été réalisée par un seul observateur (SH) selon un protocole défini a priori et de manière similaire chez tous les patients.

## **2 Lecture et recueil des données**

### **2.1 Entraînement à la détection et à la caractérisation des lésions.**

Un entraînement à la détection et à la caractérisation des lésions a été effectué au préalable sur approximativement une centaine de patients aléatoires au sein de la cohorte dans le cadre d'une lecture systématique (OO et SH) et avec utilisation des différentes séquences conjointes afin de sensibiliser la détection des lésions et d'établir/valider notre grille de lecture.

### **2.2 Constitution du groupe de patient et choix de l'examen étudié**

L'IRM étudiée a été définie comme étant l'IRM contenant l'ensemble des séquences nécessaire avec des séquences de qualité optimale, associée à la connaissance d'éléments cliniques tels qu'un score EDSS récent, l'âge, la forme de SEP et la durée de maladie.

### **2.3 Lecture systématique et recueil des principales données quantitatives et qualitatives**

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies de manière systématique :

-la présence de lésions thalamiques dont la caractérisation s'est faite selon le nombre, la latéralité, le caractère nodulaire ou sous-épendymaire, l'atteinte de la SB adjacente, le contact avec la surface ventriculaire pour les lésions nodulaires, la présence d'un anneau paramagnétique en SWI, la présence d'une veine centrale. Une anomalie de signal de moins de 3 mm dont le caractère pathologique était équivoque a été par défaut caractérisé comme punctiforme.

-La présence de lésions corticales dont la caractérisation s'est faite selon le nombre, la latéralité, le lobe / la région concernée, le caractère intra-cortical ou leuco-cortical.

-La présence de lésions dans les autres structures de SGP (noyaux caudé, putamen, pallidum) dont la caractérisation s'est faite selon le nombre, la latéralité, l'atteinte de la SB adjacente, la présence d'un anneau en SWI, la présence d'une veine centrale, le caractère en bande sous-épendymaire ( pour les lésions caudées). Une anomalie de signal de moins de 3 mm dont le caractère pathologique était équivoque a été par défaut caractérisée comme punctiforme.

-La présence de lésions juxta-corticales, dont la caractérisation s'est faite selon la présence d'au moins une lésion (oui ou non) et selon la latéralité.

## **2.4 Exemples de lésions observées au cours de l'analyse IRM**

### **2.5 Lésions thalamiques**

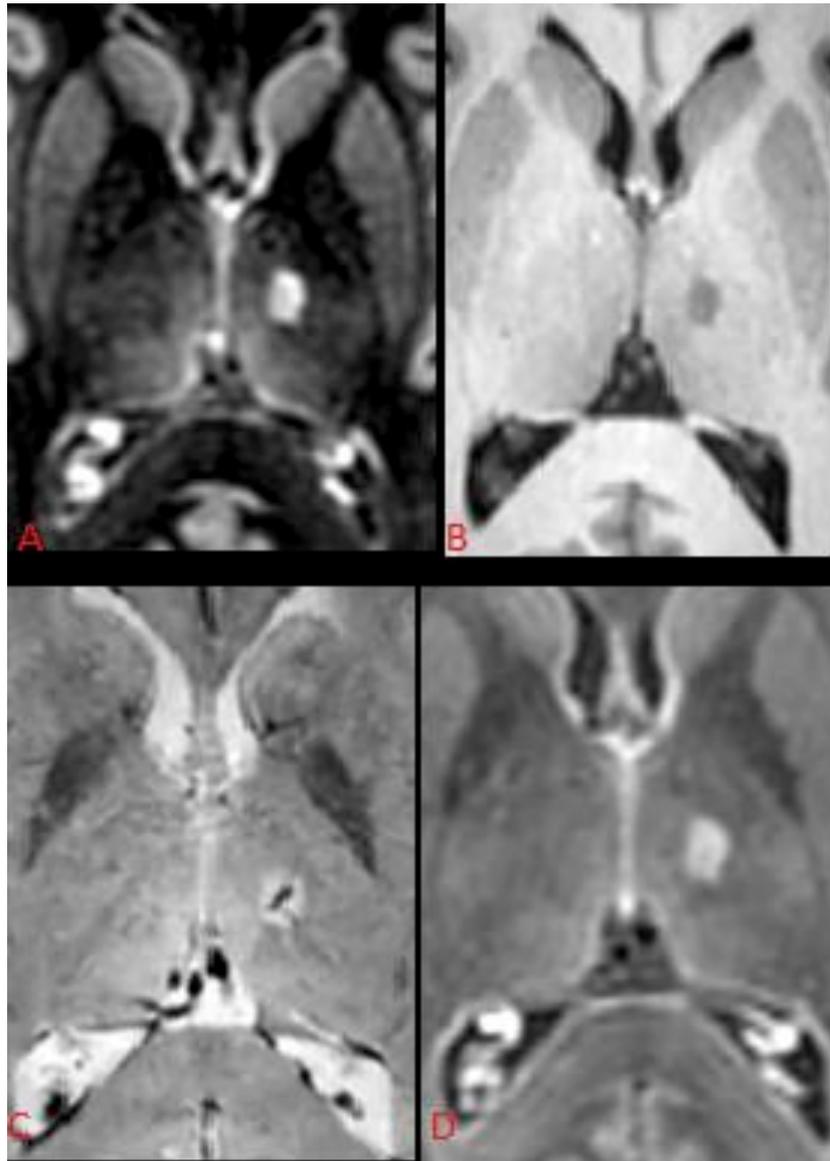
#### **2.5.1 Lésion nodulaire thalamique**

Ces lésions apparaissent en hyper-intensité sur les séquences de 3D DIR, 3D flair et en hypo-intensité sur la séquence en 3D T1 écho de gradient.

Elles présentent une morphologie arrondie, à distance de la surface du 3e ventricule.

Ces lésions présentent également fréquemment un signe de la veine centrale.

*Figure 12 Lésion nodulaire thalamique*



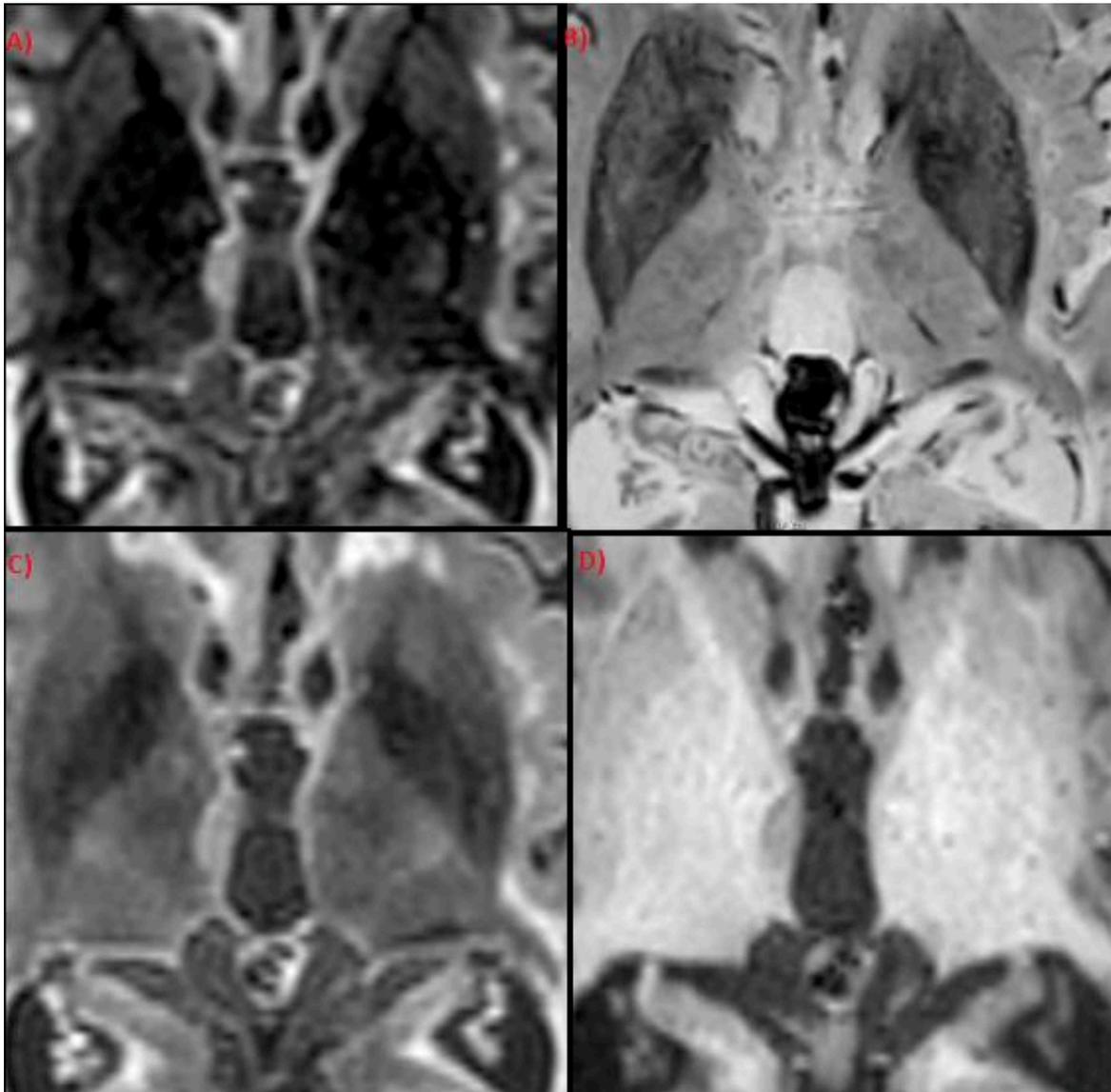
### **2.5.2 Lésion sous-épendymaire thalamique**

Ces lésions apparaissent en hyper-intensité sur les séquences de 3D DIR, 3D flair et hypo-intense en 3D T1 écho de gradient.

Elles présentent une morphologie en bande de faible épaisseur, jouxtant la paroi du 3e ventricule.

Ces lésions ne présentent pas de signe de la veine centrale.

*Figure 13 Lésion thalamique sous-épendymaire*



## **2.6 Lésions des autres structures de substance grise profonde**

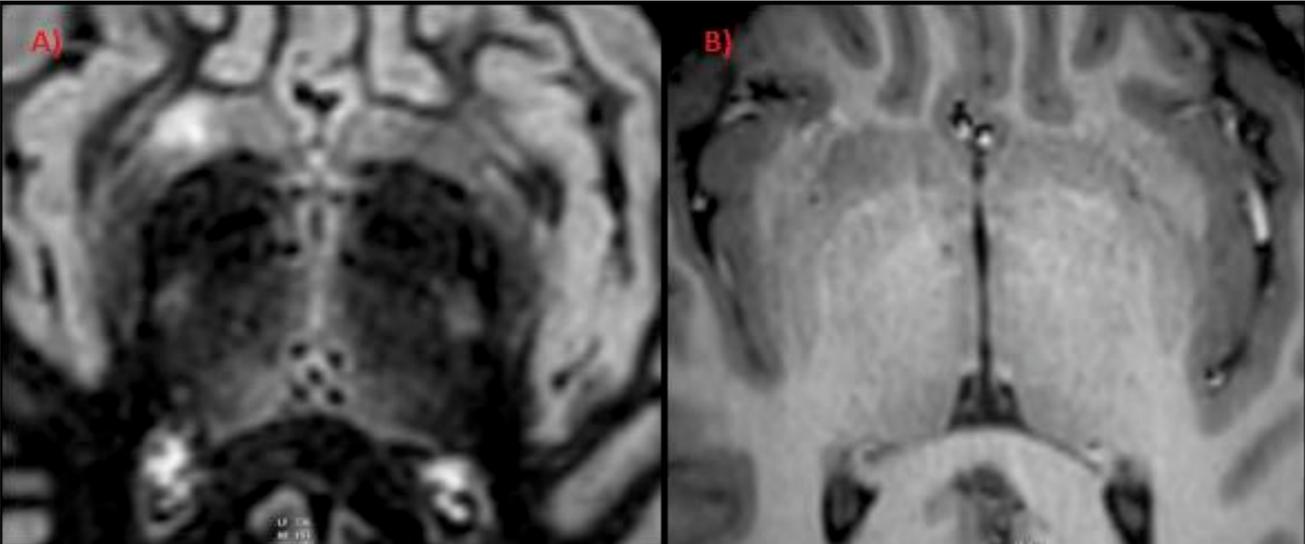
Les lésions des autres structures de substance grise profonde ont également été précisées :

- noyau lenticulaire divisé en putamen et pallidum
- noyau caudé

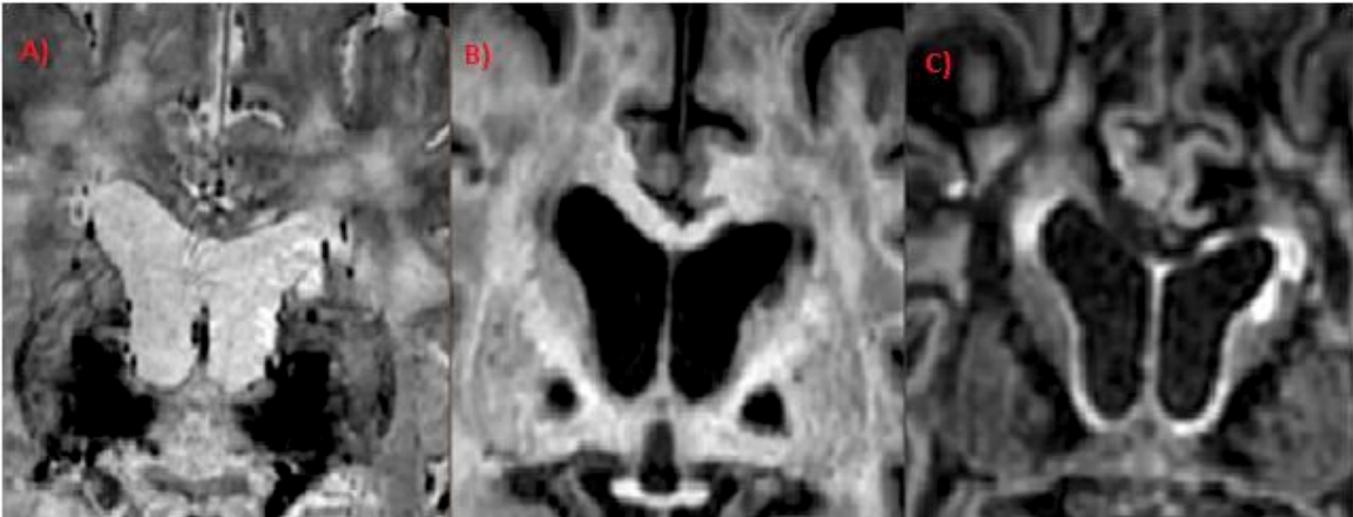
Ces lésions apparaissent en hyper-intensité sur les séquences de 3D DIR, 3D flair et hypo-intenses en 3D T1 écho de gradient.

La présence ou non d'une veine centrale et la présence d'un signe de l'anneau ont été notifiées.

*Figure 14 Lésion du putamen*



*Figure 15 Lésion caudée*



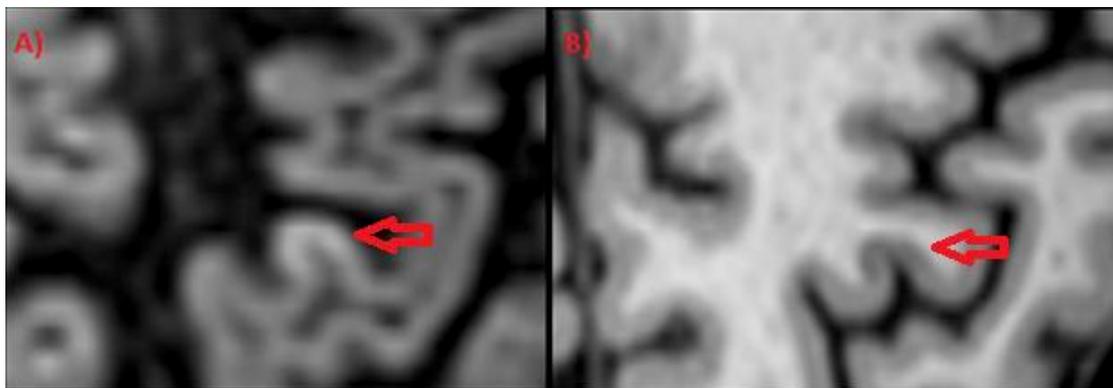
## 2.7 Lésions corticales

### 2.7.1 Lésions corticales pures

Ces lésions sont caractérisées par leur hyper intensité sur les séquences 3D DIR, 3D FLAIR et apparaissent hypo-intenses en 3DT1 écho de gradient.

Elles touchent le cortex avec un respect de la SB juxta-corticale (fibres en U) qui est apprécié sur la séquence morphologique 3D T1 écho de gradient.

*Figure 16 Lésion corticale pure*

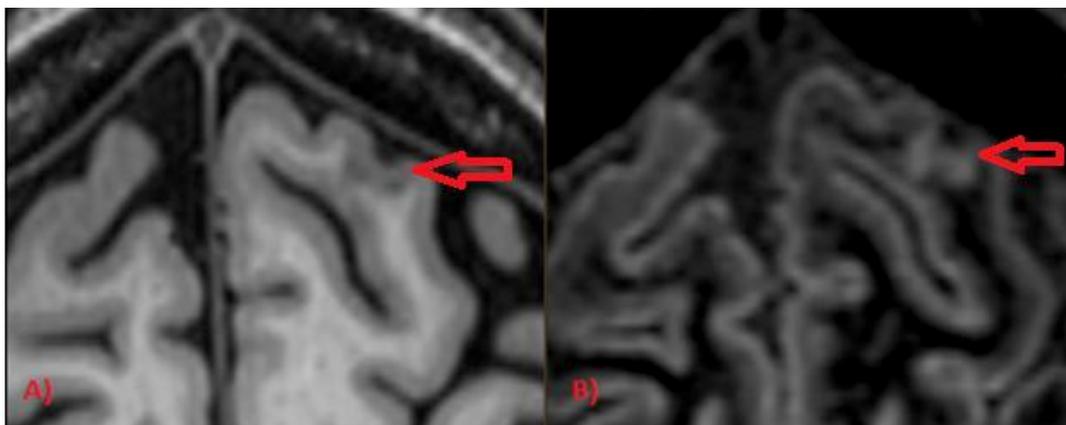


### 2.7.2 Lésion leuco-corticale

Ces lésions sont caractérisées par leur hyper intensité sur les séquences 3D DIR, 3D FLAIR et apparaissent hypo-intenses en 3DT1 écho de gradient.

Elles touchent le cortex sans respect de la SB juxta-corticale (fibres en U) qui est apprécié sur la séquence morphologique 3D T1EG.

*Figure 17 Lésion leuco-corticale*



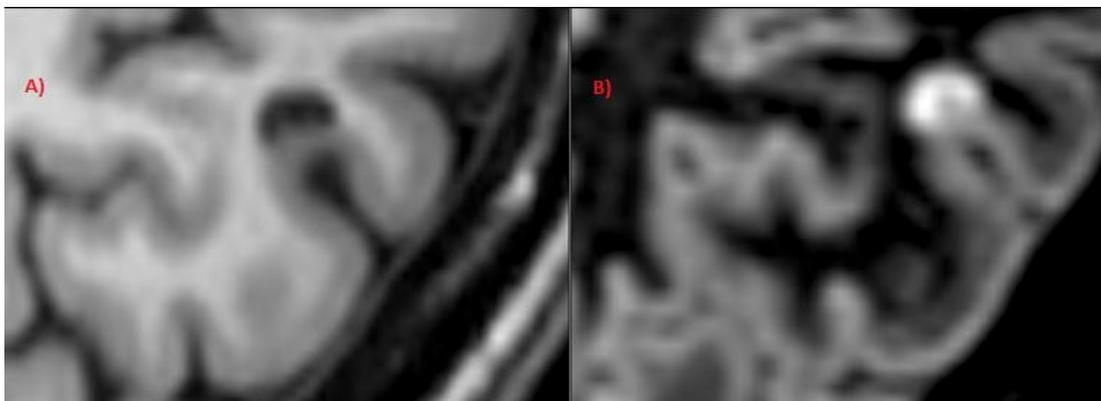
### 2.7.3 Lésion juxta-corticale

Ces lésions sont caractérisées par leur hyper intensité sur les séquences 3D DIR, 3D FLAIR et apparaissent hypo-intenses en 3DT1 écho de gradient.

Elles touchent la SB juxta-corticale (fibres en U) sans atteinte du cortex qui est appréciée sur la séquence morphologique 3D T1EG.

Leur présence a été évaluée de façon binaire (absence ou présence) compte-tenu de leur relative fréquence.

*Figure 18 Lésion juxta-corticale*



## 2.8 Volumétrie encéphalique

Elle a été obtenue par le biais du logiciel de segmentation Pixyl ® (incluant Pyxil.Neuro.MS et Pixyl.Neuro.BV). Il permet d'effectuer des mesures volumétriques cérébrales en cm<sup>3</sup> de manière automatisée (volume encéphalique total, volume du cervelet, volume de SG totale, SG corticale, SG profonde, volume de SB sur les séquences 3D-T1-TFE ; volume lésionnel sur les séquences T2-FLAIR).

Chaque donnée de volumétrie était normalisée au volume de la boîte crânienne.

L'usage de ce logiciel est assez répandu en pratique clinique en France et dans la littérature scientifique.

## 2.9 Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives avec un effectif  $< 8$ .

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

L'association entre la présence de lésions corticales et les données démographiques des patients a été étudiée à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique  $< 5$ ) pour les variables qualitatives et à l'aide du test U de Mann-Whitney (en raison d'une distribution non Gaussienne) pour les variables quantitatives.

L'association entre la présence de chaque type de lésions (les lésions leuco-corticales, les lésions des noyaux gris centraux et les lésions du thalamus) et les données démographiques des patients ont été étudiées en utilisant la même méthode.

L'association entre les lésions affectant les noyaux gris centraux et les lésions corticales ainsi que les lésions leuco-corticales a été étudiée à l'aide du test exact de Fisher (effectif théorique  $< 5$ ).

L'effet de la présence de lésions thalamiques sur le volume des thalamus a été évalué à l'aide d'un modèle de régression linéaire mixte avec un effet aléatoire « patient » pour prendre en compte la corrélation entre les deux côtés du noyau d'un même patient.

# Résultats

## 3 Description des patients à l'inclusion

Au total, 278 patients ont été inclus dans l'étude, dont 109 hommes (39.2%), 169 femmes (60.8%). L'âge moyen des patients était de 43.13 ans  $\pm$  13.10 (SD), pour un âge minimum de 16 ans et maximum de 80 ans. La durée moyenne de la maladie était de 9.150 ans  $\pm$  8.479 (SD). La médiane des scores EDSS était 2.0 (Q1=1.5 ; Q3=3.5).

Concernant la forme de la maladie, on dénombrait 9 patients (3.2%) présentant une forme RIS, 211 (75,9%) une forme RR, 32 (11.5%) une forme SP, 22 (7.9%) une forme PP et 4 patients (1.4%) présentant un CIS.

Les données cliniques et de volumétrie encéphalique sont détaillées dans le [Tableau 1](#). Les données de volumétrie n'étaient pas disponibles dans leur entièreté pour 14 patients en raison de soucis techniques en lien avec le logiciel Pixyl (problème de transfert d'images depuis le PACS, qualité de la séquence, non-segmentation par le logiciel).

La lecture des IRM des patients a permis d'identifier 45 patients avec une atteinte des NGC et 29 patients avec une atteinte corticale ([Tableau 2](#)).

**Tableau 1 Données épidémiologiques, cliniques et de volumétrie encéphalique**

	RIS	CIS	RR	SP	PP	Cohorte entière
	N=9	N=4	N=211	N=32	N=22	N =278
Sexe ((H(%)/F(%))	3(33.3)/6(66.7)	0(0)/4(100)	75(35.5)/136(64.5)	17(53.1)/15(46.9)	14(63.6)/8(36.4)	109(39.2)/169(60.8)
Age (ans ; moy.± SD)	50.79 ±12.00	40.12 ± 16.68	39.56 ± 11.20	55.65 ± 11.29	56.62 ± 11.89	43.13 ± 13.10
Durée de la maladie (années ; moy.± SD)	0	3.625 ± 4.385	8.217 ± 7.532	16.44 ± 9.791	12.23 ± 9.788	9.150 ± 8.479
EDSS (moy.± SD)	0 ± 0.0	0.375 ± 0.750	1.967 ± 1.245	5.516 ± 1.639	5.409 ± 1.790	2.561 ± 1.982
EDSS (médiane (IQR))	0.0 (0.0 ; 0.0)	0.0 (0.0 ; 0.75)	2.0 (1.5 ; 2.5)	6.0 (4.0 ; 6.5)	6.0 (4.5 ; 6.5)	2.0 (1.5 ; 3.5)
<b>IRM encéphalique volume normalisé sans unité (moy.± SD)</b>						
	N=9	N=4	N=203*	N=31*	N=20	N=267*
Vol lésionnel T2	0.006 ± 0.005	0.001 ± 0.001	0.009 ± 0.010	0.024 ± 0.016	0.025 ± 0.026	16.05 ± 20.12
Vol cerveau total	0.727 ± 0.033	0.761 ± 0.027	0.739 ± 0.030	0.687 ± 0.037	0.702 ± 0.039	1413 ± 132.6
Vol SG sus tentorielle	0.339 ± 0.021	0.357 ± 0.012	0.352 ± 0.016	0.331 ± 0.015	0.328 ± 0.017	0.347 ± 0.018
Vol SB sus tentorielle	0.295 ± 0.014	0.308 ± 0.015	0.305 ± 0.159	0.268 ± 0.026	0.286 ± 0.025	0.299 ± 0.140
Vol NGC	0.016 ± 0.001	0.017 ± 0.002	0.016 ± 0.002	0.015 ± 0.001	0.016 ± 0.002	0.016 ± 0.002
Vol thalamus	0.009 ± 0.001	0.010 ± 0.001	0.009 ± 0.001	0.008 ± 0.001	0.009 ± 0.001	12.77 ± 1.854

\* N=201 pour le groupe 2 et N=30 pour le groupe 3 vol lésionnel T2

**H : Homme, F : Femme, EDSS : expanded disability status scale, RIS : radiologically isolated syndrome ; RR : rémittente-récurrente ; SP : secondairement progressive ; PP : progressive primaire ; IQR : écart interquartile ; moy. : moyenne ; SD : standard derivation ; Vol = volume ; Vol NGC est la somme des volumes normalisés des noyaux gris centraux avec le volume normalisé des deux noyaux thalamiques.**

**Tableau 2 Description quantitative des lésions de la SG**

	Nombre par patient	N=278
Nombre de lésion(s) thalamique(s) (N(%))	0	236 (84.9)
	1	20 (7.2)
	2	13 (4.7)
	3	5 (1.8)
	4	4 (1.4)
Nombre de lésion(s) caudée(s) (N(%))	0	275 (98.9)
	1	2 (0.7)
	2	1 (0.4)
Nombre de lésion(s) lenticulaire(s) (N(%))	0	272 (97.8)
	1	6 (2.2)
Nombre de lésion(s) corticale(s) (N(%))	0	269 (96.8)
	1	5 (1.8)
	2	2 (0.7)
	3	1 (0.4)
	4	1 (0.4)
Nombre de lésion(s) leuco-corticale(s) (N(%))	0	254 (91.4)
	1	15 (5.4)
	2	3 (1.1)
	3	1 (0.4)
	4	3 (1.1)
	5	1 (0.4)
	8	1 (0.4)

**Tableau 3 Descriptif qualitative des lésions de la SG**

<b>Atteinte SG (Absence (%) / Présence(%))</b>	<b>N=278</b>
Atteinte corticale	249 (89.6) / 29 (10.4)
Atteinte Corticale pure	269 (96.8) / 9 (3.2)
Atteinte leuco corticale	254 (91.4) / 24 (8.6)
Atteinte juxta-corticale	88 (31.7) / 190 (68.3)
Atteinte NGC	233 (83.8) / 45 (16.2)
<b>Lésion thalamique sous-type (Absence (%) / Présence(%))</b>	
Sous-épendymaire	267 (96.0) / 11 (4.0)
punctiforme	266 (95.7) / 12 (4.3)
Nodulaire	249 (89.6) / 29 (10.4)
nodulaire à contact ventriculaire	271 (97.5) / 7 (2.5)
<b>Lésion caudé sous-type (Absence (%) / Présence(%))</b>	
Lésion punctiforme	278 (100.0) / 0 (0)
Bande sous-épendymaire	278 (100.0) / 0 (0)
contact ventriculaire	277 (99.6) / 1 (0.4)
atteinte SB adjacente	276 (99.3) / 2 (0.7)
SVC	276 (99.3) / 2 (0.7)
anneau paramagnétique	278 (100.0) / 0 (0)
<b>Lésion lenticulaire sous-type (Absence (%) / Présence(%))</b>	
Lésion putamen	273 (98.2) / 5 (1.8)
Lésion pallidum	277 (99.6) / 1 (0.4)
SVC	272 (97.8) / 6 (2.2)
anneau paramagnétique	276 (99.3) / 2 (0.7)

**Atteinte NGC : atteinte des noyaux gris centraux ; SVC= signe de la veine centrale, Atteinte SB = atteinte de la substance blanche adjacente**

**Tableau 4 Présence du signe de la veine centrale et d'une atteinte de la substance blanche en fonction du sous-type lésionnel**

		<b>Nodulaire N=29</b>	<b>Sous-épendymaire N=11</b>
SVC (avec/sans)	N(%)	24 (82.8) / 5 (17.2)	0 (0) / 11 (100)
Atteinte SB adjacente (avec/sans)	N(%)	9 (31.0) / 20 (69.0)	3 (27.3) / 8 (72.7)

**SVC= signe de la veine centrale, Atteinte SB = atteinte de la substance blanche adjacente**

## 4 Descriptif des lésions des NGC

Sur les 45 patients (16.2%) qui présentaient au moins une lésion des noyaux gris centraux, la majorité concernait des lésions thalamiques (42 patients/93.3%), les lésions lenticulaires et caudées restant plus rarement observées (respectivement 6 et 3 patients).

Un patient pouvait cumuler plusieurs lésions des NGC, de façon uni- ou bilatérale.

Les lésions thalamiques nodulaires étaient plus fréquemment observées (29 patients/64.4%) avec un SVC présent chez 82.5% des patients.

Les lésions thalamiques sous-épendymaires étaient plus rares (11 patients/4%) sans SVC retrouvé ([Tableaux 3 et 4](#)).

L'anneau paramagnétique n'a été observé dans aucun sous-type de lésion.

La majorité de ces patients présentaient entre 1-2 lésions (78.6%) pour un maximum de 4 lésions ([Tableau 2](#)).

## 5 Etude de la population présentant des lésions thalamiques

### 5.1.1 Analyse à l'échelle du patient

Les patients présentant des lésions thalamiques étaient plus âgés (50.16 ans contre 41.88,  $p < 0.001$ ), majoritairement de sexe masculin (69% contre 34%,  $p < 0.001$ ), et présentaient une durée de maladie plus longue (13.33 contre 8.406,  $p < 0.001$ ) ainsi qu'un score EDSS plus élevé (4.690 contre 2.182,  $p < 0.001$ ).

Les formes progressives semblent présenter plus de lésions thalamiques mais les effectifs de chaque groupe ne sont pas suffisants pour une comparaison statistique.

Les patients présentant des lésions thalamiques avaient des données de volumétrie normalisées plus basses dans l'ensemble des paramètres étudiés en particulier le volume cérébral total (0.698 contre 0.736,  $p < 0.001$ ) et le volume thalamique (0.008 contre 0.023,  $p < 0.001$ ).

Enfin, la présence d'une lésion thalamique est associée à un volume lésionnel T2 de la SB plus élevé (0.023 contre 0.009,  $p < 0.001$ ).

L'ensemble des paramètres étudiés sont décrits dans les [Tableaux 5 et 6](#).

L'analyse univariée ([Tableau 7](#)) étudiant l'effet de la présence d'au moins une lésion thalamique sur le volume thalamique a retrouvé un volume significativement plus faible en cas de lésion thalamique.

**Tableau 5 Données cliniques des patients présentant des lésions thalamiques**

		Lésion thalamique		Comparaison des groupes	
Données cliniques	Modalités	Absence	Présence	Test	pvalue
		N=236	N=42		
SEXE (H(%)/F(%))		80 (33.9) / 156 (66.1)	29 (69.0) / 13 (31.0)	Test : Khi-Deux	<0.001
FORME N(%)	RIS	9 (3.8)	0 (0.0)	NA : effectif < 8	
	CIS	4 (1.7)	0 (0.0)		
	RR	195 (82.6)	16 (38.1)		
	SP	16 (6.8)	16 (38.1)		
	PP	12 (5.1)	10 (23.8)		
AGE N(%)	moy ± SD	41.88 ± 12.64	50.16 ± 13.56	Test : Wilcoxon	<0.001
	Médiane (Q1;Q3)	40.70 (32.89 ; 49.27)	48.05 (38.94 ; 59.34)		
Durée de la maladie	moy ± SD	8.406 ± 7.877	13.33 ± 10.44	Test : Wilcoxon	<0.001
EDSS	moy ± SD	2.182 ± 1.736	4.690 ± 1.947	Test : Wilcoxon	<0.001
	Médiane (Q1;Q3)	2.000 (1.000 ; 3.000)	4.750 (3.0 ; 6.5)		

**H : Homme; F : Femme; EDSS : expanded disability status scale; RIS : radiologically isolated syndrome ; RR : rémittente-récurrente ; SP : secondairement progressive ; PP : progressive primaire ; Q1 : premier quartile ; Q3 :troisième quartile ; moy : moyenne ; SD : standard derivation**

**Tableau 6 Données de volumétrie des patients présentant au moins une lésion thalamique**

Données de volumétrie normalisées		Lésion thalamique		Comparaison des groupes	
		Absence N=236	Présence N=42	Test	Pvalue
Vol lésionnel T2	DM moy ± SD	14 0.009 ± 0.011	0 0.023 ± 0.021	Test : Wilcoxon	<0.001
Vol cérébral total	DM moy ± SD	11 0.736 ± 0.032	0 0.698 ± 0.041	Test : Wilcoxon	<0.001
Vol SG sus t	DM moy ± SD	11 0.350 ± 0.018	0 0.333 ± 0.016	Test : Wilcoxon	<0.001
Vol SB sus t	DM moy ± SD	11 0.304 ± 0.151	0 0.274 ± 0.026	Test : Wilcoxon	<0.001
Vol NGC	DM moy ± SD	11 0.016 ± 0.002	0 0.015 ± 0.002	Test : Wilcoxon	<0.001
Vol thalamique	DM moy ± SD	11 0.009 ± 0.001	0 0.008 ± 0.001	Test : Wilcoxon	<0.001
	Médiane (Q1;Q3)	0.009 (0.009 ; 0.010)	0.008 (0.008 ; 0.009)		
	Min   Max	0.006   0.011	0.006   0.011		

**Vol : volume ; DM: données manquantes ; Min : minimum; Max : maximum ; Vol SG sus T: volume de la substance grise sus tentorille ; Vol SB sus T : volume de la substance blanche sus tentorielle**

**Vol NGC est la somme des volumes normalisés des noyaux gris centraux avec le volume normalisé des deux noyaux thalamiques.**

**Tableau 7 Relation entre le volume thalamique et la présence de lésions thalamiques**

	Lésion thalamique	
	Absence	Présence
	N=497	N=59
Données manquantes	20	0
Volume thalamique (moy ±SD)*	6.455 ± 0.998	5.795 ± 0.965
Médiane (Q1;Q3)*	6.410 (5.810 ; 7.120)	5.800 (5.160 ; 6.370)
Min   Max	3.180   9.500	4.060   9.130

**Volume thalamique normalisé, sans unité \* p<0.0065 ; Moy : moyenne ; SD : Déviation Standard ; Q1 : premier quartile, Q3 : troisième quartile ; Min : minimum; Max : maximum.**

**Tableau 8 relation entre lésion corticale et noyau gris centraux.**

Atteinte NGC				
Nom	Absence	Présence	Test	pvalue
	N=233	N=45		
Atteinte corticale pure	227 (97.4) / 6(2.6)	42 (93.3) / 3 (6.7)	Test : Fisher exact	0.16
Atteinte corticale	219 (94.0) / 14 (6.0)	30 (66.7) / 15 (33.3)	Test : Fisher exact	<0.001

**Atteinte NGC : atteinte des noyaux gris centraux, noyaux thalamiques inclus**

## 6 Lésions corticales

Concernant l'atteinte corticale, 29 patients (10.4%) présentaient une atteinte corticale dont 9 patients (31%) des lésions corticales pures, 24 patients (83%) avec des lésions leuco-corticales. La majorité des patients présentaient au moins une lésion juxta-corticale (68.3%) ([Tableau 2](#)). Les localisations préférentielles des lésions corticales/leuco-corticales détectées étaient frontale et pariétale ([Tableau 9](#)).

### 6.1 Profil volumétrique et clinique des patients

Les patients présentant des lésions corticales étaient plus âgés (50.07 contre 42.33,  $p < 0.004$ ), de sexe masculin (58.6% contre 36.9%,  $p < 0.024$ ), présentaient un score EDSS plus élevé 4.448 contre 2.341,  $p < 0.001$ ). La durée de la maladie semblait plus élevée mais sans atteindre de significativité statistique (10.97 contre 8.94,  $p = 0.10$ ). Les formes progressives semblent plus fréquemment concernées mais la taille de certains sous-groupes de patients ne permettait pas de réaliser de comparaison statistique. Les patients présentant des lésions corticales avaient des mesures de volumétrie normalisée plus faibles dans l'ensemble des paramètres étudiées en particulier le volume cérébral total (0.706 contre 0.733  $p < 0.001$ ) et le volume thalamique (0.008 contre 0.009,  $p < 0.001$ ). Enfin, les patients avec lésions corticales présentaient un volume lésionnel T2 de la SB plus élevé (0.022 contre 0.010,

p<0.001). L'ensemble des paramètres étudiés sont décrits dans les [Tableaux 10 et 11](#). Enfin, nous observons une association positive significative entre la présence de lésions corticales et la présence de lésions thalamiques ([Tableau 8](#)).

**Tableau 9 Descriptif lésions corticales au sein de notre cohorte**

Cortical pure (nombre de lésion) ; N=9		
Lésion frontale (1,2)	N(%)	1(0.4) ,1(0.4)
Lésion cingulaire (1)	N(%)	1 (0.4)
Lésion pariétal (1,2,3)	N(%)	3(1,1),2(0,7),1(0,4)
Lésion insulaire (1)	N(%)	1 (0.4)
Lésion occipitale (1)	N(%)	1 (0.4)
Leuco-corticale (nombre de lésion) ; N=24		
Lésion frontale (1,2,3,4)	N(%)	5 (1.8),4 (1.4),1 (0.4),1 (0.4)
Lésion cingulaire (1,2)	N(%)	3(1.1) ,1 (0.4)
Lésion pariétal (1,3,5)	N(%)	6 (2,2),2(0,7),1 (0.4)
Lésion temporale (2)	N(%)	1 (0.4)
Lésion hippocampique (1)	N(%)	1 (0.4)
Lésion occipitale (1,2)	N(%)	2 (0.7),1 (0.4)

(1,...) correspondant au nombre de lésion(s) retrouvé(s) pour un même patient

**Tableau 10 Données cliniques des patients présentant une atteinte corticale**

		Atteinte corticale		Comparaison des groupes	
Données cliniques	Modalités	Absence	Présence	Test	p-value
		N=249	N=29		
SEXE (H(%)/F(%))		92 (36.9) / 157 (63.1)	17 (58.6) / 12 (41.4)	Test : Khi-Deux	0.024
FORME N(%)	RIS	9 (3.6)	0 (0.0)	NA : effectif < 8	
	CIS	4 (1.6)	0 (0.0)		
	RR	199 (79.9)	12 (41.4)		
	SP	19 (7.6)	13 (44.8)		
	PP	18 (7.2)	4 (13.8)		
Age N(%)	Moy ± SD	42.33 ± 12.81	50.07 ± 13.73	Test : Wilcoxon	0.004
Durée de la maladie	Moy ± SD	8.939 ± 8.543	10.97 ± 7.811	Test : Wilcoxon	0.10
EDSS	Moy ± SD	2.341 ± 1.847	4.448 ± 2.123	Test : Wilcoxon	<0.001

**H : Homme , F : Femme, EDSS : expanded disability status scale, RIS : radiologically isolated syndrome ; RR : rémittente-récurrente ; SP : secondairement progressive ; PP : progressive primaire ; Moy : moyenne ; SD : standard derivation**

**Tableau 11 Données de volumétrie selon la présence de lésions corticales**

Données de volumétrie (valeurs normalisés)	Modalités	Atteinte corticale		Comparaison des groupes	
		Absence	Présence	Test	p-value
		N=249	N=29		
Vol lésionnel T2	DM	13	1	Test : Wilcoxon	<0.001
	Moy ± SD	0.010 ± 0.013	0.022 ± 0.019		
Vol cerveau total	DM	10	1	Test : Wilcoxon	<0.001
	Moy ± SD	0.733 ± 0.036	0.706 ± 0.033		
Vol SG sus T	DM	10	1	Test : Wilcoxon	<0,001
	Moy ± SD	0.348 ± 0.018	0.336 ± 0.016		
Vol SB sus T	DM	10	1	Test : Wilcoxon	0.002
	Moy ± SD	0.301 ± 0.147	0.279 ± 0.023		
Vol NGC	DM	10	1	Test : Wilcoxon	<0.001
	Moy ± SD	0.016 ± 0.002	0.015 ± 0.001		
	Médiane (Q1;Q3)	0.016 (0.015 ; 0.017)	0.015 (0.015 ; 0.016)		
Vol thalamique	DM	10	1	Test : Wilcoxon	<0.001
	Moy ± SD	0.009 ± 0.001	0.008 ± 0.001		
	Médiane (Q1;Q3)	0.009 (0.009 ; 0.010)	0.009 (0.008 ; 0.009)		
	Min   Max	0.006   0.011	0.007   0.010		

**Vol : volume ; DM : données manquantes ; Min : minimum ; Max : maximum ; Moy : moyenne ; SD : standard derivation ; Vol SG sus T: volume de la substance grise sus tentorille ; Vol SB sus T : volume de la substance blanche sus tentorielle; Vol NGC est la somme des volumes normalisés des noyaux gris centraux avec le volume normalisé des deux noyaux thalamiques.**

# Discussion

## 1 Principaux résultats

La SEP est une pathologie inflammatoire démyélinisante et neurodégénérative. La perte neuro-axonale observée dans la maladie est la cause de survenue du handicap irréversible. Cette dégénérescence est secondaire aux lésions démyélinisantes affectant la substance blanche et s'associe à une atrophie cérébrale globale, plus particulièrement de la substance grise. Une atteinte inflammatoire démyélinisante de la substance grise est également possible et celle-ci participe aussi à l'apparition du handicap. Les lésions corticales sont par exemple associées à la présence de troubles cognitifs [68–71]. Une atteinte inflammatoire directe de la substance grise corticale et profonde dans la SEP a déjà été rapportée [41,46,63,72,73].

Cette atteinte lésionnelle n'est pas fréquemment rapportée en routine dans les compte-rendus radiologiques notamment, et leur impact clinique comme dans la prise en charge ou le suivi n'est pas clairement identifié. L'objectif de notre travail était de détecter et d'analyser de façon systématique et approfondie la présence de lésions inflammatoires de la substance grise et leur morphologie, au sein d'une cohorte de suivi de routine. Nous avons également souhaité mesurer l'influence des lésions inflammatoires des NGC sur les données de volumétrie encéphalique et les paramètres cliniques.

Nous avons montré que l'atteinte inflammatoire des NGC et du cortex était loin d'être exceptionnelle en imagerie 3T, et que l'atteinte lésionnelle des NGC semblait se concentrer sur le thalamus. Les raisons que nous pouvons avancer à cette atteinte inflammatoire de la SGP prépondérante sur le thalamus sont la taille des noyaux thalamiques et leur proximité avec le LCS.

Parmi ces lésions thalamiques, nous avons pu identifier au sein de notre cohorte de routine le sous-type nodulaire qui reste majoritaire, fréquemment associé à une veine centrale et le sous type sous-épendymaire, moins fréquent et sans signe de la VC. L'anneau paramagnétique n'a été retrouvé dans aucun sous-type lésionnel des NGC au sein de notre cohorte, bien qu'il soit observé de manière fréquente au sein de la SB. Les lésions thalamiques sont associées négativement avec l'ensemble des données de volumétrie encéphalique et un volume lésionnel T2 de la SB plus élevé. En ce qui concerne les lésions corticales, elles ont été moins fréquemment observées que les lésions des NGC, elles sont à prédominance leuco-corticale et s'associent également de façon négative avec l'ensemble des données de volumétrie encéphalique et un volume lésionnel T2 de SB plus élevé. Enfin, nous mettons en évidence une association entre la présence de lésions thalamiques et de lésions corticales, orientant vers un profil de patient similaire à risque de présenter des lésions de la SG. La détection de lésions thalamiques permettrait d'identifier plus rapidement les patients à risque de présenter également des lésions corticales, plus complexes et difficiles à détecter.

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients présentant des lésions IRM de la SG corticale et/ou profonde sont le sexe masculin, un âge élevé, une durée de maladie plus longue, un score EDSS élevé et vraisemblablement une surreprésentation des formes progressives de la maladie.

## 2 Discussion des résultats

Le descriptif morphologique de la SG que nous avons observé est cohérent avec les données de la littérature basées majoritairement sur des études en 7T et sur des échantillons de taille plus modeste [47].

Nous avons toutefois observé une fréquence plus faible des lésions thalamiques, 16.1% contre respectivement 71% et 42 % en imagerie 7T dans les études de Harisson et al et Mehndiratta et al.[40,55]

Cela peut être expliqué en partie par la meilleure résolution spatiale et en contraste de l'imagerie 7T améliorant grandement la détection de ce type de lésion, d'autre part dans l'étude de Mehndiratta et al, la classification et la détection des lésions a été basée sur la lecture consensuelle de deux radiologues.

Les lésions nodulaires thalamiques sont également plus fréquemment retrouvées avec comme caractéristique de présenter un SVC dans la majorité des cas (78% contre 82.5 % dans notre cohorte) [40]

L'influence de la charge lésionnelle sur la volumétrie thalamique n'est pas univoque, dans l'étude de Mehndiratta et al, aucune association significative n'a été observée pour les lésions thalamiques (à la fois pour l'ensemble des lésions et par sous-type) mais a été retrouvée une association avec la charge lésionnelle de la SB.

De la même manière, il n'a pas été observé d'association entre le volume thalamique et la présence de lésions corticales dans cette même étude.

A contrario, dans l'étude de Harisson et al, a été observée une association entre la charge lésionnelle sous-épendymaire et le volume thalamique. Il n'a pas été observé d'association entre le volume thalamique ni pour les lésions thalamiques nodulaires ni pour le volume lésionnel de la SB.

Il a également été observé dans cette étude l'association entre lésion corticale et thalamique (ensemble et nodulaire) plus particulièrement marquée pour les lésions de type II (corticale pure) [55].

L'hypothèse avancée serait que l'atrophie thalamique observée soit davantage en lien avec la dégénérescence wallérienne associée aux lésions de la SB, qu'avec les lésions inflammatoires thalamiques visualisées [55].

En ce qui concerne les données cliniques et épidémiologiques des patients présentant des lésions thalamiques, dans l'étude de Harisson et al, il a été mis en évidence une association avec la forme SP indépendamment de l'âge, du sexe et de la durée de la maladie, du volume lésionnelle de la SB.

Enfin, dans l'étude de Mehndiratta et al, a été observé une association significative avec un EDSS score plus élevé, une forme SP, un volume lésionnel intra-cortical plus élevé en particulier subpial. Comme dans notre étude, un âge élevé, le sexe masculin, et une durée de la maladie plus élevée étaient observés chez les patients présentant une atteinte inflammatoire thalamique.

En ce qui concerne les lésions corticales, dans l'étude de Harisson et al, a été observé une association plus fréquente avec les formes secondaires (PP et SP) et également avec les lésions thalamiques à la fois pour les lésions ovoïdes et les lésions thalamiques totales et ce pour l'ensemble des 3 sous-types de lésions corticales.

Sur le plan physiopathologique, l'hypothèse d'une inflammation médiée par le LCS et les méninges a été évoquée pour expliquer la morphologie et la localisation des lésions sous-épendymaires, associées aux lésions subpiales [74].

Une inflammation de médiation vasculaire a été évoquée pour expliquer les lésions nodulaires qui seraient associées davantage à la charge lésionnelle de la SB.

Dans notre étude ces hypothèses n'ont pas pu être corroborées étant donné le faible effectif par sous-groupe, la difficulté à la détection des lésions subpiales en 3T.

La poursuite des progrès en imagerie a permis d'approfondir notre compréhension des phénomènes neurodégénératifs et inflammatoires impliqués, leur localisation et leur cinétique.

En ce qui concerne l'atteinte des NGC et de la SGP, le couplage de l'imagerie 7 Teslas et du logiciel de segmentation automatique dédié basé sur l'IA a récemment permis d'approfondir et de préciser la localisation des phénomènes neurodégénératifs touchant les NGC en particulier thalamique. Ainsi, dans l'étude de Planche et al [41], l'utilisation d'une séquence 3D T1 MPRAGE avec suppression du signal de la SB (WMnMPRAGE) [75], permet l'accentuation du contraste entre les différents noyaux thalamiques et donc leur délimitation respective. Elle a permis également une amélioration significative de la détection des lésions intrinsèques avec 35 lésions détectées sur la séquence WMn MPRAGE contre 25 pour la séquence Flair et 23 pour la séquence T1 MPRAGE classique au sein d'un effectif de 15 patients. Cette étude a utilisé un logiciel de segmentation automatique délimitant 12 noyaux thalamiques et le thalamus dans son ensemble, appelé THOMAS (*THalamus-Optimized-Multi-Atlas-Segmentation*) dont l'apprentissage a été réalisé à partir de 20 cas avec segmentation manuelle par un neuroradiologue expert. Ainsi, il a pu être observé un pattern spécifique d'atrophie des noyaux thalamiques, touchant préférentiellement les noyaux des groupes antérieur (antéroventral), médial (habenulaire) et postérieur (pulvinar), qui ont pour particularité d'être adjacent au 3<sup>e</sup> ventricule, et donc au contact du LCS. A contrario les noyaux latéraux plus distants, sont épargnés, pouvant suggérer une atteinte médiée par le LCS avec notamment des facteurs et des cellules de l'immunité pénétrant dans le thalamus.

Cette hypothèse a également été suggérée au niveau de l'hippocampe et des amygdales avec une atrophie spécifique précoce de certains gyri hippocampiques notamment du gyrus denté qui s'étendrait rapidement à CA1, dont la particularité anatomique est d'être situé au contact du LCS [76].

Enfin en ce qui concerne le noyau caudé, qui est un NGC ayant comme particularité de présenter tout comme le thalamus un contact avec la surface ventriculaire, une atteinte selon le même modèle serait attendue. Ainsi d'après Bergsland et al [77], l'atrophie observée du noyau caudé serait prédominante à sa partie médiale tout comme pour le thalamus.

Une étude plus récente de Koubiyr et al [78] basée sur une cohorte de 1123 patients avec modélisation de l'évolution du volume des principaux groupes de noyaux confirme et étaye l'hypothèse. Elle met en évidence une atrophie qui évolue plus rapidement dans les groupes médial et postérieur (à partir de 3-4 ans pour le groupe médial et 8 ans pour le groupe postérieur). L'étude plus spécifique de l'atteinte de la SB dans et en dehors des projections thalamo-corticales issues des différents noyaux thalamiques montre une contribution plus conséquente sur l'atrophie du groupe de noyau en question lorsque les lésions de la SB se situent dans les projections thalamiques. L'ensemble oriente donc vers l'intrication de deux phénomènes physiopathologiques.

Enfin, à l'échelle du patient, plusieurs études se sont penchées sur la performance aux tests neurologiques et le volume spécifique des noyaux thalamiques [77,79,80], permettant d'affiner l'influence relative de chaque noyaux sur la morbidité. Ainsi, il a été observé que l'analyse volumétrique de chaque noyau de manière indépendante est plus pertinente pour expliquer la majoration du handicap cognitif.

Le noyau antérieur du thalamus, malgré sa petite taille, semble avoir un impact clinique plus important que les autres notamment sur le score EDSS, la cognition et la mémoire [77,80]. Ce noyau est un relai clé dans le circuit de Papez impliquant l'hippocampe, le fornix et le cortex cingulaire. Par ce biais, celui-ci est impliqué dans la mémoire épisodique, la navigation spatiale, la mémoire visuelle, les émotions et les fonctions exécutives.

Enfin certains neurones des noyaux antérieurs sont impliqués dans la propagation du rythme Théta, qui intervient dans la plasticité hippocampique [81].

On comprend donc l'importance du thalamus dans le déclin cognitif présenté par les patients et l'intérêt de prévenir ou retarder l'atrophie thalamique. Des études ont pu montrer le ralentissement de la décroissance du volume thalamique avec l'introduction d'un traitement de fond comme le Fingolimod, laquinomod, l'Ibudilast et le Natalizumab [47,82,83].

Enfin, l'hippocampe correspond également à une structure de substance grise profonde touchée au cours de la SEP et prenant part, tout comme le thalamus, dans des circuits neuronaux clés.

Son atteinte est observée au cours de l'évolution de la maladie par la présence de lésions démyélinisantes intrinsèques visible à la fois en anatomopathologie et en imagerie 3T [76,78,84]. Néanmoins, de par sa configuration anatomique, les limites inhérentes à l'imagerie (résolution spatiale insuffisante rendant difficile la localisation précise de la lésion, artéfacts), les lésions corticales touchant l'hippocampe ont été rarement observées dans notre étude.

En ce qui concerne l'atteinte corticale, l'étude de Treaba et al [73] a montré que les lésions corticales touchent préférentiellement le sulcus du gyrus et sont à prédominance intra-corticale, orientant à nouveau vers une inflammation médiée par le LCS.

Cette hypothèse est étayée par l'étude de Magliozzi et al [85] qui est basée sur l'analyse post-mortem de prélèvements de méninges et de LCS de patients atteints de SEP de forme SP.

Il a été observé dans cette étude un profil moléculaire pro-inflammatoire avec expression de cytokines pro-inflammatoires (IFN $\gamma$ , TNF, IL2 et IL22), de molécules impliquées dans le soutien de l'activité des lymphocytes B et la néogenèse lymphoïde (CXCL13, CXCL10, LT $\alpha$ , IL6, IL10), associé à une augmentation de l'inflammation des méninges, une charge lésionnelle corticale plus élevée, une morbidité plus précoce et un âge de décès plus précoce.

Une traduction de cette inflammation méningée en IRM est la prise de contraste leptoméningée [44], décrite en imagerie 3T et 7T qui serait décelable chez près de 90% des patients en 7T sur une séquence 3D FLAIR acquise 20 minutes après injection de gadolinium [45]. Deux patterns de rehaussement ont été décrits, un rehaussement nodulaire (aspect de discrets nodules sphériques développés à la surface de la pie-mère ou dans l'espace sous-arachnoïdien) et un réhaussement étendu (aspect de prise de contraste s'étendant à travers l'espace sous-arachnoïdien ou comblant un sulcus). Dans l'étude de Harisson et al [45], le pattern de rehaussement étendu prédominait avec une association à une diminution du volume cortical et pourrait correspondre à des ruptures de barrière hémato-méningée en lien avec l'inflammation méningée. A contrario, le rehaussement nodulaire a été observé également chez le sujet sain et pourrait être un variant de la normale [45].

Une autre étude s'intéressant également au rehaussement de la leptoméninge en imagerie 7T a montré une association entre rehaussement leptomeningé étendu et une diminution du volume cortical normal mais n'a pas retrouvé d'association avec une charge lésionnelle corticale plus élevée [86].

Néanmoins, la fréquence et la pertinence du rehaussement leptoméninge dans la SEP restent incertain en raison de l'absence de consensus définis sur le protocole d'imagerie et de son évaluation.[44]

Ainsi pour résumer :

- ❖ la participation de phénomènes inflammatoires médiés par le LCS et les méninges, de phénomènes de dégénérescence wallerienne consécutifs à l'atteinte de la SB, semblent constituer les principales causes de neurodégénérescence observés au sein de la SG.
- ❖ cette neurodégénérescence de la SG, en particulier du thalamus (noyau antérieur), impliqué dans des circuits neuronaux clés serait responsable d'une grande partie de la morbidité de la maladie.
- ❖ l'introduction d'un traitement de fond et le développement de nouvelles thérapeutiques permettraient de retarder l'atrophie de la SG observé et donc de diminuer la morbidité.

### **3 Points forts et limites de notre étude**

Un des points forts de notre étude est la standardisation et l'homogénéisation du protocole d'imagerie permettant ainsi d'avoir l'ensemble des séquences nécessaires et identiques entre chaque patient.

L'effectif de notre cohorte est également élevé (278 patients contre 90 et 44 patients pour les études de Mehndiratta et al et Harisson et al).

La disponibilité et la cotation systématique du score EDSS au sein du CRCSEP nous permet d'avoir des données cliniques complètes et robustes.

Enfin, la réalisation de notre étude sur 3T avec la réalisation de séquences IRM consensuelles nous permet de nous rapprocher au plus de la pratique courante. A ce jour, l'imagerie 7T qui apporte une meilleure résolution spatiale pour étudier des petites structures comme les noyaux gris centraux n'est pas disponible en routine. L'arrivée d'une IRM7T dans notre centre en fin d'année 2025 pourrait nous permettre à l'avenir de développer des outils d'IA qui amélioreraient nos capacités à détecter les lésions de la SG, et plus particulièrement les plaques thalamiques et corticales à 3T.

Une première limite de notre étude est le relatif faible effectif de certains sous-groupes lésionnels de la SG.

En effet, malgré la constitution d'une cohorte de taille importante, les lésions corticales pures ont été relativement peu observées et ce faible effectif de patient lésé n'a pas permis de réaliser toutes les analyses statistiques souhaitées. À titre d'exemple, nous avons été contraints de pooler les lésions corticales et leuco-corticales lors de l'analyse de l'association entre lésion corticale et des NGC.

Ceci peut s'expliquer en partie par les limites inhérentes à l'imagerie 3 Tesla, rendant la détection et la caractérisation de ces lésions de la SG plus difficile.

Une autre limite de notre étude est le caractère rétrospectif et l'absence de suivi longitudinal. Cette étude est une première étape mais l'absence de données longitudinales ne nous permet pas d'évaluer le rôle pronostique/prédictif des lésions de la SG au sein de notre cohorte, que cela soit en termes de handicap global, cognitif et de volumétrie cérébrale.

Le caractère monocentrique de notre étude apporte une homogénéité de lecture mais peut aussi limiter l'extrapolabilité de nos résultats à d'autres populations de patients et à d'autres centres ayant des protocoles d'imagerie et peut-être des pratiques cliniques différentes.

Enfin, compte tenu de la difficulté de détection en imagerie des lésions thalamiques et corticales (faible intensité des anomalies de signal, faux négatifs), la lecture des imageries par un seul observateur et non par un groupe d'observateur pourrait constituer également une limite.

## **4 Perspectives / significativité clinique**

L'étude réalisée montre l'intérêt d'une lecture plus précise de la SG en imagerie 3T, en particulier des noyaux thalamiques, structure paire et médiane d'étude relativement aisée, pouvant orienter le radiologue vers une forme plus sévère de la maladie d'emblée ou au cours du suivi. Les noyaux thalamiques étant associés aux lésions corticales, leur analyse en imagerie 3T permet également d'appréhender indirectement la charge lésionnelle globale de la SG.

Une étude complémentaire longitudinale pourrait être envisagée, avec une réévaluation ponctuelle des différentes données cliniques, de la charge lésionnelle et des données de volumétrie chez les patients présentant des lésions des NGC en imagerie, avec notamment la prise en compte des traitements de fond introduits.

# Liste des tableaux

Tableau 1 Données épidémiologiques, cliniques et de volumétrie encéphalique .....	57
Tableau 2 Description quantitative des lésions de la SG.....	58
Tableau 3 Descriptif qualitative des lésions de la SG .....	59
Tableau 4 Présence du signe de la veine centrale et d'une atteinte de la substance blanche en fonction du sous-type lésionnel .....	59
Tableau 5 Données cliniques des patients présentant des lésions thalamiques.....	61
Tableau 6 Données de volumétrie des patients présentant au moins une lésion thalamique .....	62
Tableau 7 Relation entre le volume thalamique et la présence de lésions thalamiques .....	62
Tableau 8 relation entre lésion corticale et noyau gris centraux.....	63
Tableau 9 Descriptif lésions corticales au sein de notre cohorte.....	64
Tableau 10 Données cliniques des patients présentant une atteinte corticale .....	64
Tableau 11 Données de volumétrie selon la présence de lésions corticales .....	65

# Liste des figures

Figure 1 Principaux acteurs moléculaires et cellulaires de l'inflammation du SNC d'après [5] .....	9
Figure 2 Exemple de lésions en histologie avec immunomarquage [6] .....	12
Figure 3 Histoire de la maladie d'après[3] .....	20
Figure 4 Critères de Mc Donald 2017 [28].....	23
Figure 5 Protocole recommandé d'après [32].....	26
Figure 6 Suivi en IRM d'après [32].....	27
Figure 7 Exemples de lésions typiques .....	30
Figure 8 Différents types de lésions corticales [55] .....	37
Figure 9 Sites et types des lésions corticales d'après [56] .....	38
Figure 10 Lésions corticales en imagerie 1.5T d'après [59] .....	39
Figure 11 Thalamus et carrefour de l'information d'après [64].....	43
Figure 12 Lésion nodulaire thalamique .....	50
Figure 13 Lésion thalamique sous-épendymaire .....	51
Figure 14 Lésion du putamen .....	52
Figure 15 Lésion caudée .....	52
Figure 16 Lésion corticale pure .....	53
Figure 17 Lésion leuco-corticale .....	53
Figure 18 Lésion juxta-corticale .....	54

# Références

- [1] Pearce JMS. Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. *Eur Neurol* 2005;54:49–53. <https://doi.org/10.1159/000087387>.
- [2] Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition - Clare Walton, Rachel King, Lindsay Rechtman, Wendy Kaye, Emmanuelle Leray, Ruth Ann Marrie, Neil Robertson, Nicholas La Rocca, Bernard Uitdehaag, Ingrid van der Mei, Mitchell Wallin, Anne Helme, Ceri Angood Napier, Nick Rijke, Peer Baneke, 2020 n.d. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458520970841> (accessed September 2, 2023).
- [3] Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primer* 2018;4:43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>.
- [4] Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *Eur Neurol* 2014;72:132–41. <https://doi.org/10.1159/000360528>.
- [5] Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2022;17:121–39. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052920-040318>.
- [6] Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>.
- [7] Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain J Neurol* 2006;129:3165–72. <https://doi.org/10.1093/brain/awl217>.
- [8] Waubant E, Lucas R, Mowry E, Graves J, Olsson T, Alfredsson L, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1905–22. <https://doi.org/10.1002/acn3.50862>.
- [9] Multiple Sclerosis Genomic Map implicates peripheral immune cells & microglia in susceptibility. *Science* 2019;365:eaav7188. <https://doi.org/10.1126/science.aav7188>.
- [10] Graves JS, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, Rubin J, Zelikovitch AS, Nourbakhsh B, et al. Maternal and Perinatal Exposures Are Associated With Risk for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Pediatrics* 2017;139. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2838>.
- [11] Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2017;88:44–51. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003454>.
- [12] Poorolajal J, Bahrami M, Karami M, Hooshmand E. Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Public Health* 2016:fdw030. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdw030>.
- [13] Agostini S, Mancuso R, Guerini FR, D'Alfonso S, Agliardi C, Hernis A, et al. HLA alleles modulate EBV viral load in multiple sclerosis. *J Transl Med* 2018;16:80. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1450-6>.

- [14] Xiao D, Ye X, Zhang N, Ou M, Guo C, Zhang B, et al. A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1\*1501 on risk of multiple sclerosis. *Sci Rep* 2015;5:18083. <https://doi.org/10.1038/srep18083>.
- [15] Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2018;233:2850–62. <https://doi.org/10.1002/jcp.26000>.
- [16] Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis n.d. <https://doi.org/10.2217/nmt.15.33>.
- [17] Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation n.d. <https://doi.org/10.1177/1756285612447090>.
- [18] Zheng C, He L, Liu L, Zhu J, Jin T. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;23:56–61. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.008>.
- [19] Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013;80:548–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828154f3>.
- [20] Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:a028928. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028928>.
- [21] Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2014;21:2065–71. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.02.026>.
- [22] Kolb H, Al-Louzi O, Beck ES, Sati P, Absinta M, Reich DS. From pathology to MRI and back: Clinically relevant biomarkers of multiple sclerosis lesions. *NeuroImage Clin* 2022;36. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103194>.
- [23] Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One* 2014;9:e90509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090509>.
- [24] Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>.
- [25] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain J Neurol* 1989;112 ( Pt 1):133–46. <https://doi.org/10.1093/brain/112.1.133>.
- [26] Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5336539/> (accessed June 10, 2024).
- [27] Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 1999;5:244–50. <https://doi.org/10.1177/135245859900500409>.
- [28] Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria - The Lancet Neurology n.d. [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(17\)30470-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(17)30470-2/fulltext) (accessed November 21, 2023).
- [29] Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620411/> (accessed October 24, 2023).

- [30] 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* 2018;17:162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- [31] Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, Petzold A, Stüve O, Tumani H. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2013;9:267–76. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.41>.
- [32] Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, De Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021;20:653–70. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00095-8).
- [33] Osborn AG. *Osborn’s Brain* 2nd Edition. Elsevier; 2017.
- [34] vukusic. Révisions 2017 des critères diagnostiques de McDonald pour la Sclérose en Plaques 2017.
- [35] Bagnato F, Hametner S, Yao B, van Gelderen P, Merkle H, Cantor FK, et al. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain* 2011;134:3599–612. <https://doi.org/10.1093/brain/awr278>.
- [36] 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* 2019;142:1858–75. <https://doi.org/10.1093/brain/awz144>.
- [37] Dal-Bianco A, Grabner G, Kronnerwetter C, Weber M, Höftberger R, Berger T, et al. Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging. *Acta Neuropathol (Berl)* 2017;133:25–42. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1636-z>.
- [38] Jain S, Sima DM, Ribbens A, Cambron M, Maertens A, Van Hecke W, et al. Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *NeuroImage Clin* 2015;8:367–75. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.05.003>.
- [39] Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, Altmann DR, Tur C, Cardoso MJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018;83:210–22. <https://doi.org/10.1002/ana.25145>.
- [40] Mehndiratta A, Treaba CA, Barletta V, Herranz E, Ouellette R, Sloane JA, et al. Characterization of thalamic lesions and their correlates in multiple sclerosis by ultra-high field MRI. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2021;27:674–83. <https://doi.org/10.1177/1352458520932804>.
- [41] Planche V, Su JH, Mournet S, Saranathan M, Dousset V, Han M, et al. White-matter-nulled MPRAGE at 7T reveals thalamic lesions and atrophy of specific thalamic nuclei in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2020;26:987–92. <https://doi.org/10.1177/1352458519828297>.
- [42] Madsen MAJ, Wiggermann V, Bramow S, Christensen JR, Sellebjerg F, Siebner HR. Imaging cortical multiple sclerosis lesions with ultra-high field MRI. *NeuroImage Clin* 2021;32:102847. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102847>.
- [43] Okada T, Fujimoto K, Fushimi Y, Akasaka T, Thuy DHD, Shima A, et al. Neuroimaging at 7 Tesla: a pictorial narrative review. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12:3406–35. <https://doi.org/10.21037/qims-21-969>.
- [44] Bruschi N, Boffa G, Inglese M. Ultra-high-field 7-T MRI in multiple sclerosis and other demyelinating diseases: from pathology to clinical practice. *Eur Radiol Exp* 2020;4:59. <https://doi.org/10.1186/s41747-020-00186-x>.

- [45] Harrison DM, Wang KY, Fiol J, Naunton K, Royal W, Hua J, et al. Leptomeningeal enhancement at 7T in multiple sclerosis: frequency, morphology, and relationship to cortical volume. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging* 2017;27:461–8. <https://doi.org/10.1111/jon.12444>.
- [46] Minagar A, Barnett MH, Benedict RHB, Pelletier D, Pirko I, Sahraian MA, et al. The thalamus and multiple sclerosis. *Neurology* 2013;80:210–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b910b>.
- [47] 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* 2021;144:1974–84. <https://doi.org/10.1093/brain/awab132>.
- [48] Prins M, Schul E, Geurts J, Van Der Valk P, Drukarch B, Van Dam A. Pathological differences between white and grey matter multiple sclerosis lesions. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1351:99–113. <https://doi.org/10.1111/nyas.12841>.
- [49] Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro PA, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2012;135:2925–37. <https://doi.org/10.1093/brain/aws189>.
- [50] Baruch K, Ron-Harel N, Gal H, Deczkowska A, Shifrut E, Ndifon W, et al. CNS-specific immunity at the choroid plexus shifts toward destructive Th2 inflammation in brain aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:2264–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211270110>.
- [51] Biber K, Neumann H, Inoue K, Boddeke HWGM. Neuronal ‘On’ and ‘Off’ signals control microglia. *Trends Neurosci* 2007;30:596–602. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.08.007>.
- [52] Jensen JE, Frederick B de B, Renshaw PF. Grey and white matter GABA level differences in the human brain using two-dimensional, J-resolved spectroscopic imaging. *NMR Biomed* 2005;18:570–6. <https://doi.org/10.1002/nbm.994>.
- [53] Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci* 2007;30:527–35. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.07.007>.
- [54] Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions - Peterson - 2001 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.1123?sid=nlm%3Apubmed> (accessed September 15, 2023).
- [55] Harrison DM, Oh J, Roy S, Wood ET, Whetstone A, Seigo MA, et al. Thalamic lesions in multiple sclerosis by 7T MRI: Clinical implications and relationship to cortical pathology. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2015;21:1139–50. <https://doi.org/10.1177/1352458514558134>.
- [56] Bagnato F, Butman JA, Gupta S, Calabrese M, Pezawas L, Ohayon JM, et al. In Vivo Detection of Cortical Plaques by MR Imaging in Patients with Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2161–7.
- [57] Geurts JJG, Bö L, Pouwels PJW, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:572–7.
- [58] Tubridy N, Barker GJ, Macmanus DG, Moseley IF, Miller DH. Three-dimensional fast fluid attenuated inversion recovery (3D fast FLAIR): a new MRI sequence which increases the detectable cerebral lesion load in multiple

- sclerosis. *Br J Radiol* 1998;71:840–5.  
<https://doi.org/10.1259/bjr.71.848.9828796>.
- [59] 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* 2005;236:254–60.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2361040450>.
- [60] Geurts JJG, Roosendaal SD, Calabrese M, Ciccarelli O, Agosta F, Chard DT, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 2011;76:418–24.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820a0cc4>.
- [61] Flavia N, Aziz P, Ping H, Jerry W, Ponnada N. 3D MPRAGE Improves Classification of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2008;14:1214–9.  
<https://doi.org/10.1177/1352458508094644>.
- [62] Seewann A, Kooi E-J, Roosendaal SD, Pouwels PJW, Wattjes MP, van der Valk P, et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology* 2012;78:302–8.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824528a0>.
- [63] Seewann A, Vrenken H, Kooi E-J, van der Valk P, Knol DL, Polman CH, et al. Imaging the tip of the iceberg: visualization of cortical lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2011;17:1202–10.  
<https://doi.org/10.1177/1352458511406575>.
- [64] Sheridan N, Tadi P. *Neuroanatomy, Thalamic Nuclei*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
- [65] Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, Liu S, Kornak J, Shi Y, et al. Thalamic Atrophy in Multiple Sclerosis: A Magnetic Resonance Imaging Marker of Neurodegeneration throughout Disease. *Ann Neurol* 2018;83:223–34.  
<https://doi.org/10.1002/ana.25150>.
- [66] Lie IA, Weeda MM, Mattiesing RM, Mol MAE, Pouwels PJW, Barkhof F, et al. Relationship Between White Matter Lesions and Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurology* 2022;98:e1562–73.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200006>.
- [67] Mahajan KR, Nakamura K, Cohen JA, Trapp BD, Ontaneda D. Intrinsic and Extrinsic Mechanisms of Thalamic Pathology in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2020;88:81–92. <https://doi.org/10.1002/ana.25743>.
- [68] Nelson F, Datta S, Garcia N, Rozario NL, Perez F, Cutter G, et al. Intracortical Lesions by 3T Magnetic Resonance Imaging and Correlation with Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2011;17:1122–9. <https://doi.org/10.1177/1352458511405561>.
- [69] Roosendaal SD, Moraal B, Pouwels PJW, Vrenken H, Castelijns JA, Barkhof F, et al. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2009;15:708–14.  
<https://doi.org/10.1177/1352458509102907>.
- [70] Harrison DM, Roy S, Oh J, Izbudak I, Pham D, Courtney S, et al. Association of Cortical Lesion Burden on 7-T Magnetic Resonance Imaging With Cognition and Disability in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2015;72:1004–12.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.1241>.
- [71] Beck ES, Mullins WA, Dos Santos Silva J, Filippini S, Parvathaneni P, Maranzano J, et al. Contribution of new and chronic cortical lesions to

- disability accrual in multiple sclerosis. *Brain Commun* 2024;6:fcae158. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae158>.
- [72] Gh Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2012;12:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-11>.
- [73] Treaba CA, Granberg TE, Sormani MP, Herranz E, Ouellette RA, Louapre C, et al. Longitudinal Characterization of Cortical Lesion Development and Evolution in Multiple Sclerosis with 7.0-T MRI. *Radiology* 2019;291:740–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019181719>.
- [74] Vercellino M, Masera S, Lorenzatti M, Condello C, Merola A, Mattioda A, et al. Demyelination, Inflammation, and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis Deep Gray Matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009;68:489–502. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181a19a5a>.
- [75] Tourdias T, Saranathan M, Levesque IR, Su J, Rutt BK. Visualization of intrathalamic nuclei with optimized white-matter-nulled MPRAGE at 7T. *NeuroImage* 2014;84:534. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.069>.
- [76] Planche V, Koubiyr I, Romero JE, Manjon JV, Coupé P, Deloire M, et al. Regional hippocampal vulnerability in early multiple sclerosis: Dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA1. *Hum Brain Mapp* 2018;39:1814–24. <https://doi.org/10.1002/hbm.23970>.
- [77] Bergsland N, Zivadinov R, Dwyer MG, Weinstock-Guttman B, Benedict RH. Localized atrophy of the thalamus and slowed cognitive processing speed in MS patients. *Mult Scler J* 2016;22:1327–36. <https://doi.org/10.1177/1352458515616204>.
- [78] Koubiyr I, Yamamoto T, Blyau S, Kamroui RA, Mansencal B, Planche V, et al. Vulnerability of Thalamic Nuclei at CSF Interface During the Entire Course of Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2024;11:e200222. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200222>.
- [79] Santini T, Chen C, Zhu W, Liou J-J, Walker E, Venkatesh S, et al. Hippocampal subfields and thalamic nuclei associations with clinical outcomes in multiple sclerosis: An ultrahigh field MRI study. *Mult Scler Relat Disord* 2024;86:105520. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2024.105520>.
- [80] Bergsland N, Benedict RHB, Dwyer MG, Fuchs TA, Jakimovski D, Schweser F, et al. Thalamic Nuclei Volumes and Their Relationships to Neuroperformance in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Structural MRI Study. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2021;53:731–9. <https://doi.org/10.1002/jmri.27389>.
- [81] Child ND, Benarroch EE. Anterior nucleus of the thalamus: Functional organization and clinical implications. *Neurology* 2013;81:1869–76. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436078.95856.56>.
- [82] Gaetano L, Häring DA, Radue E-W, Mueller-Lenke N, Thakur A, Tomic D, et al. Fingolimod effect on gray matter, thalamus, and white matter in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2018;90:e1324–32. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005292>.
- [83] Nakamura K, Sun Z, Hara-Cleaver C, Bodhinathan K, Avila RL. Natalizumab reduces loss of gray matter and thalamic volume in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A post hoc analysis from the randomized, placebo-controlled AFFIRM trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2024;30:687–95. <https://doi.org/10.1177/13524585241235055>.

- [84] Geurts JJG, Bö L, Roosendaal SD, Hazes T, Daniëls R, Barkhof F, et al. Extensive hippocampal demyelination in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:819–27. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e3181461f54>.
- [85] Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, Cruciani C, Castellaro M, Romualdi C, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018;83:739–55. <https://doi.org/10.1002/ana.25197>.
- [86] Ighani M, Jonas S, Izbudak I, Choi S, Lema-Dopico A, Hua J, et al. No association between cortical lesions and leptomeningeal enhancement on 7-Tesla MRI in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2020;26:165–76. <https://doi.org/10.1177/1352458519876037>.

**AUTEUR : Nom : HALIMSKI** Prénom : **Stanislau**

**Date de Soutenance** : 16/09/2024

**Titre de la Thèse** : Atteinte inflammatoire des noyaux gris centraux dans la sclérose en plaques : Une étude de cohorte de patients suivis au sein du CRCSEP Lillois.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement** : Neuroradiologie

**DES + FST ou option** : Radiologie et imagerie médicale

**Mots-clés** : Sclérose en plaques, noyaux gris centraux, lésions corticales, thalamus

**Résumé :**

**Contexte :**

L'atteinte inflammatoire des NGC (noyaux gris centraux) et corticale dans la sclérose en plaques (SEP) est relativement fréquente, associée à une morbidité plus élevée mais sous-évaluée en routine clinique.

**Matériel et Méthodes :**

287 patients ont été inclus dans notre étude transversale basée sur une cohorte de patients suivis au sein du CRCSEP Lillois. Une lecture systématique et standardisée en imagerie 3 Teslas (3T) a été réalisée pour chaque patient avec quantification des lésions corticales et des NGC. Des associations ont été recherchées avec les principales données cliniques recueillies et avec les données de volumétrie encéphaliques obtenues à l'aide du logiciel Pixyl.

**Résultats :**

45 patients (16.2%) présentaient au moins une lésion des NGC, la majorité concernaient des lésions thalamiques (93.3%), de sous-type nodulaire (64.4%) avec un signe de la veine centrale (82.5%). Les patients présentant des lésions thalamiques étaient plus âgées ( $p < 0.001$ ), de sexe masculin ( $p < 0.001$ ), d'une durée de maladie plus élevée ( $p < 0.001$ ) avec un EDSS score plus élevé ( $p < 0.001$ ). Les lésions thalamiques sont associées aux lésions corticales (pure et leuco-corticale,  $p < 0.001$ ), à une diminution des volumes encéphaliques normaux notamment du volume cérébral total ( $p < 0.001$ ) et du volume thalamique ( $p < 0.001$ ) et une charge lésionnelle de la substance blanche plus élevée ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion :**

La lecture systématique de l'atteinte des NGC en particulier des thalamus permet d'orienter vers un profil de patient plus sévère et à risque de présenter des lésions corticales, de détection plus difficile.

**Composition du Jury :**

**Président** : Pr Grégory KUCHCINSKI

**Assesseurs** : Pr Thomas TOURDIAS, Dr Bruno LEMARCHAND

**Directeur** : Dr Olivier OUTTERYCK

