

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Performances diagnostiques de la séquence en double inversion
récupération pour les lésions démyélinisantes cervicales hautes de
sclérose en plaques. Analyse d'une cohorte de 252 patients au sein
du CRCSEP**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2024 à 16h
Au Pôle Formation
Par Laetitia DJOBO

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Grégory KUHCINSKI

Assesseurs :

Madame le Professeur Hélène ZEPHIR

Monsieur le Professeur Augustin LECLER

Madame le Docteur Hawa KALAMOU

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.

Abréviations

DIR	Double Inversion Recovery
DP	Densité de Proton
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EG	Echo de gradient
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCS	Liquide céphalo- spinal
MOGAD	Maladie du spectre des anticorps anti-MOG
NMOSD	Maladie du spectre de la neuromyéélite optique
PP	Primaire progressive (forme)
PSIR	Phase sensitive inversion recovery
RR	Récurrente-Rémittente (forme)
SNC	Système nerveux central
SP	Secondaire Progressive (forme)
SPAIR	Spectral Attenuated Inversion Recovery
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TSE	Turbo Spin Echo

Table des matières

Avertissement	2
Remerciements	9
Abréviations	11
I. INTRODUCTION	15
I. Généralités sur la sclérose en plaques (SEP)	15
A. Définition et clinique	15
1. Atteinte du tronc cérébral	15
2. Atteinte du nerf optique	16
3. Atteinte médullaire	16
B. Étiopathogénie.....	17
1. Les différentes formes d'évolution	17
2. Physiopathologie et facteurs de risque	18
3. La SEP en chiffres.....	19
C. Le rôle de l'imagerie pour le diagnostic :.....	21
1. Les critères de McDonald.....	21
D. Le rôle du radiologue.....	26
1. L'importance des lésions silencieuses	26
2. Comment faire une IRM pour SEP (OFSEP) en France.....	28
II. Pourquoi s'intéresser à la moelle ?	30
A. Difficultés techniques contre spécificité	30
1. Limites dans la technique	30
2. Une région spécifique et responsable de handicap	30
3. Des caractéristiques à connaître :	32
4. A l'échelle internationale : Quel consensus ?	34
5. Dans notre centre :	35
III. Extrapoler les avancées encéphaliques à la moelle	36
A. Généralités sur l'IRM et l'inversion récupération	36
B. Les trois séquences en inversion récupération.....	39
1. La séquence SPAIR (SPectral Attenuated Inversion Recovery)	39

2.	La séquence FLAIR (=Fluid-Attenuated Inversion Recovery)	42
3.	La séquence DIR (Double Inversion Recovery).....	44
C.	Performances de la 3D DIR pour la moelle.....	47
1.	La DIR, déjà reconnue pour sa supériorité.....	47
2.	Des données contradictoires	48
3.	Objectif	49
II.	MATERIEL & METHODES	50
I.	Les caractéristiques de l'étude	50
1.	Le type d'étude et la population	50
2.	Ethique.....	51
II.	Plan d'analyse	51
A.	Analyse radiologique	51
1.	Critère de jugement principal	51
2.	Critères de jugement secondaires : applicabilité	54
3.	La corrélation entre charge lésionnelle et handicap	56
4.	Considérations techniques.....	57
B.	Analyse statistique	57
III.	RESULTATS	59
I.	La population.....	59
II.	Performances diagnostiques de la séquence DIR	61
A.	Valeurs du test (vs Gold Standard T2 SPAIR)	61
1.	Valeurs intrinsèques : Sensibilité et spécificité.....	61
2.	Valeurs extrinsèques du test.....	64
3.	Nombre de lésion et différence en nombre	66
4.	Résolution spatiale et du seuil de détection.....	68
B.	Applicabilité de la séquence	68
1.	Une séquence globalement interprétable.....	68
2.	Une séquence fiable	69
3.	Une séquence avec un meilleur contraste.....	70
4.	Une bonne reproductibilité intra et inter observateur	70
C.	Corrélation avec le handicap	72

IV.	DISCUSSION	73
V.	CONCLUSION	80
VI.	Bibliographie	81

I. INTRODUCTION

I. Généralités sur la sclérose en plaques (SEP)

A. Définition et clinique

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune atteignant le système nerveux central (SNC) et touchant essentiellement la substance blanche mais également la substance grise. Elle a un retentissement sur l'ensemble des fonctions neurologiques comme la vision ou la marche. Cette maladie à potentiel neurodégénératif est hétérogène d'un point de vue évolutif à l'échelle individuelle.

En d'autres termes, le mode de présentation aussi bien que l'évolution naturelle peuvent différer grandement d'un patient à l'autre.

D'un point de vue clinique, les atteintes sont diverses et les plus fréquentes peuvent être regroupées par site du SNC touché :

1. Atteinte du tronc cérébral

a) L'ophtalmoplégie inter-nucléaire

Il s'agit d'une paralysie des mouvements conjugués horizontaux des yeux liés à l'atteinte du faisceau longitudinal médial responsable de l'action conjointe et coordonnée des 3e et 6e paires de nerfs crâniens pour l'adduction (adduction limitée d'un œil et apparition d'un nystagmus de l'autre œil).

b) Le syndrome cérébelleux ou les vertiges

Cela concerne principalement les formes avancées, pouvant s'associer à une spasticité. Une poussée peut ainsi prendre le masque d'un syndrome vertigineux subaigu.

2. Atteinte du nerf optique

Elle peut révéler la SEP dans ¼ des cas à sa phase initiale(1). Classiquement, il s'agit de l'apparition d'une baisse d'acuité visuelle, d'une douleur périorbitaire particulièrement à la mobilisation du globe oculaire et d'une dyschromatopsie (axe rouge-vert) en quelques heures voire jours. Elle se traduit par un hypersignal T2 localisé du nerf optique, généralement orbitaire. Le diagnostic différentiel principal reste la NORB idiopathique(2).

3. Atteinte médullaire

a) Trouble de la marche

Par atteinte de la voie cortico-spinale et touchant principalement les membres inférieurs. Il en résulte une paraparésie souvent asymétrique et spastique plus ou moins sévère.

b) Troubles de la sensibilité et douleurs

L'atteinte des voies cordinales postérieures est classique.

c) Trouble vésico-sphinctériens

En particulier, les signes de vessie neurologique avec urgenturies, pollakiurie et incontinence urinaire par impériosité.

d) Tableau hémisphérique

Rarement, il peut s'agir d'une poussée hémicorporelle (lésion pseudotumorale en général).

B. Étiopathogénie

1. Les différentes formes d'évolution

Le processus neuropathologique en cause est une démyélinisation péri veineuse chronique entraînant une destruction des gaines de myéline. Ces lésions conduisent au ralentissement et au dérèglement de la transmission de l'influx nerveux.

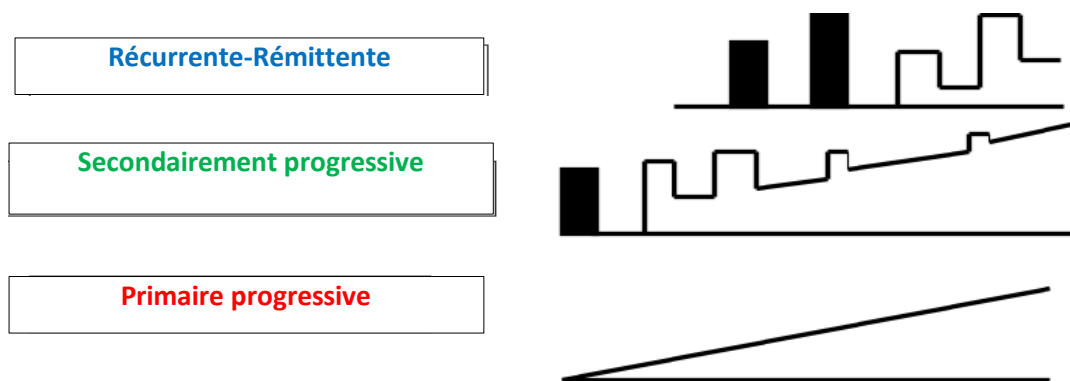
Cela se manifeste dans 85 % des cas par des poussées inflammatoires aiguës (forme rémittente).

Il existerait un système de cicatrisation à la suite de cette dégradation appuyée par la plasticité du réseau neuronal.

Les formes initialement rémittentes peuvent évoluer dans un second temps de manière progressive. Cela concerne environ 50% des patients à 10-15 ans de la maladie en dehors de toute intervention thérapeutique (figure 1). L'évolution est progressive d'emblée pour 15% des patients avec une aggravation initiale continue sans événement intercurrent (forme primaire progressive)(1).

L'un des éléments de réponse aux différentes évolutions serait une remyélinisation incomplète voire partielle ou absente et une perte de neurones secondaires rendant les déficits définitifs.

Figure 1 : Représentations schématisées des différentes formes d'évolution de la SEP.



Les rectangles sont les poussées (isolées en noir), en blanc l'aggravation clinique plus ou moins associées aux poussées.

2. Physiopathologie et facteurs de risque

La SEP est secondaire à un désordre immunitaire à médiation principalement cellulaire dont la physiopathologie précise n'est pas clairement identifiée. Elle serait issue d'un dérèglement des interactions complexes entre le système immunitaire, la glie et le neurone(2,3).

a) Facteurs génétiques (1,3)

On retrouve quelques arguments en faveur de facteurs génétiques sans transmission mendélienne forte :

- Population caucasöide
- Concordance de 30 % chez les jumeaux monozygotes contre 2 à 3 % chez les hétérozygotes (risque multiplié par 30 par rapport à la population générale)
- Gènes de susceptibilité du groupe HLA et en particulier DRB1*15:01 : augmentent le risque de développer la maladie par 3 par rapport au reste de la population.

b) Facteurs environnementaux

De multiples facteurs environnementaux sont avancés et notamment(1,3) :

- les infections virales de type Epstein Barr Virus dit EBV : selon l'âge où l'infection se déclare et en particulier à l'âge adulte
- l'amélioration globale de l'hygiène : une moindre exposition à certaines infections, principalement les parasitoses dans l'enfance.

Il existe en outre, un gradient nord-sud non négligeable. La prévalence est ainsi deux fois plus importante en Scandinavie que sur le pourtour méditerranéen à titre d'exemple. Ce phénomène est aussi observé à l'échelle nationale malgré une relative homogénéité génétique (figure 2).

L'obésité, la carence en vitamine D ou le tabac (actif et passif) sont également des facteurs de risque de développer la maladie.

3. La SEP en chiffres

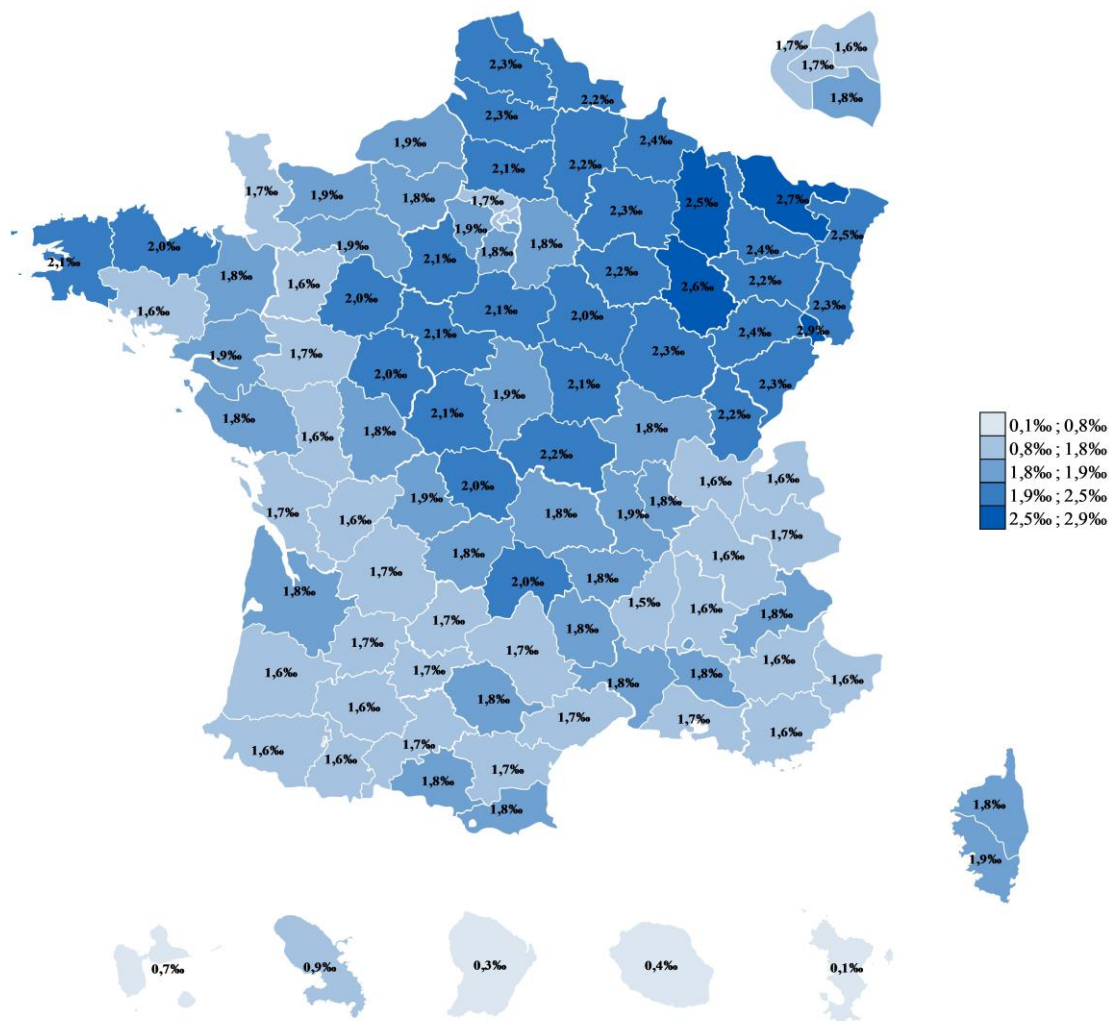
La SEP se hisse au 2^{ème} rang des causes de handicap acquis chez les patients jeunes (âge moyen de début de 32 ans), après les traumatismes. Elle touche préférentiellement les femmes qui représentent 72% des patients suivis en 2022 (sex ratio : 1 homme pour 4 femmes). La maladie a un important retentissement sur la qualité de vie.

Elle représente un véritable enjeu de santé publique et plus particulièrement en France, pays à forte incidence puisqu'elle touche environ 125 000 personnes selon les dernières données issues du SNIIRAM/SNDS de l'assurance maladie.

En corrélation avec la répartition au sein du territoire national, environ 13 000 d'entre eux résident dans les hauts-de France en 2022 soit un plus de 10% des patients.

Figure 2 : Cartographie annuelle de l'Assurance maladie

Prévalences standardisées des personnes prises en charge pour sclérose en plaques par département en 2022



Données Cnam, tous régimes, Juillet 2024: pourcentages de patients pris en charge pour sclérose en plaques SEP, par département, en 2022.

C. Le rôle de l'imagerie pour le diagnostic

1. Les critères de McDonald

Le diagnostic est posé sur un faisceau d'arguments qui font consensus au niveau international. Ce sont les Critères de McDonald(4) qui reposent sur des aspects cliniques, biologiques et radiologiques (par imagerie de résonance magnétique [IRM]).

Ces critères sont régulièrement actualisés. La dernière révision date de 2017. Ils sont bien adaptés à une population caucasienne âgée de 11 à 50 ans. En dehors de cette population, la SEP est moins fréquente (par rapport aux causes carencielles en Amérique latine par exemple) et les auteurs invitent à une plus grande prudence dans leurs emplois.(4).

Ils se décomposent en deux notions centrales de dissémination dans l'espace au sein du SNC et de dissémination dans le temps pour affirmer la SEP.

a) Critères de dissémination spatiale (multifocalité) :

(1) Définition (4)

Présence d'épisodes de signes cliniques distincts régressifs sous quelques jours ne pouvant être expliqués par une seule et même lésion ;

Et/ou présence d'hypersignaux T2 (ou Densité de Proton) d'au moins 3 mm évocateurs de lésions démyélinisantes.

C'est-à-dire des lésions de forme ovoïde, à bords nets et de localisation radiaire (perpendiculaire aux ventricules et majoritairement péri-veineuse) dans au moins 2 des localisations suivantes :

- juxta ventriculaire (directement au contact du ventricule mais aussi en regard du corps calleux et de la jonction calloso-marginale)
- juxta corticale (non complètement délimitée par la substance blanche) ou corticale
- infratentorielle (le cervelet en particulier, le plancher du 4^{ème} ventricule et les pédoncules cérébelleux moyens)
- moelle épinière

(2) Diagnostics différentiels

(a) Les causes vasculaires

Ces lésions sont à distinguer des nombreux diagnostics différentiels et principalement des hypersignaux d'origine vasculaire. C'est le premier diagnostic différentiel à évoquer en raison de sa fréquence (migraine, artériosclérose des vaisseaux de la substance blanche, vascularites, lésions non spécifiques, etc...)

Leurs caractéristiques sont généralement opposées (figure 3) car elles apparaissent non ovalaires et non radiaires (orientation antéropostérieure, jonctionnelles entre les territoires de l'artère cérébrale antérieure et l'artère cérébrale moyenne). Elles respectent le corps calleux, les régions temporales et ne sont jamais juxta-corticales à titre d'exemple. Elles sont par ailleurs régulièrement associées à d'autres lésions comme les microhémorragies et les lacunes.

Elles prédominent pour leur part, en pariéto-frontal, avec atteinte plus fréquente des noyaux gris centraux.

Dans les formes évoluées de SEP, les lésions peuvent néanmoins prendre un aspect confluent trompeur et une atrophie parenchymateuse apparaît. Des lésions des noyaux gris, principalement le thalamus, sont également possibles.

(b) Les causes non vasculaires

En pratique, il existe aussi des origines inflammatoires ou (post-)infectieuses comme (5) :

- L'ADEM (encéphalite aiguë disséminée)

Avec un tableau bruyant de lésions bilatérales, asymétriques souvent juxta-corticales. C'est une pathologie aiguë avec une seule poussée habituellement résolutive. Elle touche généralement l'enfant dans les suites d'une infection ou d'une vaccination.

- Les maladies auparavant apparentées à la SEP notamment la NMOSD et la MOGAD (maladie du spectre des anticorps anti-MOG)

Atteinte du nerf optique (plus postérieure), de l'encéphale (surtout le bulbe) et de la moelle plus extensive.

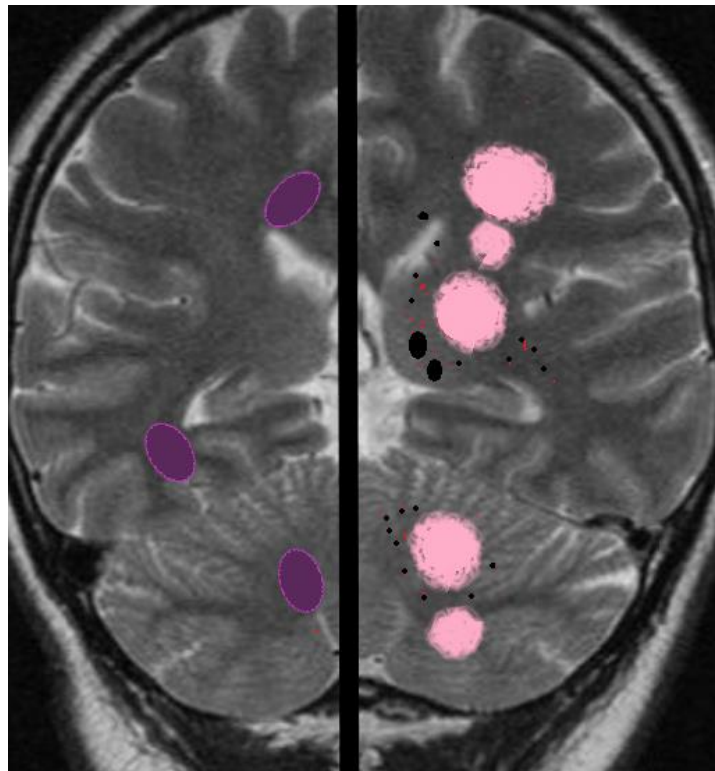
- La neuroborréliose (Maladie de Lyme)

Association d'hypersignaux de répartition similaire à la SEP, d'une rhombo-encéphalite et/ou d'un érythème migrans.

Il existe aussi des causes toxiques (isoniazide et métronidazole), carentielles (B12 et B1) ou métaboliques, à l'origine d'une leucopathie/atteinte médullaire.

Il y a surtout des hypersignaux aspécifiques sans valeur pathologique prouvée (à nuancer en fonction de l'âge). Ceux-ci sont fréquents et constituent une difficulté diagnostique supplémentaire notamment au début d'une maladie démyélinisante.

Figure 3 : Coupe coronale encéphalique (T2) opposant les caractéristiques des lésions démyélinisantes à celles des lésions vasculaires



Les lésions violettes (ovoïdes, périventriculaires et juxta-corticales) correspondent aux lésions démyélinisantes et les lésions roses à droite correspondent aux lésions vasculaires

(3) Les formes atypiques

Certaines formes sont de présentation différente et correspondent néanmoins à une sclérose en plaques. Trois formes sont décrites(5,6) :

- Type MARBURG ou pseudo-tumorale. L'évolution clinique est sévère jusqu'au décès. Elle touche des patients plus jeunes.

- Type SCHILDER ou sclérose diffuse. Les lésions sont extensives et confluentes.
- Type BALO ou sclérose concentrique : larges lésions en anneaux avec alternance de zones démyélinisées et relativement bien myélinisées.

b) Critères de Dissémination temporelle

- succession d'épisodes neurologiques dans le temps (séparées d'au moins 1 mois)
- une nouvelle lésion T2 prenant ou non le contraste en IRM de contrôle
- la présence simultanée de lésions prenant le contraste et de lésions ne prenant pas le contraste sur la même IRM.
- en l'absence de critères clinique ou IRM, la présence de bandes surnuméraires d'IgG dans le liquide céphalo-spinal (LCS)

Les lésions actives se rehaussent après injection de gadolinium par perméabilité transitoire de la barrière hémato-encéphalique. Ce rehaussement est perceptible jusqu'à six semaines, en moyenne trois semaines. Cela permet de mettre en évidence une temporalité différente entre les lésions d'allure démyélinisante.

La prise de contraste est néanmoins variable et peut apparaître :

- annulaire
- en demi-anneau ou anneau incomplet (interruption du rehaussement en regard de la substance grise très spécifique d'une atteinte inflammatoire)
- nodulaire

Son aspect dépend du délai entre l'injection et la réalisation de la séquence T1 après injection de gadolinium ainsi que de l'ancienneté de la lésion (6).

D. Le rôle du radiologue

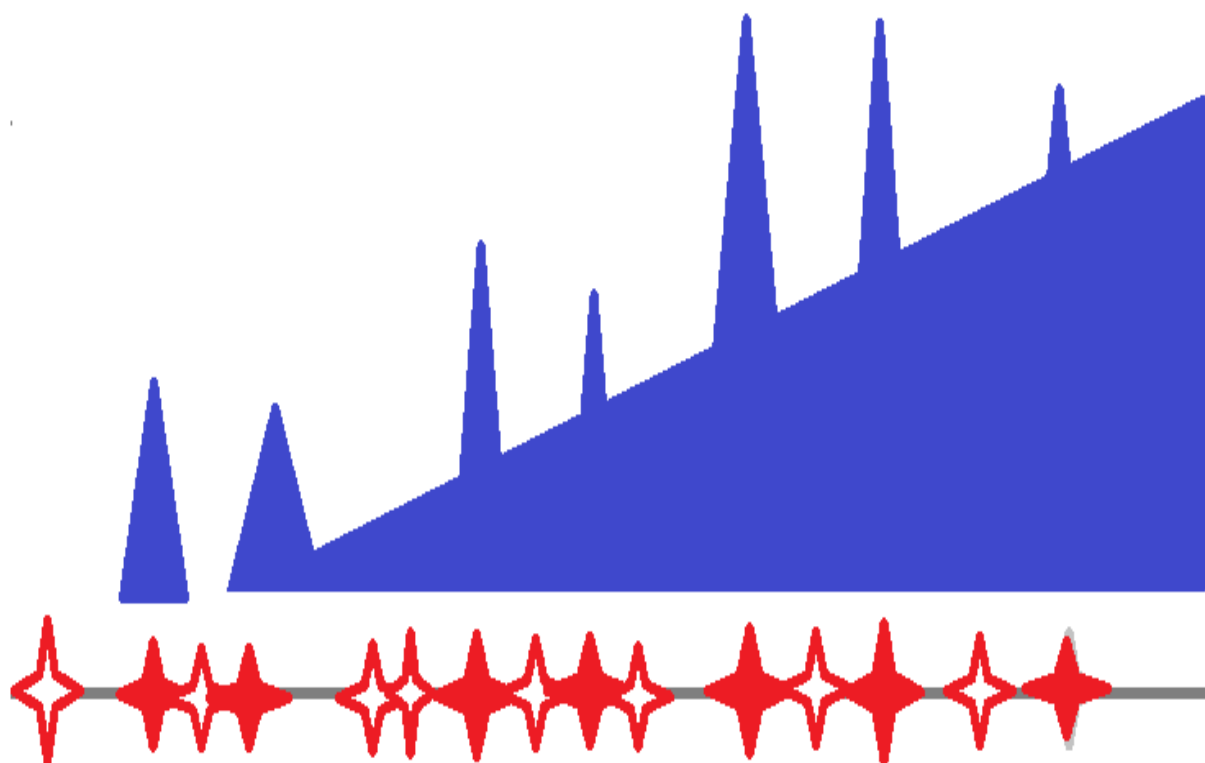
1. L'importance des lésions silencieuses

Le rôle du radiologue est central dans le diagnostic pour les éléments clés de la dissémination spatiale et temporelle.

La SEP évolue par des poussées cliniques mais aussi par poussées infracliniques dont l'occurrence se traduit par l'apparition de lésions en imagerie sans événement intercurrent cliniquement objectivé. Ces lésions sont alors dites « silencieuses ».

En outre, la charge lésionnelle et par inférence l'occurrence des lésions silencieuses semble être un facteur dans l'évolution clinique des patients en particulier aux stades initiaux (7) bien que la corrélation entre charge lésionnelle et handicap soit faible ou variable dans la littérature.

Figure 4 : Evolution du handicap d'une SEP secondairement progressive



Evolution en fonction du temps (en gris) et de l'apparition en IRM de lésions symptomatiques (croix rouges pleines) ou non (croix rouges non pleines). Le handicap chronique est représenté en bleu et les poussées cliniques par les triangles bleus.

Et seule l'imagerie par résonance magnétique permet, à ce jour, une évaluation relativement objective et fiable de cette charge lésionnelle. On observe, à titre d'exemple, 4 à 12 fois plus de lésions silencieuses apparues sur l'IRM que de poussées ou d'évènements cliniquement identifiables sur la même durée de temps (8).

Or, avec l'explosion des traitements dits « disease modifying », naît naturellement un espoir d'endiguer l'évolution naturelle d'une maladie éclectique par sa présentation et encore difficilement comprise.

L'évaluation du niveau d'activité d'une maladie, notamment par imagerie, est donc un critère important pour décider ou non d'instaurer ou de modifier ces traitements.

L'imagerie est aussi cruciale dans le suivi pour une meilleure gestion et adaptation des thérapeutiques, ainsi que pour la détection de complication thérapeutique.

2. Comment faire une IRM pour SEP (OFSEP) en France

Le protocole national recommandé par l'observatoire Français de la Sclérose en Plaques se détaille comme suit à l'étage encéphalique. L'IRM est à réaliser tous les ans en dehors du cadre du traitement par natalizumab (suivi rapproché par 3-6 mois si haut risque de développer une leucoencéphalopathie multifocale progressive) :

- 3D T1 millimétrique EG : séquence morphologique, black holes (destruction axonale)
- DWI axiale et ADC : pour les diagnostics différentiels (ischémie)
- 3D FLAIR millimétrique : identification des hypersignaux

Et en option :

- 3D T1 gadolinium* millimétrique
- 2D TSE DP/T2 axiale ou 3D T2 EG axiale
- DTI ≥ 15 directions T1 axiale gadolinium
- 2D T2 EG (pour un 1er diagnostic)
- SWI
- 3D DIR

Les séquences en SPIN ECHO(SE) sont favorisées en raison d'une meilleure sensibilité pour objectiver une prise de contraste.

L'injection n'est pas systématique sauf dans quelques cas* :

- Au début du suivi/diagnostic ou si l'IRM antérieure n'est pas disponible
- À l'initiation d'un traitement de fond et à 6 mois de son introduction
- Au décours d'une poussée
- Pour poser une éventuelle indication thérapeutique

Pour l'étage médullaire, on réalisera une IRM analysant tout le névraxe tous les 3 ans au minimum par une séquence T2 sagittale dans le protocole standard.

En option sont réalisées :

- T1 sagittale avec gadolinium pouvant être complétées par des séquences axiales
- T2 EG axiale et/ou T2 STIR

II. Pourquoi s'intéresser à la moelle ?

A. Difficultés techniques contre spécificité

L'étude de la moelle, partie intégrante du système central est une des 4 régions d'intérêt à considérer selon les critères révisés de dissémination spatiale de McDonald de 2017.

1. Limites dans la technique

Cela reste cependant une région sujette à des limites techniques qui rendent son interprétation difficile en raison notamment (9,10) :

- Des artefacts de mouvement (respiratoires, cardiaques, liés à la déglutition)
- Aux effets de volume partiel (pas ou peu d'imagerie 3D disponible/réalisée)
- Un rapport signal sur bruit insuffisant
- Aux inhomogénéités de champ magnétique

La durée d'acquisition est par ailleurs longue pour couvrir l'ensemble de la moelle (10). Celle-ci est ainsi vectrice d'artefacts cinétiques. Le maintien prolongé d'un décubitus dorsal immobile peut être difficile pour certains patients (douleurs, spasticité, mouvements involontaires).

2. Une région spécifique et responsable de handicap

Il reste qu'il s'agit d'une région hautement spécifique en particulier pour les lésions silencieuses.

En effet, les lésions médullaires aspécifiques ou non démyélinisantes de la substance blanche sont extrêmement rares au contraire des anomalies de signal à l'étage cérébral.

La moelle épinière est aussi une région d'étude plus binaire pour cette raison (atteinte ou non) (10,11).

L'étude médullaire permet de remplir le critère de dissémination spatiale (représentant un des 4 sites en permettant l'identification de lésions en particulier à l'étage cervical et ce, de manière significative par rapport à l'étage encéphalique seule.(8)

D'autant que la moelle cervico-thoracique est un site extrêmement fréquent d'atteinte de manière générale puisque jusqu'à 90% des lésions médullaires sont localisées en thoracique et en cervical (9,12). Il existe un gradient cervico dorsal.

On considère généralement que les lésions médullaires sont plus pourvoyeuses de handicap que les lésions encéphaliques. Les patients ayant des lésions médullaires sont plus à risque de développer une forme secondairement progressive de la maladie.

Plusieurs études suggèrent d'ailleurs cette association entre le handicap et la charge lésionnelle à l'étage cervical (13,14) bien que ce résultat ne soit pas toujours uniforme entre les études.

Il faut aussi prendre en considération que le score de handicap le plus diffusément utilisé dans la SEP (EDSS : Expanded Disability Status Scale) est très lié au handicap locomoteur et prend peu en considération le handicap cognitif par exemple.

L'étude optimale de la moelle spinale en IRM est donc un objectif à atteindre pour le diagnostic mais aussi pour la mesure du risque évolutif du handicap.

3. Des caractéristiques à connaître :

Les lésions de sclérose en plaques sont :

- ✓ Multiples
- ✓ Souvent focales
- ✓ Courtes (moins de deux segments vertébraux)
- ✓ À prédominance cervicale (>thoracique)
- ✓ Périphériques et excentrée au niveau des cordons postérolatéraux
- ✓ Susceptibles de toucher la substance grise
- ✓ En hyposignal T1/hypersignal T2

Figure 5 : Schéma des lésions caractéristiques de SEP à l'étage médullaire.

MS

Small,
posterolateral
lesions.
DIS and DIT.



Illustration fournie avec l'aimable autorisation des Docteurs MARRODAN, GAITAN &CORREALE du service de neurologie de Fleni, Buenos Aires(15)

Il existe en outre d'autres patterns radiologiques de pathologies inflammatoires médullaires comme les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (neuromyelitis optic spectrum disorders [NMOSD]).

Les caractéristiques de NMOSD sont opposées point par point à celles de la SEP. Cette famille se caractérise par une myélite cervico-thoracique centrale, étendue à la jonction bulbo-médullaire et généralement continue sur plus de 3 étages médullaires.

Elle s'accompagne d'un œdème médullaire et de manière inconstante d'anticorps anti-aquaporine 4.

Figure 6 : Schéma des lésions caractéristiques de NMSOD à l'étage médullaire

NMOSD

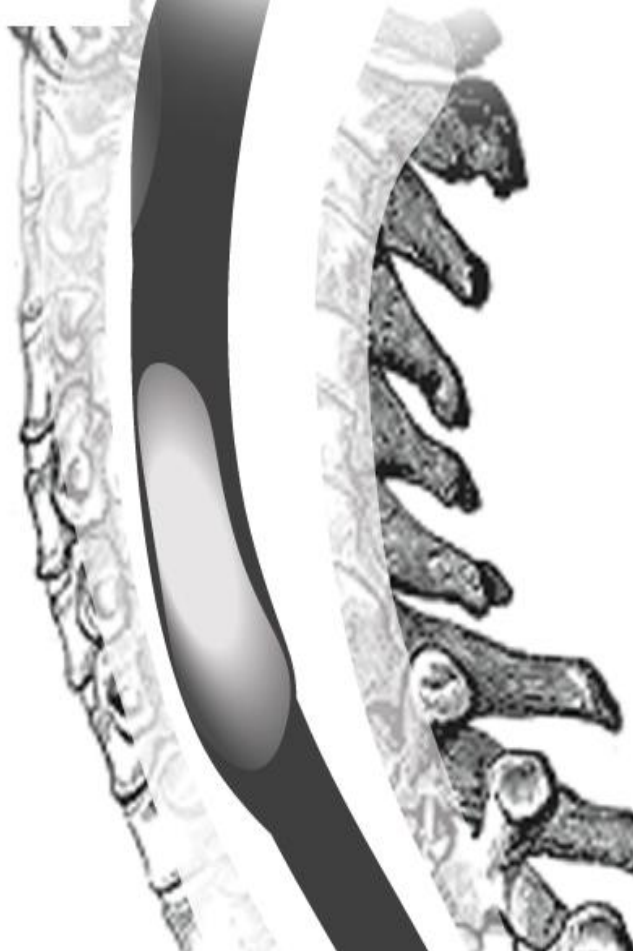


Illustration fournie avec l'aimable autorisation des Docteurs MARRODAN, GAITAN & CORREALE du service de neurologie de FLENI à Buenos Aires(16)

4. A l'échelle internationale : quel consensus ?

Jusqu'à récemment, Il n'y avait pour autant pas de protocole unanime et universel et en particulier pour l'étude de la moelle notamment cervicale, siège fréquent des lésions médullaires (13).

De multiples séquences tentent de remplir ce défi de précision tant au niveau cérébral qu'au niveau médullaire entre autres la séquence DTI parmi les plus avancées pour une application clinique prochaine(16).

La séquence DTI est d'ailleurs déjà une option proposée par l'OFSEP à l'étage encéphalique.

Si de nombreux progrès ont été faits et validés en termes d'exploration encéphaliques, l'exploration médullaire pour les raisons sus-citées n'a pourtant pas tant évolué à ce jour.

Les nouvelles séquences restent encore pour la plupart cantonnées à la recherche (16).

Le consensus européen de 2015 était en faveur des séquences T2 (dont STIR) particulièrement en double inversion tandis que le consensus américain était plutôt en faveur de PSIR (Phase sensitive inversion recovery basée sur le T1) à l'étage médullaire (10).

Au consensus de 2021, les sociétés américaines et européennes mettent l'accent sur la séquence FLAIR, des protocoles plus courts et en option les séquences PSIR ou DIR pour les lésions corticales (17).

5. Dans notre centre :

Le protocole est proche de celui proposé par l'OFSEP, à savoir :

À l'étage encéphalique :

- 3D T1 EG, diffusion, ADC et 3D FLAIR
- 3D T1 SE gadolinium, 3D T2* EPI et 3D DIR

A l'étage médullaire :

T2 SPAIR et T1 sagittale post gadolinium.

Ces séquences peuvent être complétées de séquences axiales GRE ME.

Les séquences en double inversion récupération, FLAIR et SPAIR sont ainsi centrales dans notre suivi des patients SEP en imagerie.

Elles sont toutes basées sur une acquisition d'images par utilisation de pulses d'ondes via une technique appelée inversion récupération.

III. Extrapoler les avancées encéphaliques à la moelle

A. Généralités sur l'IRM et l'inversion récupération

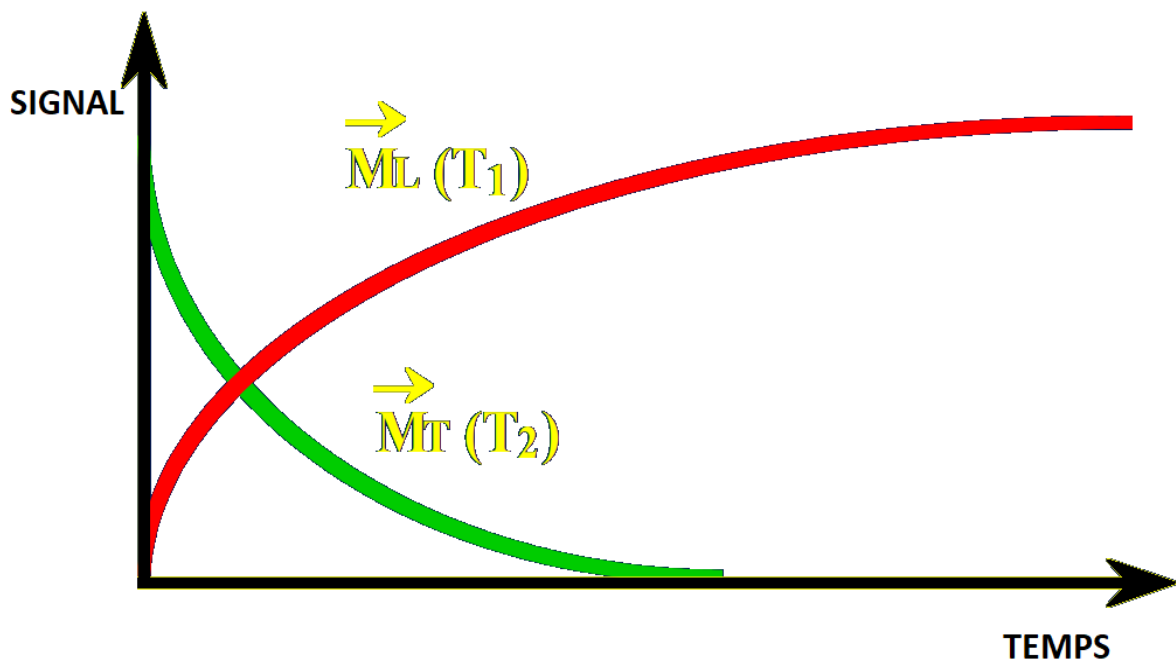
Cette méthode est beaucoup utilisée en neuroradiologie dans nos protocoles.

L'IRM est basée sur l'excitation et le rééquilibrage de phases des atomes H^+ par un second champ magnétique B_1 (donnant la composante transversale M_{xy}).

Ils sont d'abord aimantés par un champ magnétique statique B_0 (donnant la composante longitudinale M_z , ensuite annulée par B_1).

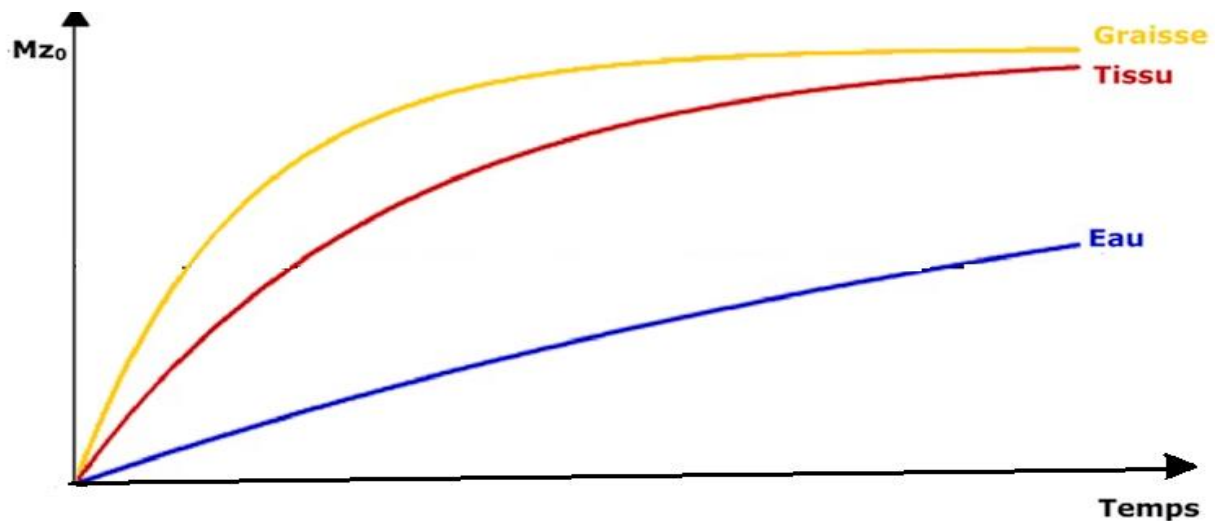
Ce qui participe à l'acquisition d'un signal c'est surtout la relaxation qui s'ensuit pour revenir à l'état antérieur tant en niveau d'énergie (relaxation T_1 , repousse de la composante longitudinale M_z) qu'en déphasage aléatoire (relaxation T_2 , écho). La rapidité de ce retour dépend de chaque tissu et l'inversion récupération joue sur cette notion pour annuler un signal spécifique.

Figure 7 : Schéma illustrant les relaxations T1 et T2



Les relaxations T1(repousse longitudinale en rouge : $M_L(T_1)$) et T2 (déphasage aléatoire en vert : $M_T(T_2)$). Modifié d'après CERF (cours de DES 2018)

Figure 8 : Schéma de la repousse longitudinale variable en fonction du tissu



L'eau (bleu), le tissu(rouge) ou la graisse(en jaune) , inspiré et modifié d'après Imaios.

Il s'agit d'envoyer une onde de radiofréquence préliminaire "d'inversion" à 180° pour inverser tout le signal de l'image.

Sa composante longitudinale devient négative et repousse plus ou moins rapidement en passant par la valeur nulle pour atteindre sa valeur antérieure (ce temps s'appelle TR = temps de répétition).

La rapidité ou le temps de repousse comme la fréquence est variable en fonction du tissu (eau, tissu malade, tissu sain et graisse).

Un second train de radiofréquence "d'excitation" dans le plan transversal (90°) permettra d'acquérir du signal et donc une image.

Le délai avant le second train de radiofréquence permet éventuellement la repousse plus ou moins importante de n'importe quelle composante principale de l'image ayant été préalablement inversée.

Ce temps de latence entre les 2 trains d'ondes est appelé temps d'inversion (TI). Le TI déterminera si le signal particulier, qui a été préalablement annulé, aura le temps de "repousser" et donc de faire partie de l'image.

Pour sélectionner le TI qui annulera le signal spécifique choisi il faut définir une durée précise et spécifique à chaque composant de l'image.

$TI = 0.69 \times TR$

L'inversion récupération utilisée dans les séquences développées plus bas est basée sur la magnétisation en prenant seulement en compte la polarité positive.

B. Les trois séquences en inversion récupération

1. La séquence SPAIR (SPectral Attenuated Inversion Recovery)

Cette séquence est la séquence T2 “conventionnelle” couramment utilisée dans notre centre. S’y ajoute une saturation de la graisse via l’inversion récupération.

Figure 9 : Coupe sagittale d’une séquence 2D SPAIR sur la moelle cervico-thoracique issue de la base de données.



L’onde de radiofréquence de 180° est ici adaptée à la résonance de la graisse. Sa composante longitudinale est donc inversée. On note l’ajout d’un gradient pour annuler la part de composante transversale créée par l’émission de ce même pulse.

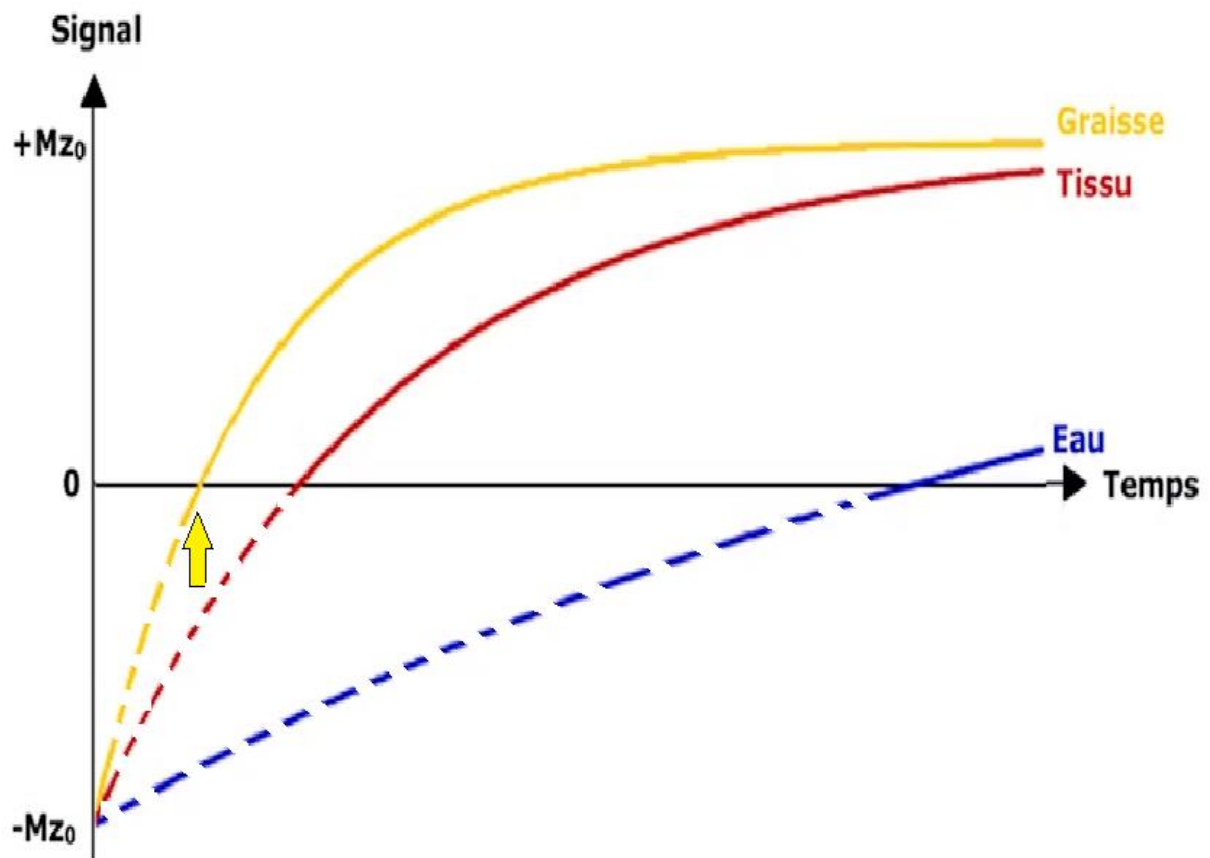
Le TI choisi sera rapide (autour de 150-170ms) car le temps de repousse de la graisse est court. L'acquisition de l'image est donc réalisée quand la composante longitudinale de la graisse est nulle ($M_z=0$). Cela permet d'éviter que la repousse du signal de la graisse ne fasse partie de l'image.

L'une des différences avec la séquence STIR est que le train utilisé est adiabatique (absence d'échange de chaleur) et ainsi modulé par l'amplitude et la fréquence en même temps que le train évolue.

Cela signifie que l'onde de radiofréquence est capable d'inverser à précisément 180° les composantes longitudinale et transverse. Cela lui confère une sensibilité moindre aux variations de B1 par rapport à la séquence STIR et une qualité plus homogène de la suppression de la graisse.

L'autre différence est que la séquence STIR n'est pas sélective et annule tous les tissus dont le T1 est court (notamment les prises de contraste) quel que soit le champ choisi (1,5 ou 3T). Cela se traduit par un TI et un temps d'acquisition plus courts dans la séquence STIR.

Figure 10 : Illustration du mode de fonctionnement de la séquence SPAIR

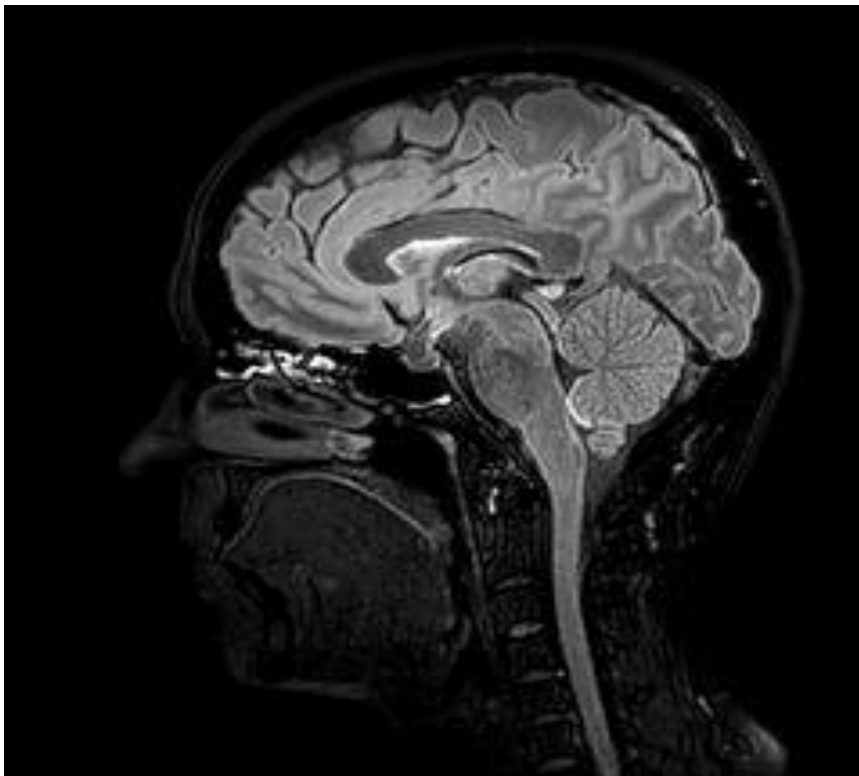


Après l'onde de 180° responsable de l'inversion de la composante MZ de l'eau (bleu), du tissu (rouge) et de la graisse (en jaune). Un second train d'onde représenté par la flèche jaune, vient annuler le signal de la graisse. Inspiré et modifié d'après Imaios.com et mriquestions.com.

2. La séquence FLAIR (=Fluid-Attenuated Inversion Recovery)

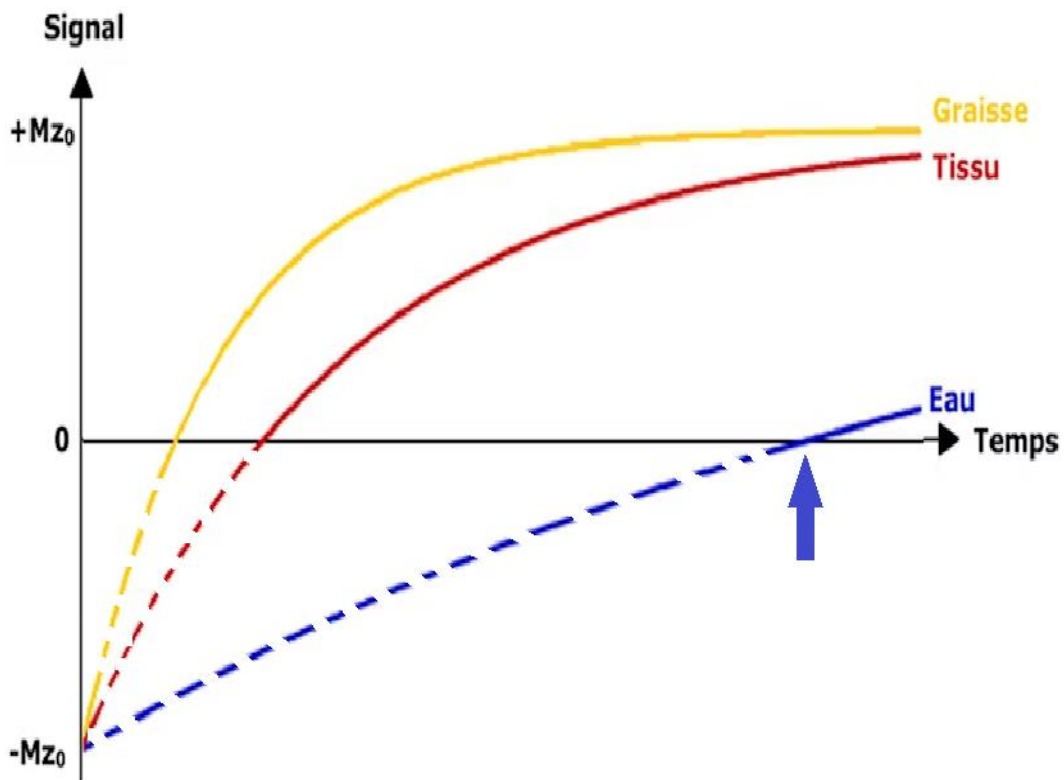
Ici, l'objectif est de supprimer le signal de l'eau libre par une inversion-récupération avec un TI adapté à l'eau.

Figure 11 : Coupe sagittale d'une séquence FLAIR encéphalique couvrant la moelle cervicale haute issue de la base de données.



Le temps nécessaire à l'eau pour repousser est long. Le TI adapté sera donc plus long que pour la graisse autour de 2500 ms. L'acquisition a donc lieu au moment où les composantes longitudinale et transversale de l'eau sont nulles (flèche bleue). Pour que la séquence soit fortement pondérée T2, il faut un TE long (140 ms pour avoir un ordre d'idée).

Figure 12 : Illustration du mode de fonctionnement de la séquence FLAIR

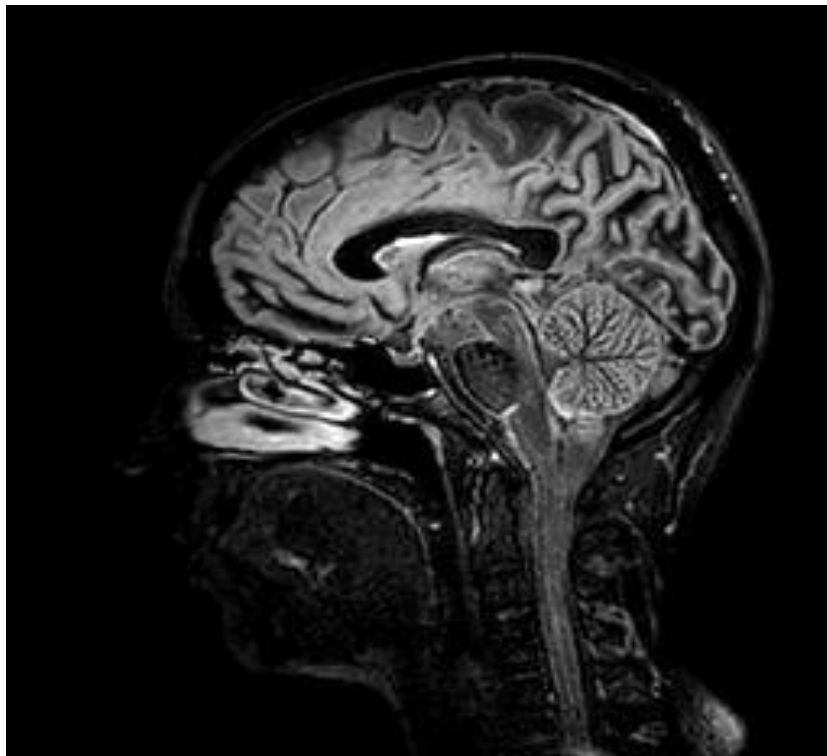


Après l'onde de 180° responsable de l'inversion de la composante M_z de l'eau (bleu), du tissu (rouge) et de la graisse (en jaune). Un second train d'onde représenté par la flèche bleue, vient annuler le signal de l'eau. Inspiré et modifié d'après Imaios.com & mriquestions.com.

3. La séquence DIR (Double Inversion Recovery)

Utilisation d'une variante de l'inversion-récupération utilisant deux trains d'ondes de radiofréquence d'inversion de 180° avant l'onde d'excitation.

Figure 13 : Coupe sagittale d'une séquence DIR encéphalique couvrant la moelle cervicale haute issue de la base de données.



Chacun aura un TI nommé TI-1 et TI-2 correspondant respectivement aux signaux de l'eau (substance grise) et de la graisse (substance blanche).

a) Annuler le signal de l'eau

La première inversion a lieu. Elle inverse tous les signaux et a pour but d'annuler le signal de l'eau.

Le délai avant le second train d'onde est donc long, aura permis la repousse nulle de l'eau et la repousse positive des signaux de la graisse et du tissu. Ce temps sera appelé "**TI-1**" (2550-2600 ms sur Philips).

b) Annuler le signal de l'eau et de la graisse

Cependant au lieu d'enchaîner avec une excitation transversale, une seconde inversion à 180° a lieu.

La valeur longitudinale de l'eau étant déjà à 0. Sa composante longitudinale reste nulle.

Le second délai avant le 3ème train d'ondes est cette fois court. Celui-ci aura permis à la graisse, à temps de repousse court, de repousser d'une valeur négative à la valeur nulle. Ce temps sera appelé "**TI-2**" (450 ms sur Philips).

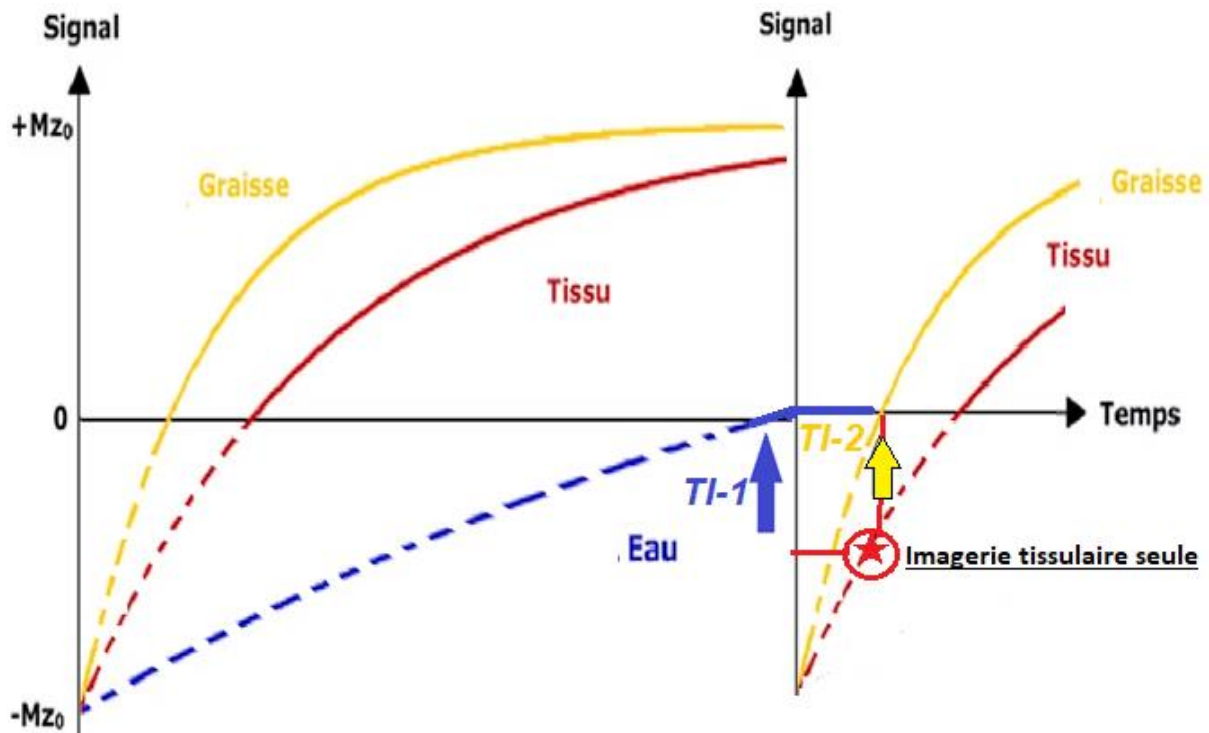
Enfin une onde d'excitation de 90° permet d'obtenir une image exempte du signal de l'eau (LCR) et dans une grande mesure du signal de la substance blanche (graisse).

L'inversion-récupération est une technique d'IRM par pulse qui a l'avantage de s'affranchir d'un voire de plusieurs signaux.

Elle a pour principal désavantage un temps d'acquisition nécessairement allongé par la présence d'au moins 2 pulses pour obtenir la véritable image.

Elle est susceptible à une baisse du rapport signal sur bruit en raison des différentes saturations de tissus.

Figure 14 : Illustration du mode de fonctionnement de la séquence DIR.



Après l'onde de 180° responsable de l'inversion de la composante MZ de l'eau (bleu), du tissu (rouge) et de la graisse (en jaune). Le second train d'onde et l'acquisition, représentés par la flèche bleue, permettent d'annuler le signal de l'eau soit $TI-1$. Une seconde onde de 180° est responsable de l'inversion de la composante MZ du tissu (rouge) et de la graisse (en jaune). Le second train d'onde et l'acquisition sont représentés par la flèche jaune, afin d'annuler le signal de la graisse ($TI-2$). On obtient une imagerie essentiellement tissulaire représentée par l'étoile rouge entourée. Inspirée de la thèse d'exercice de S. BADR(18)

L'IR a pour principal désavantage un temps d'acquisition nécessairement allongé par la présence d'au moins 2 pulses pour obtenir la véritable image. Elle est susceptible à une baisse du rapport signal sur bruit en raison des différentes saturations de tissu.

C. Performances de la 3D DIR pour la moelle

1. La DIR, déjà reconnue pour sa supériorité

Elle est notamment supérieure pour repérer les lésions de la substance grise, pour la neuropathie optique et a minima pour l'étude infratentorielle(19).

On sait déjà que la séquence FLAIR permet, par son atténuation du LCS, une meilleure visualisation des lésions notamment péri ventriculaires (site préférentiel dans la SEP).

À l'inverse, elle ne semble pas être très sensible pour la détection des lésions de substance blanche en cervical(10).

En ajoutant une seconde inversion-récupération, on s'affranchit alors du signal de la substance blanche, c'est le principe de la séquence DIR (20). Cela permettrait une meilleure individualisation des lésions de la substance blanche et par une extension de la jonction substance blanche/substance grise.

De précédentes études ont confirmé l'intérêt de la séquence DIR pour les lésions de SEP à l'étage encéphalique mais aussi à l'étage cervical(21) notamment par rapport à l'imagerie conventionnelle. On peut se demander si la seconde inversion de récupération permet une amélioration de la détection des lésions comme au niveau cortical en comparant les séquences FLAIR et DIR.

Une étude encéphalique permettant d'avoir une bonne exploration de la moelle cervicale haute serait un bon outil notamment pour le diagnostic initial. Il apparaît important de rappeler que l'étage cervical est l'étage médullaire dont l'étude est communément admise comme obligatoire par les experts au stade initial(8,10) .

Cela pourrait permettre d'obtenir le diagnostic plus rapidement notamment si initialement, l'IRM médullaire corps entier, chronophage et techniquement difficile, n'était pas réalisée ou prescrite en première intention (22) .

Or, les séquences encéphaliques (3D DIR et FLAIR) dans notre centre couvrent déjà, en l'état, fréquemment l'étage cervical haut dans sa quasi-totalité. C'est en effet le site le plus fréquent de lésions (en particulier C3) par rapport aux étages thoracique et lombaire(13).

Élaborer une séquence adaptée pour la moelle pourrait être une évolution intéressante dans un second temps si nous parvenons à confirmer cet intérêt en pondérant aux limites techniques.

2. Des données contradictoires

Cependant d'autres études présentent des données contradictoires sur l'efficacité de la séquence 3D DIR pour l'étude de la moelle(23,24). Elles portaient néanmoins pour la plupart sur un faible effectif de patient.

En effet, si elle semble permettre une meilleure visualisation des lésions, la séquence DIR est sujette à de nombreux artefacts et aux inhomogénéités de champ magnétique. Son temps d'acquisition reste long bien que comparable dans notre centre à celui d'une séquence FLAIR (environ 6 minutes). Ceux-ci peuvent rendre l'étude limitée, trompeuse (faux positifs) voire impossible, au même titre que pour la séquence PSIR basée sur l'inversion récupération (10,25).

3. Objectif

L'objet de ce travail de thèse est donc d'évaluer l'emploi de la DIR pour les lésions de la moelle cervicale haute par rapport aux séquences conventionnelles et à la séquence 3D FLAIR sur un nombre conséquent de patients. En sus de ses performances diagnostiques, seront évalués dans un même temps les facteurs pouvant limiter son utilisation concrète (la reproductibilité, l'artefact et le champ de vue analysable).

Les corrélations avec la charge lésionnelle médullaire, le handicap et le mode d'évolution clinique seront également considérées car les données de la littérature restent aussi équivoques à ce sujet, notamment par rapport à l'atrophie(8,12–14).

II. MATERIEL & METHODES

I. Les caractéristiques de l'étude

1. Le type d'étude et la population

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sur environ 250 individus issus de la cohorte MISSYVV (DPO, CHU Lille DEC22-140) de patients atteints de maladies inflammatoires du système nerveux central et extraits de la base de données de façon aléatoire.

Les patients inclus sont atteints de sclérose en plaques, suivis au CHU de Lille et ont bénéficié d'imageries encéphalique et médullaire dans le cadre de leur suivi sur une IRM 3T Philips « Achieva » dédiée à la recherche de fin 2020 à début juin 2023. Le critère d'exclusion principal était d'être suivi pour une autre maladie inflammatoire du système nerveux central.

Un faible nombre d'entre eux présente un syndrome radiologiquement isolé (RIS) : à savoir des lésions radiologiques sans symptômes ou un syndrome clinique isolé (symptômes sans critères de dissémination remplis). Ces 2 entités sont considérées comme des états pré-SEP et peuvent s'inclure dans une classification plus large de l'entité qu'est la SEP, raison pour laquelle ils ont été inclus ici (26).

2. Ethique

La non-opposition à l'utilisation du dossier médical et notamment de leur imagerie dans le cadre de la recherche clinique et scientifique a été obtenue pour chacun des patients issus de la base de données MISSYVV ou Maladies Inflammatoires du SYstème nerveux central affectant les Voies Visuelles (DPO, CHU Lille DEC22-140) avant inclusion dans la cohorte.

II. Plan d'analyse

A. Analyse radiologique

1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est d'évaluer les performances diagnostiques de la séquence DIR en comparaison aux séquences FLAIR et T2 de référence.

Nous avons recueilli rétrospectivement le nombre d'IRM positives (= IRM où on a identifié au moins une lésion) ainsi que le nombre de lésions en hypersignal T2 d'allure démyélinisante le cas échéant.

L'étude était centrée de C1 au disque intervertébral de C4/C5 sur les 3 séquences suivantes : sagittal 2D SPAIR (T2 de référence), 3D FLAIR et 3D DIR, analysées en sagittal.

Ce recueil était fait en aveugle des données cliniques et des deux autres séquences impliquant une lecture différée entre les séquences par un médecin radiologue « junior » (en formation).

Par ailleurs, un consensus préalable fut réalisé en amont des relectures avec un médecin radiologue expert en neuroradiologie inflammatoire pour limiter le biais de mesure (par analyse simultanée et relecture de dossiers). Pour assurer l'aveugle et limiter le biais de mémorisation, les lectures des différentes séquences étaient espacées d'au moins une semaine.

Nous avons choisi la séquence sagittal 2D T2 SPAIR comme Gold Standard. Nous avons ensuite mesuré et comparé les sensibilités et spécificités pour la détection d'au moins une lésion, des séquences 3D DIR et 3D FLAIR.

En outre, un décompte du nombre total des lésions et une mesure de la proportion de lésions supplémentaires visualisées notamment en DIR par rapport aux séquences SPAIR et FLAIR furent calculés. Dans la littérature, la proportion de lésions supplémentaires détectées varie entre 13 et 65% pour la séquence PSIR(27), et 28% en DIR(21).

Nous avons ensuite comparé le nombre moyen de lésions détecté en fonction de la séquence et la différence moyenne de charge lésionnelle entre les séquences deux à deux.

Nous avons recueilli dans le même temps la localisation des différentes lésions et la plus petite lésion individualisée selon les séquences.

La séquence DIR est reconnue pour sa meilleure individualisation des lésions en particulier de la substance grise. Certaines lésions confluentes pourraient de fait être visualisées en DIR comme 2 ou 3 lésions distinctes. Pour cette raison, les lésions confluentes sur au moins 2 étages médullaires ou équivalent (C1-C2) équivalaient à 3 lésions pour le décompte (Figure 15). Leur absence ou leur présence est aussi rapportée pour chaque séquence.

Figure 15 : Coupe sagittale d'une séquence SPAIR sur la moelle cervicale



Exemple de décompte d'une lésion confluyente en hypersignal T2 étendue de C3 à C4

Pour apprécier les raisons d'une meilleure détection lésionnelle d'une séquence par rapport à une autre, nous avons mesuré un rapport de contraste pour la lésion la mieux visible sur les séquences SPAIR, FLAIR et DIR des 100 premiers patients consécutifs de la cohorte avec IRM positive.

Ces valeurs étaient obtenues par un ROI (region of interest) mesuré dans la moelle saine d'un même étage ou de l'étage le plus proche et dans une lésion en hypersignal T2.

Sur le modèle du rapport de contraste proposé par Peters et al. (25), un rapport de la différence d'intensité de signal entre la lésion et la moelle saine sur l'intensité du signal de la moelle saine était calculé. Ce dernier était multiplié par 100 afin d'obtenir un pourcentage.

$$\text{Rapport de contraste}(\%) = \frac{[I_{\text{signal}_\text{lésion}}] - [I_{\text{signal}_\text{sain}}]}{[I_{\text{signal}_\text{sain}}]} \times 100$$

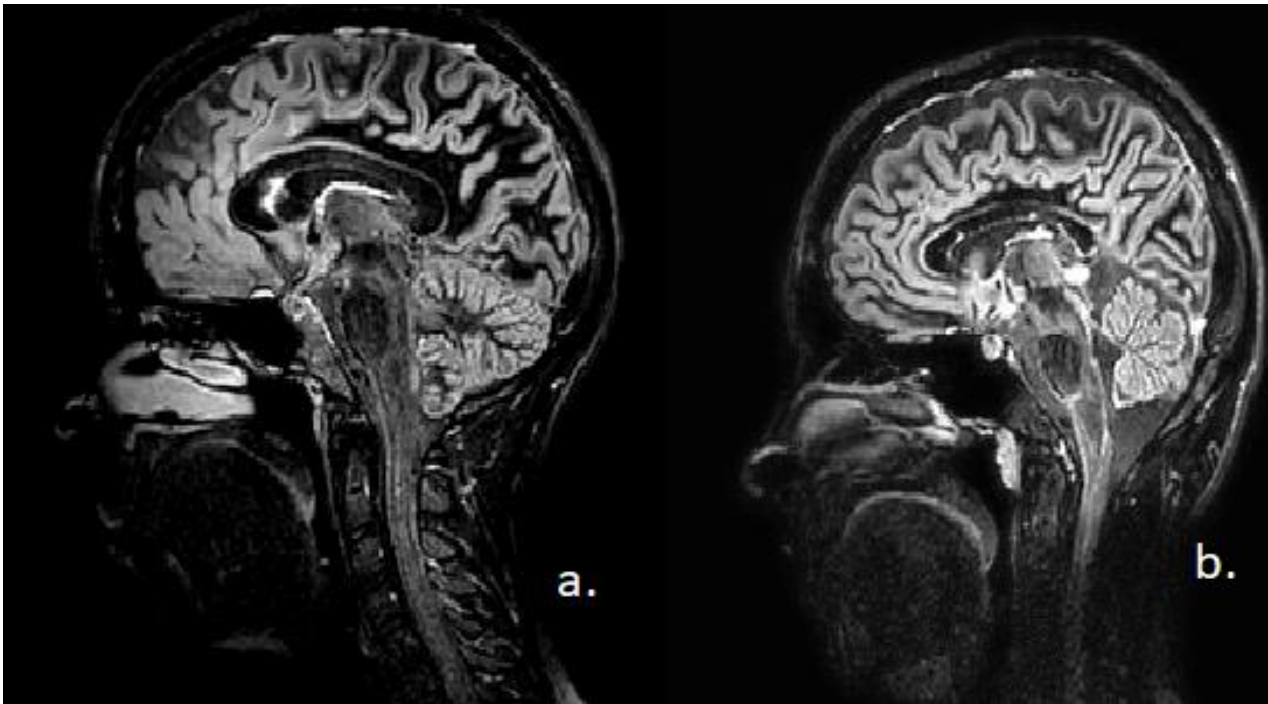
2. Critères de jugement secondaires : applicabilité

Nous avons établi une échelle d'artéfacts pour évaluer les limites d'interprétation de la séquence DIR. Notre échelle varie de 0 (pas d'artéfact) à 3 (artéfacts majeurs empêchant une analyse correcte) comme sur le tableau 1 et illustré par la figure 16. Nous avons aussi recueilli le dernier niveau analysable de la séquence DIR encéphalique.

Tableau 1 : Echelle d'artéfacts

N	signification
0	Interprétable sans artéfact
1	Interprétable avec peu d'artéfacts
2	Interprétable malgré les artéfacts
3	Difficilement interprétable voire ininterprétable en raison d'artéfacts majeurs

Figure 16 : Exemples de l'échelle d'artéfacts



Deux coupes sagittales en séquence DIR : l'une, sans artéfact classée 0 (a) et l'autre avec artéfacts majeurs en cervical classée 3 (b).

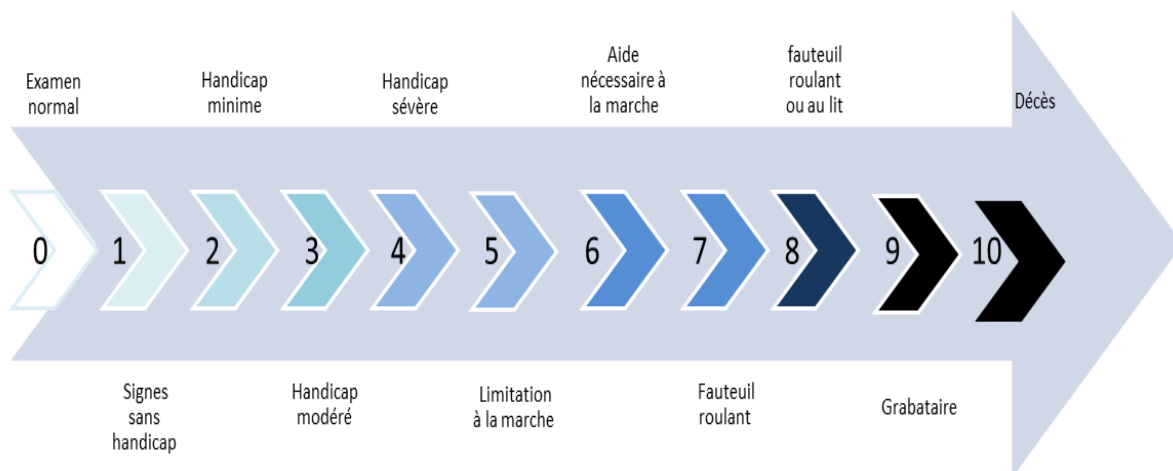
Pour s'affranchir d'éventuels faux positifs, l'analyse quantitative de la séquence DIR sur une seconde IRM de suivi, réalisée à 6 – 12 mois était ajoutée à l'étude, chaque fois qu'une IRM était disponible. Le but de cette analyse était de valider l'existence des lésions visualisées sur la première séquence 3D DIR. De même, pour renforcer la certitude diagnostique, nous avons réalisé une vérification visuelle ciblée des localisations relevées entre les lésions identifiées sur la séquence DIR et DIR à 6 mois (en levant l'aveugle) sur 50 patients consécutifs ayant une IRM positive en 3D DIR et une IRM de contrôle disponible pour comparaison.

Afin de mesurer la reproductibilité intra- et inter-observateur, 50 IRM (3 séquences) de patients ont été lues deux fois par le même observateur (junior) et une fois par autre observateur (senior). Ceci afin de nous permettre d'évaluer l'applicabilité de la séquence et d'explorer ses limites éventuelles.

3. La corrélation entre charge lésionnelle et handicap

Nous avons évalué la corrélation entre la charge lésionnelle en séquence 3D DIR (nombre de lésions) et le handicap des patients (score EDSS). Ce score varie de 0 à 10 et augmente en fonction de la sévérité du handicap, principalement locomoteur.

Figure 17 : Illustration de l'échelle de handicap EDSS



4. Considérations techniques

Les acquisitions ont été réalisées avec les paramètres suivants :

Tableau 2 : Paramètres d'acquisition des séquences 2D SPAIR, 3D FLAIR et 3D DIR

Paramètres	2D SPAIR	3D FLAIR	3D DIR
Field of view (mm)	160x249x39	250x250x179;	250x 250x195
Voxel size (mm)	0.80 x1.04x3.00	1.12x 1.12 x 1.12	1.20x1.20x1.29
Acquisition matrix	200 x 240	224 x 224	208 x 208
Slice thickness (mm)	3	1	1
Repetition time (ms)	3000	8000	5500
Echo time (ms)	80	333	253
Inversion time (ms)	170	2500	2600/450
Number of excitations	1	1	2
Acquisition duration	03'36''	6'00	06'25

B. Analyse statistique

Les sensibilité et spécificité (et les intervalles de confiance à 95%) des lectures réalisées sur les images 3D DIR et 3D FLAIR ont été calculées en utilisant les lectures réalisées sur les images T2 SPAIR comme Gold-Standard.

La comparaison du nombre de lésions, ainsi que du contraste lésionnel, entre les 3 types de séquences a été réalisée à l'aide d'un test de Kruskal-Wallis.

La comparaison des caractéristiques des patients entre les 3 formes de SEP a été réalisée à l'aide d'un test du Khi-deux pour la variable qualitative (sexe), à l'aide d'une ANOVA pour l'âge et à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour la durée de la maladie et le score EDSS (ainsi que pour le nombre de lésions observées sur les images T2 SPAIR). Les tests de comparaison post-hoc ont été réalisés en appliquant la correction de Bonferroni.

Les concordances intra-observateur et inter-observateur sur la présence de lésions ont été évaluées à l'aide du coefficient de Kappa et de son intervalle de confiance à 95%. Les concordances intra-observateur et inter-observateur sur le nombre de lésions observées ont été évaluées à l'aide du coefficient Kappa pondéré et de son intervalle de confiance à 95%. Les valeurs de coefficients de Kappa ont été interprétées comme : concordance absente ou minimale pour des valeurs <0.40 , faible pour des valeurs entre 0.40 et 0.6, modérée pour des valeurs entre 0.6 et 0.8, forte pour des valeurs entre 0.8 et 0.9 et excellente pour des valeurs >0.9 (28).

La corrélation entre le score EDSS et le nombre de lésions observées sur chacun des trois types d'images a été réalisée à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman qui varie entre -1 et 1. Une corrélation positive est strictement supérieure à 0 et une corrélation négative est strictement inférieure à 0. On considère une corrélation faible pour des valeurs entre 0.1 et 0.3, modérée entre 0.3 et 0.5, élevée entre 0.5 et 0.7 et très élevée pour des valeurs >0.7 . Il n'y a pas de corrélation retenue si la valeur est comprise entre 0 et 0.1.

Les tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

III. RESULTATS

I. La population

Nous avons analysé les IRM de 252 patients issus de la cohorte dont 153 (60.7%) de sexe féminin et 99 (39.3%) de sexe masculin. L'âge moyen était de 43.21 ans (écart type ± 12.87). La durée médiane d'évolution de la maladie était de 6 ans (3 ;15). L'EDSS médian était de 2 (1.5 ; 3.5). Ces deux dernières variables sont accompagnées des valeurs des premier et troisième quartiles (Q1 ; Q3).

Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont développées par forme de SEP dans le tableau n°3. On dénombre 9 patients présentant un syndrome radiologique isolé et 3 patients présentant un syndrome clinique isolé. Leurs faibles effectifs ne permettront pas une analyse en sous-groupe.

La répartition en sous-groupes pour les formes avérées de SEP montre des différences significatives pour le sexe (p value=0.048), l'âge (p value<0.001), la durée de la maladie (p value<0.001) et l'EDSS (p value<0.001). Ces différences étaient attendues et sont cohérentes avec les données de la littérature.

La durée de la maladie des formes secondairement progressives (SP) est significativement plus élevée que celles des formes récurrentes (RR) et progressives primaires (PP) puisqu'elles correspondent à l'évolution de formes récurrentes.

L'EDSS est aussi significativement plus bas (moins de handicap) dans les formes récurrentes par rapport aux formes progressives. Il en est de même pour l'âge, les formes progressives primaires débutant plus tardivement, après 40 ans.

La différence significative de répartition sur le sexe n'est pas observée de manière significative en sous-groupe. Ceci peut au moins partiellement s'expliquer par une démographie généralement opposée des formes récurrente et primaire progressive (plus équilibré entre homme et femme) selon l'INSERM.

Tableau 3 : Récapitulatif de la répartition selon les formes de SEP pour le sexe, l'âge moyen, la durée médiane d'évolution de la maladie et le score EDSS médian.

Caractéristiques selon les principales formes de SEP					
Formes de SEP	Nombre	Sexe féminin* N (%)	Age moyenne (± Ecart- type)	Durée de maladie Médiane (Q1; Q3)	Score EDSS
RR	192	122(63.5%)	39.72(+/-11.28)*	6(3 ; 12)	2(1 ;2.5)*
SP	29	15(51.7%)	54.77(+/-9.83)	16(12 ;21)*	6(4 ;6.5)
PP	19	7(36.8%)	56.76(+/-12.37)	7(5 ; 17)	6(4,5 ;6.5)
RIS	9				
CIS	3				

Les différences significatives sont signalées par un astérisque et sont développées plus haut.

II. Performances diagnostiques de la séquence DIR

A. Valeurs du test (vs Gold Standard T2 SPAIR)

1. Valeurs intrinsèques : Sensibilité et spécificité

La sensibilité calculée dans notre étude pour la séquence DIR est excellente à 0.93 (0.89 ; 0.97). Elle est en outre significativement supérieure à celle de la séquence FLAIR (test de Mc Nemar significatif (Chi Square =7, 2 pour $P > \text{ChiSq} = 0.0073$)) bien qu'elle-même élevée à 0.85 (0.79 ; 0.91).

La proportion de faux négatifs est ainsi de 6.8% en DIR et de 14,8% en FLAIR (tableaux 4 & 5).

La spécificité de la séquence FLAIR est calculée à 0.77 (0.68 ; 0.85) et la spécificité de la séquence DIR (figure 17) est de 0.7 (0.61 ; 0.79).

La proportion de faux positifs est de 16,9% en DIR et de 14, 8% en FLAIR (tableaux 4 & 5).

Tableau 4: Tableau de contingence entre DIR (test) & SPAIR (référence)

Tableau de contingence entre DIR (test) & SPAIR (référence)			
DIR Lésion	T2 SPAIR Lésion		
N %			
	M+	M-	Total
T+	138 57.02	28 11.57	166 68.60
T-	10 4.13	66 27.27	76 31.40
Total	148 61.16	94 38.84	242 100

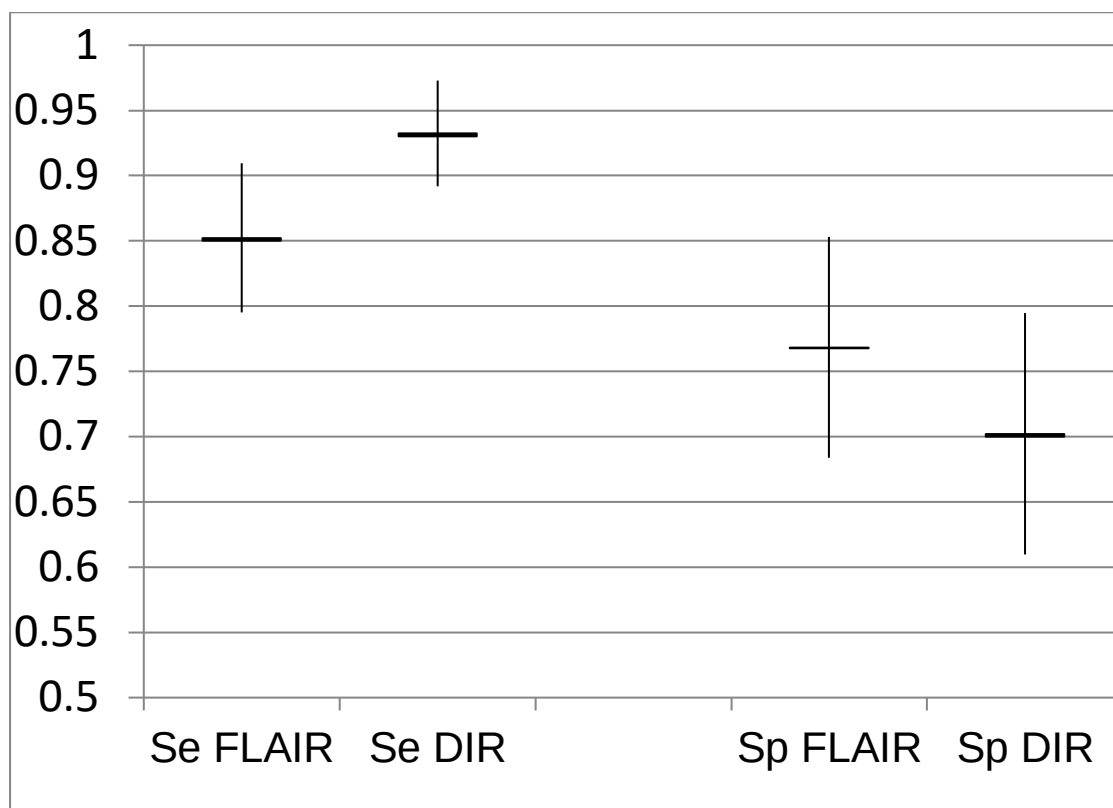
M+= malades et M-= non malades selon SPAIR, T+= lésion et T-= lésion selon DIR

Tableau 5 Tableau de contingence entre FLAIR (test) & SPAIR

Tableau de contingence entre FLAIR (test) & SPAIR (GS)			
FLAIR Lésion	SPAIR Lésion		
N %	M+	M-	Total
T+	127 52.05%	22 9.02%	149 61.07%
T-	22 9.02%	73 29.92%	95 38.93%
Total	149 61.07%	95 38.93%	244 100%

M+= malades et M-= non malades selon SPAIR, T+= lésion et T-= lésion selon FLAIR

Figure 18 : Sensibilités et spécificités des séquences DIR et FLAIR sous forme de diagramme



2. Valeurs extrinsèques du test

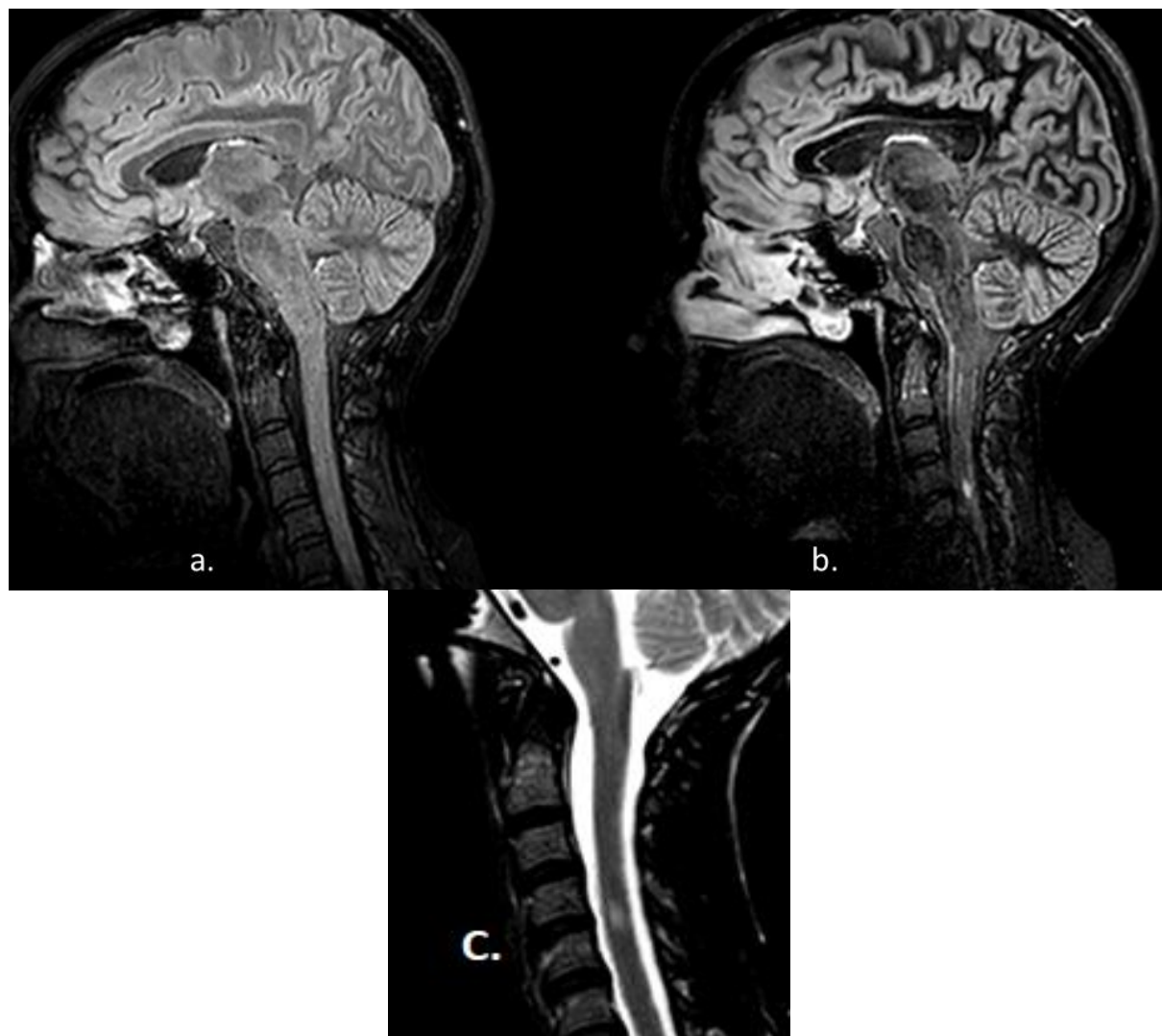
Les valeurs prédictives sont des valeurs extrinsèques qui dépendent de la prévalence.

Or, la prévalence de l'atteinte médullaire est très hétérogène dans la littérature variant de 35% au début de la maladie au stade de RIS (29), jusqu'à 90% tout au long de l'évolution(1).

Une étude récente post-mortem reposant sur des constatations anatomopathologiques retrouve une atteinte médullaire chez 76,5% des patients(30). Dans notre étude, celle-ci est estimée à 61% (positivité de la séquence T2 SPAIR).

Les valeurs prédictives positives sont équivalentes entre les 2 séquences autour de 0,83. La valeur prédictive négative de la DIR tend néanmoins à être meilleure. Elle est mesurée à 0.86 (0.79 ; 0.94) contre 0.77 (0.68 ; 0.85) avec l'acquisition FLAIR.

Figure 19 : Exemple de la meilleure sensibilité de la séquence DIR par rapport à la séquence FLAIR, issu de la cohorte



Hypersignal C4-C5 non ou très difficilement visualisé en FLAIR(a) comparé à l'hypersignal en DIR(b) et en SPAIR(c).

3. Nombre de lésion et différence en nombre

Le nombre total de lésions identifiées par la séquence DIR est de 431 lésions contre 385 lésions en SPAIR et 337 en FLAIR, au sein d'une cohorte de 242 patients. 10 de nos patients n'avaient pas les 3 séquences disponibles ou comparables (IRM médullaire réalisée en ville donc avec un T2TSE par exemple plutôt que SPAIR).

La séquence DIR identifie donc environ 12% (46) de lésions de plus que la séquence SPAIR et 27% (94) de plus que la séquence FLAIR. En revanche, la séquence FLAIR identifie environ 12% de lésions de moins que la séquence SPAIR.

Tableau 6 : Nombre moyen de lésions par patient pour chaque séquence

Nombre moyen de lésions par patient pour chaque séquence				
Modalités	SPAIR N=252	FLAIR N=252	DIR N=252	Test (pvalue)
N	244	252	250	
Données manquantes	8	0	2	
Moyenne $\pm$ Ecart-type	1.61 $\pm$ 1.86	1.36 $\pm$ 1.61	1.75 $\pm$ 1.87	
Médiane (Q1 ; Q3)	1.00 (0.00 ; 3.00)	1.00 (0.00 ; 2.00)	1.00 (0.00 ; 3.00)	Test : Kruskal- Wallis (p=0.071)
Minimum Maximum	0.00 8.00	0.00 9.00	0.00 9.00	

Ces valeurs moyennes ne sont pas significativement différentes pour le nombre moyen de lésions. Une différence médiane entre charge lésionnelle est néanmoins significative (tableaux 6 & 7).

Tableau 7 : Différence moyenne de charges lésionnelles par patient pour chaque séquence

Différence moyenne de charges lésionnelles par patient pour chaque séquence				
Variables	FLAIR-SPAIR	DIR-SPAIR	DIR-FLAIR	Test (pvalue)
N	244	242	250	
Données manquantes	8	10	2	Test : Kruskal-Wallis
Moyenne ± Ecart-type	-0.23 ± 1.40	0.19 ± 1.37	0.40 ± 1.24	(<0.001)
Médiane (Q1;Q3)	0.00 (-1.00 ; 0.00)	0.00 (0.00 ; 1.00)	0.00 (0.00 ; 1.00)	
Minimum Maximum	-7.00 4.00	-4.00 6.00	-2.00 6.00	

4. Résolution spatiale et du seuil de détection

La taille médiane des plus petites lésions individualisées sont proches. Elles sont mesurées à 8mm en T2 SPAIR (la plus petite 4mm) et 7mm en FLAIR et en DIR avec la lésion de plus petite taille mesurée à 3mm.

Il y a néanmoins une amélioration modérée de la résolution spatiale permettant de mieux individualiser deux lésions avec une diminution des lésions confluentes en DIR (9% de la cohorte) et FLAIR (4%) par rapport à T2 SPAIR (12%).

B. Applicabilité de la séquence

1. Une séquence globalement interprétable

Les limites techniques précédemment exposées et connues ont été rapportées via une échelle d'artéfacts pour objectiver, en pratique courante ; l'occurrence des difficultés d'interprétation.

Ainsi environ 75% des séquences 3D DIR sont d'interprétation aisée avec pas ou peu d'artéfacts. Un peu moins de 20% d'entre elles, restent d'interprétation satisfaisante malgré les artéfacts. Seuls 6% d'entre elles sont donc d'interprétation difficile en raison d'artéfacts majeurs (tableau 8).

Tableau 8 : Echelle évaluant la qualité image

Echelle d'interprétabilité		
N	%	Signification
0	37.8%	Interprétable sans artéfact
1	36.9%	Interprétable avec peu d'artéfacts
2	18.9%	Interprétable malgré les artéfacts
3	6,4%	Difficilement interprétable voire ininterprétable en raison d'artéfacts majeurs

2. Une séquence fiable

Quatre-vingt-dix pour cent des 107 lésions identifiées et localisées en DIR étaient retrouvées sur la DIR de suivi, en faveur d'un faible taux de faux positifs lié aux artéfacts.

En outre, la concordance intra observateur sur la présence ou l'absence de lésion entre DIR et DIR de suivi est en faveur d'un accord kappa fort de 0.8615 (0.6754 ; 1.0000).

3. Une séquence avec un meilleur contraste

L'intérêt de la 3D DIR qui rend vraisemblablement plus aisée l'identification de lésion est le contraste marqué entre le tissu sain et le tissu pathologique par rapport aux deux autres séquences.

Le rapport de contraste médian de la 3D DIR est significativement supérieur soit environ 78.40% plus intense que la moelle saine contre 24.80% en 2D SPAIR et 24,70% en 3D FLAIR (p value<0.001) comme le montre le tableau 9.

Tableau 9 : Rapport de contraste en fonction de la séquence

Rapport de contraste en fonction de la séquence					
Modalités	1 :2D SPAIR N=97	2 :3D FLAIR N=93	3 :3D DIR N=105	Test	pvalue
Médiane (Q1;Q3)	24.80 (16.90 ; 35.83)	24.70 (19.54 ; 34.10)	78.40 (51.00 ; 108.6)	Kruskal-Wallis	<0.001
Minimum Maximum	6.38 101.9	2.59 70.33	12.78 342.9		
Comparaison 2 à 2	1	2		Dunn's test	1
Comparaison 2 à 2	1		3	Dunn's test	<0.001
Comparaison 2 à 2		2	3	Dunn's test	<0.001

4. Une bonne reproductibilité intra et inter observateur

Les reproductibilités ont été réalisées sur la présence ou non de lésion (impact diagnostique) ainsi que pour l'évaluation du nombre de lésions identifiées.

La reproductibilité intra observateur pour la présence ou l'absence de lésion en séquence DIR était en effet excellente avec un Kappa simple calculé à 0.95 (>0,9) et forte pour le nombre de lésions avec un Kappa pondéré à 0.89(>0,8).

A titre de comparaison, la reproductibilité en nombre était aussi forte pour la T2 SPAIR (0.81), et considérée comme modérée pour la présence ou non de lésion (0.74). Parallèlement, l'accord en nombre est modéré (0.70) et fort pour la présence de lésion (0.87) en FLAIR (tableau 10).

Tableau 10 : Reproductibilité intra-observateur pour chaque séquence (SPAIR, FLAIR, DIR) sur le nombre et la présence de lésion.

Séq.	Reproductibilité intra observateur (LD1/LD2)	Test	Valeur	Intervalle de confiance
SPAIR	2D SPAIR Lésion (oui/non)	Simple K	0.7439	(0.5549 ; 0.9329)
	2D SPAIR Nombre	Weighted	0.8105	(0.7289 ; 0.8921)
FLAIR	3D FLAIR Lésion (oui/non)	Simple K	0.8714	(0.7304 ; 1.0000)
	3D FLAIR Nombre	Weighted	0.7066	(0.5592 ; 0.8539)
DIR	3D DIR Lésion (oui/non)	Simple K	0.9548	(0.8672 ; 1.0000)
	3D DIR Nombre	Weighted	0.8972	(0.8471 ; 0.9473)

Comparaison entre la première lecture (LD1) et la 2^{ème} lecture (LD2)

La reproductibilité inter observateur entre les 2 radiologues est modérée pour la séquence 3D DIR avec un kappa pondéré estimé à 0,7 pour le nombre. L'accord est fort à 0.86 pour la présence de lésions (tableau 11).

Ces accords sont similaires pour la T2 SPAIR mais apparaissent plus faible pour la séquence FLAIR notamment en nombre (kappa pondéré à 0.54)

Tableau 11 : Reproductibilité inter-observateur pour chaque séquence (SPAIR, FLAIR, DIR) sur le nombre et la présence de lésion.

Séq	Reproductibilité inter-observateur (LD1/OO)	Test	Valeur	Intervalle de confiance
SPAIR	2D SPAIR Lésion (oui/non)	Simple K	0.8727	(0.7343 ; 1.0000)
	2D SPAIR Nombre	Weighted	0.6449	(0.5118 ; 0.7781)
FLAIR	3D FLAIR Lésion (oui/non)	Simple K	0.7129	(0.5158; 0.9100)
	3D FLAIR Nombre	Weighted	0.5419	(0.3804 ; 0.7033)
DIR	3D DIR Lésion (oui/non)	Simple K	0.8610	(0.7089 ; 1.0000)
	3D DIR Nombre	Weighted	0.7000	(0.5918 ; 0.8082)

Comparaison entre la première lecture (LD1) et la lecture du médecin sénior (OO)

C. Corrélation avec le handicap

Le score EDSS et la charge lésionnelle sont associés positivement ($r > 0$) de manière significative ($p \text{ value} < 0.0001$) mais avec une corrélation faible à modérée.

Le coefficient de corrélation de Spearman est autour de 0.30 pour la séquence 3D DIR (0.30747) et pour la séquence FLAIR (0.33535).

L'association est plus minime pour la séquence SPAIR (0.22557) mais reste significative ($p \text{ value} = 0.0004$).

IV. DISCUSSION

Notre étude met en avant l'intérêt de la séquence 3D DIR pour la détection de lésions inflammatoires cervicales hautes. Cette séquence apparaît sensible, spécifique et présente une reproductibilité intra- et inter-observateur satisfaisante. Nos résultats permettent d'envisager une utilisation plus large de cette séquence à l'avenir, en considérant qu'il s'agit d'une des séquences les plus sensibles pour la détection des lésions corticales et du nerf optique(31,32). Les lésions corticales ont été incluses dans la révision des critères diagnostic de SEP selon McDonald 2017. Les lésions des nerfs optiques devraient être incluses (33,34) dans la révision annoncée pour Octobre 2024. La séquence 3D DIR semble donc avoir un triple intérêt. Nous avons pour objectif d'évaluer les performances diagnostiques de la séquence encéphalique 3D DIR pour la détection de lésions médullaires cervicales par rapport à notre séquence sagittale T2 SPAIR de référence, en la comparant à la séquence très utilisée qu'est le 3D FLAIR (consensus 2021), sur une large cohorte de patients atteints de SEP et donc à risque de présenter des lésions médullaires cervicales hautes.

La séquence DIR encéphalique s'est révélée très performante pour détecter les lésions de la moelle encéphalique cervicale avec une sensibilité pour la détection d'au moins une lésion de 93%, significativement supérieure à la séquence FLAIR par rapport à la séquence T2 SPAIR de référence. On retrouve une valeur proche dans une étude récente avec une sensibilité pour les lésions cervicales en DIR estimée à 87% (35). Cela montre l'intérêt diagnostique de la séquence 3D DIR car une seule lésion à l'étage médullaire suffit à valider un des 4 sites de dissémination spatiale.

L'intérêt persiste aussi pour le suivi des patients lors de la recherche d'activité inflammatoire de la maladie. Les lésions médullaires peuvent être de petite taille et il est démontré que l'accumulation de lésion médullaire est de moins bon pronostic(29,36).

Un élément d'explication est sa résolution en contraste significativement très supérieure à celle des 2 autres séquences, illustré par le rapport de contraste calculé. Ce rapport est inférieur (95%) mais dans le même ordre d'idée que pour PSIR par rapport aux séquences pondérées en T2(25). La séquence PSIR (Phase sensitive inversion recovery) est en effet une autre séquence en inversion récupération en plein essor, et proposée en option au même titre que la séquence DIR dans le consensus de 2021(17). Au contraire des séquences T2 habituelles comme la DIR, cette séquence basée sur le T1 identifie les lésions en hyposignal. Elle est renommée pour son excellente résolution en contraste et a fait l'objet de plusieurs publications sur ses performances notamment au niveau médullaire (11,25,27).

La résolution spatiale de la séquence DIR reste par ailleurs proche de celle des deux autres séquences (notamment pour la taille minimale de lésions).

Nous avons montré que la séquence DIR identifie en outre plus de lésions que la séquence SPAIR. Cela peut expliquer une spécificité plus faible (70%) dans notre étude mais qui reste acceptable et comparable (61%) à la littérature (35). Ce delta de détection est néanmoins légèrement en deçà des résultats décrits pour la séquence PSIR (13-65% de plus) mais bien inférieur en comparaison aux séquences en densité de proton (+32%) et en DIR(+28%) dans une précédente étude(21,27,37). Cette différence pourrait s'expliquer par la couverture partielle de l'étage cervical (jusqu'à C4-C5) dans notre étude par rapport aux autres. Elle est aussi à pondérer à notre choix de T2 de référence.

Les études précédentes se comparaient à des séquences T2 classiques sans saturation de la graisse (pour DP et DIR) ou avec une séquence STIR (pour PSIR). Si les séquences STIR et SPAIR sont similaires dans leur mode d'acquisition et vraisemblablement comparables, les séquences T2 classiques sans saturation de graisse sont notoirement moins sensibles que la séquence STIR (26). Le delta est donc moins important si les séquences de référence choisies sont elles-mêmes plus sensibles. On peut inférer que la nette amélioration de la détection lésionnelle tient vraisemblablement à l'annulation du signal de la graisse.

Notre second objectif était d'étudier l'applicabilité de cette séquence avec des analyses réalisées sur une partie de cette même cohorte. Son application en pratique courante peut être intéressante car elle est fiable dans le temps. Plus de 9 lésions sur 10 individualisées en DIR sont à nouveau détectées lors d'un contrôle à plus de 6 mois. Il y aurait habituellement peu d'évolution temporelle à l'étage médullaire, raison pour laquelle l'observatoire Français de la Sclérose en Plaques recommande de réaliser une IRM tous les 3 ans. Cette faible évolutivité tient néanmoins peut-être à une détection moins aisée. Cela nous a donc surtout permis de confirmer que les lésions qui existent sont bien visibles et non artéfactuelles. C'est en effet un risque avec les séquences en inversion récupération, comme récemment rapporté avec la séquence PSIR(25).

Elle est reproductible avec une très bonne reproductibilité intra- observateur et une concordance inter-observateur à 0.7 pour le nombre de lésions (meilleure qu'en FLAIR ou en SPAIR).Elles sont comparables aux données de la littérature pour la séquence PSIR(11,25,27) mais inférieures par rapport à une étude pour la séquence DIR avec un kappa excellent à 0.91(21).

Elle est interprétable dans environ 93% des cas et d'interprétation relativement aisée dans trois quarts des cas. La corrélation entre la charge lésionnelle en DIR avec le handicap, bien que positive, reste faible ($r=0.33$). Or l'atteinte médullaire est très pourvoyeuse de handicap locomoteur, facteur prépondérant dans le calcul de l'EDSS. Cette faible corrélation peut s'expliquer par une étude incomplète de la moelle cervicale (jusqu'à C4/C5) et l'absence de considération de l'étage encéphalique. Ce résultat est néanmoins superposable à ceux de la séquence PSIR (25, 27) bien qu'une étude analysait la moelle dans son ensemble ($r=0.31$) jusqu'au cône terminal (25). Cette association faible n'est ainsi pas retrouvée dans toutes les études par vraisemblable manque de puissance et selon les niveaux de handicap dans les populations(8). Notre population a un handicap médian évalué à 2 sur l'échelle EDSS donc faible ce qui peut jouer sur la force de l'association. Par contre, la durée d'évolution a moins d'impact sur le nombre de lésions que le profil évolutif(RR, SP et PP) plus ou moins agressifs(38).Si la charge lésionnelle n'est associée que faiblement dans notre étude, c'est aussi parce que l'impact d'une lésion est aussi lié à sa taille et à sa localisation. Le volume lésionnel ou surface lésionnelle auraient aussi une corrélation avec le handicap (13) mais l'association semble rester limitée (autour de 0.42 pour le volume lésionnel en cervical). D'autres équipes se sont aussi intéressées à l'atrophie. Or contrairement à l'atrophie, la charge lésionnelle n'est pas variable en fonction du niveau d'inflammation. Un œdème cellulaire associé peut être responsable d'une sous-estimation de l'atrophie. Les résultats peuvent donc être variables même si une association statistique existerait avec le score EDSS(13).

Notre étude présente quelques limites et biais, que nous avons essayé de prendre en compte quand cela était possible. Elle est d'abord réalisée sur une population monocentrique, dans un centre de référence, donc susceptible de représenter un effectif particulier de patients, plus à risque de handicap et de lésions médullaires notamment. Les caractéristiques de notre population restent néanmoins proches de celle de la démographie habituelle et connue dans la littérature. Les différences significatives, développées précédemment, sont expliquées en grande partie par l'évolution de la maladie. Notre étude s'intéresse à une large cohorte de patients mais elle reste une étude rétrospective sujette aux données manquantes qui peuvent être responsables d'une perte de puissance et de biais de recrutement. Nous avons aussi fait le choix de ne pas exclure les patients dont l'IRM était impactée par des artefacts majeurs (6%) dans le but d'évaluer une sensibilité plus pragmatique de la séquence en conditions réelles. Cela n'a finalement concerné qu'un nombre relativement faible d'IRM.

L'analyse IRM a été réalisée par un médecin junior en radiologie et il est possible que certaines lésions aient pu être sur- ou sous-détectées. Pour limiter ce biais de formation a priori, nous avons travaillé de concert à une remise à niveau en amont du recueil. Seules les lésions avec un niveau de confiance élevé ont été retenues pour la même raison (limiter les faux positifs). Néanmoins la reproductibilité inter-observateur avec un sénior expérimenté restait relativement bonne pour le nombre de lésions. Cet accord était en effet proche de ce que l'on retrouve dans la littérature, même entre experts (11, 23,25). Il pourrait être utile de réaliser cette étude avec un consensus d'expert pour valider plus largement ces résultats prometteurs concernant l'intérêt de la séquence 3D DIR pour la détection des lésions inflammatoires cervicales.

Néanmoins, dans le but de l'utilisation plus globale notamment en centre non expert, l'étude des performances diagnostiques du médecin non spécialiste permet d'extrapoler plus largement le bénéfice qu'en tirerait les radiologues plus généralistes.

Pour notre étude, nous avons choisi comme gold standard la séquence réalisée en routine ; au quotidien, sur notre IRM 3T : en sagittal T2 SPAIR. L'utilisation de cette séquence saturant la graisse reste peu répandue. Elle est également peu rapportée dans la littérature scientifique. On lui préfère la séquence STIR qui est de durée d'acquisition moindre et qui ne nécessite pas d'homogénéité de champ magnétique aussi élevée. La seule manière d'évaluer les réelles performances diagnostiques de la séquence serait de répliquer à l'étage médullaire la corrélation anatomopathologique/IRM déjà réalisée pour les lésions corticales de SEP et la 3D DIR.(39). L'unique alternative in vivo est le consensus d'expert pour trancher sur l'existence ou non de lésions.

Notre évaluation de la moelle cervicale n'était que partielle (jusqu'à C4-C5) puisque nous avons utilisé deux séquences encéphaliques de manière rétrospective. Notre seuil a donc été choisi en prenant en compte cette limite. Néanmoins, la moelle cervicale haute est plus souvent touchée que le reste de la moelle cervicale, en particulier le niveau C3(38). Elle est aussi moins prompte aux artéfacts respiratoires(26). Notre évaluation était aussi principalement sagittale. Une étude axiale des lésions aurait pu permettre de renforcer la certitude diagnostique quant à l'existence d'une lésion ou non et d'éviter une sous-estimation de la charge lésionnelle. Cependant la séquence SPAIR étant en 2D et l'étude habituelle de la moelle cervicale étant principalement réalisée par une analyse sagittale, cette approche nous a semblé pertinente pour une comparaison plus équitable.

Les limites de lecture sont attendues avec une évaluation plus difficile en cas de lésions confluentes multiples ou en cas de charge lésionnelle élevée.

Pour aller plus loin, on pourrait potentiellement étudier l'ensemble de la moelle cervicale avec la séquence DIR en utilisant une antenne tête cou dédiée pour limiter les artéfacts en limite de champ. En pratique, cela pourrait néanmoins dégrader la qualité de l'exploration encéphalique. La plupart des patients de notre cohorte bénéficiaient d'une évaluation encéphalique et médullaire couplée et afin d'obtenir des résultats optimaux à l'étage encéphalique, une antenne tête 32 canaux était utilisée. Dans un second temps, le développement d'une séquence médullaire dédiée si les performances diagnostiques se confirment, pourrait améliorer l'étude médullaire comme cela est déjà possible pour la séquence PSIR. Dans le cadre de l'optimisation des protocoles, cette séquence est aussi en cours d'évaluation de ses performances diagnostiques en comparant les séquences pré et post injection avec des résultats encourageants par rapport aux séquences T1 conventionnelles(40,41).

V. CONCLUSION

En conclusion, la séquence 3D DIR est prometteuse pour l'individualisation de lésions médullaires au moins en cervical haut, tant pour l'expert que pour le non expert. Elle souligne l'intérêt particulier qu'il faudrait porter à la moelle cervicale haute sur les séquences encéphaliques DIR. Cette détection précoce dès l'IRM encéphalique pourrait faciliter un diagnostic précoce de SEP dès la réalisation de l'IRM encéphalique. Elle pourrait, en outre et au même titre que la PSIR, supplanter la séquence FLAIR dont les performances apparaissent inférieures au niveau cervical haut comme au niveau cortical. Les 2 séquences ont approximativement la même durée d'acquisition. D'autres études devront être réalisées pour valider ces résultats et notamment avec un consensus d'expert. Il pourrait être intéressant de développer une séquence encéphalique cou avec l'antenne tête cou dédiée afin de pallier à la perte de signal en limite de champ.

L'intérêt de la séquence 3D DIR est donc triple : analyse de l'encéphale, détection des lésions inflammatoires du nerf optique et détection des lésions médullaires.

VI. Bibliographie

1. Rovira À, Auger C, Sceppacuercia S, Torres C. Typical and Emerging Diagnostic MRI Features in Multiple Sclerosis. *Can Assoc Radiol J*. 23 juill 2024;08465371241261847.
2. Collège des enseignants de neurologie, éditeur. Neurologie: réussir son DFASM. 6e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021. (Les référentiels des collèges).
3. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:723-30.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. févr 2018;17(2):162-73.
5. Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD, Dietemann JL. Neuro-imagerie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021.
6. Meder JF. Neuro-imagerie: pathologies de l'encéphale. Montpellier: Sauramps médical; 2016.
7. Gocmen R. The relevance of Neuroimaging Findings to Physical Disability in Multiple Sclerosis. *Arch Neuropsychiatry* [Internet]. 2018 [cité 31 juill 2024]; Disponible sur: <http://submission.noropsikiyatriarsivi.com/default.aspx?s=public~kabul&mId=23409>
8. Poulsen EN, Olsson A, Gustavsen S, Langkilde AR, Oturai AB, Carlsen JF. MRI of the Entire Spinal Cord—Worth the While or Waste of Time? A Retrospective Study of 74 Patients with Multiple Sclerosis. *Diagnostics*. 6 août 2021;11(8):1424.
9. Chang CA, Chong AL, Chandra RV, Butler E, Rajendran D, Chuah K, et al. Detection of multiple sclerosis lesions in the cervical cord: which of the MAGNIMS 'mandatory' non-gadolinium enhanced sagittal sequences is optimal at 3T? *Neuroradiol J*. déc 2021;34(6):600-6.
10. Chen Y, Haacke EM, Bernitsas E. Imaging of the Spinal Cord in Multiple Sclerosis: Past, Present, Future. *Brain Sci*. 13 nov 2020;10(11):857.
11. Fechner A, Savatovsky J, El Methni J, Sadik JC, Gout O, Deschamps R, et al. A 3T Phase-Sensitive Inversion Recovery MRI Sequence Improves Detection of Cervical Spinal Cord Lesions and Shows Active Lesions in Patients with Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol*. févr 2019;40(2):370-5.
12. Pravatà E, Valsasina P, Gobbi C, Zecca C, Riccitelli GC, Filippi M, et al. Influence of CNS T2-focal lesions on cervical cord atrophy and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. oct 2020;26(11):1402-9.

13. Bussas M, El Hussein M, Harabacz L, Pineker V, Grahl S, Pongratz V, et al. Multiple sclerosis lesions and atrophy in the spinal cord: Distribution across vertebral levels and correlation with disability. *NeuroImage Clin.* 2022;34:103006.
14. Kearney H, Altmann DR, Samson RS, Yiannakas MC, Wheeler-Kingshott CAM, Ciccarelli O, et al. Cervical cord lesion load is associated with disability independently from atrophy in MS. *Neurology.* 27 janv 2015;84(4):367-73.
15. Marrodan M, Gaitán MI, Correale J. Spinal Cord Involvement in MS and Other Demyelinating Diseases. *Biomedicines.* 22 mai 2020;8(5):130.
16. Combes AJE, Clarke MA, O'Grady KP, Schilling KG, Smith SA. Advanced spinal cord MRI in multiple sclerosis: Current techniques and future directions. *NeuroImage Clin.* 2022;36:103244.
17. 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.* août 2021;20(8):653-70.
18. Badr S. Séquence en double inversion-récupération et sclérose en plaques : principes techniques et place dans le protocole IRM. lile; 2015.
19. Abidi Z, Faeghi F, Mardanshahi Z, Mortazavi H. Assessment of the diagnostic accuracy of double inversion recovery sequence compared with FLAIR and T2W_TSE in detection of cerebral multiple sclerosis lesions. *Electron Physician.* 25 avr 2017;9(4):4162-70.
20. Hodel J, Badr S, Outteryck O, Lebert P, Chechin D, Benadjaoud MA, et al. Altered signal intensity of active enhancing inflammatory lesions using post-contrast double inversion recovery MR sequence. *Eur Radiol.* févr 2017;27(2):637-41.
21. Riederer I, Karampinos DC, Settles M, Preibisch C, Bauer JS, Kleine JF, et al. Double Inversion Recovery Sequence of the Cervical Spinal Cord in Multiple Sclerosis and Related Inflammatory Diseases. *Am J Neuroradiol.* 1 janv 2015;36(1):219-25.
22. Patel S, Dimaandal I, Kuhns T, Creed M, Gershon A, Wolansky I, et al. Double inversion recovery to detect cervical spinal cord multiple sclerosis lesions. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* 2023;33(4):521-6.
23. Almutairi AD, Hassan HA, Suppiah S, Alomair OI, Alshoaibi A, Almutairi H, et al. Lesion load assessment among multiple sclerosis patient using DIR, FLAIR, and T2WI sequences. *Egypt J Radiol Nucl Med.* déc 2020;51(1):209.
24. Vural G, Keklikoğlu HD, Temel Ş, Deniz O, Ercan K. Comparison of Double Inversion Recovery and Conventional Magnetic Resonance Brain Imaging in Patients with Multiple Sclerosis and Relations with Disease Disability. *Neuroradiol J.* avr 2013;26(2):133-42.
25. Peters S, Neves FB, Huhndorf M, Gärtner F, Stürner K, Jansen O, et al. Detection of Spinal Cord Multiple Sclerosis Lesions Using a 3D-PSIR Sequence at 1.5 T. *Clin Neuroradiol.* juin 2024;34(2):403-10.

26. Nistri R, Ianniello A, Pozzilli V, Giannì C, Pozzilli C. Advanced MRI Techniques: Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. *Diagnostics*. 28 mai 2024;14(11):1120.
27. Mirafzal S, Goujon A, Deschamps R, Zuber K, Sadik JC, Gout O, et al. 3D PSIR MRI at 3 Tesla improves detection of spinal cord lesions in multiple sclerosis. *J Neurol*. févr 2020;267(2):406-14.
28. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Medica*. 2012;22(3):276-82.
29. Okuda DT, Mowry EM, Cree BAC, Crabtree EC, Goodin DS, Waubant E, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 22 févr 2011;76(8):686-92.
30. Waldman AD, Catania C, Pisa M, Jenkinson M, Lenardo MJ, DeLuca GC. The prevalence and topography of spinal cord demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2024;147(1):51.
31. Simon B, Schmidt S, Lukas C, Gieseke J, Träber F, Knol DL, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol*. juill 2010;20(7):1675-83.
32. Hodel J, Outteryck O, Bocher AL, Zéphir H, Lambert O, Benadjaoud MA, et al. Comparison of 3D double inversion recovery and 2D STIR FLAIR MR sequences for the imaging of optic neuritis: pilot study. *Eur Radiol*. déc 2014;24(12):3069-75.
33. Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, Toosy AT, Enzinger C, Granziera C, Frederiksen J, et al. Value of Optic Nerve MRI in Multiple Sclerosis Clinical Management: A MAGNIMS Position Paper and Future Perspectives. *Neurology*. 13 août 2024;103(3):e209677.
34. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira À, Montalban X. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnostic criteria: Existing knowledge and future directions. *Mult Scler J*. 19 janv 2024;13524585231225848.
35. Patel S, Dimaandal I, Kuhns T, Creed M, Gershon A, Wolansky I, et al. Double inversion recovery to detect cervical spinal cord multiple sclerosis lesions. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2023;33(4):521-6.
36. Lauerer M, McGinnis J, Bussas M, El Hussein M, Pongratz V, Engl C, et al. Prognostic value of spinal cord lesion measures in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2024;95(1):37-43.
37. Chong AL, Chandra RV, Chuah KC, Roberts EL, Stuckey SL. Proton Density MRI Increases Detection of Cervical Spinal Cord Multiple Sclerosis Lesions Compared with T2-Weighted Fast Spin-Echo. *Am J Neuroradiol*. janv 2016;37(1):180-4.
38. Eden D, Gros C, Badji A, Dupont SM, De Leener B, Maranzano J, et al. Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. *Brain*. 1 mars 2019;142(3):633-46.

39. Seewann A, Kooi EJ, Roosendaal SD, Pouwels PJW, Wattjes MP, Van Der Valk P, et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR. *Neurology*. 31 janv 2012;78(5):302-8.
40. Eichinger P, Kirschke JS, Hoshi MM, Zimmer C, Mühlau M, Riederer I. Pre- and Postcontrast 3D Double Inversion Recovery Sequence in Multiple Sclerosis: A Simple and Effective MR Imaging Protocol. *Am J Neuroradiol*. oct 2017;38(10):1941-5.
41. Tomura N, Saginoya T, Sanpei T, Konno T, Fujihara K. Contrast-enhanced double inversion recovery sequence for patients with multiple sclerosis: feasibility of subtraction images between pre- and post-contrast images. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. févr 2023;64(2):719-24.

AUTEURE : Nom : DJOBO

Prénom : Laëtitia

Date de soutenance : 27/09/2024

Titre de la thèse : Performances diagnostiques de la séquence en double inversion récupération pour les lésions démyélinisantes cervicales hautes de sclérose en plaques. Analyse d'une cohorte de 252 patients au sein du CRCSEP.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Neuroradiologie- Neurologie inflammatoire

DES + FST/option : Radiodiagnostic & Imagerie Médicale

Mots-clés : Sclérose en plaques- Moelle cervicale- Double inversion récupération-IRM

Résumé :

Introduction : La sclérose en plaques est une pathologie chronique et multifocale du système nerveux central à potentiel neurodégénératif. La moelle spinale est une des 4 régions d'intérêt en IRM pour le critère de dissémination spatiale afin d'en poser le diagnostic. C'est une région plus spécifique en particulier pour les lésions silencieuses. La charge lésionnelle médullaire pourrait aussi être associée au handicap, bien que la littérature reste équivoque. Cependant, des limites techniques rendent son interprétation difficile. Si de nombreux progrès ont été validés pour l'exploration encéphalique, les nouvelles séquences médullaires restent encore majoritairement cantonnées à la recherche. La séquence en double inversion récupération(DIR), a déjà démontré sa supériorité au niveau encéphalique. L'objectif principal de cette étude est donc d'extrapoler ses bons résultats encéphaliques et d'évaluer l'emploi de la séquence DIR en médullaire en comparaison aux séquences FLAIR et SPAIR (référence).

Matériel & méthodes : Nous avons rétrospectivement recueilli en aveugle puis comparé les charges lésionnelles en DIR, FLAIR et SPAIR au niveau médullaire cervical haut sur les IRM d'environ 250 patients issus du CRCSEP. Nous avons évalué, un rapport de contraste, la reproductibilité intra et inter-observateur, le nombre de faux positif avec un suivi à plus de 6 mois et l'interprétabilité (échelle d'artéfacts) pour la séquence DIR. Enfin une corrélation entre charge lésionnelle médullaire cervicale et handicap (EDSS) a été réalisée.

Résultats : La séquence DIR encéphalique identifie 12% de lésions de plus que la séquence SPAIR. Sa sensibilité est significativement plus élevée à 0.93 (0.89 ; 0.97) contre 0.85 (0.79 ; 0.91) pour la séquence FLAIR. Le ratio de contraste médian est de 78.40% (51.00 ; 108.6), significativement supérieur à celui des séquences FLAIR 24.70 % (19.54 ; 34.10) et SPAIR 24.80% (16.90 ; 35.83). La reproductibilité intra observateur est de 0.9 (accord excellent>0.75) et de 0.7 (moyenne à bonne>0.4) pour la reproductibilité inter observateur. 90% des lésions sont visibles sur la séquence de suivi à plus de 6 mois. 6% des séquences sont d'interprétation sous-optimale. La charge lésionnelle a une corrélation au handicap (EDSS) faible mais positive ($r=0.3$) pour la DIR.

Conclusion : La séquence DIR encéphalique s'est révélée supérieure à la séquence FLAIR et très performante pour détecter les lésions de la moelle cervicale haute en détectant plus de lésions que le T2 de référence. Elle semble applicable car elle est peu artéfactée avec une reproductibilité satisfaisante notamment entre l'expert et le radiologue non spécialisé.

Composition du Jury :

Président : Professeur Grégory KUCHCINSKI

Assesseeurs : Professeur Hélène ZEPHIR, Professeur Augustin LECLER & Docteur Hawa KALAMOU

Directeur de thèse : Docteur Olivier OUTTERYCK