



HAL
open science

Détection et suivi longitudinal des anomalies de la substance blanche et de la substance grise dans la sclérose en plaques par des approches régionales et statistiques d'IRM de tenseur de diffusion

Salem Hannoun

► **To cite this version:**

Salem Hannoun. Détection et suivi longitudinal des anomalies de la substance blanche et de la substance grise dans la sclérose en plaques par des approches régionales et statistiques d'IRM de tenseur de diffusion. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10031 . tel-00661283

HAL Id: tel-00661283

<https://theses.hal.science/tel-00661283v1>

Submitted on 19 Jan 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE : INTERDISCIPLINAIRE SCIENCE SANTE

FORMATION DOCTORALE : INGENIERIE POUR LA SANTE

DIPLOME DE DOCTORAT

(Arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le Mercredi 16 Février 2011 à 14h30

Par

Salem HANNOUN

TITRE

**Détection et Suivi Longitudinal des Anomalies de la Substance
Blanche et de la Substance Grise dans la Sclérose en Plaques par des
Approches Régionales et Statistiques d'IRM de Tenseur de Diffusion**

Directeur de thèse : **Dominique SAPPEY-MARINIER**

JURY

Christian CONFAVREUX	Professeur, Lyon	Examineur
François COTTON	Professeur, Lyon	Examineur
Vincent DOUSSET	Professeur, Bordeaux	Rapporteur
Françoise DURAND-DUBIEF	Praticien Hospitalier, Lyon	Invité
Charles GUTTMANN	Professeur, Boston	Examineur
Jean-Philippe RANJEVA	Professeur, Marseille	Rapporteur
Dominique SAPPEY-MARINIER	Maître de Conférences, Lyon	Directeur

« Eau Courante,
Bonne Boisson ;
Eau Immobile,
Poison ... »
(Mistral F. 1886)

REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement l'ensemble des membres du jury qui ont accepté de juger ce travail de thèse :

- Professeur Christian Confavreux,
- Professeur François Cotton,
- Professeur Vincent Dousset,
- Docteur Françoise Durand-Dubief,
- Professeur Charles Guttman,
- Professeur Jean-Philippe Ranjeva.

Je remercie Dominique Sappey-Marinier, mon directeur de thèse, de m'avoir accueilli tout d'abord au sein de son équipe en master puis en thèse, d'avoir dirigé mes travaux et de s'être rendu disponible pour mener l'avancement de notre projet. Je tiens à le remercier aussi pour la pertinence de ses conseils, la rigueur scientifique qu'il m'a enseignée et pour son soutien durant ces quatre années.

Je remercie Isabelle Magnin, directrice du laboratoire CREATIS-LRMN, UMR5220 CNRS & U630 INSERM et plus particulièrement les responsables de l'équipe 6 « Imagerie cérébrale » Danielle Graveron-Demilly et Dominique Sappey-Marinier de m'avoir accueilli parmi eux.

Je tiens à remercier très vivement l'équipe du service de neurologie A de l'hôpital Pierre Wertheimer du professeur Christian Confavreux ainsi que les biostatisticiennes Cécile Ritleng et Marion Dufour. Plus spécialement, je remercie le Dr. Françoise Durand-Dubief, sans qui ce projet n'aurait pas pu se faire, pour sa disponibilité et ses conseils de clinicien.

J'ai eu la chance d'effectuer ma thèse au Centre d'Etude et de Recherche Multimodale Et Pluridisciplinaire en Imagerie du vivant (CERMEP-Imagerie du vivant). Je remercie le directeur du centre, le Pr Gérard Gimenez pour son accueil, ainsi que Danielle Ibarrola et Jean-Christophe Comte, les ingénieurs du département IRM, pour leur aide dans le domaine de la programmation, et Christian Pierre pour l'implantation des logiciels et des systèmes informatiques. Enfin, je remercie toutes les personnes travaillant au CERMEP pour leur bonne humeur et leur soutien, avec une pensée particulière pour Franck Lavenne, Sandrine Bouvard, Jérôme Redouté, Amélie Lothe, Jean-Baptiste Langlois, Christine Vighi, Fabienne Vey, Véronique Berthier, Jamila Lagha, Nicolas Costes et Marion Alvarez. Je remercie aussi Fanny Nusbaum avec qui travailler rime toujours avec plaisir.

Je pense bien sûr à mes collègues CREATISIens du B13 (Matthieu Bagory, Jean-Christophe Brisset, Marlène Wiart, Fabien Chauveau, Adrien Riou, Marilena Marinescu, Béatrice Perrenot, Amine Besaad, Nadia Merhoum, Maïlys Olliero, Jean-Pierre Roux, Eduardo Davila et Tae-Hee Cho) avec qui je partageais les repas, les poses café et les discussions. Un grand merci pour votre soutien et pour vos encouragements.

Je remercie mes parents Nabil et Hala Hannoun pour leur confiance et leur soutien. Merci de m'avoir donné la chance de réaliser ce parcours et d'avoir toujours cru en moi. J'aurai bien aimé que mon petit frère Elie soit à nos côtés pour voir ce que j'ai pu accomplir jusqu'à maintenant, mais, malheureusement, la vie est parfois dure et cruelle. Je prie pour que son âme repose en paix, et le remercie pour les 17 belles années passées à nos côtés.

Je remercie ma grande famille au Liban pour leur soutien et leurs encouragements surtout mes grands parents. Je remercie très sincèrement tous mes amis, Nancy Nicolas, Michel Abou Samra, Dolly Alkoborsy, Mickel Youssel, Patricia Rahme, Michel Youssef, Mazen Moussallem, Mireille Rahme, Roland Rahme, Pamela Rahal, Céline Rizkallah, Jhony El Maalouf, Racha El Itry, Marie-Rose Frangieh, Elie Khalife..., et plus spécialement Damia Frangieh et Elie Hadchity pour leur soutien, leur encouragement et pour tous les beaux moments qu'on a passé ensemble.

Un immense merci à Anna El Tahchy, pour sa présence, ses encouragements, son soutien, pour tout ce qu'elle m'apporte, pour tout ce que nous partageons et pour tous les voyages improvisés.

Un grand merci à la famille Oueini d'avoir rendu mon quotidien lyonnais aussi agréable. Je tiens tout particulièrement à remercier Amanda pour toutes les discussions passionnantes que nous avons eu au cours de ces quatre années et pour sa présence si bénéfique tant dans les coups de déprime que dans les coups de folie. Je remercie également Bassel et Marie-Claire Jawhar ma deuxième famille en France pour tous les beaux moments qu'on a passé ensemble et de m'avoir aidé à tenir le cap.

Finalement, un grand merci pour les pères et frères Antonins spécialement père Maroun Abi Nader et père Robert Maamary de la paroisse Notre Dame du Liban à Lyon pour leurs encouragements et leur soutien dans les moments les plus difficiles.

GLOSSAIRE

Abréviations des grandeurs physiques :

ADC : Coefficient de diffusion apparent

b : Facteur de pondération de diffusion

B_0 : Champ magnétique statique

B_1 : Champ magnétique tournant ou onde radio-fréquence

cl : Coefficient linéaire

cp : Coefficient planaire

cs : Coefficient sphérique

δ : Durée d'application des gradients de diffusion

Δ : Intervalle de temps entre l'application de deux gradients de diffusion

D : Coefficient de diffusion

γ : Rapport gyromagnétique

FA : Fraction d'anisotropie

λ : Valeur propre

λ_a : Diffusivité axiale

λ_r : Diffusivité radiale

m : Moment magnétique

MD : Diffusivité moyenne

RA : Anisotropie relative

TE : Temps d'écho

TI : Temps d'inversion

TR : Temps de répétition

VR : Rapport des volumes

ω_0 : Vitesse angulaire de Larmor

Abréviations dans le texte :

AUC : Aire sous les courbes ROC

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CA-CP : Commissure antérieure - commissure postérieure

CC : Corps calleux

Cho : Choline

CIS : Syndrome cliniquement isolé

Cr : Créatine

DD : Duré de la maladie

DP : Densité de proton

DTI : Imagerie de tenseur de diffusion

DWI : Imagerie pondérée en diffusion

EDSS : « Expanded disability status scale »

EPI : « Echo planar imaging »

FA : Fraction d'anisotropie

FID : « Free induction decay », signal de précession libre

FLAIR : « Fluid attenuation inversion-recovery »

GLM : « General linear model »

HLSVD : « Hankel Lanczos Singular Value Decomposition »

Ins : Myoinositol

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ISRM : Imagerie spectroscopique par résonance magnétique

LCS : Liquide cérebrospinal

LL : « Lesion load », charge lésionnelle

m : Moment magnétique

MD : Diffusivité moyenne

MSFC : « Multiple sclerosis functional composite »

MTR : Imagerie par transfert d'aimantation

NAA : N-Acétyl-aspartate

NC : Noyaux caudés

QUEST : « Quick, Unbiased, Efficient, Statistical Tree. »

PASAT : « Paced auditory serial addition test »

PP : SEP de forme primaire d'emblée

PROPELLER : « Periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction »

RA : Anisotropie relative

RF : Radio-fréquent

RMN : Résonance magnétique nucléaire

ROI : Région d'intérêt

ROC : « Receiver operating characteristic »

RR : SEP de forme rémittente

SB : Substance blanche

SBAN : Substance blanche d'apparence normale

SBs : Substance blanche semiovale

SEP : Sclérose en plaques

SG : Substance grise

SGAN : Substance grise d'apparence normale

SN : Système nerveux

SNC : Système nerveux central

SP : SEP de forme secondairement progressive

SRM : Spectroscopie par résonance magnétique

T : Sujets témoins

TBSS : « Tract-based spatial statistics »

TE : Temps d'écho

TFCE : « Threshold-free cluster enhancement »

Th : Thalamus

TI : Temps d'inversion

TR : Temps de répétition

TSE : « Turbo spin-echo »

VBM : « Voxel-based morphometry »

VR : Rapport des volumes

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	i
GLOSSAIRE.....	iii
TABLE DES MATIERES	vii
LISTE DES FIGURES.....	xi
LISTE DES TABLEAUX	xv
INTRODUCTION.....	1
PARTIE I	5
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	5
CHAPITRE I.....	7
IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DE DIFFUSION.....	7
1. INTRODUCTION.....	7
2. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE.....	8
2.1. Principe de la RMN	8
2.2. Phénomènes de relaxation.....	11
2.3. Signal de précession libre	13
2.4. Séquences d'IRM	14
3. IRM DE DIFFUSION	15
3.1. Diffusion et autodiffusion.....	15
3.2. Diffusion en RMN	20
3.3. IRM pondérée en diffusion.....	22
3.4. Tenseur de diffusion.....	24
CHAPITRE II.....	33
LA SCLEROSE EN PLAQUES	33
1. LA MALADIE.....	33
1.1. Définition.....	33
1.2. Epidémiologie.....	33
1.3. Etiologie.....	34
1.4. Symptomatologie	35
1.5. Formes cliniques.....	37
1.6. Diagnostic	38
1.7. Traitement.....	41

2.	HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES	42
2.1.	Anatomie fonctionnelle du cerveau	42
2.2.	Physiopathologie de la SEP	53
	CHAPITRE III	57
	INTERETS DE L'IRM DANS LA SEP	57
1.	L'IRM CONVENTIONNELLE	57
1.1.	Séquences pondérées en T2 et en densité de proton.....	58
1.2.	Séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)	59
1.3.	Séquence pondérée en T1.....	60
1.4.	Séquence pondérée en T1 avec prise de contraste au Gadolinium	60
1.5.	Conclusion	61
2.	L'IRM FONCTIONNELLE	61
3.	LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE	62
4.	L'IRM DE TENSEUR DE DIFFUSION	64
4.1.	Etudes des plaques.....	65
4.2.	Etudes de la substance blanche d'apparence normale.....	66
4.3.	Etudes de la substance grise d'apparence normale.....	68
	PROBLEMATIQUE	71
	PARTIE II	75
	ETUDE TRANSVERSALE : CARACTERISATION TISSULAIRE MULTIPARAMETRIQUE	75
	CHAPITRE IV	77
	METHODES D'ACQUISITION ET DE TRAITEMENT DES IRM	77
1.	INTRODUCTION.....	77
2.	MATERIELS ET METHODES.....	78
2.1.	Défis méthodologiques de la DTI	78
2.2.	Population étudiée dans le Projet AMSEP	81
2.3.	Méthodes d'acquisition.....	83
2.4.	Logiciels de traitements	86
2.5.	Etude de variabilité.....	89
	CHAPITRE V	93
	APPROCHE REGIONALE PAR DTI	93
1.	LA SUBSTANCE BLANCHE	93
1.1.	Introduction.....	93
1.2.	Méthodes de traitement	94

1.3.	Résultats	97
1.4.	Discussion	101
2.	LA SUBSTANCE GRISE SOUS CORTICALE	105
2.1.	Introduction.....	105
2.2.	Méthodes de traitement	107
2.3.	Résultats	109
2.4.	Discussion	112
3.	COUPLAGE DE LA DTI AVEC L'ISRM DANS LA SB	117
3.1.	Introduction.....	117
3.2.	Méthodes de Traitement	118
3.3.	Résultats	121
3.4.	Discussion	126
	CHAPITRE VI	129
	APPROCHE GLOBALE STATISTIQUE	129
1.	INTRODUCTION.....	129
2.	METHODES DE TRAITEMENTS STATISTIQUES	132
2.1.	« Voxel-based morphometry » (VBM)	132
2.2.	« Tract-based spatial statistics » (TBSS)	134
2.3.	Statistiques	136
3.	RESULTATS.....	137
3.1.	Mesure de la densité de substance grise	137
3.2.	Mesure de la diffusivité dans la substance blanche.....	140
4.	DISCUSSION	145
4.1.	Analyse de l'atrophie de la SG.....	145
4.2.	Analyse des changements de diffusivité dans la SB	146
4.3.	Evaluation de l'atteinte précoce de la SB des patients CIS	148
4.4.	Conclusion	150
	PARTIE III	151
	ETUDE LONGITUDINALE : ANALYSE DE L'ÉVOLUTION PHYSIOPATHOLOGIQUE	151
	CHAPITRE VII	153
	ETUDE LONGITUDINALE : ANALYSE DE L'ÉVOLUTION PHYSIOPATHOLOGIQUE	153
1.	INTRODUCTION.....	153
2.	METHODES DE TRAITEMENT	154
2.1.	Sélection des patients	154

2.2. Approche régionale	155
2.3. Approche statistique	157
3. RESULTATS.....	158
3.1. Analyse du corps calleux	158
3.2. Evolution de la densité de la substance grise.....	158
3.3. Evolution de la diffusivité dans la substance blanche.....	160
4. DISCUSSION	163
CONCLUSION.....	167
PERSPECTIVES.....	171
REFERENCES.....	174
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....	191
ANNEXES	195

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: ILLUSTRATION DU MOUVEMENT DE PRESSION DES SPINS (HTTP://WWW.IMAIOS.COM/FR/E-COURS/E-MRI)	8
FIGURE 2: MOUVEMENT DU MOMENT MAGNETIQUE ELEMENTAIRE M DANS UN CHAMP B0 (HTTP://WWW.FAIDHERBE.ORG/SITE/COURS/DUPOUS/RMN.HTM)	9
FIGURE 3: EFFET DE L'IMPULSION SUR L'AIMANTATION M : A) IMPULSION DE 90°, B) IMPULSION DE 180°	10
FIGURE 4: DECOMPOSITION DU VECTEUR M EN SES COMPOSANTES MZ ET MXY (HTTP://WWW.SPL.HARVARD.EDU/ARCHIVE/HYPX/THEORY1.HTML)	11
FIGURE 5: RETOUR A L'EQUILIBRE DE L'AIMANTATION LONGITUDINALE SELON T1 (7)	12
FIGURE 6: DECROISSANCE PROGRESSIVE DE L'AIMANTATION TRANSVERSALE SUIVANT T2 (7)	13
FIGURE 7: DECROISSANCE DE LA FID LORS DU RETOUR DU VECTEUR DE MAGNETISATION A SON ETAT D'ORIGINE (9).....	14
FIGURE 8: REPRESENTATION D'UN GRADIENT DE CONCENTRATION LE LONG DE LA DIRECTION X. LE FLUX DE DIFFUSION SE DEPLACE DE LA GAUCHE (FORTE CONCENTRATION) VERS LA DROITE (FAIBLE CONCENTRATION).....	16
FIGURE 9: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU MODEL DE "RANDOM WALK", OU LE VECTEUR DE DEPLACEMENT R DEPEND DE LA POSITION INITIALE DE LA MOLECULE AU DEBUT DE L'OBSERVATION ET DE SA POSITION FINALE A LA FIN DE L'OBSERVATION, INDEPENDAMMENT DU CHEMIN QU'ELLE A SUIVI POUR Y ARRIVER	19
FIGURE 10: (A) SEQUENCE D'ECHO DE SPIN A GRADIENT CONSTANT. LE GRADIENT D'ENCODAGE DE DIFFUSION EST APPLIQUE TOUT AU LONG DE L'EXPERIENCE DONC MEME DURANT L'APPLICATION DE L'IMPULSION RADIOFREQUENCE DE 180°. (B) MODELE DE LA SEQUENCE DE STEJSKAL-TANNER (« PULSED GRADIENT SPIN-ECHO »). APPLICATION DE DEUX GRADIENTS DE DIFFUSION DE MEME MAGNITUDE, DE DUREE EGALE Δ, DE PART ET D'AUTRE DE L'IMPULSION RADIOFREQUENCE DE 180°.	21
FIGURE 11: IMAGERIE PONDEREE EN DIFFUSION. (A) IMAGE PONDEREE EN DIFFUSION SANS APPLICATION DE GRADIENT (B=0s/MM ²); (B) IMAGE PONDEREE EN DIFFUSION AVEC APPLICATION DE GRADIENT (B=1000s/MM ²). L'IMAGE OBTENUE AVEC B=0s/MM ² A CLAIEMENT UN RAPPORT DE SNR SIGNIFICATIVEMENT PLUS ELEVE.....	23
FIGURE 12 : (A) IMAGE PONDEREE EN DIFFUSION AVEC APPLICATION DE GRADIENT (B=1000s/MM ²) ; (B) CARTOGRAPHIE DU COEFFICIENT DE DIFFUSION APPARENT (ADC). LA FLECHE INDIQUE UNE ZONE OU L'EAU A UNE FORTE MOBILITE. SUR L'IMAGE A, ELLE APPARAIT SOMBRE ALORS QUE SUR L'IMAGE B, ELLE APPARAIT CLAIRE.	24
FIGURE 13: REPRESENTATION ELLIPSOÏDALE DU TENSEUR DE DIFFUSION. LES EI SONT LES VECTEURS PROPRES ET LES λI SONT LES VALEURS PROPRES DU TENSEUR DIAGONALISE.....	26
FIGURE 14: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DANS LE REPERE PROPRE DEFINI PAR LES VECTEURS PROPRES PONDERES PAR LES VALEURS PROPRES ASSOCIEES AU MOUVEMENT DES MOLECULES D'EAU SOUS FORME D'ELLIPSOÏDE (A) QUI DEVIENT QUASI LINEAIRE DANS UN MILIEU ANISOTROPE (B) ET SPHERIQUE DANS UN MILIEU ISOTROPE (C). (25).....	27
FIGURE 15: SCALAIRES OBTENUS A PARTIR DU TENSEUR DE DIFFUSION: LES DIFFUSIVITES PRINCIPALES (λ1, λ2 ET λ3), LE COEFFICIENT DE DIFFUSION APPARENT (ADC) LA FRACTION D'ANISOTROPIE (FA) ET LA FRACTION D'ANISOTROPIE AVEC UNE REPRESENTATION RVB (FAC)	29
FIGURE 16 : REPRESENTATION SIMPLIFIEE CONTINUE ET COHERENTE DES VOXELS ADJACENTS DONT LE VECTEUR PROPRE ATTACHE A LA PLUS GRANDE VALEUR PROPRE DONNE LA DIRECTION DU FAISCEAU ETUDIE (25).....	30
FIGURE 17: REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (44)	34
FIGURE 18: PRINCIPAUX SYMPTOMES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (HTTP://EN.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/FILE:SYMPTOMS_OF_MULTIPLE_SCLEROSIS.PNG)	36
FIGURE 19: REPRESENTATION DE L'EVOLUTION DES DIFFERENTES FORMES DE SEP EN FONCTION DU TEMPS (HTTP://LIBRARY.MED.UTAH.EDU/KW/MS/MML/MS_CLASS.HTML).....	37
FIGURE 20: ORGANISATION DU CERVEAU(52)	43
FIGURE 21: STRUCTURE D'UN NEURONE (HTTP://COMMONS.WIKIMEDIA.ORG/WIKI/FILE:NEURON.SVG)	44
FIGURE 22: TYPES DE RAMIFICATIONS POSSIBLES D'UN NEURONE (HTTP://WWW.TPE.WALREY.FR/CERVEAU/FONCGEN/NEURONE.HTML)	44
FIGURE 23: PASSAGE DE L'INFLUX NERVEUX PAR LA SYNAPSE ET LA TRANSMISSION PAR NEUROTRANSMETTEURS (HTTP://FR.WIKIPEDIA.ORG/WIKI/FICHER:NEURONS_BIG1.JPG)	46

FIGURE 24: JONCTIONS COMMUNICANTES DES ASTROCYTES AVEC LES CAPILLAIRES D'UNE PART ET LE CORPS CELLULAIRE D'UN NEURONE D'AUTRE PART (52).....	46
FIGURE 25: UN ASTROCYTE EMET DES PIEDS ASTROCYTAIRES PERMETTANT LES ECHANGES NUTRITIFS ET TROPHIQUES ENTRE LES NEURONES CENTRAUX ET LA CIRCULATION SANGUINE D'UNE PART ET LE LIQUIDE CEREBROSPINAL D'AUTRE PART VIA LES CELLULES EPENDYMAIRES (52)	47
FIGURE 26: OLIGODENDROCYTE (52)	48
FIGURE 27: LES CELLULES MICROGLIALES (© GRZEGOR WICHER / WIKIMEDIA COMMONS (DOMAINE PUBLIC).....	49
FIGURE 28: COUPE TRANSVERSALE METTANT EN EVIDENCE LES DIFFERENTS TISSUS CONSTITUANT LE CERVEAU (HTTP://WWW.TPE.WALREY.FR/CERVEAU/FONCGEN/NEURONE.HTML)	50
FIGURE 29: MYELINISATION DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL. 1) NOYAU DE L'OLIGODENDROCYTE, 2) CORPS CELLULAIRE, 3) AXONE, 4) PROLONGEMENT CYTOPLASMIQUE DE L'OLIGODENDROCYTE, 5) MESAXONE (ESPACE VIRTUEL), 6) LAMELLES DE MYELINE (HTTP://WWW.EMBRYOLOGY.CH/FRANCAIS/VCNS/HISTOGENESE04.HTML).....	52
FIGURE 30: COUPE TRANSVERSALE DU CERVEAU MONTRANT LES PRINCIPAUX NOYAUX GRIS CENTRAUX (HTTP://WWW.COLVIR.NET/PROF/CHANTAL.PROULX/ACCUEIL.HTM)	53
FIGURE 31: (A) INFLAMMATION DANS LA SEP. LA COLORATION PAR L'HEMATOXYLINE ET L'EOSINE (H&E) MONTRE UNE INFILTRATION PERIVASCULAIRE DE CELLULES INFLAMMATOIRES. CES INFILTRATS SONT COMPOSES DE LYMPHOCYTES T ET B ET LES MACROPHAGES ACTIVES. (B) DEMYELINISATION DANS LA SEP. LE « LUXOL FAST BLUE » (LFB) ET LE « PERIODIC ACID-SCHIFF » (PAS) DONNENT UNE COLORATION « BLEU INTENSE » A LA MYELINE. LA PERTE MYELINIQUE EST OBSERVEE DANS CETTE LESION CHRONIQUE (COULEUR BLEUE CLAIRE EN HAUT A DROITE). NOTEZ QUE L'ABSENCE D'INFLAMMATION PEUT ETRE DEMONTREE A L'EXTREMITÉ DE LA LESION CHRONIQUE (53).....	54
FIGURE 32: REPRESENTATION DE LA DEMYELINISATION DES AXONES DES NEURONES (© 2009 NUCLEUS MEDICAL MEDIA, INC.)	55
FIGURE 33: IMAGE D'UNE COUPE AXIALE PONDEREE EN T2 D'UN PATIENT DE FORME RR MONTRANT DES ESPACES PERIVENTRICULAIRES IMPORTANTS (PETITES FLECHES) QUI SE PROJETTENT RADIALEMENT ET S'ALIGNENT AVEC LES LESIONS. CELA PEUT ETRE ASSOCIE A UNE INFLAMMATION PERI-VASCULAIRE, QUI INITIE LE DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES LESIONS (FLECHE LONGUE).	57
FIGURE 34: SEQUENCE AXIALE PONDEREE EN T2 (A) ET EN DENSITE DE PROTON (B)	58
FIGURE 35: IMAGE AXIALE D'UNE SEQUENCE FLAIR	59
FIGURE 36: REHAUSSEMENT PAR LE GADOLINIUM DES LESIONS DE SEP DURANT 6 MOIS CHEZ UNE PATIENTE DE 25 ANS (80).....	60
FIGURE 37: INFORMATIONS METABOLIQUES OBTENUES A PARTIR D'UN SPECTRE RMN DU PROTON CEREBRAL <i>IN VIVO</i> A TE = 35 MS (100)	64
FIGURE 38: DIAGRAMME DES EVALUATIONS CLINIQUES ET DES EXAMENS IRM AU COURS DES 3 ANS	82
FIGURE 39: L'IRM SONATA SIEMENS 1,5 T (A GAUCHE) ET L'ANTENNE TETE A 8 CANAUX (A DROITE)	84
FIGURE 40: IMAGES ANATOMIQUES OBTENUES POUR UNE COUPE AXIALE ET DIFFERENTS CONTRASTES : T1, T2, FLAIR = « FLUID ATTENUATED INVERSION RECOVERY » ; ET DP = DENSITE PROTON.....	84
FIGURE 41: POSITIONNEMENT DE LA COUPE D'IMAGERIE SPECTROSCOPIQUE PAR LOCALISATION PRESS ET DES BANDES DE SATURATION DE LA GRAISSE (OVS : « OUT VOLUME SUPPRESSION »)	85
FIGURE 42: IMAGES DU TENSEUR DE DIFFUSION OBTENUES POUR LA PREMIERE (EN HAUT A GAUCHE) SANS APPLICATION DE GRADIENTS ($B = 0 \text{ s/mm}^2$) ET POUR LES AUTRES AVEC APPLICATION DE GRADIENTS ($B = 1000 \text{ s/mm}^2$) DANS 24 DIRECTIONS	86
FIGURE 43: TRACTOGRAPHIE DE FIBRES OBTENUE PAR LE MODULE DTI TRACK DE MEDINRIA	88
FIGURE 44: EMLACEMENT DE LA REGION D'INTERET DU CORPS CALLEUX POUR L'ETUDE "SCAN-RESCAN"	90
FIGURE 45: REGIONS D'INTERETS DU CC (ROUGE, BLEU, VERT) ET DE SBs (JAUNE) (A) DELIMITEES MANUELLEMENT SUR LE LOGICIEL MEDINRIA AVEC LES FIBRES CORRESPONDANTES (B) (162)	94
FIGURE 46: HISTOGRAMME DES VALEURS DE FA DANS LA ROI DE SB SEMIOVALE.....	95
FIGURE 47: PROCEDURE DE SEGMENTATION DES PLAQUES DE SEP AVEC LE LOGICIEL SEPINRIA A PARTIR DES IMAGES NATIVES (T1, T2, DP ET FLAIR). (SB: SUBSTANCE BLANCHE ; SG: SUBSTANCE GRISE)	96
FIGURE 48: GRAPHIQUE REPRESENTANT LES CORRELATIONS POUR LE GROUPE DE TOUS LES PATIENTS SEP ENTRE LA T2-LL ET LA FA DU CC (A) ET DE LA SBs (B), ET ENTRE LA T1-LL ET LA FA DU CC (D) ET DE LA SBs (E)	100
FIGURE 49: GRAPHE REPRESENTANT LES VALEURS DE FA DANS LES REGIONS DU CORPS CALLEUX (CC) ET DE SB SEMIOVALE (SBs) (PATIENTS VS. SUJETS TEMOINS# $P < 0,01$; * $P < 0,001$)	102

FIGURE 50: REPRESENTATION D'UN AXONE SAIN (A), PRESENTANT UNE CONDUCTION RALENTIE DES SIGNAUX DUE A UNE ATTEINTE MYELINIQUE TRADUITE PAR UNE AUGMENTATION DES VALEURS DE LA DIFFUSIVITE RADIALE (B) ET PRESENTANT UNE CONDUCTION INTERROMPUE DES SIGNAUX DUE A UNE ATTEINTE AXONALE TRADUITE PAR UNE AUGMENTATION DES VALEURS DE LA DIFFUSIVITE AXIALE (C)	103
FIGURE 51: REGIONS D'INTERETS DES NOYAUX CAUDES (EN VERT) ET DU THALAMUS (EN ROUGE) SUPERPOSEES SUR UNE IMAGE DE FA	107
FIGURE 52: RESULTATS DE LA SEGMENTATION DES DIFFERENTES STRUCTURES DU CERVEAU REALISEE PAR FREESURFER.....	108
FIGURE 53: COURBES DE REGRESSION LINEAIRE ENTRE LA FA ET LE VOLUME (A) DES NOYAUX CAUDES ET (B) DU THALAMUS POUR L'ENSEMBLE DES PATIENTS SEP	110
FIGURE 54: GRAPHE REPRESENTANT LES VALEURS DE FA DANS LES REGIONS DES NOYAUX CAUDES (NC) ET DU THALAMUS (TH) (PATIENTS VS. SUJETS TEMOINS *P<0,001)	113
FIGURE 55: SCHEMA REPRESENTANT UN NEURONE SAIN COMPRENANT CORPS CELLULAIRE, AXONES ET DENDRITES (A), QUI SOUS L'EFFET DE LA NEURODEGENERESCENCE A SUBI UNE ATTEINTE DENDRITIQUE (B).....	114
FIGURE 56: REGION DE SUBSTANCE BLANCHE SEMIOVALE DELIMITEE SUR L'ISRM (A) ET LA DTI (B)	118
FIGURE 57: MESURE DE LA CHARGE LESIONNELLE DANS LA REGION DE SB SEMIOVALE	120
FIGURE 58: CORRELATION ENTRE LA CHARGE LESIONNELLE EN T2 ET LA DIFFUSIVITE RADIALE DANS TOUS LES PATIENTS SEP (A), PATIENTS RR (C) ET PP (E), ET LE RATIO NAA/CR DANS TOUS LES PATIENTS SEP (B), PATIENTS RR (D) ET PP (F).....	124
FIGURE 59: ANALYSE ROC DE L'ADC, DES DIFFUSIVITES AXIALES (λ_A) ET RADIALES (λ_R), DES RATIOS DE NAA/CHO ET DE NAA/CR DANS LES PATIENTS RR (A), SP (B), PP (C), ET LE GROUPE DE TOUS PATIENTS SEP (D)	125
FIGURE 60: TRAITEMENT DES IMAGES PONDEREES EN T1 PAR VBM	133
FIGURE 61: EXEMPLE D'UNE IMAGE DE FRACTION D'ANISOTROPIE DE BONNE QUALITE, AVEC SON HISTOGRAMME D'INTENSITE APRES UN PREMIER PRE-TRAITEMENT (233)	135
FIGURE 62: TRAITEMENT DES IMAGES DE DIFFUSION PAR TBSS.....	136
FIGURE 63: MODELE D'ETUDE AVEC « RANDOMISE » DES DONNEES DES PATIENTS SEP PAR RAPPORT AUX SUJETS TEMOINS AVEC DEUX CONTRASTES : C1 (SUJETS TEMOINS > PATIENTS) ET C2 (SUJETS TEMOINS < PATIENTS)	137
FIGURE 64: L'ETUDE PAR VBM MET EN EVIDENCE DE NOMBREUSES REGIONS DE SG AYANT SUBIES DES REDUCTIONS SIGNIFICATIVES DE DENSITE DE SG EN PARTICULIER SOUS-CORTICALE CHEZ LES PATIENTS RR, SP ET PP PAR RAPPORT AUX SUJETS TEMOINS.....	138
FIGURE 65: ETUDE PAR TBSS MONTRE DES REDUCTIONS SIGNIFICATIVES DES VALEURS DE FA LORS DE LA COMPARAISON DES GROUPES DE PATIENTS RR AUX PATIENTS PP	140
FIGURE 66: L'ETUDE PAR TBSS DES PATIENTS RR, SP ET PP PRESENTE DES FAISCEAUX DE SB AYANT SUBIES DES ALTERATIONS SIGNIFICATIVES D'ANISOTROPIE PAR RAPPORT AUX SUJETS TEMOINS.....	141
FIGURE 67: REGIONS DU CERVEAU PRESENTANT DES DIMINUTIONS SIGNIFICATIVES DE FA (A-VERT) ET DES AUGMENTATIONS DES DIFFUSIVITES AXIALES (B-JAUNE) ET RADIALES (C-ROUGE) CHEZ LES PATIENTS CIS PAR RAPPORT AUX SUJETS TEMOINS. LES IMAGES D, E ET F REPRESENTENT LA FUSION DES CARTOGRAPHIES DE FA ET DE λ_A , DE FA ET λ_R ET DE λ_A ET λ_R RESPECTIVEMENT	143
FIGURE 68: REGIONS DU CERVEAU PRESENTANT DES AUGMENTATIONS SIGNIFICATIVES DE DIFFUSIVITE AXIALE CHEZ LES PATIENTS RR PAR RAPPORT AUX PATIENTS CIS.....	144
FIGURE 69: REGION DU CORPS CALLEUX DELIMITEE SUR LE CERVEAU STANDARD ET APPLIQUEE CHEZ TOUS LES PATIENTS ET SUJETS TEMOINS	155
FIGURE 70: RADIATIONS ET CONNECTIONS DU CORPS CALLEUX AVEC LES REGIONS CORTICALES DU CERVEAU (HTTP://WWW.UNIV-BREST.FR/S_COMMUN/BIBLIO/ANATOMIE/WEB_ANAT/SNC/CERVEAU/)	156
FIGURE 71: MODELE D'ETUDE AVEC "RANDOMISE" DES DONNEES DES PATIENTS SEP ENTRE DEUX POINTS TEMPORELS T0 ET T2 AVEC DEUX CONTRASTES C1 (T0 > T2) ET C2 (T0 < T2)	157
FIGURE 72: ANALYSE LONGITUDINALE PAR VBM DES PATIENTS RR PRESENTANT DES REGIONS DE SG A DENSITE REDUITE	159
FIGURE 73: ANALYSE LONGITUDINALE PAR VBM DES PATIENTS SP PRESENTANT DES REGIONS DE SG A DENSITE REDUITE.....	159
FIGURE 74: (A) ANALYSE TBSS DES PATIENTS RR, SP ET PP COMPARES AUX SUJETS TEMOINS ; (B) ANALYSE LONGITUDINALE ENTRE T0 ET T2 DES CARTOGRAPHIES DE FA, λ_2 ET λ_3 DES PATIENTS RR	161
FIGURE 75: GRAPHE REPRESENTANT L'EVOLUTION DES VALEURS DE FA DANS LE CORPS CALLEUX DES PATIENTS SEP DE DIFFERENTES FORMES CLINIQUES (T0 VS. T2 *P<0,05)	164

FIGURE 76: GRAPHE REPRESENTANT L'EVOLUTION DES VALEURS DE FA DANS LE COTE DROIT (CE-D) ET GAUCHE (CE-G) DE LA CAPSULE EXTERNE DES PATIENTS SEP DE FORME RR (DIFFERENCE SIGNIFICATIVE ENTRE LES PENTES : * $P < 0,05$).....	165
FIGURE 77: EXEMPLES DE FAISCEAUX DE FIBRES OBTENUS A PARTIR D'UN ATLAS DE FIBRE DANS FSL REPRESENTANT LE FAISCEAU CORTICO-SPINALE (A) ET LE FAISCEAU LONGITUDINAL SUPERIEUR(B).....	172

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1: TEMPS DE RELAXATION DES TISSUS ET LIQUIDES BIOLOGIQUES A 37°C ET DE L'EAU A 22°C A 1,5T (8)	13
TABLEAU 2: CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA SEP	40
TABLEAU 3: RESUME DES DEFIS ACTUELS DE L'IMAGERIE DE TENSEUR DE DIFFUSION (147)	79
TABLEAU 4: TABLEAU CLINIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE DIFFERENTES FORMES DE SEP	83
TABLEAU 5: MESURE DE LA VARIABILITE DE L'ACQUISITION DES IMAGES « SCAN-RESCAN »	91
TABLEAU 6: MESURE DU COEFFICIENT DE VARIATION INTER-SUJET DES PARAMETRES DE DIFFUSION	91
TABLEAU 7: VALEURS DES DIFFERENTS PARAMETRES DE DIFFUSION ET LEUR SIGNIFICATIVITE (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001) DANS LES ROIS DU CC ET DE LA SBs DES PATIENTS SEP DE DIFFERENTES FORMES CLINIQUES ET DES SUJETS TEMOINS.....	98
TABLEAU 8: POURCENTAGES DES DIFFERENCES DES DIFFUSIVITES AXIALES ET RADIALES ENTRE PATIENTS ET SUJETS TEMOINS DANS LE CORPS CALLEUX ET LA REGION DE SB SEMIOVALE.....	98
TABLEAU 9: VALEURS DE LA CHARGE LESIONNELLE T2 ET T1 OBTENUES DANS LES DIFFERENTES FORMES DE SEP	99
TABLEAU 10: COEFFICIENTS DE CORRELATION DE SPEARMAN DES CHARGES LESIONNELLES T2 ET T1 AVEC LES SCORES CLINIQUES DE TOUS LES PATIENTS SEP OU DES PATIENTS DE DIFFERENTES FORMES (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)	99
TABLEAU 11: CORRELATIONS DES PARAMETRES DE DIFFUSION DU CORPS CALLEUX ET DE LA REGION DE SB SEMIOVALE AVEC LES CHARGES LESIONNELLES VISIBLES EN T2 ET T1 (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)	100
TABLEAU 12: CORRELATIONS DES PARAMETRES DE DIFFUSION AVEC L'AGE, LA DUREE DE LA MALADIE (DD), L'EDSS ET LE MSFC (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001).....	101
TABLEAU 13: VALEURS DES MESURES DE DTI (ADC ET FA) ET DES VOLUMES DES NOYAUX CAUDES ET DU THALAMUS DES PATIENTS DE DIFFERENTES FORMES DE SEP (T vs. PATIENTS: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 ; RR vs. SP ET PP : ‡p<0,05 ; §p<0,01 ; #p<0,001)	109
TABLEAU 14: COEFFICIENTS DE CORRELATION DES PARAMETRES DE DIFFUSION (ADC ET FA) ET DES MESURES DE VOLUME DANS LES NOYAUX CAUDES ET LE THALAMUS DES PATIENTS SEP (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).....	110
TABLEAU 15: COEFFICIENTS DE CORRELATION ENTRE LES PARAMETRES DE DIFFUSION (ADC ET FA) ET DE MESURES DE VOLUME DANS LES NOYAUX CAUDES ET LE THALAMUS ET LES CHARGES LESIONNELLES VISIBLES EN T2 ET T1 DES PATIENTS SEP (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001).....	111
TABLEAU 16: COEFFICIENTS DE CORRELATION ENTRE LES PARAMETRES DE DIFFUSION (ADC ET FA) ET DE VOLUME DANS LES NOYAUX CAUDES ET LE THALAMUS ET LES SCORES CLINIQUES (AGE, DD, EDSS ET MSFC) DES PATIENTS SEP (*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001)	111
TABLEAU 17: VALEURS DES PARAMETRES DE DIFFUSION ET DE SPECTROSCOPIE CHEZ LES PATIENTS SEP ET LES SUJETS TEMOINS DANS LA REGION DE SBs (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)	122
TABLEAU 18: VALEURS DE LA CHARGE LESIONNELLE DANS LA SB SEMIOVALE.....	122
TABLEAU 19: VALEURS DE CORRELATION ENTRE LES MESURES DTI ET D'ISRM CHEZ LES PATIENTS SEP (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)	123
TABLEAU 20: VALEURS DE CORRELATION DES PARAMETRES DTI ET ISRM AVEC LA CHARGE LESIONNELLE T2-LL (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001).....	123
TABLEAU 21: ANALYSE DES VALEURS DES ZONES SOUS LES COURBES ROC DES PARAMETRES DE DTI ET D'ISRM DES PATIENTS SEP DE DIFFERENTES FORMES CLINIQUES (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)	125
TABLEAU 22 : RESULTATS DE L'ANALYSE PAR VBM DES PATIENTS SEP (G = GAUCHE ; D = DROITE).....	139
TABLEAU 23: RESULTATS DE L'ANALYSE PAR TBSS DES PATIENTS SEP (G = GAUCHE ; D = DROITE).....	142
TABLEAU 24: VALEURS MOYENNES ± ECART-TYPE DE FA, λ A ET λ R, OBTENUES A PARTIR DE L'ANALYSE PAR ROI CHEZ LES PATIENTS CIS ET RR EN COMPARAISON AVEC LES SUJETS TEMOINS (PATIENTS VS. SUJETS TEMOINS : #p<0,001 ; CIS vs. RR : *p<0,01) ..	144
TABLEAU 25: VALEURS DES PARAMETRES DE DIFFUSION DANS LE CORPS CALLEUX DES PATIENTS RR, SP ET PP POUR DEUX POINTS TEMPORELS ESPACES DE DEUX ANS (PATIENTS VS. SUJETS TEMOINS : *p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)	158
TABLEAU 26: VALEURS MOYENNES DES PARAMETRES DE DTI ET PENTE (ECART-TYPE) OBTENUES A PARTIR DE LA ROI DE LA CAPSULE EXTERNE DROITE ET GAUCHE POUR LES DEUX POINTS TEMPORELS (DROITE vs. GAUCHE : *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001)	162

TABLEAU 27: VALEURS MOYENNES DES PARAMETRES DE DTI (ECART-TYPE) DES PATIENTS SP ET PP OBTENUES A PARTIR DE LA ROI DE LA CAPSULE EXTERNE DROITE ET GAUCHE POUR LES DEUX POINTS TEMPORELS (PATIENTS VS. SUJETS TEMOINS : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)..... 162

INTRODUCTION

Initialement décrite par Charcot en 1868 (1), la sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique et démyélinisante du système nerveux central (SNC). Elle est caractérisée par des processus inflammatoires et neurodégénératifs, qui se traduisent par l'apparition de lésions dans le SNC, prédominants dans la substance blanche (SB) mais pouvant aussi atteindre la substance grise (SG) et dont l'évolution conduit à une atteinte neurologique irréversible. Les patients atteints de SEP peuvent être classés selon leur forme clinique. Alors que la phase rémittente représente 80% des cas et évolue par poussées bien individualisables, laissant ou non des séquelles, les phases progressives sont caractérisées par une aggravation lente avec ou sans poussée. La compréhension et le traitement de la maladie sont cependant limités par la durée de son histoire naturelle, par l'hétérogénéité des manifestations cliniques, et par la complexité des mécanismes physiopathologiques. Ainsi, la recherche, tant sur le plan thérapeutique que sur le plan diagnostique, est en plein essor. Récemment, on s'intéresse plus particulièrement au développement des techniques d'imagerie qui constitue une approche prometteuse pour mieux identifier les mécanismes pathologiques de la maladie.

Au cours des vingt dernières années, l'imagerie de résonance magnétique (IRM) a largement contribué à l'établissement de nouvelles connaissances sur la sclérose en plaques permettant d'améliorer les approches thérapeutiques. L'IRM est un outil important pour le diagnostic de la SEP et pour l'exclusion d'autres maladies. L'apparition de nouvelles lésions ou le rehaussement d'anciennes plaques détectées par IRM constitue un critère reconnu s'intégrant aux autres critères cliniques pour l'établissement du diagnostic définitif. Si l'IRM conventionnelle fournit des informations essentielles sur l'apparition et la localisation des lésions de la SB (plaques), l'évolution des lésions et leurs conséquences sur l'état clinique du patient restent faiblement corrélées. Cette observation a conduit à la mise en évidence du concept de « paradoxe clinico-radiologique » (2). Par ailleurs, le paradigme d'une maladie principalement inflammatoire est actuellement contesté par l'hypothèse d'une pathogenèse

neurodégénérative qui est renforcée par l'observation, que les poussées n'influencent pas la progression du handicap irréversible. En effet, des travaux histologiques récents (3) ont clairement montré que, à côté des lésions focales inflammatoires et démyélinisantes disséminées dans la SB, il existe une atteinte diffuse et progressive de l'ensemble du SNC, aussi bien dans la SB d'apparence normale (SBAN) que dans la SG, s'exprimant de manière microscopique par la perte axonale et par l'atrophie tissulaire.

D'autres modalités d'imagerie dites « non conventionnelles » comme l'imagerie de tenseur de diffusion (DTI), le transfert d'aimantation, l'IRM fonctionnelle (IRMf) et la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) ont ainsi été développées pour tenter de mieux détecter et quantifier les différentes atteintes tissulaires non visibles par IRM conventionnelle au sein de la SB et de la SG. Notre choix s'est porté sur le développement de l'IRM de tenseur de diffusion qui mesure les mouvements aléatoires Browniens des molécules d'eau dans le cerveau. La DTI permet ainsi de rendre compte de l'intégrité tissulaire puisque, dans les milieux biologiques, le déplacement de l'eau est restreint par la présence de barrières naturelles. Toute atteinte de la perméabilité de ces barrières se traduit par des modifications de diffusion, caractérisant ainsi les changements de microstructure tissulaire. Les premières études sur la SEP ont mis en évidence une augmentation de la diffusivité moyenne (MD) accompagnée d'une diminution de la fraction d'anisotropie (FA) dans les lésions et dans la SBAN. Plus récemment, des altérations microstructurales ont aussi été détectées dans la SG des patients.

Nous avons choisi d'appliquer la DTI à la SEP afin de caractériser ses mécanismes pathologiques dans différents tissus cérébraux et de développer une nouvelle approche de quantification de l'atteinte inflammatoire et/ou neurodégénératives des patients. A cela s'ajoute l'objectif de suivre l'évolution de la maladie longitudinalement, pour pouvoir établir de nouveaux index prédictifs du handicap clinique.

Ce manuscrit est divisé en trois grandes parties. Tout d'abord un état de l'art du sujet est présenté en première partie. Divisée en trois chapitres, cette partie permet de rappeler premièrement les principes physiques de la RMN et de l'IRM de tenseur de diffusion, deuxièmement la clinique et la physiopathologie de la sclérose en plaques et enfin de rapporter précisément les résultats récents obtenus par les différentes méthodes d'IRM sur

la caractérisation de la SEP. Cette approche bibliographique nous permet ainsi de poser la problématique de notre travail, et de présenter dans la deuxième grande partie notre contribution principale. Notre travail a consisté dans la mise en œuvre de différentes méthodes d'analyse des données obtenues de manière transversale au sein de notre population de patients regroupant les différentes formes cliniques de SEP. Un premier chapitre s'attache à caractériser par DTI les différentes atteintes de la SB et de la SG par une mesure régionale des structures ciblées par la SEP. Cette approche permet de mieux différencier et décrire les mécanismes pathologiques et leur effet sur la microstructure tissulaire. Ce chapitre fera aussi l'objet d'une étude de corrélation entre les informations microstructurelles obtenues par DTI et les concentrations métaboliques obtenues par ISRM dans une région de SB. Cette approche visera aussi à associer les atteintes microstructurelles de la SB avec l'atteinte moléculaire métabolique plus spécifique de l'intégrité cellulaire. L'objectif initial de différenciation tissulaire sera ensuite poursuivi par une approche globale et statistique dans un deuxième chapitre. Ce dernier se basera sur l'implantation de deux techniques statistiques, « voxel based morphometry » (VBM) et « tract-based spatial statistics » (TBSS), qui analyseront respectivement les images pondérées en T1 et DTI. La répartition et l'étendue des dommages dans tout le cerveau seront alors mises en évidence afin de mieux appréhender les mécanismes pathologiques de la SB et de la SG. Enfin, notre troisième et dernière partie, abordera l'étude longitudinale de notre population à travers le traitement des données par les méthodes précédemment développées par approche régionale et statistique. Ce suivi des patients pendant deux ans, permet ainsi de caractériser la progression spatiale et l'évolution temporelle des différents mécanismes impliqués dans la SEP.

PARTIE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DE DIFFUSION

1. INTRODUCTION

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est devenue un examen para-clinique essentiel au diagnostic des maladies neurologiques. Elle donne une indication sur la nature des tissus, qu'ils soient normaux ou non. Par exemple, dans la sclérose en plaques (SEP), elle fait apparaître des zones hyperintenses sur les images pondérées en T2 qui sont évocatrices de l'inflammation et de la démyélinisation. Plusieurs techniques d'IRM sont employées pour le diagnostic des maladies neurologiques, notamment de la SEP : l'imagerie conventionnelle (pondérée en T1, T2 et en densité de proton), la diffusion et le tenseur de diffusion (DTI), le transfert d'aimantation, l'IRM fonctionnelle et la spectroscopie. En pratique clinique, l'apport de l'imagerie au diagnostic de la majorité de ces maladies se limite seulement à l'imagerie conventionnelle.

La plus récente de ces techniques est l'IRM de diffusion, dont les premiers travaux ont été publiés en 1986 par Denis Le Bihan et al. (4). L'IRM de diffusion permet d'obtenir localement des informations caractérisant le mouvement spontané des molécules d'eau dans un milieu, et ainsi de remonter à la microstructure sous-jacente de ce dernier par l'analyse du tenseur de diffusion. A partir de ce dernier, nous pouvons, d'une part utiliser la technique de tractographie pour visualiser les faisceaux de fibres de la SB et d'autre part analyser les valeurs quantitatives du tenseur de diffusion afin de caractériser indirectement la structure microscopique des tissus de substance blanche et de substance grise. Dans ce qui suit, une description des bases physiques de la RMN est présentée. Celle-ci sera ensuite suivie par une revue des principes de l'IRM de tenseur de diffusion.

2. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

2.1. Principe de la RMN

La résonance magnétique nucléaire (RMN) (5; 6) a été découverte en 1946 suite aux travaux réalisés dans plusieurs domaines tels que l'électronique, la production de radiofréquences etc. Elle consiste à détecter les propriétés magnétiques des noyaux de certaines molécules sous l'action d'un champ magnétique statique intense et d'une onde électromagnétique excitatrice.

Une population N de noyaux atomiques placés dans un champ magnétique B_0 constitue un véritable oscillateur de pulsation propre ω_0 (Figure 1). Lorsque cet oscillateur est soumis à l'action d'une onde électromagnétique, il absorbe son énergie et puis la dissipe par relaxation. Si la fréquence de l'onde est égale à ν_0 , alors l'absorption de l'énergie sera maximale. La relaxation rend ce phénomène observable et permet de l'étudier.

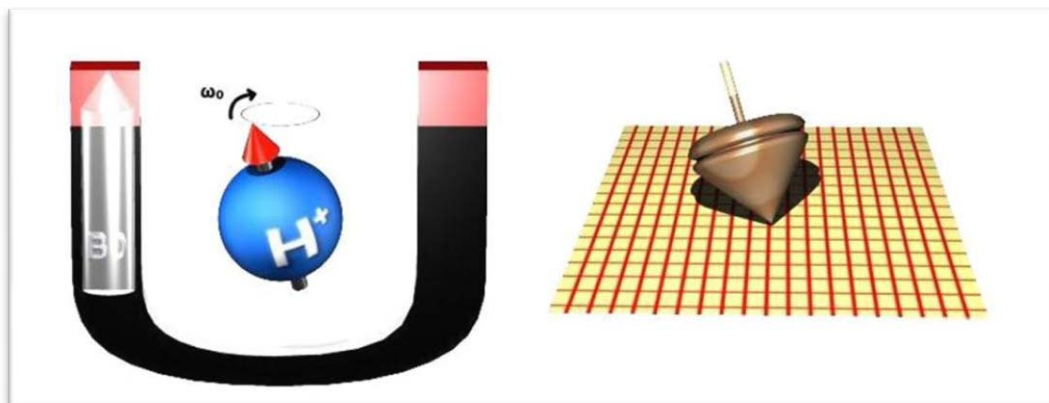


Figure 1: Illustration du mouvement de précession des spins (<http://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI>)

Le noyau d'un atome possède un moment magnétique « m » qui, placé dans un champ magnétique B_0 , décrit un mouvement de rotation autour du champ B_0 . Ce mouvement est appelé mouvement de précession de Larmor à la vitesse ω_0 (ou à la fréquence ν_0). Des noyaux identiques tournent à la même vitesse et dans le même sens. Leurs vecteurs « m » peuvent prendre deux orientations différentes $m = \pm 1/2$ (pour ^1H , ^{19}F , ^{13}C).

Relation de Larmor : $\vec{\omega}_0 = -\gamma \cdot \vec{B}_0$ $(\nu_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0)$ **Équation 1**

Où γ est le rapport gyromagnétique, caractéristique du noyau étudié. Le moment magnétique macroscopique M est la somme de tous les moments élémentaires des noyaux composant l'échantillon. Les noyaux N^+ ont pour moment magnétique $m_+=+1/2$ et les noyaux N^- ont pour moment magnétique $m_-=-1/2$ (Figure 2). Leur somme crée donc un moment M qui est orienté suivant B_0 . La population des deux niveaux est régit par la loi de Boltzmann :

$$\frac{N_+}{N_-} = e^{\frac{-\Delta E}{kT}} \quad \text{Équation 2}$$

$$L'énergie des spins sur un niveau est : $E_- = -\gamma\hbar m B_0$ $E_+ = +\gamma\hbar m B_0$ \text{Équation 3}$$

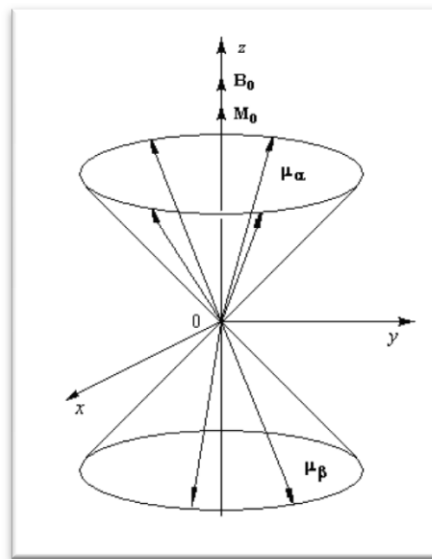


Figure 2: Mouvement du moment magnétique élémentaire m dans un champ B_0
(<http://www.faidherbe.org/site/cours/dupuis/rmn.htm>)

Lorsque l'on applique un champ B_1 tournant à la vitesse ω_0 et perpendiculaire à B_0 le moment magnétique M aura un mouvement de précession autour de B_1 . Après l'arrêt de l'oscillation du champ B_1 , le moment magnétique M , va rejoindre progressivement sa position initiale, c'est-à-dire parallèle à B_0 .

Remarque : Le basculement du moment magnétique nucléaire par rapport à sa position initiale est habituellement quantifié par l'angle parcouru plutôt que par l'énergie transférée nécessaire à ce basculement. Cet angle est proportionnel à l'intensité de l'onde B_1 et à la durée de son émission. Les intensités utilisées en RMN permettent des durées d'émissions très brèves, de l'ordre de quelques millisecondes. Il s'agit alors d'impulsions de radiofréquence, parfois aussi appelées impulsions d'excitation. Ainsi, on parle d'une

impulsion à 30° , 90° ou 180° , selon que, à la fin de l'impulsion, l'aimantation ait été basculée de 30° , 90° ou 180° . On utilise le plus souvent des impulsions à 90° ou à 180° (Figure 3).

Le signal RMN enregistré est la variation de l'aimantation lors de son retour à l'équilibre qui s'effectue selon une évolution complexe. Il est important, pour décrire ce retour à l'équilibre, de définir deux composantes de l'aimantation nucléaire dans un repère Oxyz dont l'axe Oz est parallèle au champ magnétique et le plan Oxy représente un plan perpendiculaire.

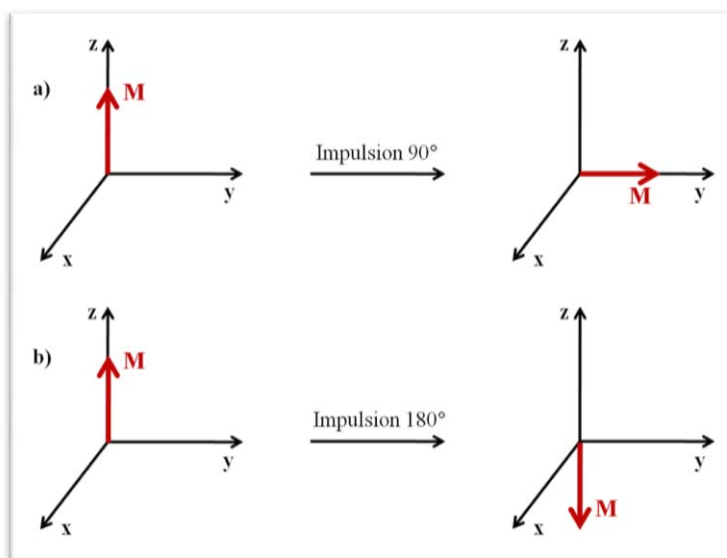


Figure 3: Effet de l'impulsion sur l'aimantation M : a) impulsion de 90° , b) impulsion de 180°

A chaque instant de son évolution, le vecteur moment magnétique peut être décrit par sa projection sur la direction de B_0 appelée composante longitudinale notée M_z et sa projection sur le plan perpendiculaire à B_0 appelée composante transversale notée M_{xy} (Figure 4).

A l'équilibre, la composante transversale est nulle, et la composante longitudinale a une valeur maximale M_0 . Après une impulsion de 90° , la composante longitudinale est nulle et la composante transversale est maximale. Le retour à l'équilibre à partir de cette position peut être décomposé en deux mouvements élémentaires dits de relaxation.

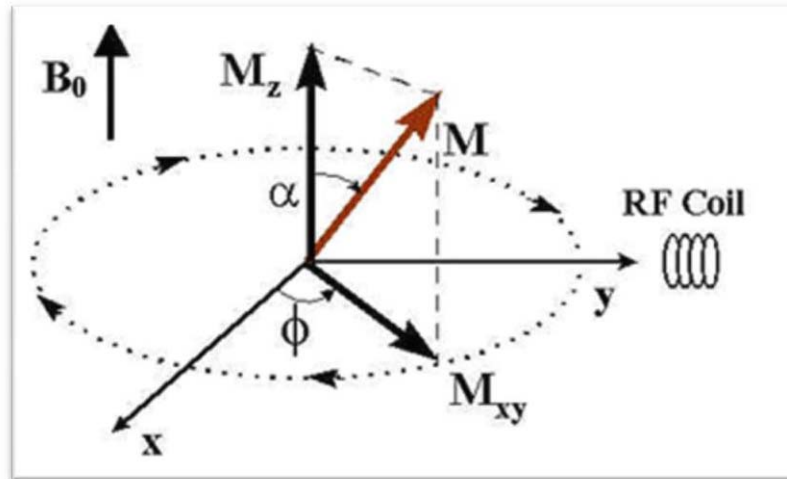


Figure 4: Décomposition du vecteur M en ses composantes M_z et M_{xy}
<http://www.spl.harvard.edu/archive/HypX/theory1.html>

2.2. Phénomènes de relaxation

Supposons que l'équilibre de l'aimantation soit perturbé par une impulsion RF. Si l'on néglige l'interaction des protons avec leur environnement, l'équation du mouvement s'écrit :

$$\frac{dM}{dt} = \gamma \cdot \vec{M} \wedge \vec{B}_{ext} \quad \text{Équation 4}$$

La présence du champ magnétique statique B_0 entraîne le retour de l'aimantation à sa position d'équilibre M_0 .

La repousse de la composante longitudinale est un phénomène de relaxation résultant de l'interaction des spins avec le réseau. L'équation caractérisant cette relaxation est :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \quad \text{Équation 5}$$

T_1 est le temps de relaxation spin-réseau (Figure 5).

La solution est du type : $M_z(t) = M_0(1 - e^{-t/T_1})$ Équation 6

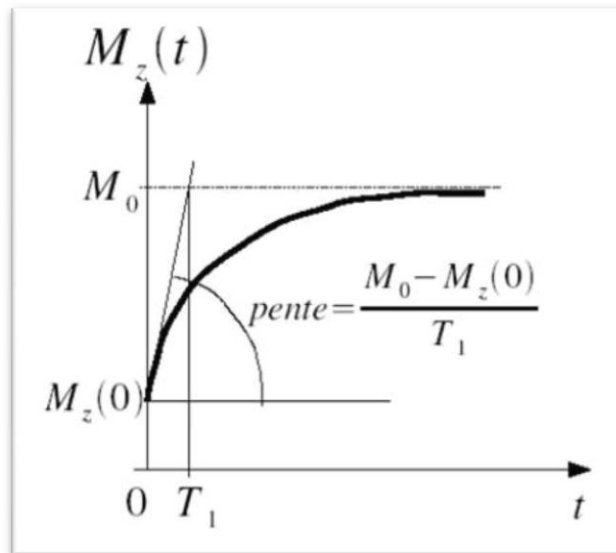


Figure 5: Retour à l'équilibre de l'aimantation longitudinale selon T1 (7)

La décroissance de l'aimantation transversale résulte d'un déphasage des spins dans le plan transversal, à la suite de 2 types d'interactions différentes. L'interaction des spins entre eux entraîne un phénomène de relaxation décrit par un temps T_2 , le temps de relaxation spin-spin. Il existe un déphasage supplémentaire des spins dû aux inhomogénéités du champ magnétique et aux effets de susceptibilité magnétique de l'échantillon. Cette relaxation est caractérisée par un temps de relaxation supplémentaire T_2' et l'on considère alors T_2^* le

temps de relaxation global défini par :
$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2'} + \frac{1}{T_2}$$

L'équation caractérisant la relaxation transversale est :

$$\frac{d\vec{M}_{xy}}{dt} = -\frac{1}{T_2^*} \vec{M}_{xy} \quad \text{Équation 7} \quad (\text{Figure 6})$$

La solution est du type :
$$\vec{M}_{xy}(t) = \vec{M}_{xy}(0) e^{-t/T_2^*} \quad \text{Équation 8}$$

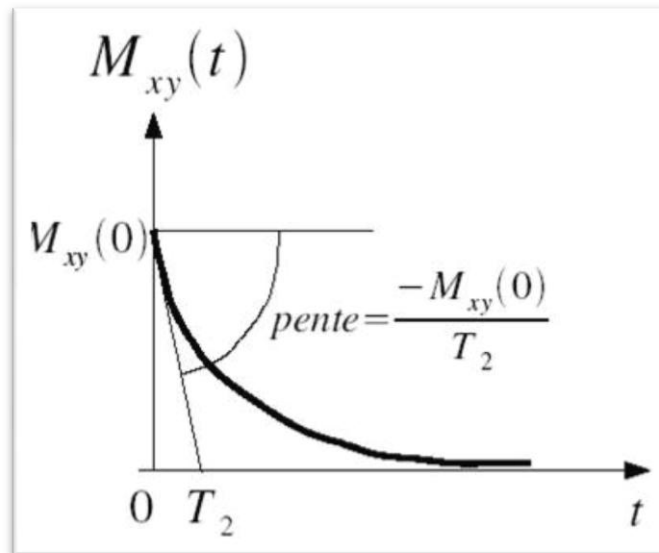


Figure 6: Décroissance progressive de l'aimantation transversale suivant T_2 (7)

Les différents temps de relaxation sont déterminés expérimentalement. T_1 et T_2 dépendent des tissus considérés, comme cela est résumé dans le tableau suivant :

Tissus	T_1 (ms)	T_2 (ms)
Substance grise	900	100
Substance blanche	780	90
Muscle	870	45
LCS	2400	160
Graisse	260	80
Sang	1200	100- 200
Eau	2600	1370

Tableau 1: Temps de relaxation des tissus et liquides biologiques à 37°C et de l'eau à 22°C à 1,5T (8)

2.3. Signal de précession libre

La FID (Free Induction Decay) (Figure 7) est le signal résultant de la décroissance (T_2^*) de l'aimantation transversale qui a lieu après chaque impulsion RF. Ce signal est en phase (maximal) à $t=0$ (juste après l'impulsion RF) et se déphase jusqu'à la fin de l'intervalle de répétition (où il devient nul si le TR est grand devant T_2^*). La même antenne peut être utilisée pour l'émission et la réception, même si pour certaines applications on préférera

utiliser des antennes différentes pour à la fois optimiser l'homogénéité du signal en émission et la sensibilité de détection en réception. Afin de protéger le récepteur, il est impossible d'enregistrer le signal au moment de l'émission, c'est-à-dire au moment où le signal FID est maximal, car la puissance d'émission est très supérieure à la puissance reçue. Afin d'enregistrer un signal le plus important possible, on enregistre non pas la FID mais un écho.

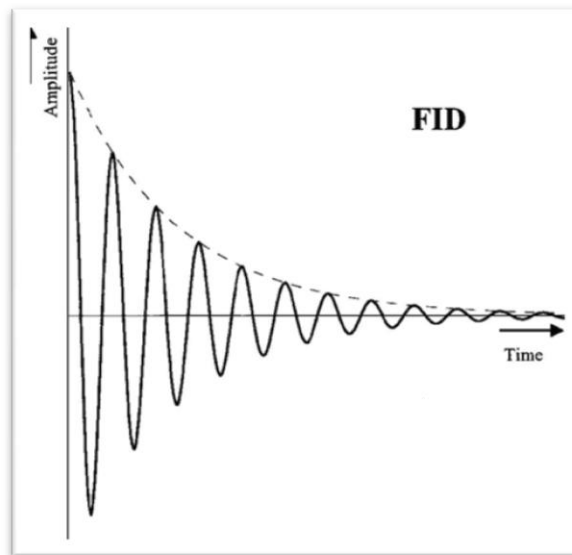


Figure 7: Décroissance de la FID lors du retour du vecteur de magnétisation à son état d'origine (9)

2.4. Séquences d'IRM

L'architecture d'une séquence comprend d'une part des éléments indispensables comme l'impulsion RF d'excitation, nécessaire au phénomène de résonance magnétique, les gradients qui vont permettre le codage spatial (2D ou 3D), et dont l'agencement va déterminer la manière dont est rempli l'espace K et finalement une lecture du signal, qui peut combiner un ou plusieurs types d'échos (écho de spin, de gradient, stimulé...) déterminant le type de contraste avec une influence plus ou moins importante des temps de relaxation T1, T2 et T2*. D'autre part des éléments optionnels représentés par d'autres impulsions radiofréquence, gradients ou méthodes de reconstruction variables permettent de modifier le contraste (préparation de l'aimantation par inversion récupération, saturation de graisse, transfert d'aimantation...). Ils peuvent aussi accélérer la séquence (remplissage partiel du plan de Fourier, acquisition parallèle, restauration rapide de l'aimantation...) et diminuer les artéfacts (compensation de flux, synchronisation, bandes de pré-saturation...).

Selon l'objectif recherché, l'utilisateur peut choisir les paramètres de la séquence (TR, TE, angle de bascule, facteur d'accélération (turbo), matrice, champ de vue...) afin d'obtenir le meilleur compromis contraste / résolution spatiale / vitesse.

Il existe deux grandes familles de séquences, en fonction du type d'écho enregistré : les séquences d'écho de spin, caractérisées par la présence d'une impulsion RF de 180° de rephasage et les séquences d'écho de gradient. Dans chacune de ces familles, de nombreuses variantes ont été développées, principalement pour augmenter la vitesse d'acquisition :

- Séquences d'écho de spin rapide (« fast spin echo ») et ultra-rapide (« single shot FSE » et Haste).
- Séquences d'écho de gradient avec destruction de l'aimantation transversale résiduelle (« spoiled gradient echo et ultrafast gradient echo »), groupe des séquences d'écho de gradient avec état d'équilibre de l'aimantation transversale résiduelle (« steady state gradient echo ») et ses dérivés avec contraste augmenté (« contrast enhanced steady state gradient echo ») et à gradients équilibrés (« balanced steady state gradient echo »), « echo planar imaging » (EPI).

Certaines séquences sont hybrides, mélangeant écho de spin et écho de gradient (GRASE, SE-EPI).

3. IRM DE DIFFUSION

3.1. Diffusion et autodiffusion

Le phénomène de diffusion reflète le mouvement aléatoire dit « mouvements Brownien » de translation¹ de molécules ou d'ions sous l'effet de l'agitation thermique normale. Chacune des molécules de ces échantillons agit indépendamment l'une de l'autre. Leurs collisions provoquent un déplacement aléatoire sans direction privilégiée, traçant ainsi un chemin aléatoire ou « *random walk* ». En considérant un intervalle de temps, il est possible de

¹ Le mouvement Brownien est le mouvement aléatoire des particules microscopiques suspendues dans un fluide, observé pour la première fois par le botaniste écossais Robert Brown en 1827.

calculer une mesure statistique de la distance de diffusion moyenne parcourue par un ensemble de molécules, ce que l'on appelle la racine moyenne carré (« *root mean square* ») de la distance. Par contre, il est impossible de prédire pour une seule molécule la direction au cours de cette période.

Même si les mouvements de diffusion suivent un processus aléatoire, il existe un mécanisme sous-jacent qui les dirige. D'une part, en présence d'un mélange de deux liquides ou gaz différents, la diffusion est représentée par des gradients de concentration de la substance qui diffuse. D'autre part, dans les tissus biologiques, cette différence de concentration n'est pas toujours la force dirigeante. Le mouvement de l'eau au sein du milieu résulte simplement de l'agitation thermique, c'est l'autodiffusion.

3.1.1. La loi de Fick et le tenseur de diffusion

En 1885, Fick a reconnu l'analogie entre la diffusion et le transfert de chaleur par conduction et a appliqué l'équation de conduction thermique pour décrire quantitativement le processus de diffusion. Il a supposé que la vitesse d'écoulement du traceur dans une direction particulière serait proportionnelle à son gradient de concentration dans cette direction. Si F est le taux de transfert du traceur qui diffuse par l'unité de surface de chaque section de l'échantillon étudié, C est la concentration de ce traceur et x est la coordonnée dans l'espace, mesurée normalement à la section (Figure 8).

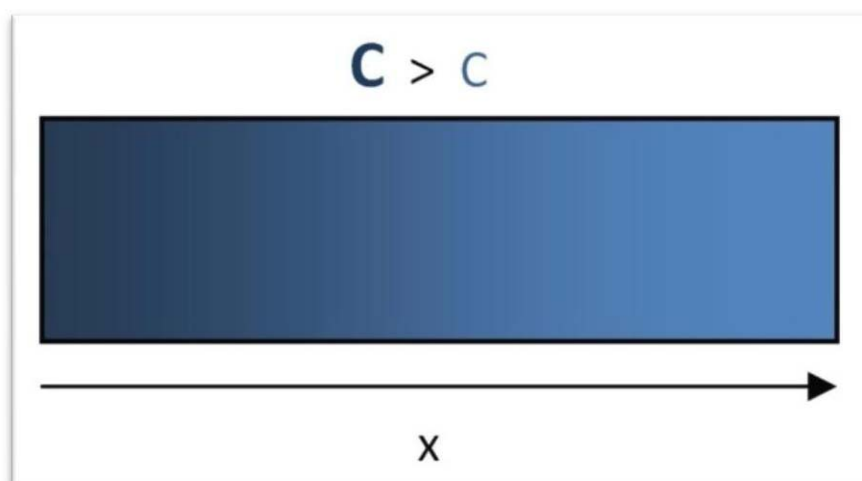


Figure 8: Représentation d'un gradient de concentration le long de la direction x . Le flux de diffusion se déplace de la gauche (forte concentration) vers la droite (faible concentration).

On pourra d'ailleurs formuler la première loi de diffusion de Fick, qui stipule que le processus diffusif conduit le traceur du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré :

$$F = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad \text{Équation 9}$$

Le signe négatif prend en compte le fait que le flux diffus est dans la direction opposée à celle de la concentration croissante et D est le terme de proportionnalité appelé coefficient de diffusion. Puisque D est souvent indépendant de la concentration, il est aussi appelé la constante de diffusion. Les dimensions de D sont (longueur)².(temps)⁻¹, donc les unités sont m²s⁻¹.

De l'équation 1, il est possible de dériver la deuxième loi de diffusion de Fick, valable pour les valeurs de D et les processus de diffusion unidimensionnels. Cette dérivée décrit le mécanisme en termes de produits dérivés temporels et spatiaux de la concentration C.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad \text{Équation 10}$$

Dans le cas d'une diffusion isotropique, où les mouvements de diffusion sont sans direction préférentielle, on peut exprimer le comportement global en additionnant les composantes selon les trois axes de coordonnées :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) = D \nabla^2 C \quad \text{Équation 11}$$

De plus, dans l'approximation isotropique, la probabilité P d'un déplacement X d'une molécule d'eau à un temps t, est équivalent à la distribution Gaussienne :

$$P(X, t) = \frac{1}{\sqrt{D4\pi t}} \exp\left(\frac{-X^2}{4Dt}\right) \quad \text{Équation 12}$$

La situation devient plus compliquée lorsque la valeur de D n'est plus indépendante de la direction considérée. Dans ce cas, on parle d'anisotropie qui a des propriétés de diffusion différentes selon les directions. Sous l'hypothèse que la probabilité de déplacements moléculaires suit une distribution Gaussienne multivariée, le processus de diffusion peut être décrit par une matrice de tenseur 3D (3 x 3) proportionnelle à la variance de la distribution Gaussienne. Le tenseur de diffusion D, se caractérise alors par neuf éléments :

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad \text{Équation 13}$$

D_{xx} , D_{yy} et D_{zz} définissent les constantes de diffusion le long de l'axe principal de référence, et les composantes D_{ij} , hors diagonale, représentent l'effet du gradient de concentration (le long de i) sur le flux (le long de j), avec $i, j = x, y, z$. En supposant que les éléments du tenseur soient constants, il est possible d'adapter la seconde loi de Fick au cas de la diffusion anisotrope :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \sum_{i,j} D_{ij} \frac{\partial^2 C}{\partial i \partial j} \quad \text{Équation 14}$$

Où D_{ij} représente les éléments de l'équation 5 de tenseur de diffusion. En particulier, pour les molécules non chargées comme l'eau, le tenseur de diffusion est symétrique ($D_{ij} = D_{ji}$), il est donc complètement défini par 6 éléments : D_{xx} , D_{yy} , D_{zz} , D_{xy} , D_{xz} et D_{yx} .

3.1.2. Description de l'autodiffusion dans les fluides homogènes

On a vu que la première loi de diffusion de Fick (Equation 1) relie le flux des particules à leur gradient de concentration. Dans le cas de l'autodiffusion, au lieu de décrire le processus en termes de concentration C , on utilise une fonction qui décrit la probabilité P de trouver une particule dans une certaine position à un moment particulier. Supposons que l'on veuille suivre les déplacements d'une molécule qui était d'abord à la position r' et que l'on veuille estimer la probabilité de la retrouver à la position r'' à un temps t , on utilise le propagateur $P(r' | r'', t)$ décrit par la probabilité de cet événement. Dans le cas de l'autodiffusion, cette probabilité est indépendante de la position de départ de la molécule et peut être appliquée à toutes les molécules. C'est pourquoi il est particulièrement commode de définir un vecteur pour le déplacement relatif dynamique, $R = (r'' - r')$, et de décrire le processus avec $P(R,t)$. Par analogie avec la deuxième loi de diffusion de Fick (Equation 2 et 3), le mécanisme d'autodiffusion peut être décrit par:

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D \nabla^2 P \quad \text{Équation 15}$$

Dans ce cas, D représente le coefficient ou la constante d'autodiffusion.

Pour le simple cas d'autodiffusion isotropique sans restriction en trois dimensions, la solution de l'équation 7 prend de nouveau la forme d'une fonction Gaussienne, et le déplacement dynamique quadratique moyen, $\langle R^2 \rangle$, peut être calculé en termes de D :

$$\langle R^2 \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} R^2 P(R, t) dR = 6Dt \quad \text{Équation 16}$$

R étant le vecteur de distance nette parcourue par une molécule en un temps t, supposé être long en comparaison avec le temps entre deux collisions (Figure 9).

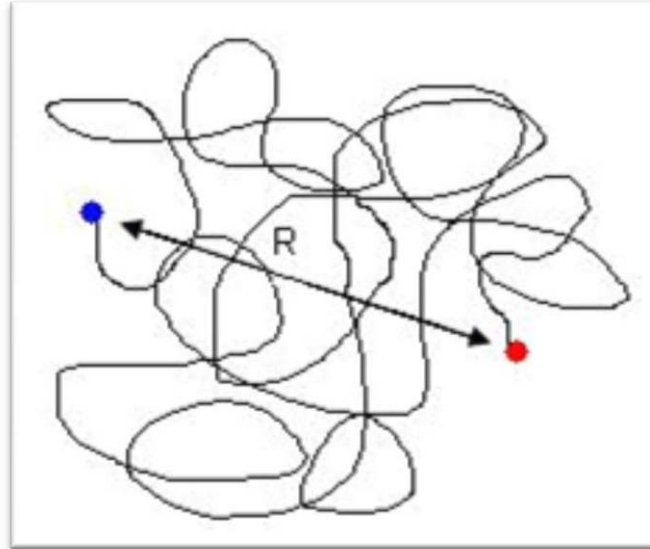


Figure 9: Représentation schématique du modèle de "Random Walk", où le vecteur de déplacement R dépend de la position initiale de la molécule au début de l'observation et de sa position finale à la fin de l'observation, indépendamment du chemin qu'elle a suivi pour y arriver

Le processus d'autodiffusion peut aussi être modélisé (10), en supposant que les particules de n'importe quel liquide suivent un trajet aléatoire constitué par une succession de n déplacements aléatoires, de longueur constante ξ^2 , à intervalles de temps constants τ , sur un temps $t = n\tau$. Après chaque déplacement, une collision prend lieu, induisant une nouvelle orientation pour le déplacement suivant. En tenant compte de la nature aléatoire de ce processus, il est possible de déterminer le déplacement quadratique moyen $\langle R^2 \rangle$, en fonction de ξ :

$$\langle R^2 \rangle = n\xi^2 = \frac{t}{\tau} \xi^2 \quad \text{Équation 17}$$

Cette équation a la même forme que l'équation 8, à savoir, $\langle R^2 \rangle$ augmente proportionnellement avec le temps. Ainsi le coefficient de diffusion lié à un comportement de « Random Walk » est décrit par l'équation d'Einstein :

$$D = \frac{\xi^2}{6\tau} \quad \text{Équation 18}$$

² ξ est la lettre grecque xi.

3.2. Diffusion en RMN

La diffusion anisotrope translationnelle a été introduite par Torrey (11) en 1956 pour la première fois dans les équations de Bloch (12). Celle-ci, pourrait conduire à une atténuation supplémentaire du signal RMN. Des solutions analytiques de cette équation ont été élaborées dans le cas d'échantillons qui diffusent librement au cours d'une acquisition d'écho de spin (13), et plus tard, dans le cas de la diffusion restreinte (14; 15; 16). Une dizaine d'années après son introduction, Stejskal et Tanner ont résolu l'équation de Bloch-Torrey pour le cas de la diffusion anisotrope libre (17). Alors que les premières approches de sensibilisation à la diffusion par Carr et Purcell en 1954 (18) associaient l'application d'un gradient constant pendant toute la durée de l'acquisition, la séquence « pulsed gradient spin-echo » de Stejskal et Tanner, emploie deux gradients appliqués de part et d'autre d'une impulsion à 180° de re-focalisation (Figure 10). Avec ce modèle, les gradients d'encodage de diffusion n'ont pas besoin d'être appliqués durant la sélection des coupes de la séquence, évitant donc l'augmentation de la bande passante et les problèmes de sélection de coupe associés à l'application d'un gradient de champ constant.

Pendant l'application du premier gradient de champ magnétique, les spins présentent différents déphasages. Après inversion de l'impulsion 180°, le déphasage provoqué par le premier gradient est parfaitement compensé par le deuxième dans le cas des protons sont immobiles, alors que pour les protons mobiles, il ne l'est pas du fait de leurs mouvements aléatoires. Il y a donc une atténuation du signal qui est d'autant plus importante que les mouvements moléculaires sont rapides. L'atténuation du signal est définie comme une fonction d'un facteur de gradient, défini par l'amplitude et la durée des gradients appliqués (19) :

$$S = S_0 e^{-bD} \quad \text{Équation 19}$$

S et S_0 étant respectivement le signal RMN mesuré avec et sans application de gradients de diffusion, D le coefficient de diffusion et b une valeur scalaire qui dépend des performances des gradients mis en œuvre. Dans le cas de la séquence de Stejskal-Tanner, la valeur de b est donnée par :

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad \text{Équation 20}$$

Où γ est le rapport gyromagnétique, G l'amplitude du gradient, δ la durée d'application du gradient, et Δ le temps séparant l'application des deux gradients de diffusion qui sont appliquées dans les trois axes x , y et z du repère de l'IRM. b s'exprime en s/mm^2 et peut varier de 0 à $3000 s/mm^2$ sur les imageurs actuels. En augmentant la valeur de b , on accroît la sensibilité de la séquence au phénomène de diffusion moléculaire (6), mais au dépend du rapport signal sur bruit (SNR) qui diminue.

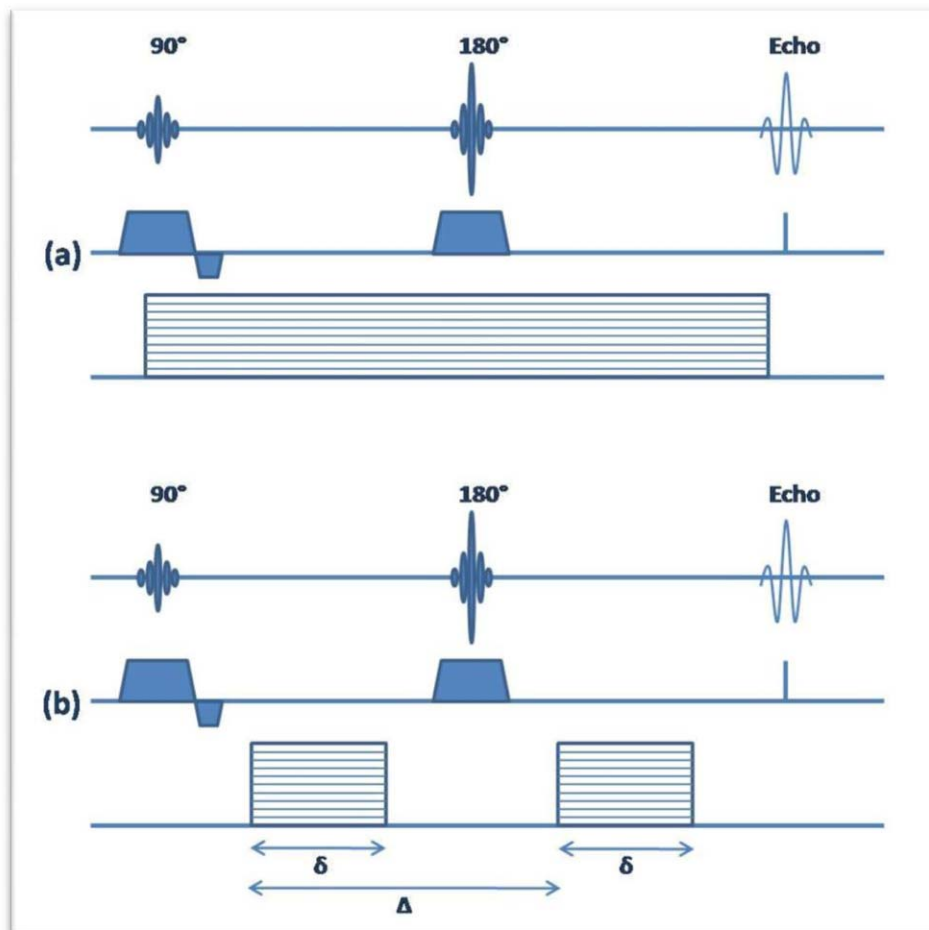


Figure 10: (a) Séquence d'écho de spin à gradient constant. Le gradient d'encodage de diffusion est appliqué tout au long de l'expérience donc même durant l'application de l'impulsion radiofréquence de 180°. (b) Modèle de la séquence de Stejskal-Tanner (« pulsed gradient spin-echo »). Application de deux gradients de diffusion de même magnitude, de durée égale δ , de part et d'autre de l'impulsion radiofréquence de 180°.

Dans le cas de la diffusion isotrope, les contributions b_x , b_y et b_z selon les axes x , y et z peuvent être additionnées. L'atténuation du signal devient alors (19) :

$$\frac{S}{S_0} = \exp\left(-\sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 b_{i,j} \cdot D_{i,j}\right) \quad \text{Équation 21}$$

En réalité, cette séquence est sensible non seulement à la diffusion moléculaire mais également à tous les mouvements incohérents intra-voxel (perfusion tissulaire et microcirculation). Le coefficient de diffusion est appelé coefficient de diffusion apparent (ADC) (4). L'ADC ne dépend pas de l'environnement magnétique mais des paramètres d'acquisition tels que la force des gradients de diffusion, de l'intervalle de temps entre les applications des gradients et leur durée (20; 4) :

$$\text{Log}\left(\frac{S}{S_0}\right) = -b \cdot \text{ADC} \quad \text{Équation 22}$$

3.3. IRM pondérée en diffusion

Ce n'est qu'en 1985 que la diffusion a été introduite en IRM par Taylor et Bushell (21), qui ont utilisé un œuf de poule comme échantillon dans un imageur de petite dimension. La première image de diffusion chez l'homme a été réalisée sur un système corps entier par Denis Le Bihan (22). Ainsi, l'IRM de diffusion apporte un nouveau contraste distinct de celui des temps de relaxation T1 et T2 traditionnels. Il est désormais possible de visualiser et de suivre qualitativement les pathologies cérébrales qui entraînent des modifications des propriétés de diffusion moléculaire de l'eau. Néanmoins, l'IRM pondérée en diffusion (DWI) est très sensible au choix des paramètres d'acquisition. En effet, l'intensité du signal DWI dépend aussi de la valeur du T₂ du tissu qui peut être modifié dans des conditions pathologiques. Ces altérations induisent alors des augmentations de l'intensité du signal des images pondérées en diffusion, qui peuvent être interprétées comme une réduction ou masquer une augmentation de diffusivité. C'est l'effet du « T2-shine-through » observé dans le cas d'anciens infarctus lacunaires (23).

Des exemples d'images DWI sont présentés dans la Figure 11. L'image obtenue avec $b = 0$ s/mm² présente un rapport de SNR significativement plus élevé. La mesure du coefficient de diffusion est possible avec un minimum de deux mesures : une acquise avec et l'autre sans pondération en diffusion. Si les valeurs de S, S₀, et b sont connues, un calcul voxel par voxel à l'aide de l'équation 14, peut produire une carte de diffusion où chaque valeur de voxel représente la moyenne du coefficient de diffusion du tissu constituant ce voxel. Notez que la carte de diffusion calculée a une échelle d'intensité qui est inversée par rapport à l'image

DWI utilisée pour la créer. En particulier, les zones, où les molécules d'eau ont une forte mobilité, apparaissent sombres sur la DWI, et claires sur la carte de diffusion. C'est le cas des ventricules qui montrent plus d'atténuation du signal que la substance blanche et grise, due à une absence de barrière restrictive (membranes cellulaire, macromolécules, ...) dans le liquide cébrospinal (LCS) (Figure 12).

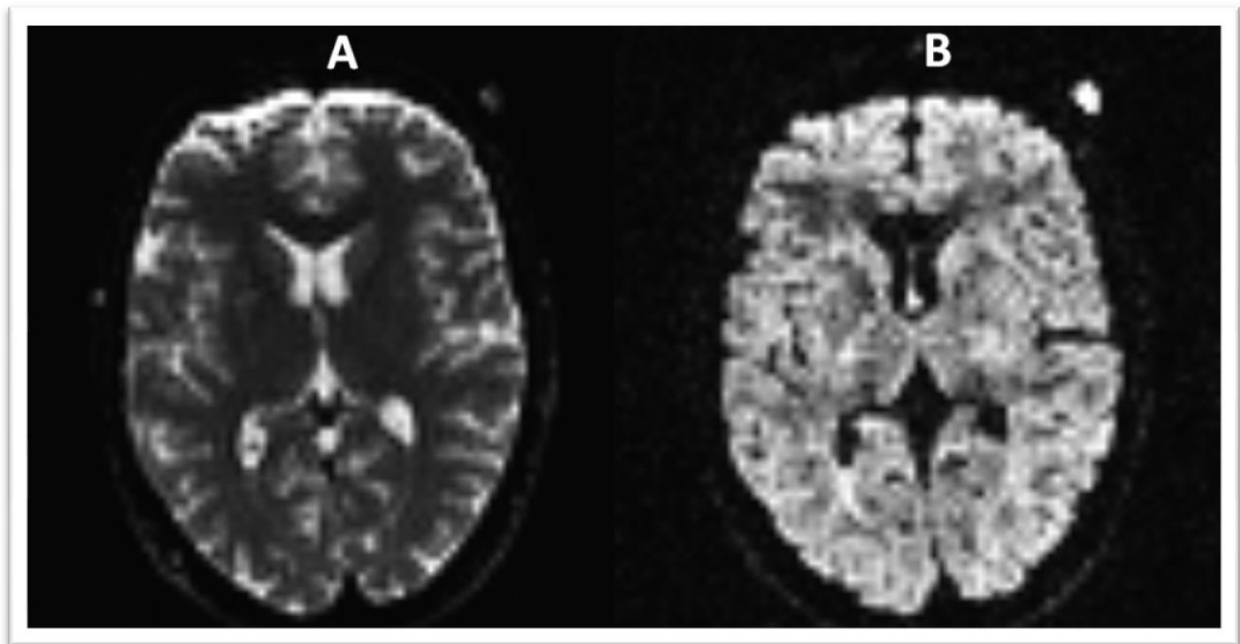


Figure 11: Imagerie pondérée en diffusion. (A) Image pondérée en diffusion sans application de gradient ($b=0s/mm^2$); (B) Image pondérée en diffusion avec application de gradient ($b=1000s/mm^2$). L'image obtenue avec $b=0s/mm^2$ a clairement un rapport de SNR significativement plus élevé.

Le contraste de diffusion dans les tissus à propriété anisotrope³, dépend de la direction du gradient d'encodage de diffusion. Par conséquent, on peut mesurer la distribution des déplacements de diffusion anisotrope par l'acquisition de multiples images avec application de gradient dans différentes directions. Il est alors possible d'obtenir une image pondérée en diffusion directionnellement invariante, en appliquant des gradients d'encodage de diffusion séquentiellement dans les trois directions orthogonales ; c'est l'IRM de tenseur de diffusion.

³ On dit qu'un système est isotrope si aucune de ses propriétés (macroscopiques) ne possède de dépendance directionnelle, c'est-à-dire que, ces propriétés étant toujours représentées par des tenseurs spécifiques (conductivité, constante diélectrique, module d'élasticité), leurs composantes sont invariantes par rapport à une rotation du trièdre de référence (réflexion et inversion incluses). Il suffit qu'une seule propriété soit directionnelle pour que le corps cesse d'être isotropique et devienne anisotrope, donc dépendant de la direction de l'espace considéré.

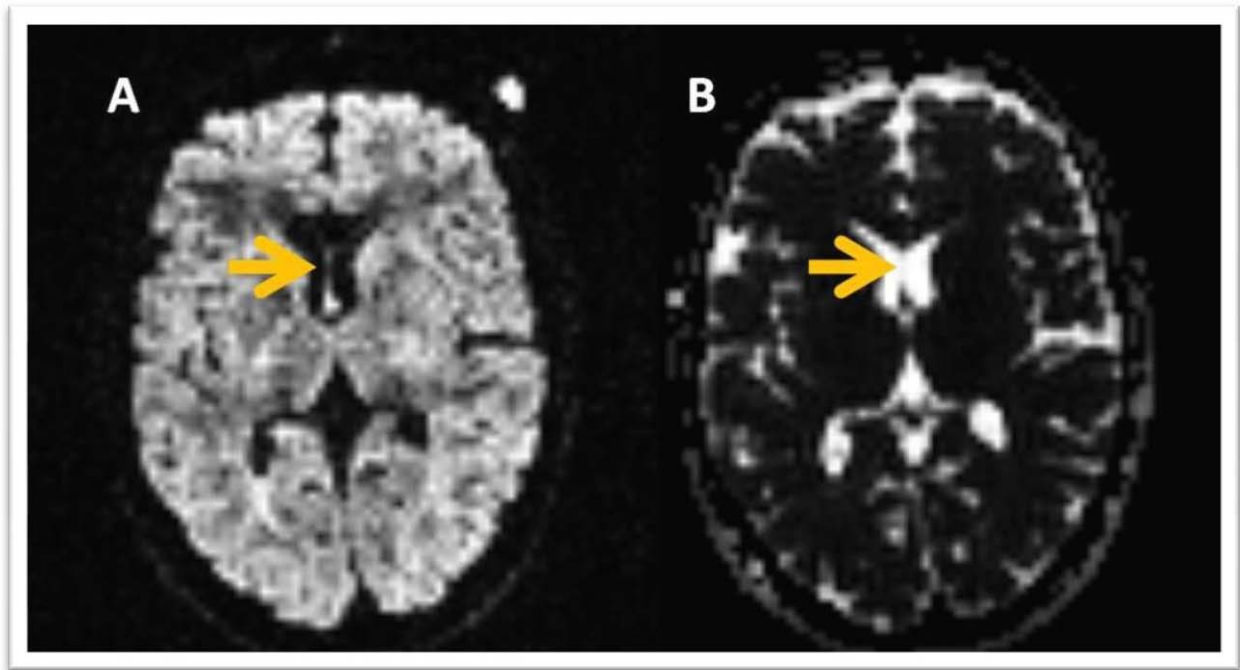


Figure 12 : (A) Image pondérée en diffusion avec application de gradient ($b=1000s/mm^2$); (B) Cartographie du coefficient de diffusion apparent (ADC). La flèche indique une zone où l'eau a une forte mobilité. Sur l'image A, elle apparaît sombre alors que sur l'image B, elle apparaît claire.

3.4. Tenseur de diffusion

3.4.1. Représentation du tenseur

L'IRM de tenseur de diffusion (DTI) reflète les propriétés de diffusion sous-jacente de l'échantillon étudié, indépendamment de l'orientation du tissu par rapport à la direction des mesures. Au sein d'un milieu anisotrope, il convient de substituer à la valeur de D le tenseur⁴ D_{ij} à neuf composantes (24). Trois éléments de cette matrice présentent des équivalences : $D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$ et $D_{yz}=D_{zy}$ (tenseur symétrique). Ainsi pour caractériser une diffusion anisotrope, il suffit d'acquérir au minimum, des images présentant des gradients de diffusion dans 6 directions différentes (xx , yy , zz , xy , xz et yz) au lieu des neufs composantes d'origine, ainsi qu'une image sans gradient de diffusion. Dans ce cas anisotrope, l'équation 14 devient :

$$\log\left(\frac{S}{S_0}\right) = -\sum_i \sum_j b_{ij} D_{ij} \quad \text{Équation 23}$$

$$\text{Avec } b_{ij} = \gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{1}{3} \delta \right) G_i G_j \quad i, j = x, y, z$$

⁴Un tenseur est une forme algébrique multilinéaire généralisant la notion de vecteur, et pouvant être représenté par une matrice à i lignes et j colonnes.

Connaissant les six différents éléments du tenseur de diffusion dans le repère de la machine, il est possible de transformer⁵ cette matrice dans un repère spatial (x' , y' , z') dont les axes coïncident avec les directions principales de la diffusion, pour rendre les termes non diagonaux nuls. Le tenseur est réduit à la diagonale de la matrice constituée des valeurs propres λ_1 , λ_2 et λ_3 qui représentent la mobilité des molécules le long des axes x' , y' et z' (équation 16).

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

$$D = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \end{pmatrix} \quad \text{Équation 24}$$

Où ε_1 , ε_2 et ε_3 sont les vecteurs propres du tenseur D dans le repère (x' , y' , z') et représentent les trois directions principales de diffusion des molécules d'eau et, λ_1 , λ_2 et λ_3 les valeurs propres représentant l'amplitude du déplacement de ces molécules dans le sens du vecteur propre correspondant. La combinaison des ε_i et des λ_i est unique et révèle les propriétés de diffusion microscopique de la région étudiée. Dans le cas d'un milieu anisotrope défini par $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$, le mouvement des molécules d'eau peut se présenter sous la forme d'un ellipsoïde (24) qui schématise la distance parcourue par les molécules pour un temps de diffusion donné (T_d), dans un repère tridimensionnel (Figure 13). Pour chaque voxel, ces ellipses sont calculées à partir des valeurs propres de diffusion λ_1 , λ_2 et λ_3 , du temps de diffusion donné et du repère spatial (x' , y' , z') pour lequel les termes non diagonaux sont nuls :

$$\frac{x'^2}{2\lambda_1 T_d} + \frac{y'^2}{2\lambda_2 T_d} + \frac{z'^2}{2\lambda_3 T_d} = 1 \quad \text{Équation 25}$$

Chaque ellipsoïde fournit trois types d'information : son excentricité⁶ (forme) reflète le degré d'anisotropie, sa taille, qui est proportionnelle au produit des trois valeurs propres, représente les propriétés de diffusion globale des molécules au sein de chaque voxel, et sa direction indique la direction de la valeur propre la plus importante.

⁵ Transformer une matrice revient à la diagonaliser, ce qui consiste à trouver une rotation des axes de coordonnées qui réduit les éléments non diagonaux à zéro.

⁶ L'excentricité mathématique (notée e) est un paramètre caractéristique d'une courbe conique.

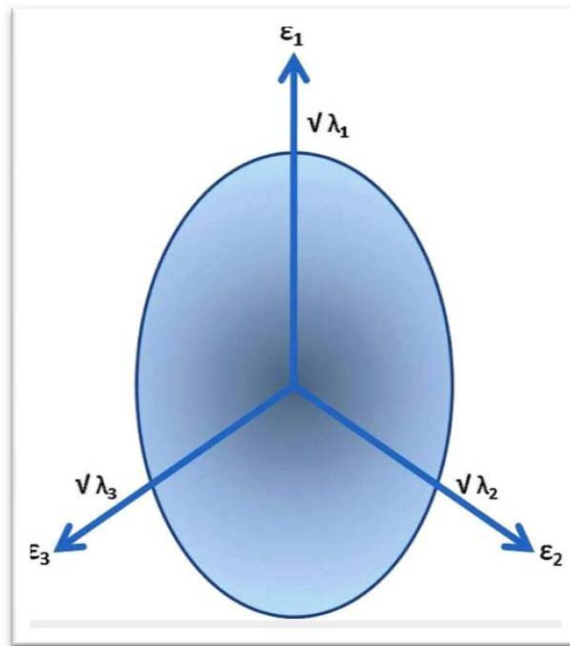


Figure 13: Représentation ellipsoïdale du tenseur de diffusion. Les ϵ_i sont les vecteurs propres et les λ_i sont les valeurs propres du tenseur diagonalisé

3.4.2. Paramètres dérivés du tenseur de diffusion

Pour chaque acquisition, il est possible de produire trois cartographies d'ADC correspondant chacune aux trois valeurs propres du tenseur (λ_1 , λ_2 et λ_3). Bien qu'il soit possible de comparer et d'analyser chaque élément individuellement, un certain nombre de paramètres dérivés de ces cartes de valeurs propres ont été élaborés. Ils fournissent des informations sur la microstructure et l'architecture des tissus.

3.4.2.1. Formes du tenseur de diffusion

Selon les valeurs relatives de λ , trois grands types de mouvements diffusifs (Figure 14) peuvent être modélisés (20) :

- Un déplacement global linéaire parallèle à la direction de la plus grande valeur propre : $\lambda_1 > \lambda_2 \approx \lambda_3$;
- Un déplacement global planaire défini par les deux plus grandes valeurs propres : $\lambda_1 \approx \lambda_2 > \lambda_3$;
- Un déplacement global sphérique dans un milieu isotrope : $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$.

Une quantification possible de ces aspects géométriques (linéaires, planaire et sphérique) peut consister à calculer les trois coefficients c_l , c_p et c_s :

$$c_l = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1} \quad c_p = \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\lambda_1} \quad c_l = \frac{\lambda_3}{\lambda_1} \quad \text{Équation 26}$$

Avec $c_l + c_p + c_s = 1$.

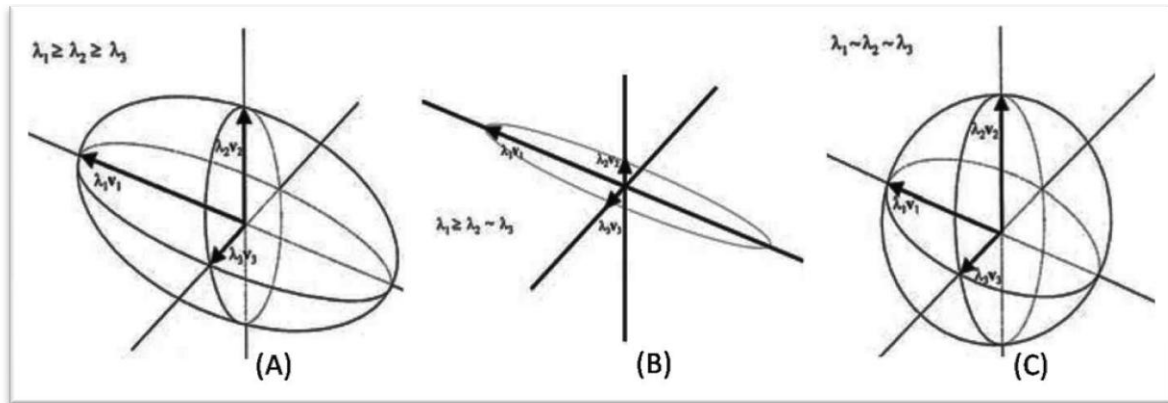


Figure 14: Représentation schématique dans le repère propre défini par les vecteurs propres pondérés par les valeurs propres associées au mouvement des molécules d'eau sous forme d'ellipsoïde (A) qui devient quasi linéaire dans un milieu anisotrope (B) et sphérique dans un milieu isotrope (C). (25)

3.4.2.2. Mesures d'anisotropie

3.4.2.2.1. La fraction d'anisotropie et l'anisotropie relative

La fraction d'anisotropie (FA) est proportionnelle à la racine carrée de la variance des valeurs propres divisée par la racine carrée de la somme des carrés des valeurs propres (26). Elle mesure la composante du tenseur qui peut être attribuée à une diffusion anisotropique. Les valeurs de FA sont comprises entre 0 (diffusion isotrope) et 1 (diffusion limitée à une direction préférentielle le long d'un axe seulement). La FA a l'avantage de mettre en évidence le fort contraste entre substance blanche et substance grise ce qui rend son interprétation plus facile (Figure 15).

$$FA = \sqrt{\frac{3 \sqrt{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad \text{Équation 27}$$

Avec $\langle \lambda \rangle$ la moyenne de λ_1 , λ_2 , et λ_3 .

D'autres indices ont aussi été proposés, comme l'indice d'anisotropie relative (RA), défini comme le rapport de l'écart-type à la moyenne des valeurs propres du tenseur. La RA varie entre 0 (diffusion isotrope) et $\sqrt{2}$ (milieu anisotrope).

$$RA = \frac{\sqrt{\frac{1}{3} \left[(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2 \right]}}{\langle \lambda \rangle} \quad \text{Équation 28}$$

3.4.2.2.2. Le rapport des volumes

Le rapport des volumes (VR) (27) définit le rapport entre le volume de l'ellipsoïde de diffusion et le volume d'une sphère de diamètre $\text{Tr}(D)/3$. Ce rapport varie entre 0 (anisotropie élevée) et 1 (diffusion isotrope). Les valeurs de VR étant basses dans les milieux anisotropes, le contraste qu'il fournit, présente la substance blanche plus sombre que la substance grise.

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\left(\frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \right)^3} \quad \text{Équation 29}$$

3.4.2.2.3. Représentation RVB

Les indices d'anisotropie apportent une information concernant la forme du tenseur de diffusion. Si l'on considère la représentation géométrique d'un tenseur sous forme d'ellipsoïde, l'indice d'anisotropie est d'autant plus proche de 1 que l'ellipsoïde est allongé. Par contre, les indices d'anisotropie ne donnent pas d'information sur l'orientation de l'ellipsoïde, c'est-à-dire sur la direction principale du tenseur, qui correspond au vecteur propre relatif à la plus grande valeur propre. Cette information d'orientation est capitale, puisque la direction principale du tenseur est aussi la direction de diffusion maximale qui correspond au sens d'orientation local des fibres de la substance blanche.

Une méthode a été proposée par Douek et al.(28), pour représenter cette information d'orientation. Il s'agit simplement de représenter le vecteur propre principal du tenseur en coordonnées Rouge-Vert-Bleu (RVB). Ainsi, une simple image RVB donne une idée de l'orientation locale du tenseur et, de l'orientation locale des fibres de la substance blanche (Figure 15).

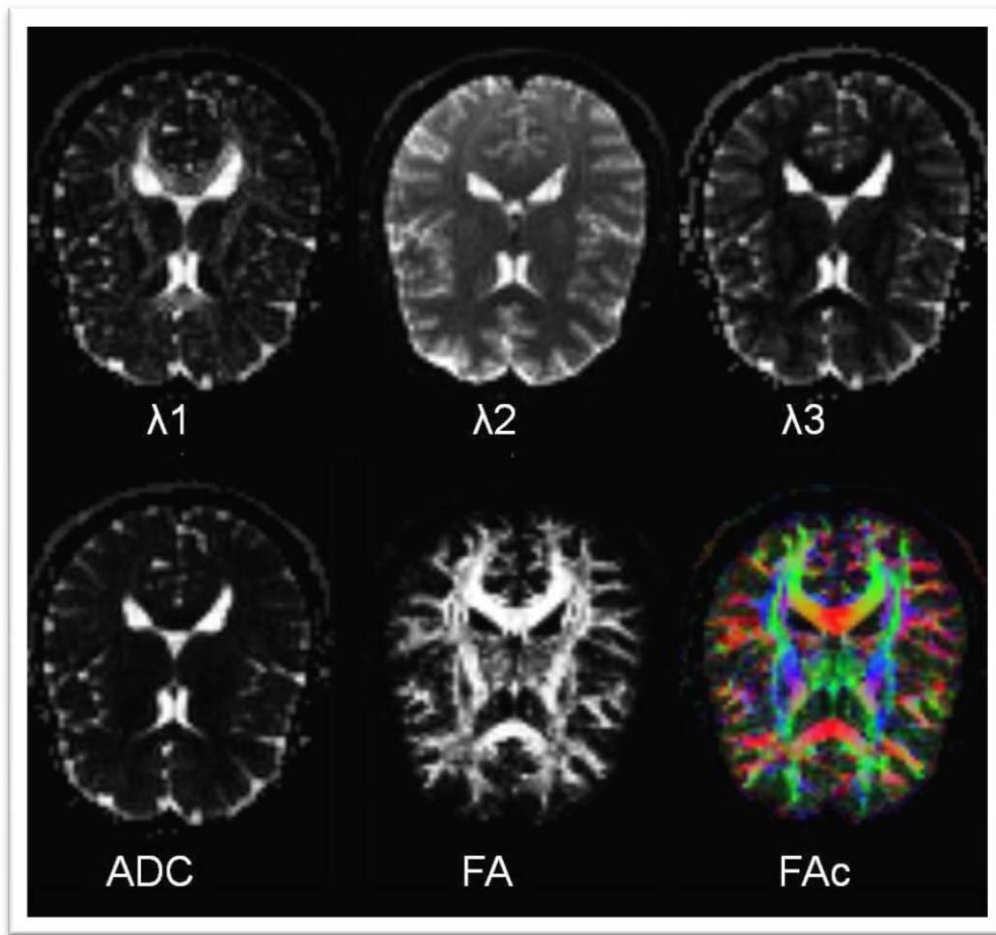


Figure 15: Scalaires obtenus à partir du tenseur de diffusion: les diffusivités principales (λ_1 , λ_2 et λ_3), le coefficient de diffusion apparent (ADC) la fraction d'anisotropie (FA) et la fraction d'anisotropie avec une représentation RVB (FAc)

3.4.3. La tractographie

3.4.3.1. La méthode déterministe

La visualisation du tenseur permet la représentation des informations contenues dans les données de la DTI. C'est la première étape de la construction du trajet des fibres, la tractographie, ou « fiber tracking » (29). Le vecteur propre correspondant à la valeur propre la plus grande, indique l'orientation principale des structures locales du cerveau ; par conséquent, il est possible d'accéder à une moyenne de volume de connectivité axonale *in vivo* en utilisant la DTI (20). La composante de la direction de fibre mesurée est représentée d'habitude par une flèche sans tête (30), la longueur de la flèche étant proportionnelle à l'anisotropie relative et l'orientation indiquée par un codage de couleur.

Les images ainsi obtenues sont une projection bidimensionnelle de l'anisotropie. De plus, elles représentent l'anisotropie de façon discontinue et non discriminative. Aussi, pour restaurer le continuum du faisceau neuro-anatomique, il est nécessaire de repérer puis d'interpoler les voxels spécifiques du faisceau étudié. Deux principes essentiels gouvernent cette tâche. Le premier, suppose que la direction affectée à la plus grande valeur propre (λ) traduit l'orientation du tractus. Le second stipule de connecter un voxel choisi avec le voxel contigu désigné par la direction propre (31; 32), puis de poursuivre ce procédé de proche en proche jusqu'à ce que, par exemple, le degré d'anisotropie passe en deçà d'un seuil indiquant une solution de continuité tissulaire (par exemple, $FA < 0,1$). Enfin, les voxels identifiés seront réunis par une courbe qui matérialisera le faisceau. Plus précisément, la trajectoire du faisceau peut être paramétrée par un arc $r(s)$ en fonction de la coordonnée curviligne « s », dont l'évolution est décrite par la tangente $t(s)$, à partir d'une position initiale r_0 fixée par l'expérimentateur d'après ses connaissances anatomiques (Figure 16) (33) :

$$t(s) = \frac{dr(s)}{ds} = \alpha \lambda_1[r(s)] \quad \text{Équation 30}$$

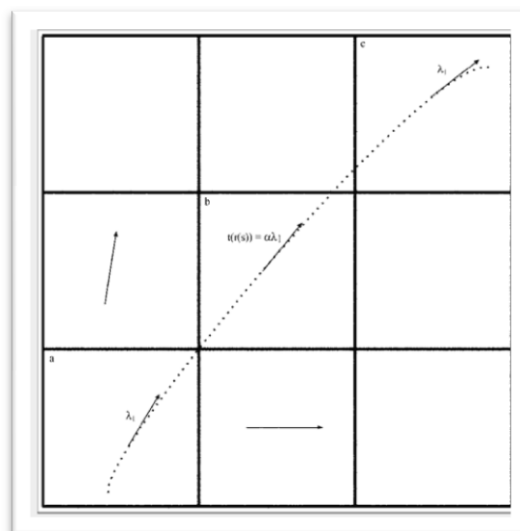


Figure 16 : Représentation simplifiée continue et cohérente des voxels adjacents dont le vecteur propre attaché à la plus grande valeur propre donne la direction du faisceau étudié (25).

La DTI fournit une opportunité fascinante pour poursuivre le trajet des fibres en 3D, mais il est important aussi de reconnaître ses limitations potentielles. Jusqu'à maintenant, il n'y a pas une démarche standard pour la tractographie *in vivo*, et la validation *in vitro* du trajet de fibres est encombrante et restreinte surtout pour des chemins courts (34). Généralement,

les problèmes qui surviennent en réalisant une tractographie, viennent soit de l'algorithme de tracking, soit de l'acquisition DTI.

Ils résultent essentiellement : des mouvements du patient (35), des artéfacts de Foucault (36; 37), des variations de susceptibilité magnétique entre tissus, des discontinuités des gradients, du déplacement chimique dans la direction du gradient de phase, etc.

Ces artéfacts se traduisent par des distorsions des images, des images fantômes ou une perte de signal. En règle générale, les séquences à plusieurs excitations accroissent le rapport SNR et diminuent les distorsions géométriques. Par ailleurs, si plusieurs faisceaux se croisent au sein d'un même voxel, ou si un même faisceau s'y divise en plusieurs sous-groupes, le premier vecteur propre donnera la direction moyenne de tous les faisceaux présents, et non celle du faisceau retenu.

Une manière de prévenir ces erreurs consiste alors en l'amélioration de la résolution spatiale, ou en ayant recours à de nouveaux algorithmes de tractographie ne se fondant plus exclusivement sur le calcul des vecteurs et valeurs propres. Certains de ces algorithmes prennent en considération les connaissances anatomiques disponibles, et la faible courbure des faisceaux pour contraindre le calcul (38).

3.4.3.2. Autres méthodes de tractographie

La méthode déterministe est difficilement applicable dans des régions, à faible anisotropie et où le croisement des fibres devient délicat à déterminer, comme dans la SG ou des lésions de SEP. Récemment, plusieurs méthodes probabilistes ont été décrites pour relever cette difficulté. Parmi ces dernières, une méthode estime une fonction de distribution de probabilité (PDF) pour l'orientation des fibres à chaque point de l'image et initie le traçage de plusieurs fibres potentielles (39). S'appuyant sur la PDF, la trajectoire des fibres est décidée de façon aléatoire, conduisant à la construction d'une cartographie probabiliste calculée à partir des multiples essais.

Une autre approche permet de s'abstenir de faire une hypothèse Gaussienne sur la PDF de diffusion au sein d'un voxel. Nommée « q-ball » (40), cette méthode mesure la probabilité de déplacement d'une molécule pendant un certain laps de temps et calcule son « profil de

déplacement » qui est caractéristique de la microstructure tissulaire. Cela permet de définir plusieurs directions de diffusion et donc plusieurs faisceaux de fibres se croisant en un voxel donné. Cependant, l'estimation du « q-ball » nécessite l'application de nombreuses impulsions de gradient d'amplitudes élevées ($b > 3000 \text{ mm/s}^2$) et dans de nombreuses directions ($N > 64$), par les séquences de type HARDI (« High Angular résolution Diffusion Imaging ») (41). La mesure de cette distribution *in vivo* pour des valeurs très élevées de b permet de caractériser plus finement la composante de diffusion restreinte, qui est sans doute principalement dépendante des membranes axonales et modulé par l'état des couches de myéline. Ceci pourrait aussi nous permettre d'améliorer notre capacité à mieux caractériser et peut être à différencier les phénomènes de démyélinisation, de perte axonale, et d'inflammation dans le cas de la SEP. Toutefois, cette approche est assez exigeante en termes de matériel, et nécessite des temps d'acquisition très longs. En outre, l'une des exigences essentielles du « q-ball » est d'avoir des impulsions de gradient très intenses et très courtes pour un grand nombre de directions (> 128). En raison des limitations actuelles des gradients de notre système et de l'impossibilité de réaliser des séquences DTI pour un nombre de directions supérieur à 60, il nous est impossible de mettre en place de telles méthodes d'acquisition.

CHAPITRE II

LA SCLEROSE EN PLAQUES

1. LA MALADIE

1.1. Définition

« On parle de « sclérose » quand on note un durcissement des tissus atteints dans le cerveau et dans la moelle épinière, et de « plaques » en raison de l'hétérogénéité de répartition des lésions ». C'est ainsi que la description des lésions anatomiques par Jean Cruveilhier en 1835 (42) a donné son nom à la maladie. La SEP est une démyélinisation, une destruction de la myéline dans la substance blanche de l'encéphale et de la moelle, respectant les axones. Il s'agit d'une démyélinisation inflammatoire comme en témoignent les lésions jeunes où l'œdème et l'infiltrat inflammatoire accompagnant la désintégration active des gaines de myéline. Elle est de même caractérisée par des processus physiopathologiques neurodégénératifs induisant des détériorations neurologiques et une accumulation irréversible du handicap.

1.2. Epidémiologie

La Sclérose en Plaques est une maladie fréquente avec une prévalence de 25 à 60 pour 100000 habitants en France. Elle montre une répartition géographique inégale (Figure 17) avec des zones de haute prévalence en Scandinavie, Ecosse, Europe du Nord, au Canada et au nord des Etats-Unis ; des zones de prévalence moyenne en Europe centrale et de l'ouest et au sud des Etats-Unis ; des zones de prévalence basse autour de la Méditerranée, en Afrique, en Inde et au Mexique (43). La race Caucasienne paraît être plus exposée à la maladie que les noirs d'origine Africaine, les asiatiques, les aborigènes d'Australie ou les esquimaux. Des études sur la migration de population entre des pays de prévalences différentes montrent que les adolescents migrant avant l'âge de 15 ans conservent la

prévalence du pays d'origine contrairement aux migrants adultes qui acquièrent la prévalence du pays d'accueil. Ainsi, la variation de la répartition géographique de la SEP trouve probablement son explication dans l'association d'un facteur environnemental et d'une susceptibilité génétique. En effet, le risque relatif de SEP est augmenté de vingt à quarante fois chez les apparentés de patients SEP par rapport à la population générale. Aucun argument n'existe encore associant le rôle des facteurs environnementaux (habitat, exposition à un toxique, habitude alimentaire ...) à la maladie.

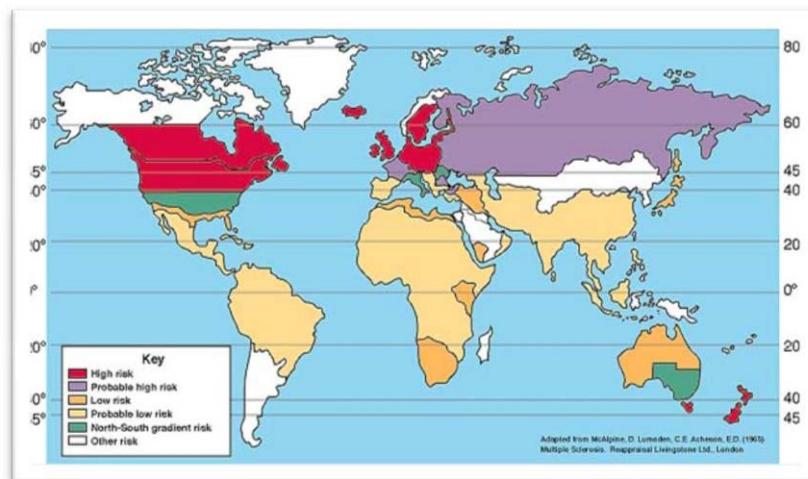


Figure 17: Répartition géographique de la Sclérose en Plaques (44)

1.3. Etiologie

La répartition par sexes indique une prédominance féminine : à peu près 3 femmes pour 2 hommes. L'étude des âges montre que les symptômes cliniques débutent entre 20 et 40 ans dans 70% des cas. L'origine de la maladie est encore inconnue, bien qu'une interaction entre exposition à des facteurs environnementaux et susceptibilité génétique soit clairement démontrée :

1.3.1. Facteurs environnementaux

La distribution mondiale de la prévalence mondiale de la SEP (Figure 17) peut être décrite globalement par un axe nord-sud d'éloignement à l'équateur. Une hypothèse hygiéniste a été avancée, expliquant ce phénomène par une augmentation du risque de réponse

immunitaire aberrante si l'individu a peu été exposé à des infections au cours des premières années de sa vie. A l'inverse, des taux élevés d'anticorps chez des patients suggèrent un effet déclencheur de certains virus, notamment de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et surtout du virus d'Epstein-Barr. Des campagnes de vaccinations contre l'hépatite B furent suspectées mais des études ont conclu l'absence d'augmentation du risque. D'autres éléments environnementaux potentiellement déclencheurs furent aussi étudiés : le manque de soleil, une carence en vitamine D, l'alimentation, le géomagnétisme, la pollution atmosphérique, la radioactivité, le tabagisme, et les toxines, sans pour autant dégager de causalité univoque.

1.3.2. Facteurs génétiques

Une susceptibilité génétique existe clairement, démontrée par des études sur des familles, par génétique moléculaire et par criblage génétique. Plusieurs gènes semblent impliqués dans la maladie, notamment codant pour les HLA7 de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité, récepteur β des cellules T, sans toutefois fournir d'explication sur leurs rôles précis dans la maladie.

1.4. Symptomatologie

Les lésions qui s'expriment en premier peuvent siéger en des points très divers du système nerveux central, entraînant une symptomatologie révélatrice, bruyante ou discrète, très variable d'un cas à un autre. Les manifestations cliniques initiales sont habituellement mono-symptomatiques dans 60% des cas et plus rarement poly-symptomatiques (Figure 18) :

- Une para-parésie (signes moteurs).
- Une monoplégie brachiale ou crurale.
- Un déséquilibre en position debout (cérébelleux, proprioceptif ou vestibulaire).
- Des troubles sensitifs, paresthésies, dysesthésie, zones d'hypoesthésie cutanée (troubles sensitifs).
- Une névrite optique rétrobulbaire.

- Plus rarement la paralysie d'un nerf crânien, une paralysie faciale, un syndrome de Claude Bernard-Horner.

Après quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensibles, cérébelleuses, des nerfs crâniens, sphinctériens coexistent aboutissant à des handicaps importants dans la vie quotidienne.

La symptomatologie de la SEP est très variée et dépend de l'âge du patient au début de la maladie. Dans 85% des cas, la SEP évolue d'emblée par poussées séparées par des phases de rémission. Les poussées se définissent par l'apparition de nouveaux signes neurologiques ou l'aggravation de signes préexistants pendant plus de 24 heures à distance d'un épisode fébrile. Les poussées s'installent en général en quelques heures à quelques jours et se répètent en moyenne une fois tous les 18 mois.

Les symptômes de la maladie peuvent se manifester par des troubles visuels, des engourdissements, des fourmillements, des faiblesses musculaires, des raideurs, ou des crampes.

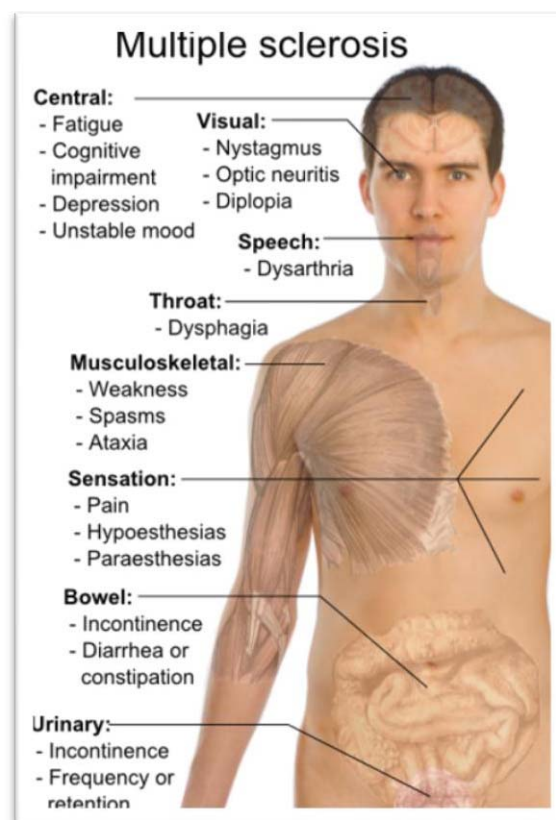


Figure 18: Principaux symptômes de la Sclérose en Plaques
 (http://en.wikipedia.org/wiki/File:Symptoms_of_multiple_sclerosis.png)

1.5. Formes cliniques

Il n'est pas possible de prédire l'évolution de la sclérose en plaques. Certaines personnes n'en sont affectées que de manière minime tandis que d'autres progressent rapidement vers un état d'infirmité totale. Cependant, la plupart des gens se situent quelque part entre ces deux extrêmes. Bien que les symptômes soient très variables d'un individu à l'autre, un certain nombre de profils d'évolution distincts (Figure 19) se dégagent (45) :

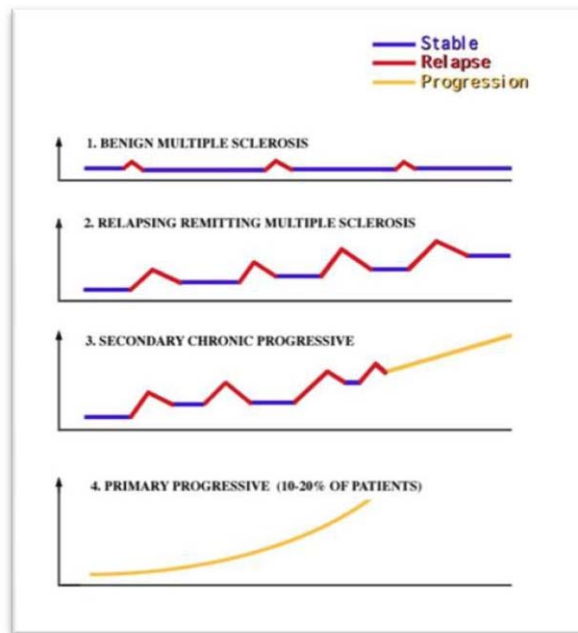


Figure 19: Représentation de l'évolution des différentes formes de SEP en fonction du temps
(http://library.med.utah.edu/kw/ms/mml/ms_class.html)

1.5.1. Bénigne

Cette forme de sclérose en plaques, qui est consécutive à une ou deux attaques avec rémission totale, ne s'aggrave pas avec le temps et n'entraîne pas d'infirmité permanente. La sclérose en plaques bénigne n'est reconnaissable que lorsqu'il n'existe qu'un degré minimum d'infirmité, quelques 10 à 15 ans après le début des premiers symptômes. Elle s'accompagne le plus souvent de symptômes peu sévères (notamment sensitifs).

1.5.2. Rémittente

Dans cette forme de sclérose en plaques on rencontre des rechutes imprévisibles (exacerbations, attaques), pendant lesquelles de nouveaux symptômes apparaissent ou les symptômes existants deviennent plus aigus. Cette phase est de durée variable (plusieurs jours ou mois) et peut être suivie d'une rémission partielle ou totale. La maladie peut rester inactive pendant des mois ou des années.

1.5.3. Secondairement progressive

Chez certains individus qui à l'origine étaient atteints de sclérose en plaques rémittente, se développe ultérieurement une infirmité progressive, indépendamment des poussées, qui s'accompagnent souvent de récurrences surajoutées.

1.5.4. Progressive d'emblée

Cette forme de sclérose en plaques se caractérise par une absence de poussées distinctes. Le patient souffre en revanche d'une installation et d'une aggravation progressive des symptômes de la maladie. Il y a une accumulation des déficits et des infirmités, ceux-ci pouvant parfois se stabiliser ou s'aggraver au cours des mois et des années.

1.6. Diagnostic

Le diagnostic de la SEP repose sur le caractère multifocal et sur le mode évolutif par poussées. On aura donc deux types de diagnostic : le diagnostic différentiel et le diagnostic positif dont l'IRM fait partie.

1.6.1. Le diagnostic différentiel

Ce diagnostic est facile dans la mesure où il existe un tableau habituel réalisant des associations syndromiques assez particulières. Le diagnostic peut aussi être des plus difficiles puisque de nombreux cas s'écartent du type par leurs tableaux et par leurs évolutions. Les erreurs sont fréquentes. Elles concernent plusieurs maladies comme les tumeurs et les angiomes du tronc cérébral, les syndromes neuro-anémiques, etc.

1.6.2. Le diagnostic positif

Le diagnostic positif de la SEP s'appuie sur un faisceau d'arguments. Il est basé sur quatre critères essentiels :

- la dissémination des lésions dans le temps, et
- dans l'espace concernant différentes topographies du système nerveux central,
- la présence d'un processus inflammatoire localisé dans le SNC,
- enfin, l'absence d'autres maladies évolutives.

L'IRM reste actuellement l'examen complémentaire le plus utile au diagnostic de la SEP. Des lésions constatées à l'occasion d'un examen IRM du cerveau apportent la preuve d'une dissémination du processus de la maladie aussi bien dans l'espace que dans le temps. Cette dernière dissémination est déterminée à l'aide d'une prise de contraste au gadolinium, dans la mesure où l'on sait qu'une telle prise du produit de contraste administré par voie intraveineuse dans le cerveau n'est présente que pendant quatre à six semaines. Ainsi, si des lésions prenant le contraste au gadolinium et des lésions ne prenant pas le contraste sont présentes simultanément, ceci est la preuve d'une dissémination du processus de la maladie dans le temps. En IRM, des critères considérés comme caractéristiques de la SEP ont été déterminés par Barkhof et al. (46) :

- Une lésion prenant le contraste au gadolinium ou 9 lésions hyperintenses dans l'image en T2,
- Au moins une lésion infra-tensorielle,
- Au moins une lésion proche du cortex,
- Au moins 4 lésions péri-ventriculaires.

On accepte en outre qu'une lésion de la moelle épinière puisse être considérée comme une lésion du cerveau. Ces critères sont ceux qui fournissent le degré le plus élevé de sensibilité et de spécificité ainsi que la meilleure précision. D'autres critères IRM sont également reconnus pour évaluer la prolifération des lésions dans le temps (47) :

- Une lésion prenant le contraste au gadolinium trois mois après une poussée,
- Une nouvelle lésion hyper-intense sur l'image pondérée en T2 trois mois après un premier examen IRM,

- Si une première image IRM a été réalisée plus de trois mois après la poussée, toute nouvelle lésion hyper-intense sur l'image pondérée en T2 est considérée comme l'expression de la dissémination dans le temps.

Une révision de ces critères de diagnostic a été faite plus récemment par Polman et al. (48) (Tableau 2).

Présentation clinique	Données complémentaires nécessaires au diagnostic de SEP
<ul style="list-style-type: none"> • 2 poussées ou plus • Preuve clinique objective de 2 lésions ou plus 	Aucune
<ul style="list-style-type: none"> • 2 poussées ou plus • Preuve clinique objective d'une seule lésion ou plus 	<ul style="list-style-type: none"> • Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ IRM (critères de Barkhof) ○ Au moins 2 lésions IRM compatibles + LCS positif ○ Nouvelle poussée clinique touchant un autre territoire
<ul style="list-style-type: none"> • 1 poussée • Preuve clinique objective de 2 lésions ou plus 	<ul style="list-style-type: none"> • Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ IRM* ○ Nouvelle poussée clinique
<ul style="list-style-type: none"> • 1 poussée ou plus • Preuve clinique objective d'une lésion (syndrome cliniquement isolé) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dissémination spatiale démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ IRM (critères de Barkhof) ○ Au moins 2 lésions IRM compatibles + LCS positif • Dissémination temporelle démontrée par : <ul style="list-style-type: none"> ○ IRM* et nouvelle poussée clinique
<ul style="list-style-type: none"> • Troubles neurologiques progressifs évocateurs de SEP 	<ul style="list-style-type: none"> • Evolution progressive d'au moins une année Et au moins 2 des 3 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Critères IRM encéphaliques : ≥ 9 lésions T2 ou 4 à 8 lésions T2 et potentiels évoqués visuels altérés ○ IRM médullaire : ≥ 2 lésions médullaires focales ○ LCS positif : bandes oligoclonales ou index immunoglobuline G (IgG) augmenté ou les deux
<p>* Critères IRM de dissémination temporelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présence d'une lésion rehaussée par le gadolinium sur l'IRM pratiquée 3 mois ou plus après l'évènement clinique si la lésion n'est pas responsable de la symptomatologie initiale ; • ou apparition d'une nouvelle lésion T2 survenue à tout moment après l'IRM de référence effectuée au moins 30 jours après le début de l'évènement clinique. 	

Tableau 2: Critères diagnostiques de la SEP

De nouvelles approches d'IRM, incluant la Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM), l'Imagerie par Transfert d'Aimantation (MTR), l'Imagerie de Tenseur de Diffusion (DTI) et même l'IRM fonctionnelle (IRMf), ont été développées, et sont complémentaires de l'IRM conventionnelle. Elles sont de plus en plus appliquées en clinique, leur usage au cours d'un suivi longitudinal ayant pour objectif de déterminer de nouveaux marqueurs de l'évolution de la maladie.

Il est très difficile ou même impossible d'établir un pronostic sur l'évolution de la SEP. Cette évolution étant décrite en termes de temps et de handicap, des échelles telles que celles de Kurtzke (paramètres fonctionnels et cotation EDSS) (49) (Annexe A et B), ont été définies. En effet, l'échelle EDSS est surtout basée sur les capacités de marche du patient et ne prend que très peu en compte le handicap des membres supérieurs et l'atteinte des fonctions cognitives. Aux stades les plus avancés, elle devient peu sensible, induisant ainsi une erreur sur le classement et donnant une impression de fausse stabilité. Par contre, l'échelle composite non disjointe, le « Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) » (50) (Annexe F), proposée en 1999, a montré une meilleure sensibilité que l'EDSS, tout en lui restant corrélée. Elle évalue trois fonctions séparées, qui sont exprimées par une valeur commune grâce au calcul de Z-scores. Le sujet est chronométré sur une distance de marche, le « Timed 25-Foot Walk » (Annexe C), il réalise un test de dextérité manuelle « Nine Hole Peg Test (9HPT) » (Annexe D) ainsi qu'une épreuve d'attention basée sur un calcul mental, le « Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) » (Annexe E).

1.7. Traitement

La prise en charge des patients atteints de SEP repose sur les traitements des poussées, les traitements de fond et des mesures symptomatiques.

1.7.1. Traitements de la poussée

Les corticoïdes à forte dose permettent d'accélérer la récupération de la poussée. Ils sont prescrits en perfusion à la dose de 1 gramme par jour pendant 3 jours (méthylprédnisolone). Ils n'ont pas d'effet sur la prévention à terme de nouvelles poussées.

1.7.2. Traitements de fond

Ils ont pour but de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap. Ils agissent tous sur la réponse immunitaire soit de façon immuno-modulatrice, en modifiant l'équilibre de certains systèmes comme le réseau des cytokines, soit de façon immunosuppressive, en interférant avec le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes. Parmi les immuno-modulateurs, on peut citer les interférons β et plus récemment, le natalizumab (Tysabri®) qui est un anticorps monoclonal. Dans la catégorie des immunosuppresseurs, on trouve la mitoxantrone et le cyclophosphamide.

1.7.3. Traitements symptomatiques

Ils ont pour but de traiter les complications de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des malades. La spasticité peut être combattue par des anti-spastiques (Baclofène ou Dantrolène) et par les injections de toxine botulinique. Les troubles urinaires doivent être surveillés et traités pour éviter les atteintes du haut appareil urinaire. Elles sont traitées par des anti-cholinergiques et des alpha-bloquants. Les troubles sexuels, en particulier de l'érection, peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (injection intracaverneuse de papavérine ou de prostaglandine) et par un suivi sexologique. Les douleurs sont soulagées par des antalgiques classiques, des tricycliques ou certains antiépileptiques.

2. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

2.1. Anatomie fonctionnelle du cerveau

2.1.1. Le système nerveux humain

Le système nerveux (SN) (51) est spécialisé dans la conduction, la transmission et le traitement des informations. On peut distinguer dans le SN, le SN central (SNC) et le SN périphérique (SNP). Le SNC est composé par l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et cervelet) prolongé par la moelle épinière, et est concentré à l'intérieur du crâne et de la colonne

vertébrale qui le protège (Figure 20). Le SNP est formé de ganglions et de nerfs périphériques qui irradient de l'encéphale et de la moelle vers tous les points de l'organisme. Il a donc pour rôle d'assurer l'acheminement des informations sensibles vers le SNC (sensibilité de la peau et de la vision, l'audition, le goût, ou l'odorat) et des ordres du SNC vers les effecteurs périphériques (les muscles par exemple pour effectuer des mouvements).

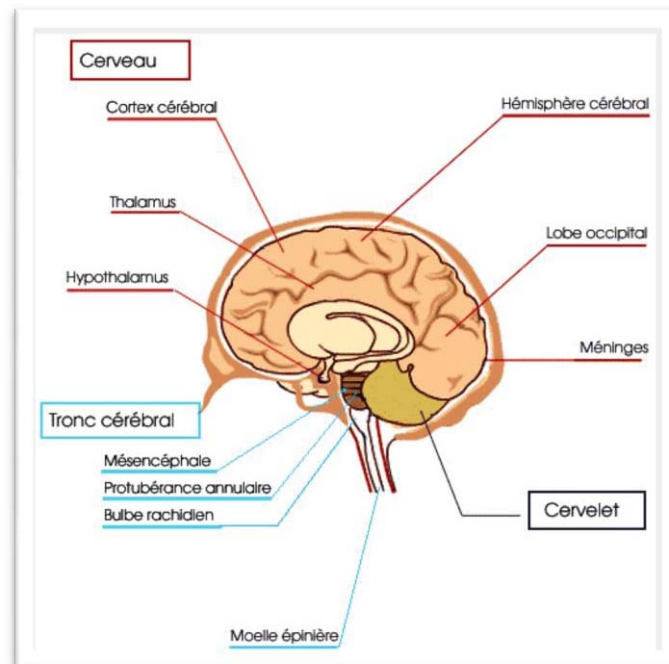


Figure 20: Organisation du cerveau(52)

Les éléments constitutifs du SN sont les neurones, les cellules gliales ou glie (astrocytes, cellules épendymaires, oligodendrocytes et cellules microgliales), les vaisseaux sanguins ainsi que la matrice extracellulaire. Les différents groupements de ces cellules nous permettent de distinguer la substance grise (SG) de la substance blanche (SB) (voir ci-après).

2.1.1.1. Les neurones

Les neurones ou cellules nerveuses sont hautement différenciées et spécialisées dans la communication intercellulaire. Ils reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx nerveux. Délimité par sa membrane, le neurone est constitué par un corps cellulaire d'où partent des prolongements de deux types, les dendrites et l'axone, qui diffèrent par de nombreux caractères (Figure 21).

Les dendrites sont habituellement multiples et toujours très courts, conduisent l'influx nerveux vers le corps cellulaire. L'axone, toujours unique, parfois très long, conduit l'influx nerveux à partir du corps cellulaire jusqu'à ces cibles. Les axones sont normalement entourés par une gaine de myéline dont le rôle est d'isoler électriquement et augmenter considérablement la vitesse de propagation de l'influx nerveux. Les différences entre deux neurones sont nombreuses, et concernent notamment le volume et la forme du corps cellulaire, l'organisation dans l'espace des ramifications dendritiques, et la longueur de l'axone qui peut atteindre plus d'un mètre (Figure 22).

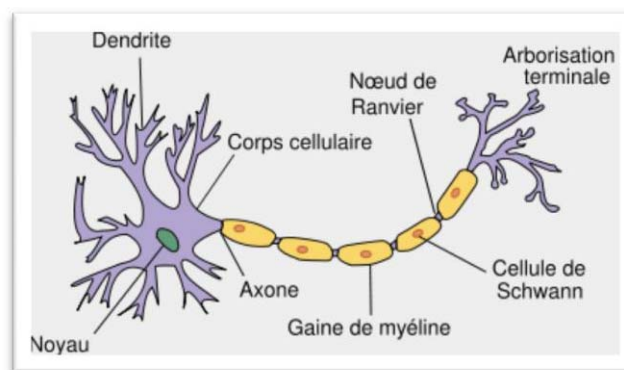


Figure 21: Structure d'un neurone (<http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Neuron.svg>)

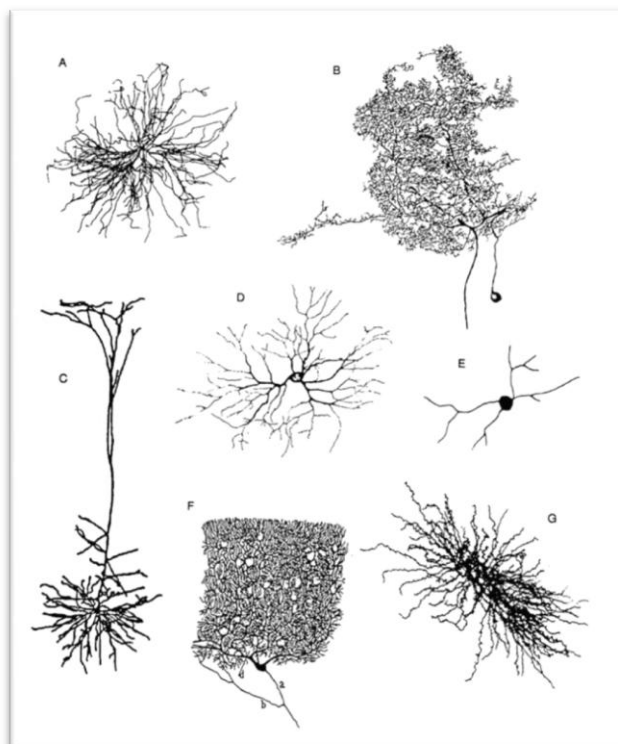


Figure 22: Types de ramifications possibles d'un neurone (<http://www.tpe.walrey.fr/cerveau/foncgen/neurone.html>)

Les noyaux des neurones sont, comme celui de toutes les cellules de l'organisme, le dépositaire de la totalité du patrimoine génétique de l'individu. Leur cytoplasme contient tous les composants habituels de la cellule. Le cytosquelette permet la réalisation des transports d'organites et de molécules à l'intérieur du neurone, dans les deux sens (du corps cellulaire vers les terminaisons axonales et inversement). Une synapse est l'endroit où les neurones s'articulent entre eux. Son rôle est important dans la communication des neurones entre eux qui va réaliser des réseaux nerveux compliqués. On évalue le nombre total des neurones du SN humain à une centaine de milliards (10^{12}) et approximativement une centaine de milliers de milliards (10^{14}) de synapses. Ses synapses vont donc permettre le passage de l'influx nerveux d'un neurone à un autre, d'une cellule réceptrice à une cellule effectrice ou encore d'un neurone à une cellule effectrice. La transmission de cet influx nerveux se fait dans une seule direction par l'intermédiaire de neurotransmetteurs ou de médiateurs chimiques. Elles assurent la jonction entre la terminaison d'un axone et le corps cellulaire d'un autre neurone. Dans cette zone d'échange, les neurones sont séparés par une fente synaptique. Après avoir intégré les informations fournies par l'influx nerveux, le premier neurone libère dans cette fente de petites vésicules, qui s'ouvrent alors, permettant la libération des neurotransmetteurs qu'elles contenaient. Ceux-ci ainsi libérés se fixent sur des récepteurs du deuxième neurone, qui déclenchent l'ouverture de petits canaux traversant la membrane, permettant ainsi le passage d'ions sodium ou chlore à travers la membrane. Les neurotransmetteurs sont variés, les uns stimulent, les autres freinent l'activité du deuxième neurone (Figure 23).

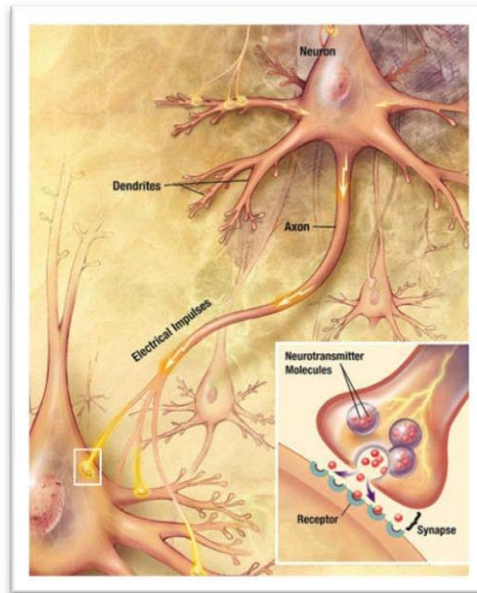


Figure 23: Passage de l'influx nerveux par la synapse et la transmission par neurotransmetteurs
(http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Neurons_big1.jpg)

2.1.1.2. Les astrocytes

Le corps cellulaire des astrocytes contient le noyau et revêt une forme étoilée du fait des nombreux prolongements cytoplasmiques diversement ramifiés qui en partent. Les astrocytes se caractérisent par l'abondance dans leur cytoplasme d'une protéine particulière qui permet de les identifier (protéine gliale fibrillaire acide (GFAP)). Ils renferment également un stock de sucre, sous la forme de glycogène, qui constitue la principale réserve énergétique du cerveau (Figure 24).

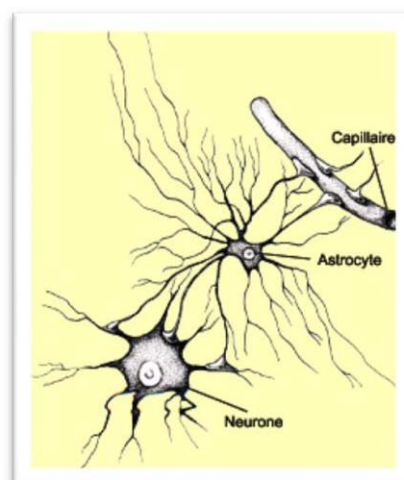


Figure 24: Jonctions communicantes des astrocytes avec les capillaires d'une part et le corps cellulaire d'un neurone d'autre part (52)

On distingue deux grands types d'astrocytes :

- Astrocyte de type I. Ils sont en contact avec les capillaires sanguins grâce à leurs pieds astrocytaires. Ils jouent un rôle actif dans le métabolisme et l'alimentation en glucose des neurones. La sécrétion de glutamate par le neurone "active" l'action astrocytaire de pompage du glucose.
- Astrocyte de type II. Ils entourent le neurone et la fente synaptique. Le taux de couverture peut varier de 1 à 100% suivant le type de neurone. On suppose qu'ils jouent un rôle dans la propagation du signal nerveux en agissant sur la dispersion des neurotransmetteurs. De plus les astrocytes agissent sur la recapture des différents neurotransmetteurs, influant ainsi sur l'intensité d'un signal et sa durée.

2.1.1.3. Les cellules épendymaires

Les cellules épendymaires (ou épendymocytes) sont des cousines des astrocytes. Elles assurent le revêtement des cavités ventriculaires du SNC et jouent ainsi un rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide cérébro-spinal (LCS) contenu dans ces cavités (Figure 25).

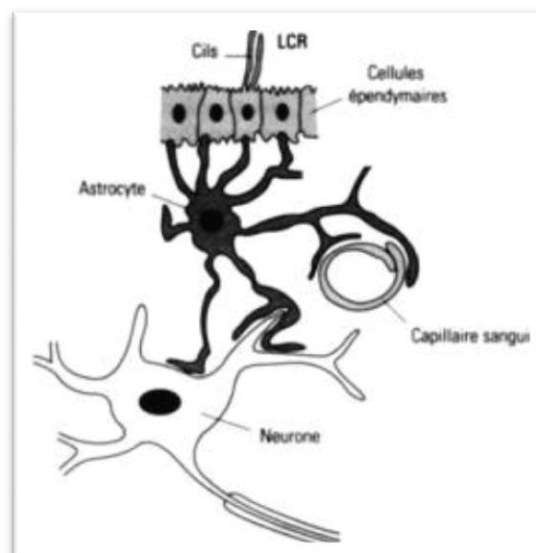


Figure 25: Un astrocyte émet des pieds astrocytaires permettant les échanges nutritifs et trophiques entre les neurones centraux et la circulation sanguine d'une part et le liquide céphalo-rachidien d'autre part via les cellules épendymaires (52)

2.1.1.4. *Les oligodendrocytes*

Les oligodendrocytes (Figure 26) sont des cellules du SNC appartenant à la névroglie interstitielle (cellule de soutien). On les retrouve aussi bien dans la SG que dans la SB. Dans la SG, les oligodendrocytes ont une position proche des corps cellulaires des neurones avec lesquels ils effectuent des échanges métaboliques. Dans la substance blanche, ils ont le rôle de myélinisation axonale (analogues aux cellules de Schwann du SNP). Ils procèdent à un enroulement progressif de leurs prolongements autour de l'axone suivi d'un accolement des membranes et fusion sous forme de gaine de myéline. Un oligodendrocyte peut myéliniser plusieurs axones. Il y a une proportionnalité entre le diamètre de l'axone et la longueur du segment inter-annulaire (entre deux nœuds de Ranvier).

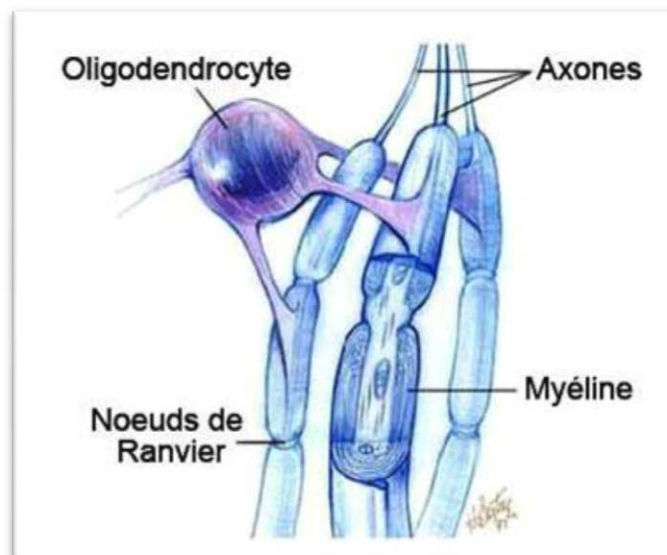


Figure 26: Oligodendrocyte (52)

2.1.1.5. *Les cellules microgliales*

Les cellules microgliales ou microglie (Figure 27) font partie d'un ensemble de macrophages résidents du cerveau et de la moelle épinière et dont le rôle principal est de nettoyer les tissus par l'ingurgitation des déchets, leur destruction et leur élimination. Elles ont une origine hématopoïétique contrairement aux cellules de la macroglie qui ont une origine neuroectodermique. Elles sont généralement mobiles avec une forme étoilée. Lorsque des lésions surviennent dans le SNC, les cellules microgliales peuvent proliférer et deviennent présentatrices d'antigènes. Activées, elles sécrètent de nombreuses molécules servant à nettoyer comme des cytokines, protéines et radicaux libres.

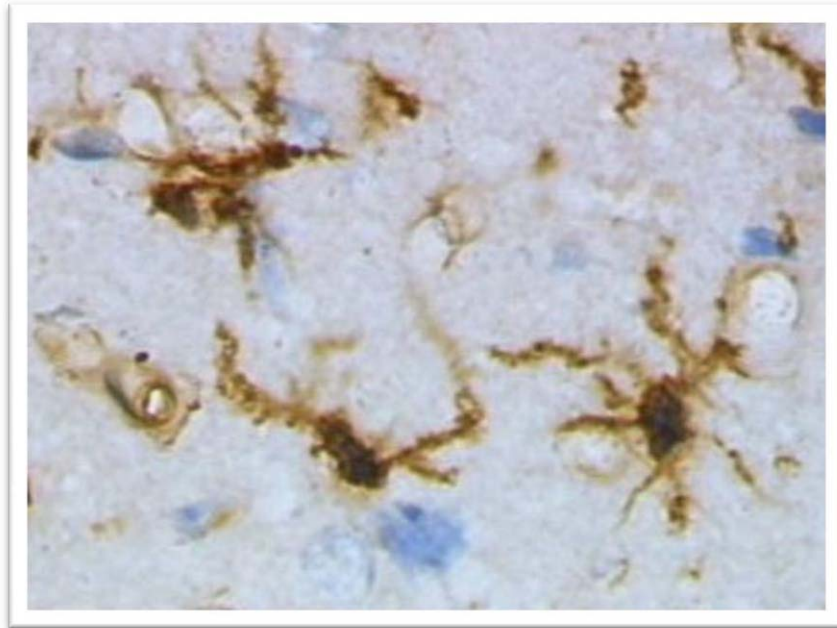


Figure 27: Les cellules microgliales (© Grzegor Wicher / Wikimedia Commons (domaine public))

2.1.1.6. La matrice extracellulaire

Bien que les cellules du SNC, ainsi que leurs prolongements, soient tassées les unes contre les autres, il persiste entre elles un espace extracellulaire contenant un gel protéique fluide, la matrice extracellulaire. Elle joue un rôle fondamental dans les échanges entre les neurones qui n'ont aucun contact direct avec les capillaires sanguins et le sang. Ces échanges s'effectuent par l'intermédiaire des astrocytes et par diffusion dans les espaces extracellulaires.

2.1.2. Organisation du système nerveux central

Le SNC est organisé en substance blanche et substance grise (Figure 28). Ces deux catégories de tissu forment la partie interne du cerveau et la partie superficielle de la moelle épinière. Leur composition ainsi que leurs fonctions sont différentes.

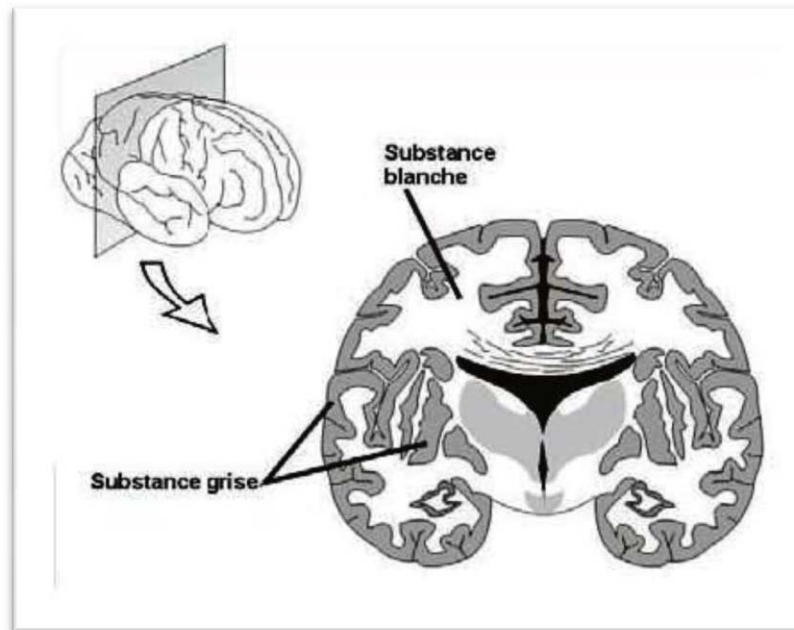


Figure 28: Coupe transversale mettant en évidence les différents tissus constituant le cerveau
(<http://www.tpe.walrey.fr/cerveau/foncen/neurone.html>)

2.1.2.1. La substance blanche

La substance blanche est constituée d'axones myélinisés (d'où l'aspect blanc donné par la myéline) regroupés en fibres représentant en quelque sorte le « câblage » de l'encéphale, et permettant de relier un point à un autre, et de transmettre et diffuser les influx nerveux. Il existe trois grands types de fibres : les fibres d'association inter-hémisphériques (corps calleux, fornix, commissure antérieure), les fibres d'association intra-hémisphériques (faisceau longitudinal supérieur et inférieur, faisceau fronto-occipital, faisceau unciné, cingulum) et les fibres de projections ascendantes (du centre vers la périphérie) et descendantes (de la périphérie vers le centre).

La gaine de myéline des axones est constituée par une succession d'internodes séparés les uns des autres par des courts espaces dépourvus de myéline (nœuds de Ranvier). Elle a une structure lamellaire spiralée et ordonnée. Sa disposition périodique résulte d'un phénomène complexe d'enroulement autour de l'axone et d'accolements de la membrane de la cellule myélinisante. Elle est à 30% composée de protéines et à 70% de graisse qui exclut l'eau et les ions et fait de la myéline un bon isolant électrique.

Les oligodendrocytes assurent la formation de la myéline dans le SNC, alors que dans le SNP les cellules de Schwann en sont responsables. Ils envoient un certain nombre de

prolongements qui s'enroulent autour des axones adjacents. Les oligodendrocytes myélinisent donc une quarantaine d'internodes situés sur des fibres nerveuses différentes. La myéline est alors formée par l'enroulement de leur membrane cytoplasmique en couches superposées qui forment une spirale serrée autour de l'axone au niveau des internodes qui sont séparés l'un de l'autre par un espace dépourvu de myéline et entouré par des prolongements astrocytaires, nommé le nœud de Ranvier (Figure 29).

Les segments de myéline isolent l'axone des ions du liquide extracellulaire. Ainsi, les nœuds de Ranvier sont les seuls lieux capables de conduire les courants ioniques du potentiel d'action (déclenchement de l'influx nerveux). A cause de cette disposition de la myéline, les potentiels d'action sont obligés de « sauter » d'un nœud de Ranvier à l'autre. Ce processus, appelé conduction saltatoire, produit des vitesses de conduction bien plus rapides que celles des axones non myélinisés.

L'intégrité de la myéline est atteinte dans le cas des maladies démyélinisantes affectant la survie des oligodendrocytes ou l'intégrité de la gaine de myéline. Ces maladies démyélinisantes peuvent être immunitaires, héréditaires (l'adrénoleucodystrophie), métaboliques (la myélinolyse centropontique ; carence en vitamine B₁₂) ou virales (leuco-encéphalopathie multifocale progressive). Les maladies d'origine immunitaires incluent la sclérose en plaques et les maladies démyélinisantes monophasiques (névrite optique par exemple). La SEP est une maladie auto-immune pour laquelle les antigènes cibles sont des protéines de la myéline du système nerveux central, et en particulier la MBP (« myelin basic proteins ») et la MOG (« myelin oligodendrocyte glycoprotein »). On observe la présence de multiples zones de démyélinisation, disséminées dans le système nerveux central et le plus souvent accompagnées d'une infiltration lymphocytaire et macrophagique.

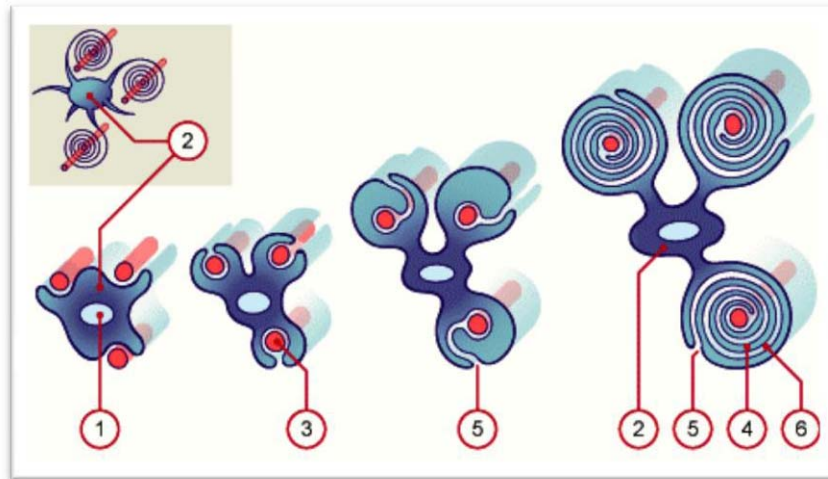


Figure 29: Myélinisation dans le système nerveux central. 1) noyau de l'oligodendrocyte, 2) corps cellulaire, 3) axone, 4) prolongement cytoplasmique de l'oligodendrocyte, 5) mesaxone (espace virtuel), 6) lamelles de myéline (<http://www.embryology.ch/francais/vcns/histogenese04.html>)

2.1.2.2. La substance grise

La substance grise correspond au corps des neurones et des synapses. C'est donc elle qui est responsable de recevoir, élaborer et analyser les influx nerveux pour déclencher une réponse (comme un mouvement par exemple). La SG est soit située en périphérie du cerveau (le cortex cérébral), soit en profondeur, autour des cavités ventriculaires (noyaux gris centraux). Cette SG constituant le cortex est le point de départ de la motricité volontaire et le point d'arrivée de la sensibilité. La conscience, la mémoire, la réflexion, le langage, les émotions sont également possibles grâce aux structures corticales et sous-corticales de la SG. Les différentes aires corticales possèdent des fonctions sensibles et sensorielles. Les territoires du cerveau contenant des cellules pyramidales sont essentiellement moteurs. Les aires corticales que l'on qualifie d'associatives contiennent des neurones de type granulaire et pyramidal. Elles assurent l'analyse et l'intégration des sensations élémentaires, les fonctions intellectuelles ainsi que la coordination des mouvements volontaires.

Les noyaux gris (Figure 30) jouent un rôle important pour ne pas dire primordial dans la motricité qualifiée d'extrapyramidale, c'est-à-dire, qui facilite les mouvements volontaires. Ces noyaux gris sont : l'amygdale, l'accumbens, le pallidum, le putamen (partie externe du noyau lenticulaire situé en avant et en bas du thalamus ; le putamen et le noyau caudé constituent un ensemble fonctionnel appelé le striatum), le noyau caudé (courbure fer à cheval ouverte en avant et en bas, avec une tête, un corps et une queue prolongée par le

noyau amygdalien), le thalamus (joue un rôle d'intégration, de réception et d'analyse des informations avant de les transmettre à la périphérie du cerveau), l'hypothalamus (joue un double rôle de sécrétion des hormones et de régulation du système nerveux végétatif et contrôle l'activité des viscères), l'hippocampe. Ces noyaux gris constituent la base subcorticale du système limbique.

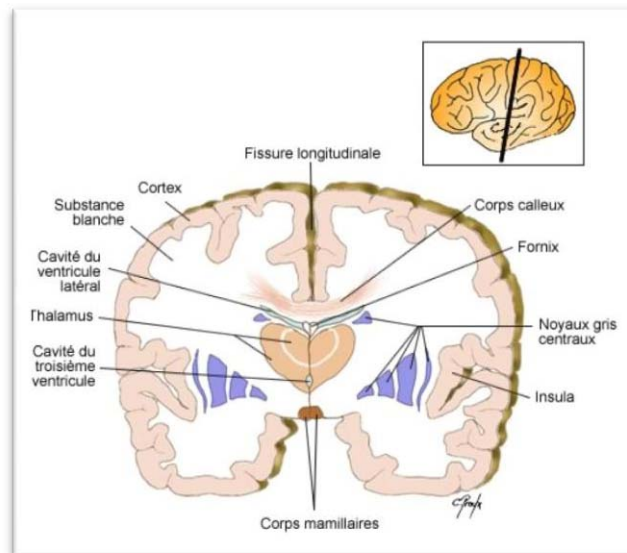


Figure 30: Coupe transversale du cerveau montrant les principaux noyaux gris centraux
(<http://www.colvir.net/prof/chantal.proulx/accueil.htm>)

2.2. Physiopathologie de la SEP

2.2.1. La substance blanche

La SEP est une maladie inflammatoire du SNC. La gaine de myéline constitue la cible du processus pathologique contrastant avec l'apparent respect de l'axone : c'est la dissociation axono-myélinique. Il en résulte une altération de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques.

Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC (zones péri-ventriculaires, corps calleux, moelle, cervelet, etc.) expliquant la diversité des signes cliniques. Les lésions ont une limite nette qui les sépare du tissu cérébral adjacent d'apparence normal, et sont centrées par une veinule, associant une destruction de la myéline, un œdème, et un infiltrat de cellules mononucléées. Elles sont le siège d'une gliose

astrocytaire constante et d'une raréfaction ou disparition des oligodendrocytes qui forment la gaine de myéline.

Dans les plaques récentes, en démyélinisation active, les macrophages et les cellules lymphoïdes sont nombreux et la gliose encore peu abondante. Les plaques anciennes chroniques, dépourvues de macrophages et de cellules lymphoïdes, sont le siège d'une gliose intense. Les lésions aiguës sont caractérisées par l'intensité de la réaction inflammatoire qui peut parfois comporter des polynucléaires neutrophiles. Il s'y associe de nombreuses cellules microgliales et un important œdème (Figure 31).

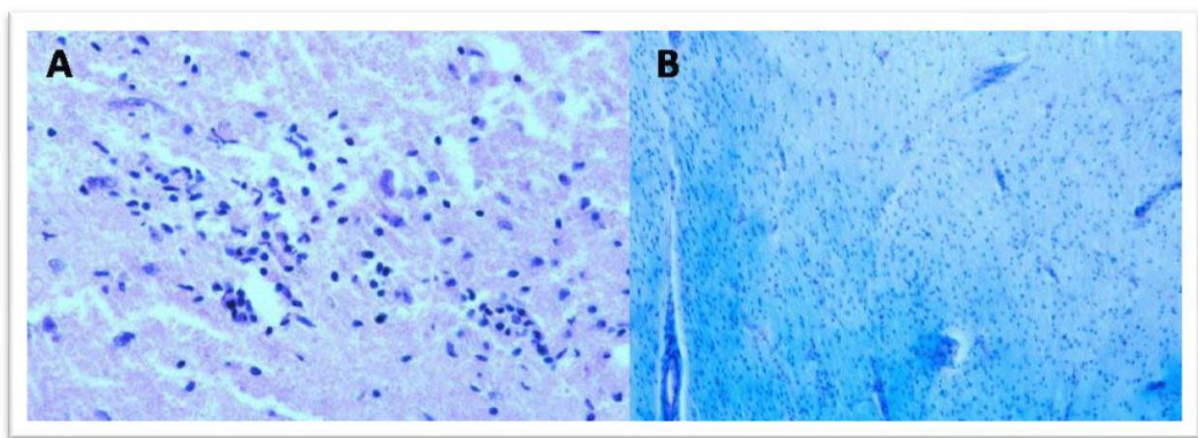


Figure 31: (A) Inflammation dans la SEP. La coloration par l'hématoxyline et l'éosine (H&E) montre une infiltration périvasculaire de cellules inflammatoires. Ces infiltrats sont composés de lymphocytes T et B et les macrophages activés. (B) Démyélinisation dans la SEP. Le « Luxol Fast Blue » (LFB) et le « periodic acid-Schiff » (PAS) donnent une coloration « bleu intense » à la myéline. La perte myélinique est observée dans cette lésion chronique (couleur bleu claire en haut à droite). Notez que l'absence d'inflammation peut être démontrée à l'extrémité de la lésion chronique (53).

Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différents dans le système nerveux central. L'atteinte axonale (Figure 32) peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent. Mais la souffrance axonale semble en fait exister dès le début de la maladie d'abord de manière infra-clinique puis en s'exprimant par un handicap permanent. Sa relation avec la phase inflammatoire attaquant la myéline reste à préciser.

L'étiologie précise de la SEP reste inconnue. Elle fait intervenir un mécanisme auto-immun pathologique au sein du SNC ciblant des antigènes de la myéline. L'existence dans les plaques de cellules immunocompétentes, de cytokines, d'immunoglobulines, du complément en est l'illustration. A l'âge adulte, les clones lymphocytaires sont réactivés dans le sang circulant leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC. La réaction immunitaire aboutit alors à une attaque de la myéline.

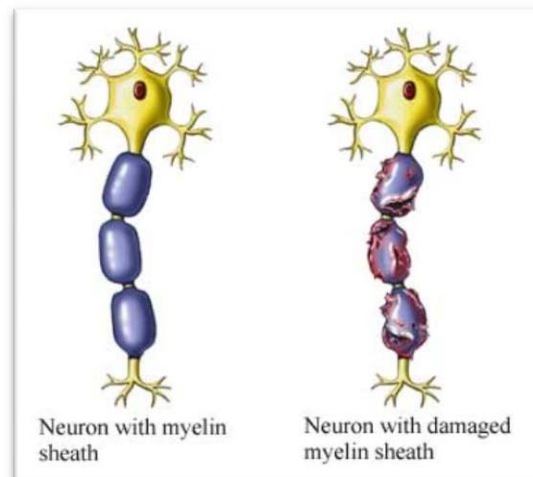


Figure 32: Représentation de la démyélinisation des axones des neurones (© 2009 Nucleus Medical Media, Inc.)

2.2.2. La substance grise

Après une première description de la démyélinisation dans la SG des patients SEP, au début du 20^{ème} siècle, la poursuite des travaux a longtemps été négligée. Cela était principalement dû à l'incapacité de visualiser les lésions corticales de la SG avec des colorations histochimiques classiques, ainsi qu'à la dominance du processus inflammatoire démyélinisant dans la SB. En 1962, on s'est de nouveau intéressé aux lésions de SG grâce à une étude histopathologique réalisée par Brownell et Hughes (54), qui ont analysé 22 cerveaux *post mortem* de patients et systématiquement décrit la présence de lésions dans le cerveau. Les auteurs ont constaté que 26% des lésions SEP ont été localisés dans ou autour la SG corticale et sous corticale. Cette prévalence élevée de démyélinisation dans les zones de SG a été confirmée par une étude plus récente, combinant l'IRM *post mortem* et des données histologiques conventionnelles (55). Celle-ci émet l'hypothèse que la distribution

des lésions corticales peut être directement reliée à l'anatomie vasculaire, ce qui a entraîné la définition de sept types distincts de lésions corticales. Plus tard, un autre système de classification a été élaboré qui distingue quatre principaux types de lésions corticales, basé sur la détection immuno-histochimique de la myéline (56; 57). C'est ce système de notation qui est actuellement largement utilisé pour la classification des lésions corticales.

Les caractéristiques pathologiques des lésions corticales de SG semblent être largement limitées à la démyélinisation et occasionnellement à une légère réaction microgliale. Ainsi, la pathologie des lésions corticales diffère radicalement de celle des lésions de SB. L'infiltration lymphocytaire, la rupture de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que toutes les caractéristiques typiques des lésions pathologiques de SB ne sont généralement pas trouvées dans les lésions corticales (57; 58). La transection des axones, ainsi que la perte neuronale, gliale, et synaptique, peut être trouvée dans une minorité de ces lésions (59; 60). Une combinaison de démyélinisation et de dégénérescence neuro-axonale explique probablement mieux l'atrophie corticale et l'amincissement cortical dans la SEP (61; 62). Une étude récente a décrit une réduction de l'épaisseur corticale globale de 10% environ (60), ce qui indique que les dommages du cortex peuvent également se produire en dehors des lésions démyélinisées. Le processus pathologique exact conduisant à la réduction du volume cortical précoce dans la maladie (63; 62) est toujours inconnu. Les études IRM et histopathologiques ont montré que la pathologie de la SG est déjà présente dès les premiers stades de la maladie (63; 64; 65), mais ne devient importante qu'avec une forme progressive (64; 66; 67; 68). Dans le cas d'une SEP chronique progressive, les lésions de la SG principalement de type subpial (56; 64), sont accompagnées d'une pathologie plus diffuse dans la SB, alors que dans le cas d'une SEP rémittente aiguë et précoce, il s'agit principalement d'une atteinte focale de la SB (64). En fait, une étude récente comparant les taux d'atrophie des différentes formes cliniques a montré que, bien que le taux d'atrophie de la SB soit resté constant à tous les stades de la maladie, le taux d'atrophie de la SG est fortement accéléré dans la forme secondairement progressive (67). Ceci peut être un reflet de l'accumulation rapide de phénomènes de démyélinisation et de dommages neuro-axonaux dans la SG accompagnés ou pas par des dommages dans les fibres de SB.

CHAPITRE III

INTERETS DE L'IRM DANS LA SEP

1. L'IRM CONVENTIONNELLE

L'IRM conventionnelle classique est devenue l'outil le plus sensible pour détecter des lésions de SEP et suivre leur évolution. Elle joue un rôle important dans le diagnostic de la SEP. Bien que les lésions soient réparties dans tout le cerveau, elles sont les plus nombreuses dans la substance blanche péri-ventriculaire et ont tendance à avoir une forme ovoïde (69). Dans les phases initiales, ces plaques sont généralement minces et semblent être linéaires (Dawson's fingers), ce qui est probablement due à l'inflammation autour de la veine médullaire, qui crée des espaces péri-ventriculaires dilatés (70) (Figure 33).

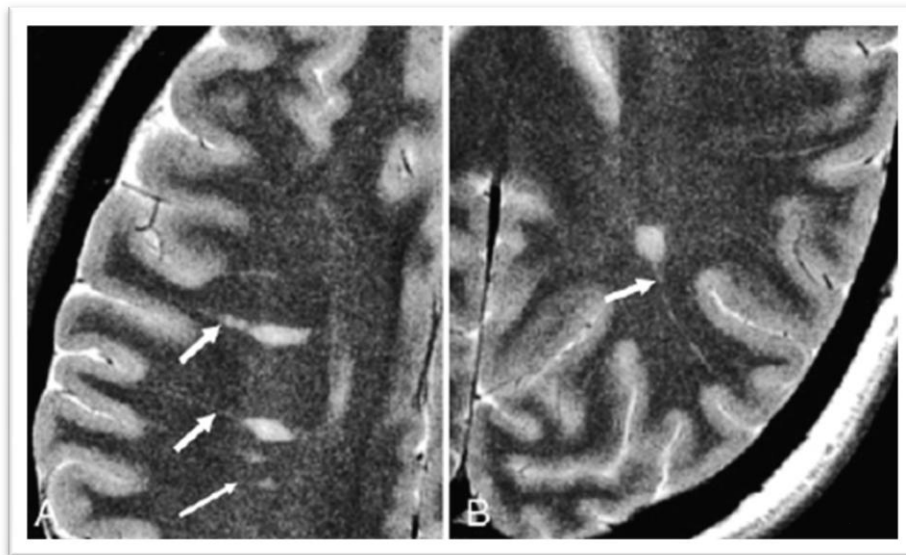


Figure 33: Image d'une coupe axiale pondérée en T2 d'un patient de forme RR montrant des espaces péri-ventriculaires importants (petites flèches) qui se projettent radialement et s'alignent avec les lésions. Cela peut être associé à une inflammation péri-vasculaire, qui initie le développement de nouvelles lésions (flèche longue).

En manipulant les paramètres d'acquisition, on peut obtenir des images IRM avec différents niveaux de contraste variant selon les tissus. La graisse apparaît en blanc sur les images pondérées en T1 alors que le liquide cérebrospinal (LCS) apparaît en noir. A l'opposé, sur les images pondérées en T2, la graisse est noire et le LCS est blanc. Les séquences pondérées en densité de proton (PD) produisent des contrastes permettant l'identification des lésions inflammatoires démyélinisantes à différentes phases de leur évolution (71).

1.1. Séquences pondérées en T2 et en densité de proton

Les lésions SEP aiguës et chroniques apparaissent comme des plages de signal hyperintenses sur les images pondérées en T2. Cette hyperintensité témoigne une large gamme de processus pathologiques incluant l'inflammation, l'œdème, la démyélinisation, la perte axonale et la dégénérescence Wallérienne. Cependant, les lésions péri-ventriculaires s'avèrent difficiles à différencier du LCS adjacent qui présente un signal similaire. La pondération en PD des images permet de résoudre ce problème puisqu'elle attribue un signal plus faible au LCS par rapport à celui des plaques. Les images pondérées en T2 et PD sont acquises ensemble avec une séquence unique de type spin-écho rapide, fournissant ainsi des informations complémentaires (Figure 34).

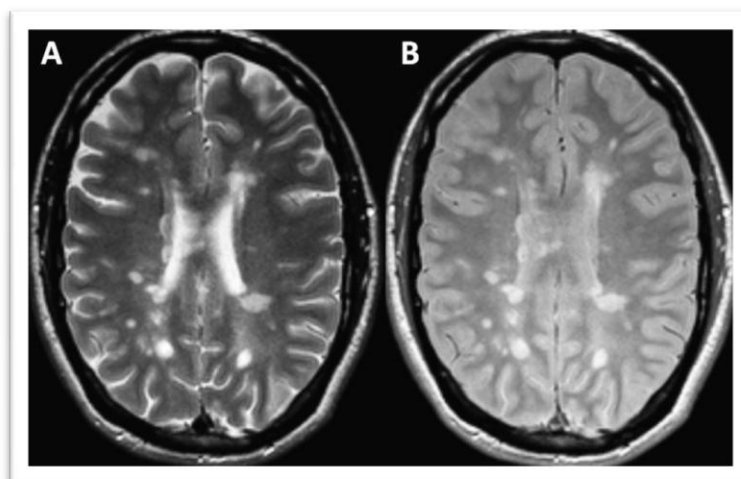


Figure 34: Séquence axiale pondérée en T2 (A) et en densité de proton (B)

Les études sur les lésions T2 du cerveau montre généralement une faible corrélation avec les index cliniques tel que l'EDSS (72). Cette dissociation a été attribuée à plusieurs facteurs :

- les capacités de compensation des tissus cérébraux,
- les limitations de l'échelle d'évaluation clinique,
- l'incapacité des images pondérées en T2 à caractériser l'aspect neurodégénératif de la maladie,
- la présence des lésions dans la moelle épinière.

Toutefois, le degré de ces lésions hyperintenses a une importance clinique au début de la maladie. Elles fournissent une valeur pronostique pour la prédiction de la conversion de la forme CIS (syndrome cliniquement isolé) en la forme rémittente (RR) (73). Cependant, cette valeur prédictive s'est avérée relativement faible en ce qui concerne notamment l'anticipation de l'atteinte permanente du patient (74).

1.2. Séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery)

Une des solutions pour mieux distinguer les lésions péri-ventriculaires est de réaliser une séquence FLAIR qui supprimera le signal du LCS (eau libre) sur une image fortement pondérée en T2 (Figure 35). Cette séquence permet aussi de mieux détecter les lésions corticales et sous-corticales (75). Le seul inconvénient est son manque de spécificité dans la fosse postérieure et la moelle épinière où les pondérations en T2 et PD sont mieux adaptées.

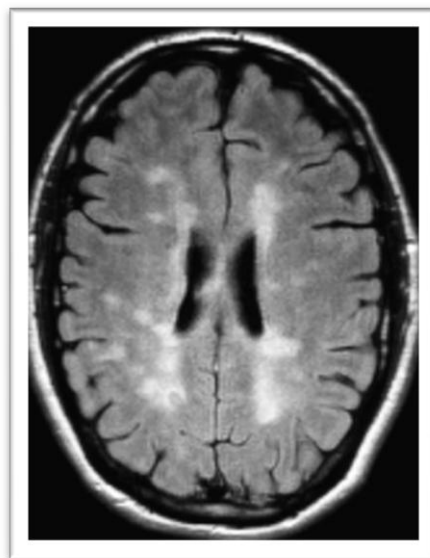


Figure 35: Image axiale d'une séquence FLAIR

1.3. Séquence pondérée en T1

Certaines lésions hyperintenses sur l'image pondérée en T2 seront également visibles sur les images pondérées en T1 comme des zones hypointenses de SB, et sont appelées les « trous noirs ». Ces lésions peuvent disparaître avec le temps quand elles sont la conséquence d'un œdème ou d'une démyélinisation réversible (76). Lorsqu'elles persistent, elles sont probablement révélatrices d'une atteinte axonale irréversible (77).

Bien qu'une meilleure corrélation existe entre les lésions hypointenses en T1 et l'EDSS (78), ce marqueur reste difficile à exploiter en clinique. En effet, l'atteinte tissulaire est extrêmement variable d'une lésion à l'autre (79). Une lésion sur deux disparaît après la poussée, ce qui montre que la destruction tissulaire n'était qu'apparente ou transitoire.

1.4. Séquence pondérée en T1 avec prise de contraste au Gadolinium

Le produit de contraste au gadolinium injecté par voie intraveineuse cinq minutes avant l'acquisition des images pondérées en T1 permet de détecter la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) associée à une inflammation aiguë (Figure 36). Le rehaussement des lésions dites « actives » persiste habituellement pendant un mois en moyenne, ce qui les rend utiles pour surveiller l'activité inflammatoire de la maladie (80). Cette prise de contraste augmente la certitude du diagnostic et fournit la preuve d'une dissémination dans le temps et dans l'espace.

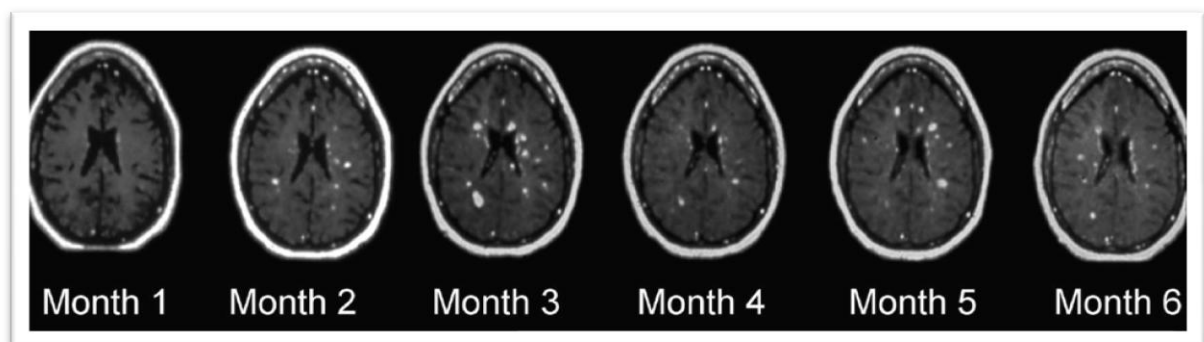


Figure 36: Rehaussement par le gadolinium des lésions de SEP durant 6 mois chez une patiente de 25 ans

(80)

1.5. Conclusion

L'IRM conventionnelle nous permet donc d'évaluer l'atteinte de la SB en mesurant la charge lésionnelle T2, l'évolution des plaques à travers le temps observée avec la prise de contraste, la perte tissulaire au sein des lésions hypointenses pondérées en T1. Néanmoins, elle fournit des informations limitées en terme de précision et de spécificité, d'où la nécessité de définir de nouveaux quantificateurs issus de nouvelles modalités d'acquisition, qui seront plus sensibles et plus spécifiques de la maladie. Plusieurs nouvelles modalités présentent un très fort potentiel comme l'IRM fonctionnelle, la spectroscopie et plus récemment l'IRM de tenseur de diffusion.

2. L'IRM FONCTIONNELLE

L'IRM fonctionnelle (IRMf) est devenue un outil majeur pour explorer le fonctionnement cérébral de façon non invasive. Elle permet la visualisation indirecte des réseaux neuronaux activés lors d'une tâche cognitive, en le comparant à une tâche de référence (qui peut être une tâche de contrôle ou de repos). Ces activations neuronales s'accompagnent localement d'une augmentation du débit et du volume sanguin, et de l'oxygénation de l'hémoglobine entre les deux états dans le cortex activé. Cette réponse hémodynamique locale est suivie de près par l'IRMf grâce à l'effet BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent contrast) qui repose sur la différence intrinsèque de contraste du sang capillaire entre l'activation et le repos. En effet, dans les zones activées, une petite augmentation de la consommation d'oxygène est surcompensée par une large augmentation de flux sanguin. Il en résulte une diminution du rapport déoxy-/oxyhémoglobine. La déoxyhémoglobine étant paramagnétique, lorsque sa concentration diminue, le signal augmente sur les images fonctionnelles.

Plusieurs paradigmes peuvent être utilisés pour sonder les processus neuropsychologiques. La première approche est celle des paradigmes « en bloc » où des phases d'activation et de repos sont alternées pendant des périodes d'environ 30 secondes chacune. La seconde, permet de contrôler la réponse cérébrale pendant le traitement d'un stimulus unique

présenté brièvement tel qu'une image ; il sera ainsi possible de suivre l'activité cérébrale événement par événement ce qui nécessite des procédures expérimentales plus complexes.

L'analyse statistique par des logiciels dédiés comme SPM (FIL, Wellcome Institute, Londres, UK) permet de chiffrer la probabilité avec laquelle une région est activée pour un seuil donné. Afin d'en augmenter la portée statistique, la plupart des résultats concernent des groupes de sujets plutôt que des individus isolés, à condition que les réseaux activés au cours de la tâche cognitive soient uniformes pour une fonction mentale donnée si le groupe est homogène. Ce postulat est néanmoins discutable pour l'étude des patients chez qui la variabilité interindividuelle est plus marquée compte tenu de la pathologie.

Le dysfonctionnement cognitif est un des aspects les plus intéressants, même s'il apparaît tardivement dans l'évolution de la maladie (81). Les diminutions fonctionnelles les mieux identifiées concernent l'attention, le traitement rapide des informations et la mémoire (82). Par IRMf, on observe d'une part, une augmentation d'activité dans des régions qui semblent compenser fonctionnellement les dommages associés à la progression de la maladie (effet de plasticité neuronale). D'autre part, Wishart et al. (83) ont montré que les patients souffrent d'une baisse d'activité dans les régions cérébrales associées avec le traitement de la difficulté de la tâche. Cela suggère que l'affaiblissement fonctionnel précoce chez les patients peut refléter la capacité réduite de recruter de nouvelles régions cérébrales appropriées. Un autre aspect bien étudié par IRMf chez les patients SEP est la motricité. Plusieurs études (84; 85; 86; 87; 88) ont montré que les patients présentent une activation motrice supérieure à celle des contrôles, en particulier dans la région motrice supplémentaire (SMA) gauche, dans le cortex sensorimoteur primaire (SMC) gauche et dans l'hémisphère cérébelleux droit (89), mettant en évidence un recrutement de nouvelles aires cérébrales pour compenser un déficit fonctionnel.

3. LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

La plupart des études spectrométriques sur le cerveau utilisent, comme l'imagerie par résonance magnétique, le noyau de l'atome d'hydrogène (proton). Mais contrairement aux

techniques d'imagerie, il est absolument nécessaire en spectrométrie d'éliminer ou au moins de réduire, le signal de l'eau. En effet, ce dernier gêne par sa grande amplitude la détection des atomes d'hydrogène d'autres solutés. Une région d'intérêt, à l'intérieur de laquelle l'acquisition du spectre est effectuée, est positionnée sur une coupe d'IRM morphologique. La séquence de spectroscopie localisée recueille le signal RMN des protons dont l'analyse fournit ainsi des renseignements sur la concentration d'un certain nombre de métabolites de la région d'intérêt (à partir d'une concentration de l'ordre de 1 mmol/litre). Les principaux métabolites détectables sont le N-Acétyl-Aspartate (NAA) (marqueur d'intégrité neuronale), la choline (Cho) (marqueur du métabolisme phospholipidique et de la densité cellulaire), la créatine (Cr) (marqueur du métabolisme énergétique cellulaire et de la souffrance cellulaire), le myoinositol (Ins) (marqueur de l'inflammation et de la gliose), le glutamate (Glu) (neurotransmetteur indicateur de neurotoxicité), et/ou la glutamine (Gln) dans les cas pathologiques, le lactate (Lac) (indicateur d'une souffrance cellulaire suite à une ischémie, une hypoxie ou une réaction inflammatoire) et quelques lipides (Figure 37).

A l'hétérogénéité tissulaire et anatomique du cerveau, se superpose la diversité des processus pathologiques plus ou moins rapides, intenses, focaux ou diffus. Un grand nombre d'études sur la SEP par SRM ont été consacrées à la caractérisation métabolique des différents tissus cérébraux et des lésions. Ces études ont montré une augmentation précoce des concentrations de choline (90), de lactate (91) et des lipides (92) dans les plaques aiguës, qui diminue progressivement sur plusieurs semaines, suggérant que celles-ci soient le siège de processus inflammatoires et démyélinisants dans leur phase aiguë. Les concentrations de NAA diminuent considérablement aussi de 30 à 80% dans les plaques actives (93), puis remontent en partie lorsque la plaque devient chronique. Cette augmentation peut être due à plusieurs facteurs tels que la résolution de l'œdème, l'augmentation du diamètre des axones après remyélinisation ... (91). Les résultats obtenus dans la SB d'apparence normale sont parfois contradictoires (94), notamment concernant les valeurs de NAA et de Cr. Mais, d'une manière générale, une baisse de la concentration de NAA à proximité des lésions et une augmentation diffuse des concentrations en Cr, Cho et Ins sont observées dans la substance blanche d'apparence normale (94). Dans la substance grise, on retrouve des différences entre les régions corticales et les régions sous-corticales. Les différentes études ont relevé des baisses de la concentration de NAA en début de maladie dans les régions

corticales qui deviennent plus considérables dans les formes progressives (95; 96). Les régions sous-corticales présentent par contre des diminutions de concentration de NAA plus précocement détectables (97; 98). Une étude histopathologique a confirmé ces résultats en montrant des pertes neuronales importantes (99).

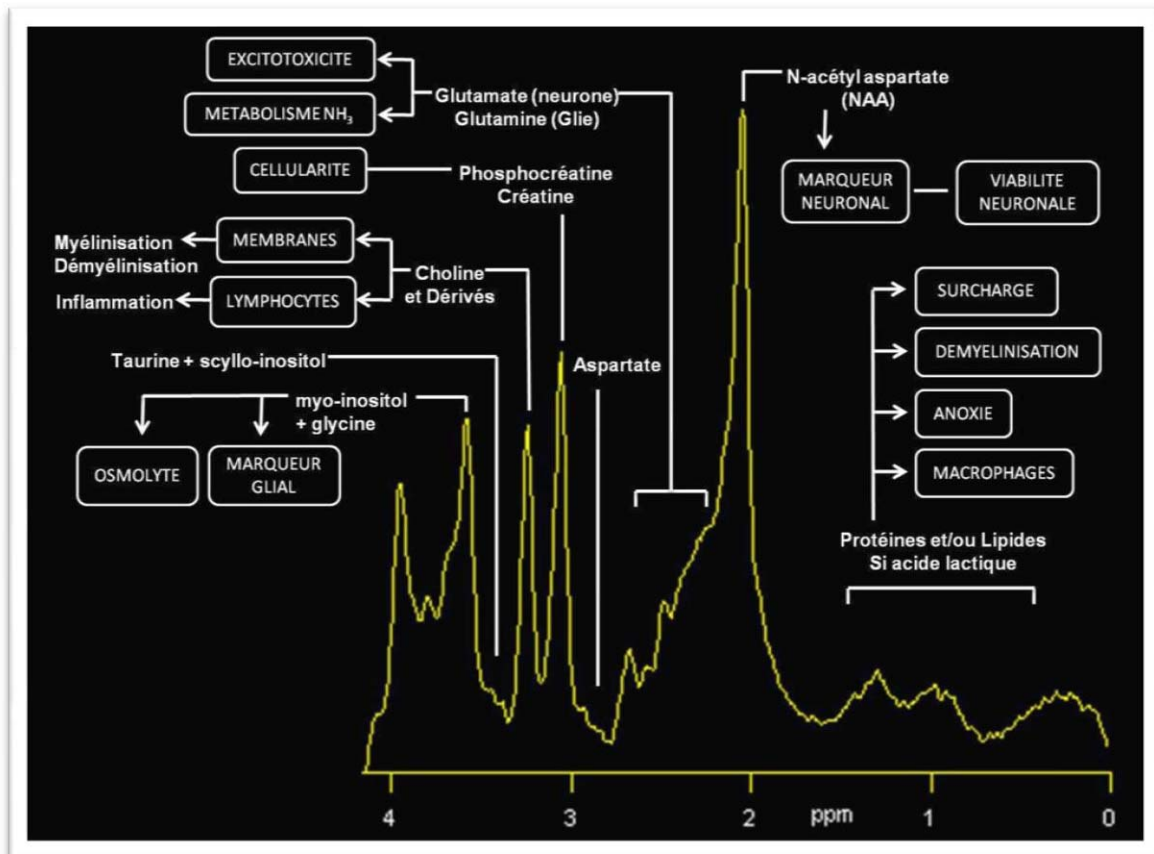


Figure 37: Informations métaboliques obtenues à partir d'un spectre RMN du proton cérébral *in vivo* à TE = 35 ms (100)

4. L'IRM DE TENSEUR DE DIFFUSION

Etant une maladie auto-immune du SNC caractérisée par la dissémination dans le temps et dans l'espace de lésions ou plaques démyélinisantes, la sclérose en plaques est bien connue pour être une maladie touchant la SB. Toutefois, il a été démontré que la SG est aussi impliquée dans la maladie, et que des changements pathologiques se produisent en dehors des lésions visibles. Bien que la démyélinisation soit sans aucun doute un des processus pathologiques les plus importants conduisant à de multiples symptômes neurologiques, il a

été démontré que la perte axonale est aussi un mécanisme majeur contribuant au handicap des patients (101). Bien que le diagnostic final de la SEP soit toujours effectué sur des bases cliniques à l'aide de l'IRM conventionnelle (47), des techniques d'IRM quantitatives tel que la DTI, ont prouvé leur utilité à détecter des altérations pathologiques invisibles à l'IRM conventionnelle qui ont d'importantes conséquences cliniques. La DTI est donc sensible aux altérations liées à la maladie au cours du temps (102; 103). Elle a donc le potentiel d'être utile pour contrôler et surveiller les effets des différents traitements possibles. Différentes approches d'analyse des images DTI soit par régions d'intérêt (ROI), soit par histogrammes des cartographies de diffusivité moyenne (MD) et de FA, donnent des informations pertinentes sur l'intégrité des axones et de la myéline (104). D'autres techniques, encore plus élaborées comme la tractographie des fibres de SB, fournissent des informations sur la rupture des axones ainsi que sur la remyélinisation (105). Un résumé des principaux résultats obtenus par DTI dans la SEP est présenté par la suite pour les différents types de tissu : les lésions, la substance blanche d'apparence-normale (SBAN) et la substance grise d'apparence-normale (SGAN).

4.1. Etudes des plaques

Les lésions SEP sont hétérogènes et sont caractérisées par des formes et tailles variables sur l'IRM. Certaines de ces lésions sont sujettes à des atteintes inflammatoires aiguës alors que d'autres subissent des destructions étendues de tissu. Larsson et al. (106) ont été les premiers à appliquer l'imagerie de diffusion pour le suivi de la SEP en 1992, bientôt suivis par beaucoup d'autres (107; 108; 109; 110; 111; 112). Toutes ces études ont montré une augmentation de la diffusivité moyenne (MD) dans les lésions par rapport à la SB de sujets contrôles. Ces augmentations de MD dans les lésions sont compatibles avec les résultats obtenus dans des études sur l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) (modèle animal de la SEP). En effet, les altérations de diffusion observées suggèrent que les atteintes inflammatoires et démyélinisantes peuvent refléter des changements des valeurs de la diffusion de l'eau mesurée par DWI (113; 114).

Parmi les différents types de lésions visibles, les lésions hypointenses en pondération T1 non rehaussées par le gadolinium présentent les valeurs les plus élevées de diffusion (109; 110;

112). Ces lésions hypointenses, aussi appelées « black holes » ou « trous noirs » dans lesquelles la diffusion de l'eau est moins restreinte, ont dû subir une destruction tissulaire sévère et permanente (115). Alors que certaines études ont montré une diffusion légèrement supérieure des lésions rehaussées par le gadolinium par rapport à celles non rehaussées (112; 111), d'autres ont échoué (109; 116). Incapables de différencier les lésions rehaussées des lésions non rehaussées par la mesure de la MD, ces études ont montré que la FA est toujours plus faible dans les lésions rehaussées que dans les lésions non rehaussées (117; 118; 119). Une telle distinction peut s'expliquer par le degré variable d'atteinte tissulaire dans les lésions. En effet, les plaques nouvellement formées et rehaussées sont généralement de petite taille et de forme nodulaire alors que les plus anciennes peuvent apparaître plus larges, et dans certains cas, avec un rehaussement sous forme d'anneau. Ces plaques à anneau présentent généralement une FA nettement plus réduite (116) et une augmentation des valeurs de MD (111; 116) suscitant ainsi une importante destruction de la microstructure de la SB probablement due à un œdème vasogénique extracellulaire.

4.2. Etudes de la substance blanche d'apparence normale

La SEP est une maladie qui touche le cerveau dans son ensemble. Au niveau de la microstructure, cette atteinte ne se produit pas seulement dans les plaques visibles sur les images pondérées en T1 et T2, mais aussi dans la SB adjacente qui apparaît macroscopiquement normale (qu'on appelle SBAN) (120). Au cours de la dernière décennie, plusieurs techniques non-conventionnelles ont été développées pour quantifier les altérations pathologiques non identifiables avec une séquence d'IRM de routine. La DTI est l'une de ces techniques, et a permis d'améliorer la sensibilité de détection des changements architecturaux microscopiques des tissus d'apparence normaux du cerveau.

Bien que les anomalies observées en DTI semblent être largement répandues dans la SBAN, elles tendent toujours à être plus sévères à la périphérie des plaques. Ainsi, la taille des plaques sur les images de diffusion est plus importante que sur l'IRM conventionnelle (121; 122). Effectivement, Guo et al. (104) ont démontré l'existence d'un « gradient » pathologique de la SB qui s'étendait des lésions ayant les valeurs les plus basses de FA vers le reste de la SBAN où la diminution de la FA était moins sévère.

En mesurant les valeurs de DTI dans différentes régions de SBAN qui apparaissent normales sur l'IRM conventionnelle, on retrouve en général une diminution de la FA et une augmentation de la MD par rapport aux sujets contrôles (109; 110; 119; 102; 123; 124; 125; 104). La SBAN est donc le siège d'un processus pathologique microstructural, invisible à l'examen conventionnel, qui peut être le plus souvent lié à une prolifération gliale secondaire à une perte de myéline et axonale (126). Contrairement à ces résultats, Caramia et al. (127) n'ont pas observé ces altérations de diffusivité dans la SBAN des patients plus précoces ayant un symptôme cliniquement isolé (CIS), malgré la présence de plaques. Mais une autre étude analysant les histogrammes de diffusion a décrit une augmentation de la MD et une diminution de FA pour ces patients de même forme clinique (128). D'autres études sur des patients SEP précoces, ont montré des changements significatifs de la diffusion dans le tissu d'apparence-normal du corps calleux (CC), alors que ces changements n'étaient pas observés dans la SBAN frontale et occipitale (125). Ces altérations de diffusivité étaient corrélées avec la mesure de la charge lésionnelle (lésions T2). Cette corrélation est peut être due premièrement à l'accumulation des lésions dans le CC, et deuxièmement, à l'effet des lésions distantes provoquant une dégénérescence Wallérienne étant donné le rôle de communication entre les deux hémisphères du CC. Il est intéressant de noter que ces changements de diffusion dans le CC ont même été démontrés chez les patients CIS n'ayant aucune trace d'atrophie et de lésions (129).

En outre, les valeurs obtenues par DTI dans la SBAN étaient corrélées avec l'état clinique et avec l'handicap des patients (119; 130; 131; 132). Par exemple, les valeurs de FA et de MD dans les pédoncules cérébraux étaient inversement corrélées à l'EDSS (« expanded disability status scale ») et au score fonctionnel pyramidal, qui reflètent le dysfonctionnement moteur des patients (130). Dans une étude plus récente par tractographie sur le CC segmenté de patients SEP rémittents (RR), les valeurs de MD étaient significativement plus élevées par rapport aux sujets témoins, et corrélées à un test cognitif (133). Cette corrélation met en évidence la sensibilité de la DTI à détecter les anomalies tissulaires qui contribuent au déficit cognitif. D'autres études sur les changements de FA dans tout le cerveau entre les patients SEP et les sujets témoins avec TBSS (« tract-based spatial statistics ») ont démontré une corrélation entre la FA et le handicap (134). Dans l'ensemble, les corrélations avec la clinique, publiées jusque-là, suggèrent que les dommages pathologiques détectés par la DTI

dans la SBAN constituent un marqueur important du handicap et de la progression de la maladie. Toutefois, les patients de forme progressive d'emblée (PP) n'ont montré aucune corrélation entre DTI et scores cliniques. Filippi et al. ont examiné 30 patients PP et n'ont trouvé aucune corrélation entre les mesures de diffusion et l'EDSS dans les lésions et la SBAN, contrairement aux résultats obtenus chez les patients secondairement progressif (SP) (119). Une confirmation de ces résultats vient d'une étude par histogramme de diffusion chez des patients PP (131) : les résultats obtenus par cette analyse n'ont pas montré de corrélation significative avec le handicap des patients. Ceci peut être dû aux limitations des échelles cliniques comme l'EDSS, ou au rôle très important de l'atteinte de la moelle épinière dans l'évaluation du handicap chez les patients PP.

Des études longitudinales ont aussi été effectuées avec la DTI. Cassol et al. ont suivi l'évolution de la « trace » de diffusion de la FA dans la SBAN des patients SEP et ont montré premièrement que les deux mesures indiquent une récupération après une phase aiguë chez les patients RR et deuxièmement qu'il existe un déplacement progressif vers des valeurs anormales chez les patients SP (135). Une autre étude longitudinale par l'équipe de Werring (136) a montré une augmentation régulière et modérée de la MD dans les régions de SBAN pré-lésionnelle, suivi par une augmentation rapide et marquée au moment du rehaussement de la plaque. Bien que cette nouvelle activité pathologique puisse se développer pendant de nombreux mois avant la formation de lésions focales (136; 137), un processus pathologique préexistant se produit donc dans la SBAN, et qui peut être détecté par DTI.

4.3. Etudes de la substance grise d'apparence normale

Bien que la sclérose en plaques ait été traditionnellement considérée comme une maladie de la SB, des études pathologiques datant du 19^{ème} siècle ont identifié et démontré l'atteinte de la SG (1; 138). Avec des techniques immuno-histochimiques, des études post-mortem (55) ont montré des signes de lésions corticales et sous-corticales dans la SG (59). Ces lésions constituent certainement l'origine pathologique des déficiences neurologiques chez les patients SEP. Toutefois, elles sont toujours indétectables par les techniques classiques d'imagerie à cause du contraste limité entre tissus et lésions, et de la résolution spatiale trop faible des appareils conventionnels. En revanche, ces altérations

microscopiques diffuses peuvent être détectées par la DTI. En effet, l'analyse des histogrammes des paramètres diffusion dans les régions de SG cérébrale d'apparence normale (SBAN) a démontré une plus grande diffusivité chez les patients SEP que chez les sujets témoins (123; 139), différence plus accentuée chez les patients de forme SP que chez les patients rémittents. Les noyaux gris centraux ont également montré des changements anormaux de diffusion avec une diminution de la FA et une augmentation de la MD (140; 130). Il faut noter qu'à cause de la différence non pas seulement fonctionnelle, mais aussi anatomique entre SG et SB, les valeurs de la MD et de la FA sont respectivement plus élevées et plus faibles dans la SG que dans la SB. Cela peut être dû à la composition de la SG qui comporte moins de fibres myélinisées, ce qui entraîne une certaine diminution de l'anisotropie.

Ces altérations détectées dans la SGAN, contribuent certainement au handicap clinique des patients (139; 132). Par exemple, les histogrammes des mesures de diffusion dans la SGAN sont corrélés à la sévérité des déficiences du langage, de l'attention et de la mémoire chez les patients RR (132) et au handicap chez les patients RR et SP (141). De plus, des altérations de diffusivité dans la SGAN ont été détectées longitudinalement chez les patients RR (66) et progressifs (142). Cependant, des résultats contradictoires sur les altérations en DTI des noyaux gris ont été publiés quand ses derniers sont analysés par une approche régionale (130; 143). Ces variations sont peut-être dues à la présence plus ou moins importante de lésions dans la SG qui restent invisibles à l'IRM conventionnelle. D'ailleurs, une étude récente a combiné, deux types d'images obtenues par les séquences « double inversion-recovery » et « phase-sensitive inversion-recovery » pour détecter les lésions de SG, avec la cartographie de DTI, permettant de démontrer des différences significatives de diffusivité entre ces lésions corticales et les régions correspondantes de sujets témoins (144).

PROBLEMATIQUE

Les données histologiques récentes ont démontré que la sclérose en plaques est une maladie complexe impliquant de nombreux phénomènes physiopathologiques comme l'inflammation, la rupture de la barrière hémato-encéphalique, les activités macrophagiques et microgliales ... L'ensemble de ces processus induit au sein de la SB et de la SG des phénomènes de démyélinisation focale et diffuse, de dégénérescence axonale, de destruction tissulaire et d'atrophie (64). Ces atteintes cérébrales évolutives induisent des déficits cliniques progressifs impliquant l'ensemble des fonctions cérébrales.

L'IRM a très clairement permis de mieux aborder le domaine de la sclérose en plaques en général et en particulier par la détection des plaques aiguës et chroniques de la SB. Cependant, les apports de l'IRM conventionnelle au diagnostic de la maladie ainsi qu'à l'évaluation des nouvelles thérapeutiques ont clairement montré ses limites lors de l'analyse des relations entre les anomalies identifiées et les marqueurs d'évolution clinique. Ce « paradoxe clinico-radiologique » décrit par Barkhof en 2002 (2) est vérifié dans le cadre des troubles fonctionnels qui sont fréquemment identifiés chez les patients SEP. Cette discordance est vraisemblablement liée au manque de spécificité des techniques d'IRM conventionnelle pour la détection de processus physiopathologiques hétérogènes et complexes. Elle est probablement aussi due au manque de sensibilité de ces techniques pour évaluer l'étendue des dommages tissulaires en dehors des lésions focales identifiées. Les résultats de l'IRM conventionnelle ne reflètent donc qu'une faible partie des différents processus physiopathologiques rencontrés dans la SEP aux différents stades de la maladie. Les nouvelles techniques non-conventionnelles d'IRM tel que la SRM et la DTI, ont permis d'appréhender au niveau métabolique et microstructural d'autres types d'anomalies impliquées dans la genèse des troubles fonctionnels, particulièrement en évaluant les atteintes de la SB et de la SG d'apparence normale.

Etant complexe par nature, l'hétérogénéité apparente de la SEP, notamment de ses manifestations cliniques et de leurs évolutions (rémittente et progressive d'emblée ou secondaire), rend difficile la constitution de cohortes de patients homogènes et crée un biais

dans l'étude de la maladie selon ses différentes formes cliniques. Un autre facteur qui rend l'étude de la SEP beaucoup plus difficile est la longue durée de la maladie. Ainsi, les études cliniques de suivi longitudinal dont l'échelle temporelle est le plus souvent réduite (3 ans au maximum selon les études) ne sont pas adaptées à l'évolution physiopathologique de la SEP. Cette durée de maladie génère aussi d'autres problèmes comme l'adhésion des patients aux protocoles, le coût des examens IRM ... rendant l'étude de l'histoire naturelle de la maladie encore plus difficile. Cependant, et en dépit de ces inconvénients, les études longitudinales même à courte durée sont très importantes pour la compréhension des différents processus pathologiques de la maladie. Parmi les études traitant de cet aspect longitudinal sur des larges cohortes, Confavreux et al. (145) suggèrent que la forme initiale de la maladie et la présence de poussées n'influencent pas la répartition des taux de progression de la maladie à partir d'un EDSS 4, mais que celle-ci ne dépend que de l'âge (146). De plus, l'absence de corrélation entre la charge lésionnelle et le handicap clinique, démontre que ces paramètres ne reflètent qu'un faible aspect des différents mécanismes physiopathologiques rencontrés dans la SEP aux différents stades de la maladie et suggère l'existence d'une grande hétérogénéité des taux individuels de progression de la maladie. Ces analyses ont poussé les chercheurs à poser l'hypothèse que le handicap pourrait plus dépendre des conséquences d'atteintes continues et progressives neurodégénératives que de poussées inflammatoires aiguës.

Un des grands défis de la recherche actuelle est donc de développer des techniques permettant d'observer et de quantifier les différentes atteintes tissulaires focales ou diffuses non visibles par les méthodes conventionnelles, qu'elles soient localisées au sein de la SB ou de la SG, pour ensuite mieux comprendre et suivre leur évolution. C'est exactement l'objectif de notre recherche. Nous avons donc axé notre travail sur la mise en œuvre de l'imagerie de tenseur de diffusion, qui constitue une technique très sensible aux changements d'échanges des molécules d'eau de manière intra et extra-tissulaire. Par cette approche, on souhaite offrir au clinicien une méthode simple et sensible permettant d'améliorer la prédiction du handicap clinique chez les patients, et la vitesse d'évolution de la maladie. Ceci nous a conduit à développer plusieurs méthodes d'analyse par DTI pour effectuer premièrement une étude transversale des atteintes microstructurales dans différentes régions et tissus cérébraux, et deuxièmement un suivi longitudinal de ces

altérations au sein d'une population de patients SEP constituée de différentes formes cliniques.

Ces deux études suivront deux approches techniques différentes, la première par mesure de ROI et la deuxième plus globale par analyse statistique. Notre objectif consistera donc à lever les verrous méthodologiques par l'implémentation de méthodes logicielles pour le traitement des données DTI. La validation et l'interprétation de ces résultats sur les altérations microstructurales détectées par DTI seront confrontées aux données obtenues par d'autres méthodes d'analyse morphométrique et métabolique, nécessitant l'implémentation des méthodes d'analyse volumétriques et de SRM, ainsi que par la charge lésionnelle et finalement aux données cliniques telles que l'EDSS et le MSFC.

PARTIE II

ETUDE TRANSVERSALE : CARACTERISATION TISSULAIRE MULTIPARAMETRIQUE

CHAPITRE IV

METHODES D'ACQUISITION ET DE TRAITEMENT DES IRM

1. INTRODUCTION

Si l'IRM conventionnelle est essentielle pour le suivi et l'évaluation clinique des patients, et d'une grande utilité pour quantifier la charge lésionnelle, elle manque de spécificité et de sensibilité pour détecter les atteintes microstructurales dans les différents tissus. Ces atteintes peuvent être la conséquence de plusieurs phénomènes pathologiques regroupés sous deux grandes dénominations : l'inflammation et la neurodégénérescence. La DTI, en mesurant les micromouvements des molécules d'eau, est très sensible aux modifications de microarchitecture des tissus étudiés, et aux dommages pathologiques. Les premières applications de la DTI dans la SEP ont été réalisées dans la SB des patients et ont montré une augmentation de la diffusivité moyenne et une diminution de la fraction d'anisotropie par rapport aux sujets témoins, signalant un processus de démyélinisation qui perturbe le cheminement des molécules d'eau. Plus récemment, la DTI a permis de détecter la présence d'anomalie dans la SG, suggérant l'occurrence d'un processus neurodégénératif contribuant à l'émergence d'une nouvelle hypothèse sur l'existence voire la prévalence d'un phénomène dégénératif par rapport aux aspects inflammatoires visibles dans la SB. Néanmoins, la DTI présente certaines limitations méthodologiques. D'une part à l'acquisition que nous allons décrire dans un premier temps et d'autre part lors du traitement pour lequel nous proposerons de nouvelles méthodes.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Défis méthodologiques de la DTI

L'imagerie de diffusion constitue un nouveau moyen extrêmement sensible pour l'étude des propriétés tissulaires dont la force réside dans la possibilité d'obtenir des mesures quantitatives pouvant être aussi visualisées par une variété de paramètres cartographiques. Néanmoins, l'application de ces procédures nécessite une attention particulière tant à l'acquisition que pendant l'analyse et l'interprétation des résultats. Ainsi, les paramètres techniques définis lors des procédures d'acquisition et les paramètres biologiques, comme les différences structurelles tissulaires, peuvent entraîner un biais dans l'étude de ces mesures microstructurelles. C'est pourquoi, nous avons analysé les risques potentiels des biais potentiellement induits par IRM de diffusion (Tableau 3).

Pour l'acquisition, la séquence d'impulsions d'imagerie écho-planaire (EPI) permet d'obtenir des images en un temps très court (typiquement 30 à 60 ms par section d'image), réduisant ainsi les artefacts de mouvement, qui représentent un problème particulier dans le cas des patients SEP (147). Si l'EPI est la séquence d'acquisition la plus utilisée en DTI en raison de sa rapidité, elle souffre d'une faible résolution spatiale par rapport à l'IRM conventionnelle, et de distorsions géométriques liées à sa sensibilité aux changements de susceptibilité magnétique. Pour les études qualitatives par IRM de diffusion, ces inconvénients ne limitent pas l'information obtenue par DTI qui est complémentaire à celle de l'IRM anatomique. Cependant, dans les études quantitatives de SEP, lorsque différents types de tissus sont analysés, tels que les lésions visibles en T2, la SBAN ou la SG, il est nécessaire de disposer d'une correspondance spatiale précise entre les images de différents contrastes. Les distorsions géométriques doivent alors être corrigées avant d'effectuer les correspondances entre les images anatomiques et de diffusion. D'autres artefacts, comme celui lié au déplacement chimique de la graisse sous-cutanée, doivent être corrigés. La suppression de cet artefact repose en général sur l'application d'une impulsion de saturation sélective dont l'efficacité dépend de l'uniformité du champ magnétique.

	Défis actuels	Solutions actuelles	Solutions à développer
Acquisition	-Basse résolution		-Champ statique / gradient plus élevé -PROPELLER
	-Distorsions par l'EPI	-Correction lors du post-traitement	-Acquisition parallèle -PROPELLER
	-Pulsation cardiaque/ LCS -Estimation robuste du tenseur de diffusion	-Triggering cardiaque -Moyenné plus	-Triggering cardiaque en routine clinique -Champ statique plus élevé -Paramètres des séquences optimisés -Nombre de direction de diffusion plus élevé
Post-traitement et analyse	-Approche par ROI subjective -Corrélation des mesures de DTI avec l'histopathologie clinique	-Entraînement des neurologues à mieux délimiter les ROIs -Analyse d'histogramme -Analyse de ROIs et d'histogramme des cartographies de MD et de FA	-Recalage à un espace standard -Inclusion de l'analyse des diffusivités axiales et radiales
Acquisition et analyse	-Croisement des fibres		-Se concentrer sur des systèmes qui ont un intérêt fonctionnel -Après recalage à un espace standard pour éviter la définition d'une hypothèse <i>a priori</i> , effectuer une analyse « voxel based » -Modèles à multi-compartiments -Q-space Résolution angulaire plus élevée
PROPELLER : « periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction »; EPI: « echo-planar imaging »; ROI: régions d'intérêt; MD: diffusivité moyenne; FA: fraction d'anisotropie			

Tableau 3: Résumé des défis actuels de l'imagerie de tenseur de diffusion (147)

En plus des distorsions géométriques causées par les inhomogénéités de champ magnétique, l'EPI est sensible à d'autres distorsions causées par l'application des impulsions de gradient de diffusion. Ces distorsions, différentes pour chaque direction d'encodage, sont créées par les courants de Foucault induits par l'application rapide des gradients. Toutefois, ils

peuvent être réduits, soit en utilisant une modification de la séquence de Stejskal-Tanner (148), soit éliminés par des procédés de post-traitement d'image.

A cet effet, une nouvelle séquence, appelé PROPELLER (« periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction ») permet l'acquisition d'images DTI à haute résolution spatiale et avec un minimum de distorsion (149). Basée sur la séquence « fast spin-echo » (FSE), elle est modifiée afin de réduire les artefacts de mouvement. L'acquisition de données DTI avec une résolution spatiale élevée est essentielle pour analyser certaines petites zones anatomiques, comme les nerfs optiques ou la moelle épinière, et peut être d'une grande importance pour l'étude de la SG dans la SEP et fournir des informations pertinentes sur les mécanismes neurodégénératifs qui seraient peut être mieux corrélés avec le handicap.

Le développement des IRM à très haut champ a le potentiel d'améliorer considérablement la résolution spatiale grâce à un gain de SNR. Ainsi, l'acquisition DTI, à 3T ou plus, pourrait s'avérer être plus performante. Toutefois, il est important d'être conscient des limites des systèmes à haut champ et des implications sur la DTI :

- Les champs RF de réception et d'excitation deviennent de plus en plus inhomogènes avec l'augmentation du champ. Certains des paramètres quantitatifs de la DTI ne sont pas affectés par ces modulations d'intensité, mais d'autres, tels que la FA, dépendent du SNR, le sont.
- Le temps de relaxation T1 des tissus du cerveau, à l'exception du LCS, est prolongé de manière significative induisant un allongement des temps de répétition pour éviter une pondération en T1.
- Le déplacement chimique entre l'eau et la graisse est plus grand, augmentant les artefacts de déplacement chimique.
- Les inhomogénéités du champ et de la décomposition T2* sont plus importantes. A 3T, un « shimming » d'ordre supérieur devient essentiel en DTI afin d'éviter les artefacts de susceptibilité. La décroissance plus rapide de T2* peut aussi conduire à des pertes d'intensité de signal. Dans ce cas, l'imagerie parallèle peut aider à réduire ces artefacts.

En ce qui concerne les stratégies de traitement d'images de DTI, l'approche régionale s'avère d'une grande utilité. Cependant, elle nécessite le positionnement correct du ROI. En cas de besoin de repositionnement du ROI dans une étude répétée (par exemple, longitudinale), il peut être difficile de délimiter la même ROI sachant que les marqueurs anatomiques ont pu changer en présence d'atrophie cérébrale. Ceci rend la méthode très opérateur-dépendante et diminue sa reproductibilité. Une des solutions possibles consiste à appliquer le même recalage dans un espace standard anatomique (Espace de Talairach).

2.2. Population étudiée dans le Projet AMSEP

Cette étude s'insère dans le projet AMSEP coordonné par le docteur Françoise Durand-Dubief du Service de Neurologie A du professeur Christian Confavreux, de l'Hôpital Neurologique et Neurochirurgical Pierre Wertheimer. Ce projet porte sur l'étude prospective et observationnelle multicentrique de 100 patients porteurs de SEP sur une durée de trois ans. Son objectif est de proposer de nouveaux marqueurs précoces permettant d'établir un meilleur pronostic du handicap clinique. Ce projet est financé par un projet hospitalier de recherche clinique (PHRC) national et s'intègre dans le projet Européen EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis). Dans cette partie II de la thèse, un seul point temporel de cette étude longitudinale a été pris en considération pour l'étude comparative entre sujets témoins et patients SEP.

2.2.1. Critères d'inclusion

Cent patients atteints de SEP selon les critères de McDonald (47) ont été inclus dans cette étude. 25 présentent un premier épisode neurologique isolé (CIS) compatible avec un premier épisode inflammatoire, 25 une forme rémittente (RR), 25 une forme secondairement progressive (SP) avec ou sans poussées surajoutées, et 25 une forme progressive d'emblée (PP) avec ou sans poussées surajoutées. L'âge des patients est compris entre 18 et 50 ans. Les patients ont conservés leur traitement de fond quel qu'il soit. L'étude n'a pas justifié de changement de traitement.

2.2.2. Critères d'exclusion

Sont exclus de cette étude, les patients ayant des contre-indications à l'IRM (« Pace Maker », valve cardiaque non compatible à l'IRM, claustrophobie ...), les patientes enceintes, les patients nécessitant une prémédication pour la réalisation de l'examen et les patients présentant une pathologie associée sévère ou une maladie neurologique autre que la SEP, ou toute pathologie handicapante pouvant interférer avec la mesure du handicap clinique et de l'atrophie cérébrale.

Les patients inclus dans l'étude ont eu une évaluation clinique et IRM tous les six mois pendant trois ans (Figure 38). Sept évaluations cliniques et radiologiques ont été réalisées sur une période de 3 ans qui a dû être prolongée d'un an et demi pour les patients inclus plus tardivement.

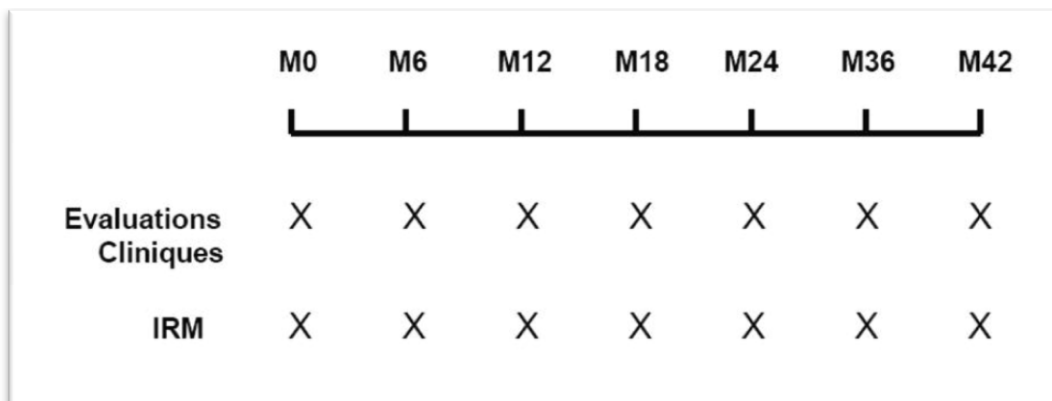


Figure 38: Diagramme des évaluations cliniques et des examens IRM au cours des 3 ans

2.2.3. Plan expérimental

Lors de leur séjour en hospitalisation ou en consultation, il a été proposé aux patients de participer à l'étude. Si les critères d'inclusion et d'exclusion étaient satisfaits, le patient a alors été inclus dans l'étude. Les informations relatives à la recherche ont été données au patient et le consentement recueilli. Les évaluations cliniques et IRM ont été réalisées de façon biannuelle. Les patients ont conservé leur traitement de fond, s'il existait. Quand un traitement par corticothérapie était administré lors d'une poussée, l'IRM était alors différée d'au moins un mois après le traitement. L'évaluation clinique biannuelle a compris un examen clinique quantifié (150; 151), une évaluation de l'EDSS (« Expanded Disability Status Scale »), un test MSFC (« Multiple Sclerosis Functional Composite ») comprenant le test

« timed 25-foot walk », le « 9-hole Peg Test » et la « PASAT » (« Paced Auditory Serial Addition Test »). Cette évaluation clinique donne des informations sur les capacités de marche, de dextérité manuelle et de calcul mental des patients. Les détails de chacun de ces tests cliniques sont présentés en Annexe.

Un groupe de 29 sujets témoins (âge compris entre 18 et 50 ans) a également été inclus dans l'étude pour permettre une comparaison avec les patients. Ces sujets n'ont eu qu'une seule IRM. Sachant que dans cette partie II de la thèse, on travaille sur un point temporel bien défini, il se peut que l'on ne trouve pas pour chaque forme le nombre de patients prévu au moment du recrutement et cela à cause de l'évolution de la maladie. Un patient ayant une SEP de forme CIS peut évoluer en une forme RR et un patient ayant une SEP de forme RR peut lui aussi évoluer en une forme SP. Le tableau clinique ci-dessous (Tableau 4) nous indique les caractéristiques des patients au moment de l'examen IRM.

	Témoins	CIS	RR	SP	PP
N.	29	12	27	26	18
Sexe	18f / 11h	7f / 5h	23f / 4h	11f / 15h	11f / 7h
Age (ans)	36,55±9,57	33,04±6,73	35,13±7,33	41,65±5,09	41,25±6,54
DD (ans)	-	1,54±1,46	6,87±4,16	14,25±6,13	6,65±3,13
EDSS	-	1,46±1,27	2,50±1,67	5,00±1,17	4,61±1,18
MSFC	-	1,97±1,04	1,34±1,41	-0,20±0,99	-0,28±1,65

Tableau 4: Tableau clinique des patients atteints de différentes formes de SEP

2.3. Méthodes d'acquisition

Les examens d'IRM sont réalisés au département IRM du « CERMEP - Imagerie du vivant » sur un système Sonata Siemens disposant d'un aimant de 1,5 T, de gradients de 40 mT/m et d'une antenne tête à 8 canaux (Figure 39). Le protocole global comporte des acquisitions anatomiques, de spectroscopie et de diffusion.



Figure 39: L'IRM Sonata Siemens 1,5 T (à gauche) et l'antenne tête à 8 canaux (à droite)

Le protocole d'imagerie anatomique consiste dans l'acquisition de coupes sagittales millimétriques d'une séquence MPR (« multi-planar reconstruction ») 3D pondérée en T1 (temps de répétition (TR) = 1880 ms, temps d'écho (TE) = 4 ms) avec et sans injection de Gadolinium, d'une séquence turbo spin-écho (TSE) pondérée en densité de proton (DP) et en T2 (TR = 3000 ms, TE = 12 ms et 85 ms) composée de coupes axiales de 3 mm d'épaisseur et d'une séquence FLAIR (« fluid-attenuated inversion recovery ») (TR = 8000 ms, TE = 105 ms, temps d'inversion (TI) = 2200 ms) composée de coupes axiales de 3 mm d'épaisseur. La durée totale d'acquisition de ces images anatomiques est de 18 minutes (Figure 40).

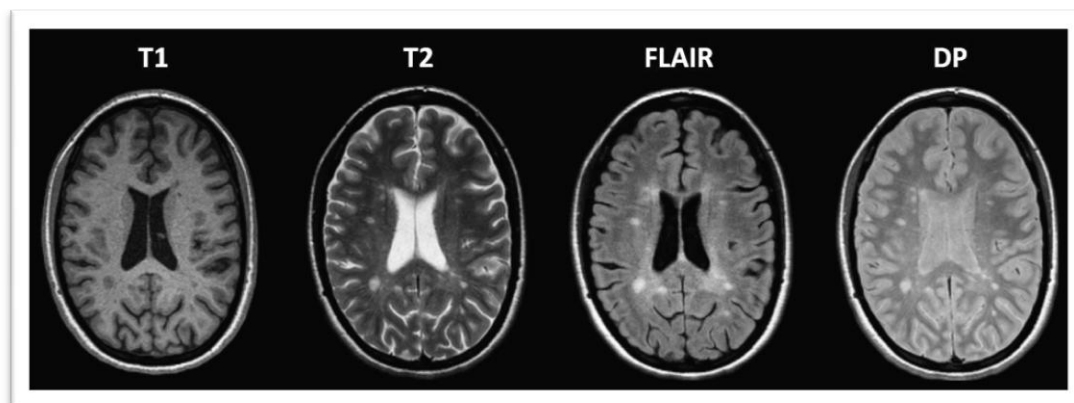


Figure 40: Images anatomiques obtenues pour une coupe axiale et différents contrastes : T1, T2, FLAIR = « fluid attenuated inversion recovery » ; et DP = densité proton

Le protocole d'imagerie spectroscopique par résonance magnétique (ISRM) consiste dans l'acquisition en 10 minutes 40 secondes chacune de deux coupes d'imagerie

spectroscopique 2D localisées sur un volume d'intérêt (VOI) de $100 \times 100 \times 15 \text{ mm}^3$ avec la séquence PRESS (« Point REsolved SpectroScopy ») (TR = 1500 ms, TE = 135 ms) et associée à un codage de 24 x 24 phases sur un champ de vue de 240 x 240 mm (Figure 41).

Le protocole DTI consiste dans l'application d'une séquence EPI (echo-planar imaging) en spin-écho (TE = 86 ms, TR = 6900 ms) dans 24 directions de gradient avec un facteur de diffusion $b = 0$ et 1000 s.mm^{-2} , pour acquérir en 6 minutes 40 secondes, 51 coupes axiales ayant 96×96 codages de phase pour un champ de vue de $240 \times 240 \text{ mm}$, conduisant à une résolution spatiale isotropique de $2,5 \times 2,5 \times 2,5 \text{ mm}^3$ (Figure 42).

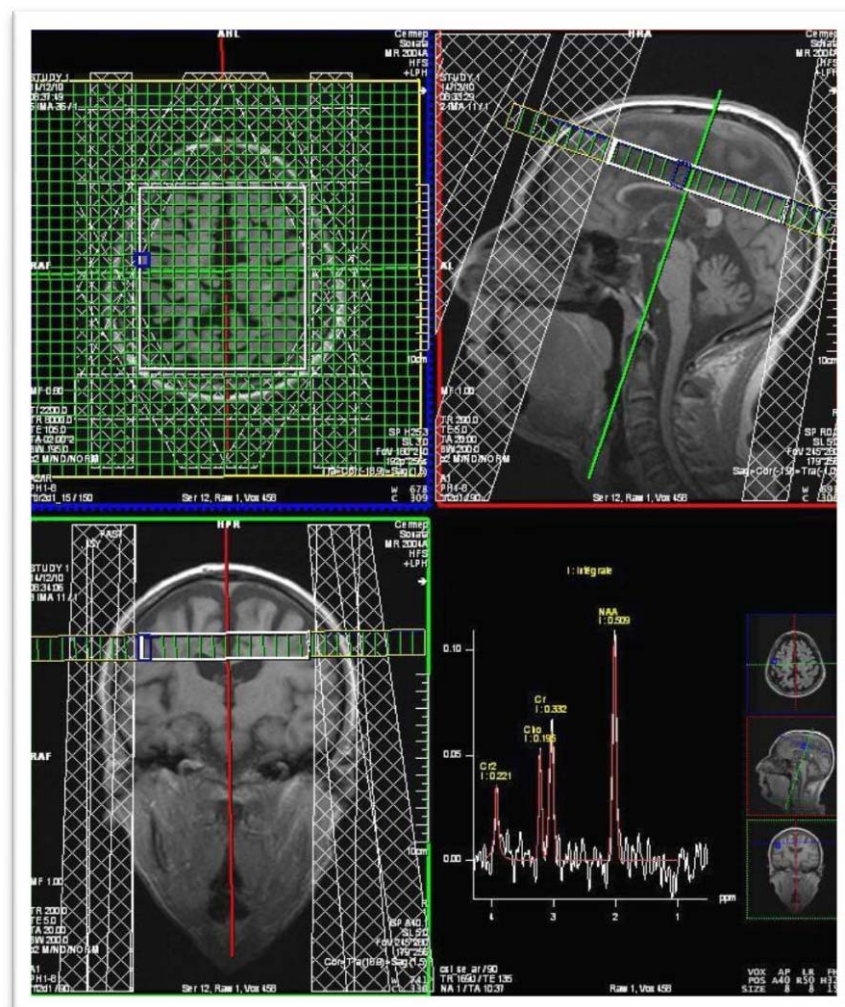


Figure 41: Positionnement de la coupe d'imagerie spectroscopique par localisation PRESS et des bandes de saturation de la graisse (OVS : « out volume suppression »)

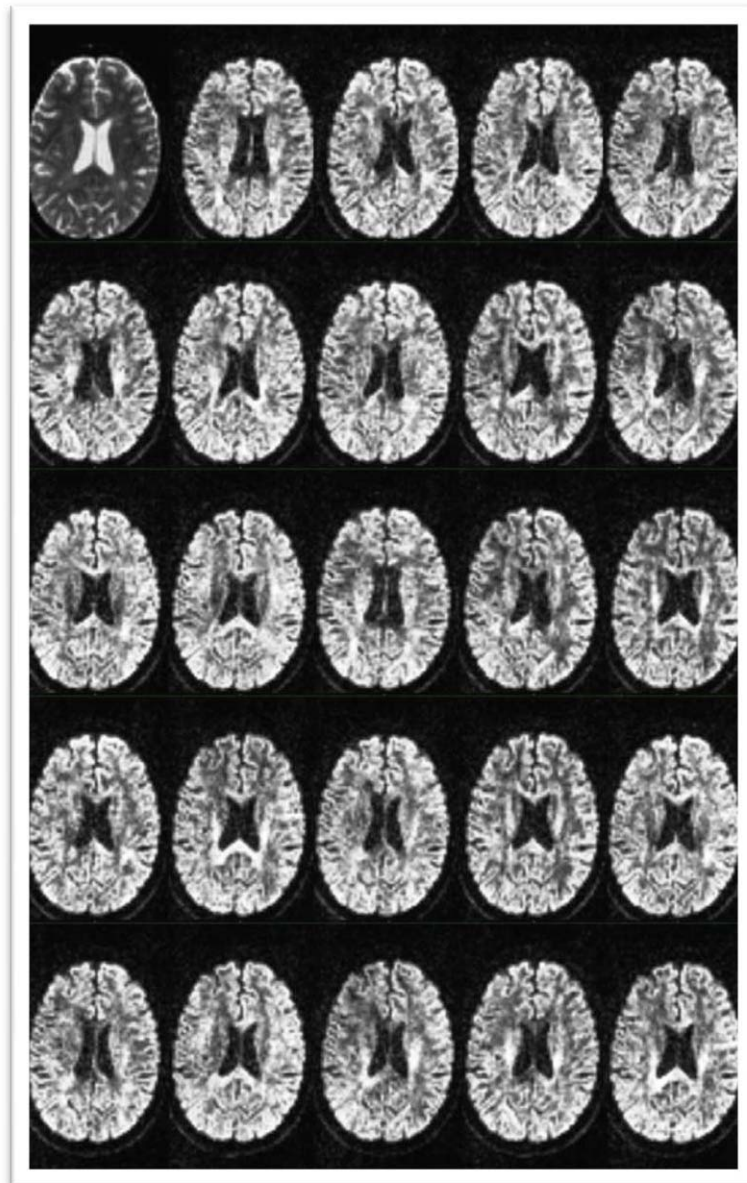


Figure 42: Images du tenseur de diffusion obtenues pour la première (en haut à gauche) sans application de gradients ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) et pour les autres avec application de gradients ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) dans 24 directions

2.4. Logiciels de traitements

Afin d'atteindre nos objectifs, il nous a fallu dépasser plusieurs obstacles. Au delà des problèmes de reproductibilité et de variabilité que nous analyseront ci-dessous, nous avons recherché et implanté de nouveaux logiciels de traitement d'images. En effet, plusieurs logiciels ont été développés récemment pour la conversion des formats d'images, pour le traitement des images de tenseur de diffusion ou des images anatomiques. Parmi ces

derniers, nous avons sélectionné cinq logiciels qui présentent les meilleures caractéristiques en termes de précision, fiabilité, accessibilités et facilité d'usage (« user friendly »).

2.4.1. MRIConvert

MRIConvert (<http://lcni.uoregon.edu/~jolinda/MRIConvert/>) est un outil de conversion des images médicales DICOM en format NIfTI, Analyse 7.5, SPM99/Analyse, BrainVoyager et MetalImage. MRIConvert a été écrit avec wxWindows, une bibliothèque « open source » pour le développement de plate-forme. Les fichiers d'entrée sont organisés par sujet et étude, et les séries par une structure d'arborescence

2.4.2. DCM2NII

DCM2NII (<http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/dcm2nii.html>) a pour objet de convertir le format DICOM d'images du scanner en format NIfTI utilisé par FSL, SPM, MRICron et d'autres outils de traitement d'image du cerveau. Le format NIfTI est une incarnation moderne du format « Analyze », mais contient des informations importantes comme l'orientation de l'image. DCM2NII est un programme autonome qui est distribué avec MRICro.

2.4.3. MedINRIA

MedINRIA (152) est une plateforme développée par Pierre Fillard et Nicolas Toussaint de l'équipe Asclepios de l'INRIA (Sophia-Antipolis). Ce logiciel vise à fournir aux cliniciens des algorithmes dédiés au traitement et à la visualisation des images médicales. L'interface « utilisateur » présente un haut niveau de convivialité tout en étant supporté par des algorithmes performants. Chaque application organisée en module peut être chargée dynamiquement dans une fenêtre. MedINRIA comporte plusieurs modules dont « DTI Track » contenant des routines de traitement de DTI et de tractographie (Figure 43) basé sur deux modules, le Log-Euclidien métrique développé à Asclepios, et le « Tensor Viewer » qui sert à visualiser des volumes de tenseur sous forme d'ellipsoïdes.

Le module DTI Track fournit tous les outils nécessaires à l'analyse avancée des images de DTI. Toutefois, le traitement de ce type de données s'est avéré difficile ces dernières années. Les opérations euclidiennes habituelles sur des matrices traitant les tenseurs souffrent de nombreux problèmes. Ceci a conduit à l'utilisation de nombreuses méthodes « *ad hoc* » en utilisant les mesures « Riemanniennes » affines comme un cadre rigoureux et général. Ces mesures ont d'excellentes propriétés théoriques et fournissent des outils puissants de traitement, mais conduisent aussi à des algorithmes complexes et lents. Pour remédier à cette limitation, une nouvelle famille de métriques riemanniennes appelée « Log-euclidien » est utilisée dans MedINRIA. Elle a également d'excellentes propriétés théoriques et donne des résultats similaires dans la pratique, mais avec des calculs beaucoup plus simple et plus rapide. Cette nouvelle approche est basée sur une nouvelle structure d'espace vectoriel pour les tenseurs.

Le module DTI Track de MedINRIA comporte de même un outil de délimitation manuel de régions d'intérêts pour lesquelles plusieurs paramètres peuvent être obtenus à partir des mesures du tenseur tels que la FA, l'ADC, les diffusivités axiales et radiales (λ_1 , λ_2 et λ_3) ... MedINRIA comporte aussi un module de recalage entre les images de différentes modalités.

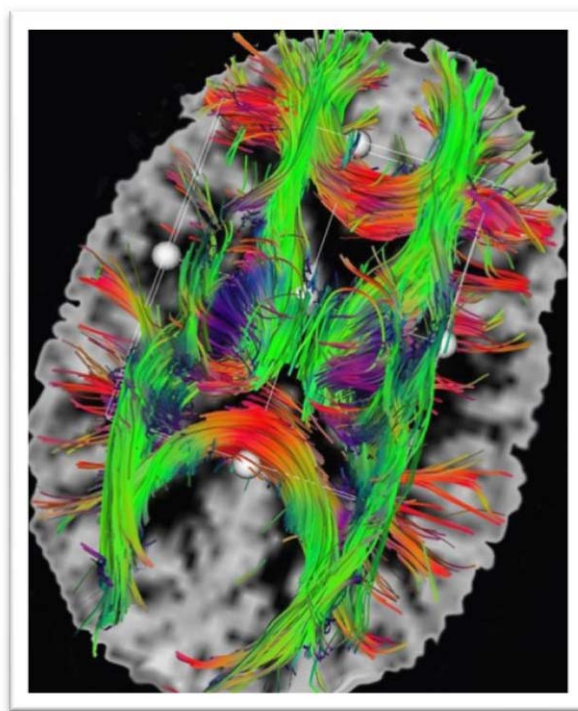


Figure 43: Tractographie de fibres obtenue par le module DTI Track de MedINRIA

2.4.4. FSL (FMRIB Software Library)

FSL (153; 154) est une bibliothèque complète d'outils pour l'analyse des images d'IRMf et des données de DTI. FSL est programmé principalement par le Groupe de traitement d'image du FMRIB à Oxford, au Royaume-Uni. Cette plate-forme fonctionne sur Apple et sur PC (Linux et Windows), et est très facile à installer. La plupart des outils peuvent être exécutés à la fois par ligne de commande et par l'intermédiaire d'interfaces graphiques ("point-and-click" interfaces graphiques).

2.4.5. FreeSurfer

FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) est un ensemble d'outils automatisés pour la reconstruction des surfaces corticales du cerveau à partir des IRM anatomiques, et la superposition des données d'IRM fonctionnelle sur les surfaces reconstruites. Il mesure l'épaisseur et la surface de différentes régions corticales et structures sous-corticales. La grande partie du pipeline de FreeSurfer est automatisée, ce qui le rend idéal pour une utilisation sur des grandes masses de données.

2.5. Etude de variabilité

L'objectif du projet SEP étant de suivre longitudinalement les patients sur une durée de trois ans, il est nécessaire de s'assurer que la reproductibilité entre chaque mesure et chaque examen soit la meilleure possible. En effet, l'influence du repositionnement des images sur les résultats IRM a été étudiée par plusieurs équipes (155; 156). Gawne-Cain et al. (156) ont montré qu'en utilisant les techniques actuelles de volumétrie, des modifications délibérées du positionnement des patients dans la machine peuvent produire des différences significatives dans la mesure des volumes de lésions (157). Cet effet empire pour les lésions ayant un petit volume. En outre, Filippi et al. (155) ont démontré que les erreurs de repositionnement aléatoire que l'on rencontre dans les essais cliniques, peuvent affecter de manière significative la reproductibilité des mesures de la charge lésionnelle dans la SEP. L'utilisation combinée de coupes plus minces et de techniques de repositionnement plus précises, peuvent améliorer sensiblement la précision de la reproductibilité. Pour notre

étude, nous avons donc cherché à évaluer la variabilité des mesures de diffusion dans le cadre de notre protocole.

2.5.1. Variabilité intra-sujet « Scan-Rescan »

Pour étudier la variabilité due à l'acquisition des images de diffusion, un sujet témoin a été examiné deux fois dans la même journée, mais en étant repositionné lors du deuxième examen. Ce protocole a été répété chaque jour pendant une semaine (5 jours x 2 acquisitions). Une région d'intérêt placée sur le corps calleux a été reproduite sur toutes les acquisitions (Figure 44) afin de mesurer les valeurs de FA obtenues à partir de l'histogramme correspondant. Comme l'indique le tableau ci-dessous (Tableau 5), la variation relative moyenne obtenue entre deux mesures successives (« scan-rescan ») est de 1,5%. Ce résultat mettant en évidence la fiabilité de nos mesures nous a permis de commencer l'étude chez les patients avec confiance.

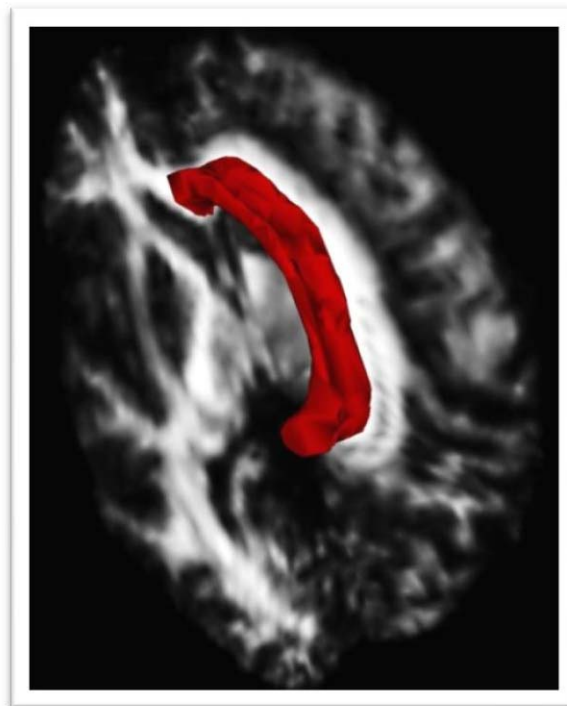


Figure 44: Emplacement de la région d'intérêt du corps calleux pour l'étude "Scan-Rescan"

	FA-1	FA-2	Pourcentage de différence
1	0,674	0,610	5,039
2	0,611	0,625	1,157
3	0,628	0,623	0,368
4	0,633	0,635	0,213
5	0,616	0,611	0,448
Moyenne des pourcentages			1,445 %

Tableau 5: Mesure de la variabilité de l'acquisition des images « scan-rescan »

2.5.2. Variabilité inter-sujets

Une série de trente sujets témoins (âge compris entre 20 et 60) a été examinée pour mesurer la variabilité des paramètres de diffusion (FA, ADC, λ_a et λ_r) dans une région du corps calleux. Le coefficient de variation a été calculé en effectuant le rapport entre l'écart-type et la moyenne des valeurs sur tous les sujets témoins pour chaque paramètre DTI. Nous trouvons chez les sujets témoins (Tableau 6) une variation moyenne de 5% avec une meilleure fiabilité pour le paramètre de FA (3%).

	FA	ADC	λ_a	λ_r
Moyenne	0,684	0,782	1,517	0,419
Ecart-type	0,020	0,037	0,062	0,033
Coefficient de variation	0,029	0,047	0,041	0,079

Tableau 6: Mesure du coefficient de variation inter-sujet des paramètres de diffusion

CHAPITRE V

APPROCHE REGIONALE PAR DTI

1. LA SUBSTANCE BLANCHE

1.1. Introduction

Si l'IRM anatomique montre la charge lésionnelle et reflète le caractère inflammatoire de la maladie, peu, voire aucune corrélations clinico-radiologiques ont été établies (158). Malgré des avancées très importantes dans la compréhension des phénomènes pathologiques de la SEP (131), il n'existe pas encore de marqueur, qu'il soit clinique, biologique ou radiologique, permettant de prédire l'évolution de la SEP. C'est pourquoi, d'autres techniques d'IRM comme l'imagerie spectroscopique (159) ou plus récemment l'IRM de tenseur de diffusion (DTI) ont été développées pour tenter de répondre à ce manque de spécificité (160). En effet, la DTI permet, d'une part, d'évaluer et de visualiser par tractographie l'état des connectivités axonale (161) et, d'autre part, de quantifier différents paramètres caractéristiques de la diffusivité tissulaire comme la diffusivité moyenne (MD), la fraction d'anisotropie (FA), et les diffusivités axiales (λ_a) et radiales (λ_r) (25).

Par conséquent, cette étude a pour objectif d'évaluer par DTI de nouveaux marqueurs comme la λ_a et la λ_r afin de mieux caractériser les processus inflammatoires dans différentes formes cliniques de SEP. Cette recherche de nouveaux marqueurs pourrait permettre d'établir plus précocement un index pronostique du handicap à long terme et ainsi d'apporter une aide objective à la décision thérapeutique.

1.2. Méthodes de traitement

1.2.1. Définition des ROIs

Plusieurs approches ont été proposées pour traiter les images de diffusion. Parmi celles-ci, l'approche par ROI permet de suivre les altérations de la microstructure des tissus dans certaines régions bien connues pour être impliquées dans la maladie, comme le corps calleux. Cette approche nécessite donc de définir une hypothèse *a priori* pour effectuer le choix préalable de ces régions. Dans cette étude, nous avons choisi deux régions d'intérêt : le corps calleux (CC) et la région de SB semiovale (SBs). Ces ROIs ont été délimitées avec le logiciel MedINRIA (152). Bien connues pour présenter de nombreuses atteintes et lésions de SEP, ces régions sont particulièrement propices à la surveillance lors des différentes phases et formes de la maladie. Après mesure et diagonalisation du tenseur estimé, les cartographies des λ_a et λ_r , du coefficient de diffusion apparent (ADC) et de la FA peuvent en être dérivées. La délimitation des ROIs est effectuée sur les images de FA puis contrôlée sur les cartographies de λ_a . Les ROIs du CC et de la SBs ont été manuellement délimitées sur cinq coupes consécutives de 2,5 mm d'épaisseur (Figure 45). Cette limitation à cinq coupes a été imposée pour ne pas dépendre de variations anatomiques inter-sujet mais aussi pour éviter les biais de mesure sur les bords des structures.

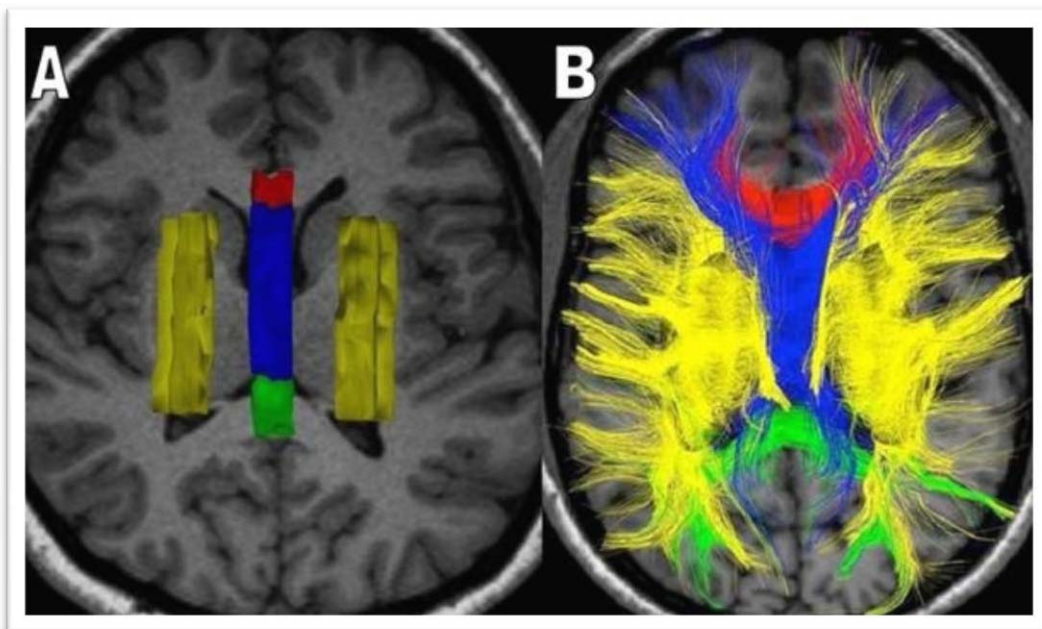


Figure 45: Régions d'intérêts du CC (rouge, bleu, vert) et de SBs (jaune) (A) délimitées manuellement sur le logiciel MedINRIA avec les fibres correspondantes (B) (162)

1.2.2. Analyse des histogrammes

Calculer la simple valeur moyenne des paramètres de diffusion de tous les voxels pris en considération dans une ROI peut parfois conduire à des erreurs dues à des effets de volume partiel, sachant que certains voxels peuvent ne pas appartenir à la structure ou au tissu étudié et ainsi modifier la valeur moyenne mesurée. Cette erreur est particulièrement néfaste lors de la prise en compte d'un voxel appartenant au LCS dont les valeurs de diffusivité sont extrêmement différentes des tissus cérébraux. Pour éviter cela, nous avons effectué une analyse des histogrammes des ROIs en mesurant la position du pic pour chaque paramètre de diffusion (Figure 46). Cependant, MedINRIA ne fournit que la moyenne des voxels de la ROI délimitée et non pas l'histogramme. Par conséquent, un code Matlab a été écrit pour effectuer l'histogramme des valeurs du ROI et extraire ses paramètres principaux. Ce code prend en considération les paramètres des cartographies de diffusion (taille des voxels, taille de l'image...), et trace l'histogramme des valeurs provenant de la ROI. On obtient finalement pour chaque ROI la position du pic de chaque histogramme.

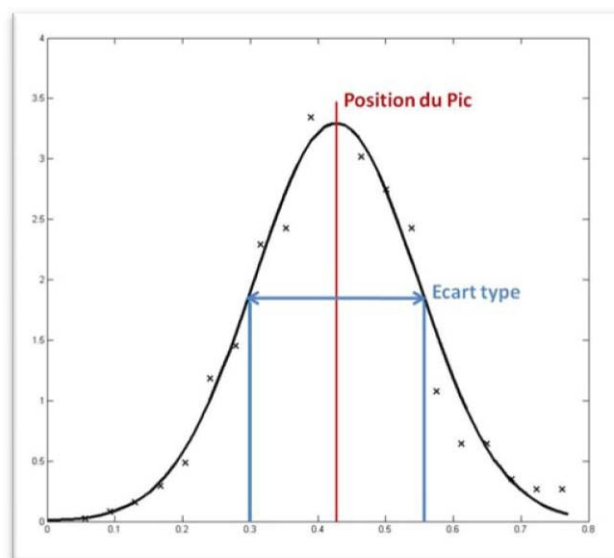


Figure 46: Histogramme des valeurs de FA dans la ROI de SB semiovale

1.2.3. Segmentation des lésions

Bien qu'elle ne soit pas toujours corrélée avec le handicap clinique comme l'ont montré d'autres études (163; 164), la charge lésionnelle constitue l'indicateur principal des phénomènes inflammatoires. Or, l'atteinte inflammatoire majoritairement présente dans la SB est probablement en relation avec les mécanismes de dégénérescence (par exemple de

type Wallérienne) et d'atteinte axonale. Ainsi, la mesure de la charge lésionnelle nous renseigne sur le degré d'atteinte de la SB au cours de la maladie. Deux types de charge lésionnelle peuvent être distingués : la charge lésionnelle visible sur les images pondérées en T2 (T2-LL) qui suggèrent la présence d'un phénomène plutôt inflammatoire et démyélinisant que dégénératif et la charge lésionnelle visible sur les images pondérées en T1 (T1-LL) qui indique potentiellement une atteinte axonale. Deux logiciels, SEPINRIA et Freesurfer, ont été employés pour faire les mesures de volume des lésions et calculer les charges lésionnelles.

1.2.3.1. Charge lésionnelle T2 (T2-LL)

La mesure du volume des lésions visibles sur les images pondérées en T2 a été réalisée par segmentation semi-automatique des plaques avec le logiciel SEPINRIA (<http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/SepINRIA/>) à partir des images anatomiques pondérées en T1, T2, DP et Flair. La procédure utilisée par SEPINRIA pour la segmentation des plaques de SEP est décrite dans la Figure 47. Une fois le volume de lésion mesuré, la charge lésionnelle T2 (T2-LL) est calculée à partir des volumes de plaques normalisés par le volume intracrânien (ICV).

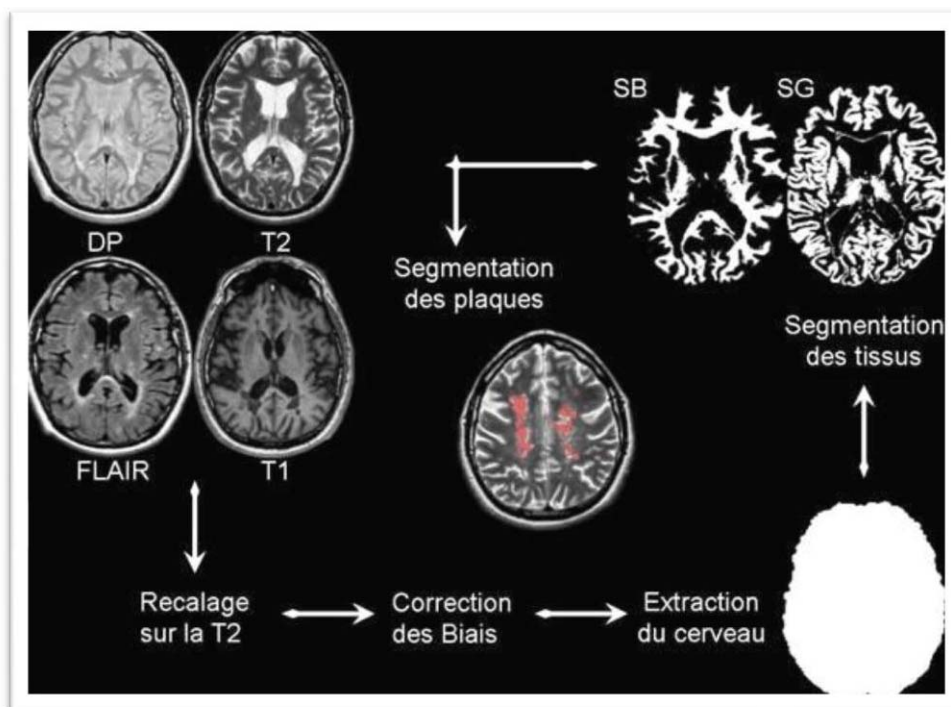


Figure 47: Procédure de segmentation des plaques de SEP avec le logiciel SEPINRIA à partir des images natives (T1, T2, DP et Flair). (SB: substance blanche ; SG: substance grise)

1.2.3.2. Charge lésionnelle T1 (T1-LL)

Le volume des lésions visibles sur les images pondérées en T1 (T1-LL) chez chaque patient a été mesuré avec le logiciel FreeSurfer. Ce logiciel utilise une technique de segmentation automatique qui permet de définir les hypo-intensités de la SB correspondant aux lésions visibles sur l'image pondérée en T1. Pour tenir compte de la variabilité interindividuelle des patients, le volume de ces lésions a été normalisé par l'ICV.

1.2.4. Statistiques

Les résultats de diffusivité mesurés dans le CC et dans la SBs ont tout d'abord été comparés entre les différents groupes de patients et de sujets contrôles pour ensuite être corrélés avec les mesures de charge lésionnelle et les paramètres cliniques.

Cette analyse statistique a été menée avec le logiciel STATA (Data Analysis and Statistical Software, Version 9.2, StataCorp, Texas, États-Unis). La comparaison des groupes de patients de différentes formes de SEP a été réalisée avec le test « One-Way Anova » suivi d'une correction de Bonferroni. Ces valeurs ont ensuite été corrélées à l'aide du test de Spearman avec l'âge du patient, la durée de la maladie (DD), les scores cliniques de l'EDSS et le MSFC et avec les mesures des T2-LL et T1-LL. Ce test a été effectué pour les différentes formes de SEP et pour le groupe de tous les patients confondus (SEP). L'effet des lésions sur le handicap a aussi été étudié par la corrélation entre les charges lésionnelles T2-LL et T1-LL et les scores cliniques EDSS et MSFC. Une forte valeur du coefficient de corrélation de Spearman indiquera une liaison entre les deux variables. Les résultats sont considérés significatifs pour une valeur de « p » inférieure à 0,05.

1.3. Résultats

Les résultats des paramètres de DTI obtenus à partir des ROIs du CC et de la SBs chez les patients SEP de différentes formes cliniques (RR, SP et PP) sont présentés dans le Tableau 7. Par rapport aux sujets témoins, les patients SEP ont présenté une diminution significative des valeurs de FA et une augmentation significative des valeurs d'ADC et de MD ainsi que des valeurs de λ_a et λ_r , aussi bien dans les ROIs du CC que de la SBs.

		T	RR	SP	PP
CC	ADC	0,782±0,037	0,879±0,065***	0,999±0,124***	0,948±0,101***
	FA	0,684±0,020	0,646±0,038**	0,580±0,054***	0,603±0,053***
	λa	1,514±0,060	1,628±0,071***	1,714±0,136***	1,666±0,106***
	λr	0,418±0,033	0,509±0,069***	0,648±0,128***	0,594±0,106***
SBs	ADC	0,711±0,027	0,790±0,048***	0,861±0,099***	0,831±0,092***
	FA	0,400±0,024	0,378±0,030	0,349±0,034***	0,363±0,038***
	λa	1,031±0,036	1,117±0,052***	1,177±0,100***	1,156±0,096***
	λr	0,552±0,028	0,627±0,050***	0,703±0,100***	0,668±0,092***

Tableau 7: Valeurs des différents paramètres de diffusion et leur significativité (*p<0,05 ; **p<0,01 ; *p<0,001) dans les ROIs du CC et de la SBs des patients SEP de différentes formes cliniques et des sujets témoins**

En comparant les différences des valeurs de diffusivité axiale et radiale entre patients et sujets témoins, on remarque une augmentation plus importante des valeurs de λr par rapport à celles de λa dans toutes les formes cliniques. Les modifications de λr sont environ trois fois plus fortes que celles de λa dans le CC et deux fois plus importantes dans la SBs (Tableau 8).

Patients	CC		SBs	
	λa	λr	λa	λr
RR	3,6%	9,8%	4,0%	6,4%
SP	6,2%	21,5%	6,6%	12,1%
PP	4,8%	17,4%	5,7%	9,6%

Tableau 8: Pourcentages des différences des diffusivités axiales et radiales entre patients et sujets témoins dans le corps calleux et la région de SB semiovale

En comparant les différentes formes entre elles, une différence significative a été détectée :

- 1) dans le CC entre patients RR et SP pour les valeurs d'ADC (p<0,001), de FA (p<0,001), de λa (p<0,01) et de λr (p<0,001),
- 2) dans le CC entre patients RR et PP pour les valeurs de FA (p<0,01) et λr (p<0,05).

La région de SBs présente aussi des différences entre les patients RR et SP pour les valeurs d'ADC ($p < 0,01$), de FA ($p < 0,01$), de λ ($p < 0,05$) et de λ_r ($p < 0,001$). Les valeurs mesurées des charges lésionnelles visibles en T2 et T1 sont présentées dans le Tableau 9. Peu ou pas de corrélations cliniques ont été observées avec les T2-LL and T1-LL en considérant les formes cliniques de SEP distinctement. Par contre en regroupant tous les patients SEP, on retrouve une corrélation significative surtout entre la T1-LL et l'âge, la DD et l'EDSS (Tableau 10).

Forme SEP	T2-LL	T1-LL
RR	0,29±0,24	0,23±0,15
SP	0,69±0,51	0,58±0,34
PP	0,60±0,41	0,41±0,36

Tableau 9: Valeurs de la charge lésionnelle T2 et T1 obtenues dans les différentes formes de SEP

		Age	DD	EDSS	MSFC
RR	T2-LL	-0,05	0,38	-0,08	-0,03
	T1-LL	-0,09	0,37	-0,01	0,09
SP	T2-LL	0,28	-0,05	-0,40*	-0,12
	T1-LL	0,12	0,07	-0,03	0,15
PP	T2-LL	-0,25	0,22	0,23	-0,55
	T1-LL	0,52*	0,38	0,10	0,50
SEP	T2-LL	0,16	0,31**	0,19	-0,31*
	T1-LL	0,33**	0,46***	0,29*	0,00

Tableau 10: Coefficients de corrélation de Spearman des charges lésionnelles T2 et T1 avec les scores cliniques de tous les patients SEP ou des patients de différentes formes (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

Les corrélations des valeurs de DTI avec les scores cliniques et les charges lésionnelles des patients étudiés par forme clinique RR, SP et PP, ou regroupés (SEP) sont présentés dans le Tableau 11 et le Tableau 12. Une forte corrélation est observée pour les deux ROIs du CC et de la SBs entre les paramètres de DTI et les charges lésionnelles globales (Figure 48). Il est intéressant de noter que ces corrélations sont meilleures avec la T1-LL qu'avec la T2-LL des patients PP. En prenant en considération la forme clinique des patients, les corrélations

obtenues avec les scores cliniques sont moins significatives que celles obtenues pour le groupe de tous les patients.

	T2-LL				T1-LL			
	RR	SP	PP	SEP	RR	SP	PP	SEP
CC-ADC	0,48*	0,52**	0,04	0,50***	0,58**	0,75***	0,75***	0,75***
CC-FA	-0,41*	-0,41*	-0,16	-0,46***	-0,49*	-0,49*	-0,72**	-0,63***
CC- λ a	0,48*	0,47*	0,12	0,43***	0,56**	0,79***	0,74***	0,71***
CC- λ r	0,42*	0,42*	0,05	0,47***	0,55**	0,63***	0,73***	0,70***
SBs-ADC	0,63***	0,53**	0,20	0,53***	0,47*	0,79***	0,69**	0,70***
SBs-FA	-0,27	-0,41*	-0,26	-0,40***	-0,03	-0,59**	-0,30	-0,44***
SBs- λ a	0,61***	0,53**	0,18	0,49***	0,55**	0,80***	0,68**	0,70***
SBs- λ r	0,53**	0,56**	0,21	0,53***	0,33	0,80***	0,67**	0,69***

Tableau 11: Corrélations des paramètres de diffusion du corps calleux et de la région de SB semiovale avec les charges lésionnelles visibles en T2 et T1 (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

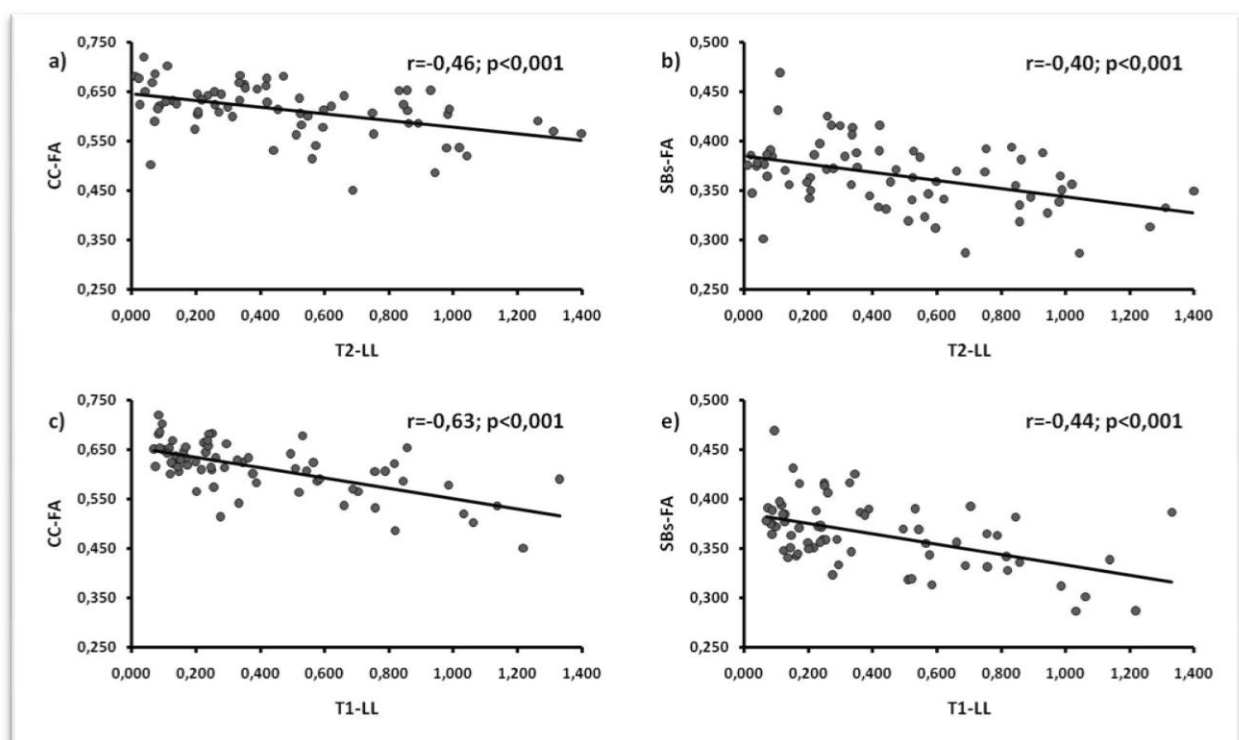


Figure 48: Graphique représentant les corrélations pour le groupe de tous les patients SEP entre la T2-LL et la FA du CC (a) et de la SBs (b), et entre la T1-LL et la FA du CC (d) et de la SBs (e)

		Age	DD	EDSS	MSFC
CC-ADC	RR	-0,05	0,05	-0,12	0,41
	SP	-0,03	-0,01	-0,09	0,47
	PP	0,14	0,39	0,10	-0,13
	SEP	0,20	0,34**	0,27*	0,03
CC-FA	RR	-0,01	-0,04	0,20	-0,31
	SP	0,18	0,05	0,20	-0,43
	PP	-0,21	-0,60*	-0,16	0,27
	SEP	-0,25*	-0,35**	-0,27*	0,07
CC- λ a	RR	-0,14	0,07	-0,06	0,29
	SP	0,10	0,19	0,12	0,22
	PP	0,23	0,41	0,12	-0,24
	SEP	0,13	0,29*	0,18	0,12
CC- λ r	RR	0,01	0,05	-0,11	0,36
	SP	-0,11	-0,03	-0,17	0,47
	PP	0,13	0,49*	0,09	-0,17
	SEP	0,24*	0,35**	0,30*	-0,04
SBs-ADC	RR	-0,26	0,08	-0,16	0,12
	SP	-0,09	0,20	0,16	0,10
	PP	0,17	0,49*	0,14	-0,31
	SEP	0,07	0,34**	0,22	-0,04
SBs-FA	RR	-0,05	0,23	0,13	0,31
	SP	0,24	-0,18	-0,17	0,10
	PP	-0,10	-0,18	-0,46	0,22
	SEP	-0,13	-0,24*	-0,32**	0,20
SBs- λ a	RR	-0,27	0,30	-0,22	0,23
	SP	-0,04	0,19	0,19	0,12
	PP	0,14	0,49*	0,13	-0,26
	SEP	0,04	0,35**	0,16	0,05
SBs- λ r	RR	-0,21	-0,03	-0,14	0,01
	SP	-0,13	0,25	0,17	-0,20
	PP	0,16	0,46	0,18	-0,25
	SEP	0,09	0,34**	0,26*	-0,10

Tableau 12: Corrélations des paramètres de diffusion avec l'âge, la durée de la maladie (DD), l'EDSS et le MSFC (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)

1.4. Discussion

Cette étude confirme que les patients SEP présentent des modifications significatives des paramètres de diffusion dans différentes régions de la SB (165; 166; 167). De plus, ces altérations varient, d'une part, avec l'état clinique exprimé par les différences observées entre les différentes formes RR, SP et PP, et, d'autre part, sont corrélées avec les charges lésionnelles. Ces modifications sont mises en évidence par tous les paramètres de diffusion

que ce soit l'ADC, la FA ou les valeurs « propres » du tenseur λ_a et λ_r . De surcroît, λ_r semble plus altérée que λ_a induisant ainsi une diminution importante des valeurs de FA. On observe aussi que cette différence s'accroît avec la gravité de l'état clinique du patient pour atteindre un maximum dans la forme SP. Ainsi, cette augmentation plus importante de λ_r peut constituer un marqueur de la porosité de la membrane myélinique et de son état de démyélinisation alors que celle de λ_a est peut-être plus évocatrice de l'atteinte axonale (Figure 50) résultant des attaques inflammatoires répétitives (168).

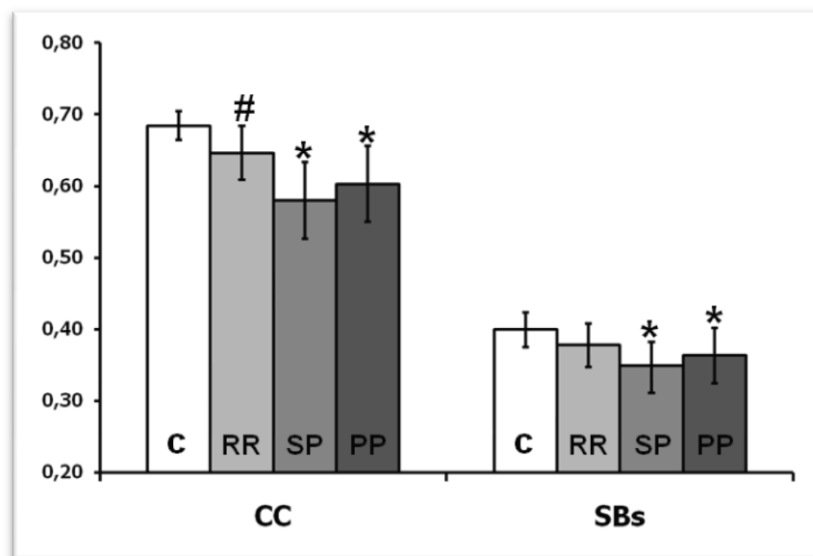


Figure 49: Graphe représentant les valeurs de FA dans les régions du corps calleux (CC) et de SB semiovale (SBs) (patients vs. sujets témoins # $p < 0,01$; * $p < 0,001$)

Les modifications de diffusivité les plus importantes sont observées chez les patients de forme SP qui constituent le stade le plus avancé et le plus sévère de la maladie. En effet, cette phase est sujette à des attaques inflammatoires et de démyélinisation très fortes. En revanche, la forme PP présente des modifications similaires à l'autre forme débutante RR. Néanmoins, l'état clinique des patients de forme PP s'aggrave de manière progressive et plus rapide, on peut penser que cette forme est sujette à des processus pathologiques différents tels que des mécanismes neurodégénératifs se produisant plutôt dans la substance grise (SG) ou qui atteignent directement l'axone de la SB (162).

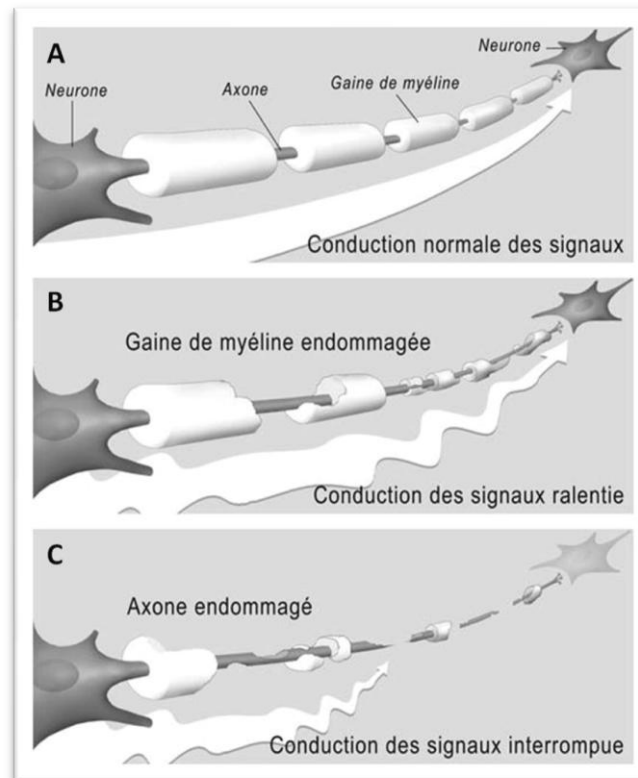


Figure 50: Représentation d'un axone sain (A), présentant une conduction ralentie des signaux due à une atteinte myélinique traduite par une augmentation des valeurs de la diffusivité radiale (B) et présentant une conduction interrompue des signaux due à une atteinte axonale traduite par une augmentation des valeurs de la diffusivité axiale (C)

Une explication possible des modifications des valeurs de DTI dans les deux ROIs de SB, serait la dégénérescence Wallérienne des axones qui traversent les lésions. La présence de lésions dans la SBAN de taille inférieure à la résolution millimétrique de l'IRM conventionnelle (102) ou la présence d'une pathologie diffuse qui s'étendrait des lésions vers le reste de la SB (104) sont d'autres hypothèses possibles qui pourraient expliquer les altérations de la SBAN. Ces altérations des valeurs de FA, ADC, λ_a et λ_r dans les régions du CC et de la SBs sont significativement corrélées aux mesures des charges lésionnelles. Cette corrélation montre que la présence de plaques entraîne une modification significative des valeurs de diffusivité. La charge lésionnelle est donc un facteur important à prendre en compte pour la caractérisation de la maladie et de son évolution, et en particulier des mécanismes d'inflammation et de démyélinisation. Cependant, ces valeurs de charges lésionnelles, surtout celles visibles sur les images T2, sont moins bien corrélées avec les scores cliniques (163). Ce paradoxe peut être expliqué par la faible spécificité des T2-LL. En effet, les signaux hyper-intenses en T2 reflètent essentiellement l'augmentation d'eau dans

les tissus qui peut résulter de différents processus pathologiques, tel que l'œdème, l'inflammation, la gliose, la démyélinisation et la perte axonale (169). La meilleure corrélation de la T1-LL avec la clinique, en accord avec nos résultats et d'autres études (78), reste néanmoins faible pour un échantillon de patients plus large (170).

En conclusion, cette étude par DTI montre que les patients SEP présentent des modifications significatives de diffusivité, qui varient en fonction des formes cliniques et qui sont bien corrélées avec la charge lésionnelle. Par conséquent, la DTI constitue un outil très sensible pour la caractérisation physiopathologique de la SEP. La reconnaissance de nouveaux marqueurs pourrait nous aider dans la compréhension de l'évolution clinique du patient et ainsi permettre d'adapter l'approche thérapeutique. Enfin, le développement de cette technique permettra de l'inclure progressivement dans le bilan d'imagerie diagnostique.

2. LA SUBSTANCE GRISE SOUS CORTICALE

2.1. Introduction

Même si la sclérose en plaques a longtemps été reconnue comme une maladie de la SB, des études pathologiques datant du 19^{ème} siècle, ont identifié l'implication de la SG dans les processus pathologiques de la maladie (1; 138). Ces lésions forment peut-être le substrat physiopathologique de l'atteinte neurologique des patients SEP. Cependant, elles restent toujours invisibles aux différentes modalités d'imagerie utilisées aujourd'hui en routine clinique. Par contre, des altérations microscopiques diffuses peuvent être détectées soit dans la SG par analyse morphométrique, soit dans les structures sous-corticales de SG par DTI (171; 172; 173).

La mesure de l'atrophie cérébrale est devenue un outil très informatif pour le suivi de la maladie. Elle consiste à estimer la perte de volume du SNC. Des études sur la SEP ont démontré que l'atrophie de la SG progresse plus rapidement que celle de la SB (174; 175). Plusieurs régions du cerveau notamment les cortex frontaux et temporaux (61; 176) et les structures sous-corticales (177; 178) sont marquées par une atrophie significative. La perte de volume des noyaux gris centraux a effectivement été observée (179; 62) même dans les phases les plus précoces de SEP (180), alors que l'atteinte corticale n'est observée que plus tardivement durant la progression de la maladie (171; 65). Néanmoins, ces altérations macroscopiques de la SG reflètent un phénomène tardif de la maladie qui suit une série d'évènements pathologiques plus précoces et donc plus importants à comprendre et à détecter pour la caractérisation de la SEP.

La DTI constitue actuellement la technique d'analyse *in vivo* la plus sensible à ces altérations. Elle permet de détecter ces processus pathologiques en mesurant les changements de diffusion non aléatoire des molécules d'eau résultant des dommages tissulaires et des atteintes de l'intégrité cellulaire (161). Plusieurs études ont déjà étudié les atteintes microstructurales de la SB chez les patients SEP par DTI et ont démontré une diminution de la FA et une augmentation de la MD (161; 165). Toutefois, deux études seulement ont analysé les structures de la SG sous-corticale. Contrairement aux changements trouvés dans la SB, ces publications ont montré une augmentation de l'anisotropie des tissus de SG (181;

182). Les mécanismes exacts responsables de ces altérations restent inconnus, d'autant que ces variations peuvent avoir des origines méthodologiques ou physiopathologiques. Au plan méthodologique, les basses valeurs d'anisotropie (à la limite de la détection) mesurées dans la SG, peuvent induire des erreurs dans la mesure de la FA. Au plan physiopathologique, les différences histologiques physiologiques entre les noyaux de SG sous-corticale ajoutées aux changements pathologiques augmentent les difficultés d'interprétation des résultats.

Deux structures sous-corticales de SG, les noyaux caudés (NC) et le thalamus (Th), (59) ont été notamment examinées pour leur rôle essentiel dans les fonctions neurologiques, incluant les capacités motrices, sensorielles et cognitives. Elles constituent un carrefour primordial dans le transfert d'information du tronc cérébral, du cervelet et du système limbique vers les régions corticales. Ainsi, des lésions microscopiques diffuses de ces structures pourraient entraîner de nombreuses incapacités fonctionnelles. Les différences de composition tissulaire peuvent aussi constituer un biais dans le suivi de la progression pathologique de la maladie par les techniques d'imagerie. Alors que les noyaux caudés sont composés d'une densité élevée et homogène de SG, l'organisation tissulaire du thalamus est plus anisotrope, puisqu'il est composé de multiples sous-noyaux de SG reliés par des fibres myélinisées. Ainsi, la caractérisation des altérations de la SG sous-corticale chez les patients SEP reste un défi à relever à l'aide des nouvelles techniques d'imagerie quantitatives et sensibles telles que la DTI.

Dans cette étude, les paramètres de diffusion ont été mesurés dans les noyaux caudés et les noyaux thalamiques de patients atteints de SEP et chez les sujets témoins. Ces mesures ont premièrement été corrélées avec la perte macroscopique de volume des deux structures, et deuxièmement, avec la charge lésionnelle globale pour évaluer respectivement l'impact des processus de dégénérescence et d'inflammation. Ces mesures ont ensuite été corrélées à l'âge, la durée de la maladie et aux indexes de handicap fonctionnel des patients afin d'évaluer l'effet de la maladie sur la connectivité entre les structures sous-corticales et les régions corticales impliquées dans les fonctions motrices ou cognitives.

2.2. Méthodes de traitement

2.2.1. Définition des ROIs

A partir des méthodes de traitement des images DTI présentées dans la partie précédente, les ROIs des NC et du Th ont été délimitées sur cinq coupes consécutives d'images de FA de 2,5 mm d'épaisseur (Figure 51). Pour plus de précision, les ROIs sont contrôlées sur les cartographies de λ . En effet, les voxels des noyaux gris limitrophes du LCS des ventricules latéraux peuvent entraîner des erreurs significatives. Il faut donc s'assurer de bien éliminer tous voxels provenant du LCS. Ensuite les valeurs des différents paramètres de diffusion ont été dérivées des histogrammes des ROIs en mesurant la position du pic.

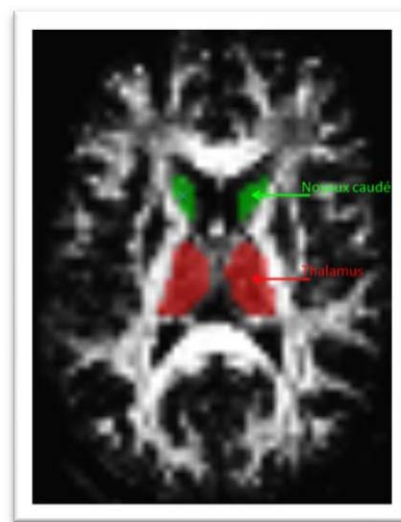


Figure 51: Régions d'intérêts des noyaux caudés (en vert) et du thalamus (en rouge) superposées sur une image de FA

2.2.2. Mesure du volume des noyaux gris

Afin de suivre l'atrophie sous-corticale, une mesure de la perte de volume dans les régions des noyaux caudés et du thalamus des patients SEP a été effectuée. Cette analyse a aussi été réalisée chez les sujets témoins pour évaluer l'atrophie due au vieillissement. Cette mesure de l'atrophie nous permettra d'interpréter les résultats obtenus par DTI et différencier les effets de la maladie sur la diffusion et l'atrophie.

L'analyse de volume a été effectuée à l'aide du logiciel de traitement d'image Freesurfer. Une segmentation des NC et du Th est réalisée par une analyse automatique des images 3D MPR pondérées en T1 qui comporte une série de prétraitements. Premièrement, une

correction de mouvement est effectuée. Cette étape est ensuite suivie par une extraction des tissus extra-cérébraux en utilisant une procédure hybride de déformation de surface et recalage automatique sur l'espace de Talairach. La troisième étape de ce traitement consiste dans la segmentation des structures de SB et SG sous-corticale (183; 184) (Figure 52), qui sera suivie par une normalisation des intensités et ensuite par une « tessellation » des limites de SB et SG. Finalement, une correction automatique de la topologie est appliquée suivie d'une déformation de surface suivant les gradients d'intensité pour replacer de façon optimale les bordures entre substance grise et substance blanche, et entre substance grise et LCS là où la variation des intensités qui définit la transition vers les autres classes de tissus est le plus grand. Les volumes obtenus via cette analyse sont ensuite normalisés par l'ICV pour tenir compte des variabilités inter-sujets.

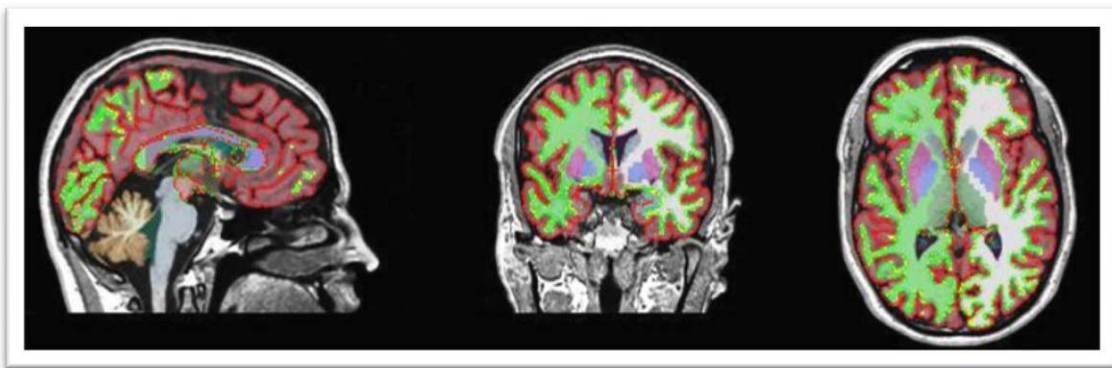


Figure 52: Résultats de la segmentation des différentes structures du cerveau réalisée par Freesurfer

2.2.3. Statistiques

L'analyse statistique des résultats de DTI et de volumétrie, obtenus dans cette étude, a été réalisée à l'aide du logiciel STATA. Les paramètres de diffusion et les volumes des noyaux caudés et du thalamus mesurés chez les patients SEP, ont été comparés à ceux des sujets témoins avec le test One-Way ANOVA. Une correction de Bonferroni a été appliquée pour ce test pour effectuer des comparaisons multiples « post-hoc ». Les différences ont été considérées significatives pour une valeur de « p » inférieure à 0,05.

Cette analyse est suivie d'une étude de corrélation entre les mesures de DTI et de volumétrie, puis entre ces dernières et les scores cliniques d'EDSS et de MSFC, l'âge, la durée de maladie et les charges lésionnelles visibles en T2 et T1. Cette étude a été effectuée avec le test de corrélation de Spearman chez les patients de forme RR, SP et PP et pour

l'ensemble des patients (SEP). Le seuil de significativité des coefficients de corrélation a été fixé à une valeur de « p » inférieure à 0,05.

2.3. Résultats

Bien qu'elles soient différentes des valeurs retrouvées chez les sujets témoins, la SGAN des patients présente des résultats opposés à ceux observés dans la SBAN. Une augmentation de la fraction d'anisotropie est observée dans les NC et le Th des trois formes de patients (RR, SP et PP) comparée aux sujets témoins (Tableau 13). Des différences significatives des valeurs de FA sont aussi retrouvées entre les patients RR et les patients SP et PP dans les NC, et entre les patients RR et les patients PP dans le Th. Il n'y a pas de différences significatives des valeurs d'ADC pour les deux régions délimitées.

	T	RR	SP	PP
NC-ADC	0,735±0,030	0,749±0,032	0,745±0,024	0,745±0,026
NC-FA	0,195±0,014	0,234±0,023***	0,265±0,024***#	0,269±0,038***#
NC-V	0,480±0,052	0,453±0,054	0,393±0,063***§	0,421±0,057**
Th-ADC	0,719±0,015	0,732±0,018	0,728±0,022	0,729±0,023
Th-FA	0,302±0,015	0,326±0,015***	0,338±0,023***	0,342±0,019***‡
Th-V	0,986±0,072	0,894±0,086*	0,855±0,153***	0,826±0,124***

Tableau 13: Valeurs des mesures de DTI (ADC et FA) et des volumes des noyaux caudés et du thalamus des patients de différentes formes de SEP (T vs. patients: *p<0,05; **p<0,01; *p<0,001 ; RR vs. SP et PP : ‡p<0,05 ; §p<0,01 ; #p<0,001)**

L'analyse des volumes des structures sous-corticales montre des différences significatives chez les patients SP et PP pour les NC et dans l'ensemble des patients SEP pour le Th en comparaison avec les témoins. Les patients SP subissent une perte très importante de volume dans les NC et le Th par rapport aux témoins et aussi par rapport aux patients RR.

Comme l'indique le Tableau 14, des corrélations significatives ont été retrouvées entre les volumes et la FA des noyaux caudés, chez les patients RR et SP, et du thalamus des patients PP. Ces corrélations sont aussi significatives dans les noyaux caudés et le thalamus pour l'ensemble des patients SEP (Figure 53).

		NC-ADC	NC-FA			Th-ADC	Th-FA
NC-V	RR	0,33	-0,51**	Th-V	RR	0,09	-0,29
	SP	-0,20	-0,45*		SP	-0,02	-0,40
	PP	0,30	-0,13		PP	-0,59*	-0,59*
	SEP	0,16	-0,49***		SEP	-0,11	-0,49***

Tableau 14: Coefficients de corrélation des paramètres de diffusion (ADC et FA) et des mesures de volume dans les noyaux caudés et le thalamus des patients SEP (*p<0,05; **p<0,01; *p<0,001)**

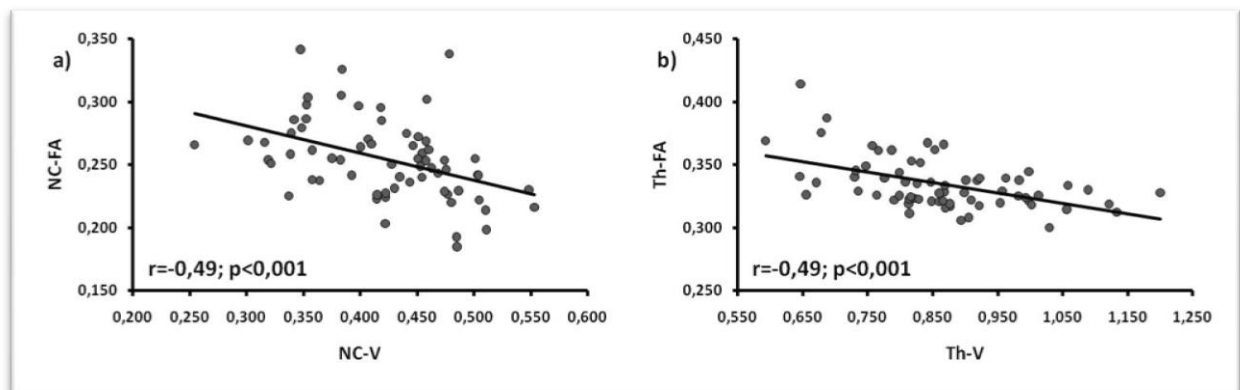


Figure 53: Courbes de régression linéaire entre la FA et le volume (a) des noyaux caudés et (b) du thalamus pour l'ensemble des patients SEP

Des corrélations significatives ont aussi été trouvées entre les charges lésionnelles visibles en T2 et T1 d'une part, et les paramètres de diffusion et les mesures de volumétrie, d'autre part, des noyaux caudés et du thalamus (Tableau 15). Il faut noter que ces corrélations sont sensiblement plus significatives avec la T1-LL qu'avec la T2-LL. Les valeurs de l'ADC ne montrent toujours aucune corrélation avec les charges lésionnelles. Les mesures de volume du thalamus de l'ensemble des patients sont mieux corrélées avec la T1-LL qu'avec la T2-LL alors que cette dernière n'était corrélée qu'avec les patients RR. Au contraire, il n'y a pas de corrélation entre les deux charges lésionnelles et le volume du NC en considérant les patients par forme clinique. En groupant tous les patients, on retrouve des corrélations plutôt modérées. Peu ou pas de corrélations ont été retrouvées entre les valeurs de diffusion et de volumétrie, et les scores cliniques (âge, durée de maladie, EDSS et MSFC) des patients quelque soit leur forme clinique (Tableau 16).

	T2-LL				T1-LL			
	RR	SP	PP	SEP	RR	SP	PP	SEP
NC-ADC	0,04	-0,04	0,05	-0,03	0,06	-0,09	-0,13	-0,08
NC-FA	0,44*	0,13	-0,16	0,34**	0,47*	0,44*	0,69**	0,62***
NC-V	-0,06	-0,33	-0,45	-0,39**	-0,20	-0,39	0,01	-0,37**
Th-ADC	-0,17	0,33	-0,13	-0,02	-0,19	0,29	0,54*	0,16
Th-FA	0,27	0,20	0,33	0,37**	0,30	0,47*	0,44	0,46***
Th-V	-0,43*	-0,05	-0,10	-0,24	-0,55**	-0,43*	-0,53*	-0,49***

Tableau 15: Coefficients de corrélation entre les paramètres de diffusion (ADC et FA) et de mesures de volume dans les noyaux caudés et le thalamus et les charges lésionnelles visibles en T2 et T1 des patients SEP (*p<0,05; **p<0,01; *p<0,001)**

		NC-ADC	NC-FA	NC-V	Th-ADC	Th-FA	Th-V
Age	RR	-0.38	0.35	-0.24	-0.55**	0.33	-0.22
	SP	-0.19	0.22	-0.22	-0.10	0.19	0.34
	PP	0.14	0.25	0.43	0.16	-0.03	-0.04
	SEP	-0.20	0.37**	-0.18	-0.16	0.28*	-0.04
DD	RR	0.01	0.29	0.14	-0.34	0.34	-0.13
	SP	0.44*	-0.04	0.16	0.16	-0.03	-0.27
	PP	-0.18	0.35	-0.07	0.37	0.73***	-0.33
	SEP	-0.02	0.43***	-0.24	-0.04	0.36**	-0.26*
EDSS	RR	-0.36	0.25	0.06	-0.38	0.50*	0.09
	SP	0.02	0.14	0.02	0.04	0.17	-0.41*
	PP	-0.25	-0.21	0.19	-0.32	0.16	0.11
	SEP	-0.19	0.37**	-0.22	-0.18	0.42***	-0.25*
MSFC	RR	0.55*	-0.46*	0.10	0.25	-0.46*	-0.09
	SP	0.67*	-0.28	0.08	0.40	-0.48	-0.07
	PP	-0.09	0.41	0.50	-0.38	-0.19	0.40
	SEP	0.39*	-0.26	0.22	0.18	-0.43**	0.12

Tableau 16: Coefficients de corrélation entre les paramètres de diffusion (ADC et FA) et de volume dans les noyaux caudés et le thalamus et les scores cliniques (Age, DD, EDSS et MSFC) des patients SEP (*p<0,05; **p<0,01; *p<0,001)**

2.4. Discussion

L'implication de la SG dans la SEP a clairement été mise en évidence depuis des décennies, par des études anatomo-pathologiques (185). Cependant, la difficulté à détecter des lésions dans la SG par l'IRM conventionnelle avait conduit les chercheurs à se désintéresser d'elle. Plus récemment, des techniques quantitatives telles que la volumétrie ou VBM ont été en mesure de démontrer des changements anatomiques dus à une atrophie des structures corticales et/ou sous corticales (171). Le fort potentiel de la DTI pour détecter les changements microscopiques diffus est cependant limité aux grandes structures en raison de sa faible résolution spatiale. Par conséquent, nous nous sommes concentrés dans cette étude sur la détection des modifications microstructurales que nous avons comparé à l'atrophie dans deux principales structures de la SG sous-corticale, les noyaux caudés et le thalamus. Néanmoins, il faut tenir compte des différences de composition tissulaire pour interpréter nos résultats de diffusion.

Les principales conclusions de cette étude montrent que les valeurs de DTI sont premièrement assez sensibles pour détecter des modifications dans les deux structures limbiques des patients RR, SP et PP par rapport aux sujets témoins, et deuxièmement, sont corrélées avec la perte de volume. Ce résultat montre ainsi la sensibilité de la DTI à détecter des modifications pathologiques liées à des processus dégénératifs de la SG. Troisièmement, les corrélations obtenues entre les paramètres dérivés de la DTI et les mesures de charge lésionnelle suggèrent la présence d'un effet secondaire à distance de démyélinisation sur la dégénérescence des axones.

Les patients RR, SP et PP ont démontré des valeurs plus élevées de FA par rapport aux sujets témoins dans les deux structures étudiées soulignant l'apparition précoce d'atteintes qui progressent au cours de la maladie (Figure 54).

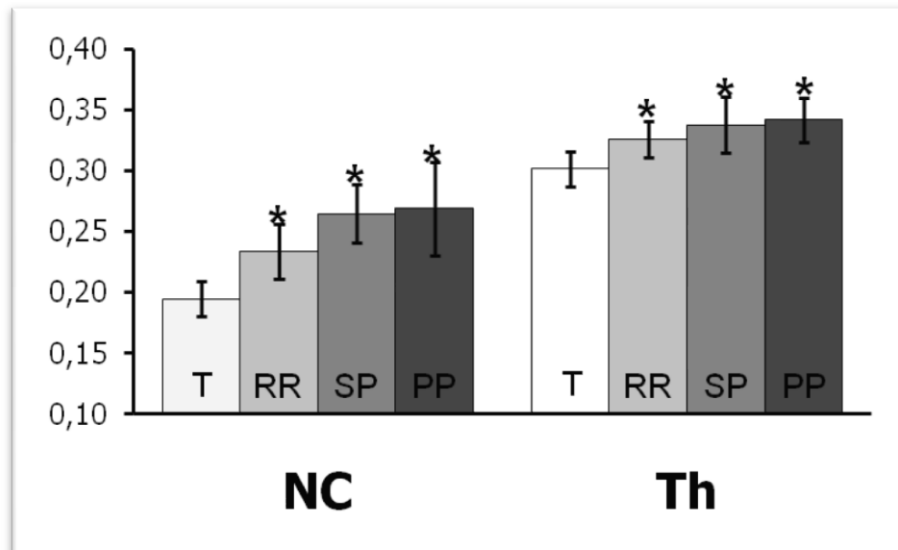


Figure 54: Graphe représentant les valeurs de FA dans les régions des noyaux caudés (NC) et du thalamus (Th) (patients vs. sujets témoins *p<0,001)

La comparaison des formes cliniques de SEP démontre que les mesures de FA et les valeurs de volume sont modifiées. Si les différences constatées entre les patients RR et les patients SP sont d'une part, plus ou moins attendues puisque tôt ou tard, la plupart des patients rémittents se convertissent en secondairement progressif, les différences observées entre les patients PP et RR confirment, d'autre part, que ces deux formes débutantes de la maladie sont caractérisées par différents mécanismes pathologiques. En effet, l'évolution de la phase RR est principalement caractérisée par l'inflammation et la démyélinisation alors que les phases SP et PP mettent en évidence des processus neurodégénératifs plus sévères (186) comme en témoigne la perte de volume observée dans les deux structures des patients SP et PP de notre étude.

Comme la diffusion est principalement isotrope dans la SG, et particulièrement dans les noyaux caudés en raison d'une vaste arborisation dendritique, cette augmentation de FA peut être attribuée à une perte des connexions neuronales et dendritiques (187) (Figure 55). Cette hypothèse suggère que la dégénérescence neuronale peut être induite par plusieurs mécanismes que ce soit des lésions intrinsèques de la SG, ou l'effet à distance des lésions de SB. Les lésions de la SG représentent plus de 26% des lésions des patients SP et sont limitées majoritairement à des processus de démyélinisation et se différencient de celle de la SB par de légères réactions inflammatoires (55), (57; 58). La réduction dendritique peut donc

résulter soit d'une attaque directe des axones due aux lésions de la SG, soit d'une transection de fibre induite par les lésions éloignées de SB. En effet, la corrélation significative entre les mesures de diffusivité dans les noyaux gris et la charge lésionnelle a confirmé que les lésions de la SB liées à de forts processus inflammatoires peuvent affaiblir l'intégrité axonale, conduisant ainsi à une dégénérescence Wallérienne progressive et à une atteinte neuronale à distance des noyaux gris.

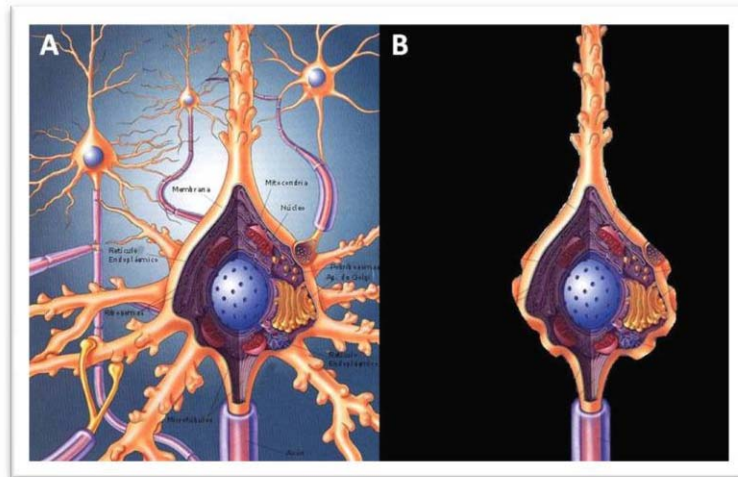


Figure 55: Schéma représentant un neurone sain comprenant corps cellulaire, axones et dendrites (A), qui sous l'effet de la neurodégénérescence a subi une atteinte dendritique (B)

Si ces résultats avaient été signalés dans deux publications indépendantes pour chaque noyau (181; 182), cette étude est la première à étudier et comparer les noyaux caudés et le thalamus dans une même cohorte de patients SEP de toutes formes cliniques. Nos résultats ont confirmé la sensibilité de la DTI à détecter des changements microscopiques qui sont bien corrélées avec la perte de volume. En outre, les valeurs de diffusion et de volumétrie sont concordantes avec celles des études antérieures pour les sujets témoins et les patients SEP (181; 182; 188). Néanmoins, les deux structures présentent des altérations de différente intensité, soulignant sans doute leur composition tissulaire distincte et/ou des processus pathologiques variables. En effet, les sous-noyaux de substance grise du thalamus sont reliés par un système de lamelles myélinisées séparant les multiples sous-noyaux thalamiques. Cette organisation particulière induit des valeurs d'anisotropie plus élevées que celles des noyaux caudés. De plus, la plus grande présence de SB dans le thalamus pourrait aussi le rendre plus vulnérable aux lésions démyélinisantes et inflammatoires. Cette hypothèse est

suggérée par nos résultats montrant une diminution plus grande du volume du thalamus par rapport au caudé chez les patients rémittents plus sujets aux atteintes inflammatoires.

Bien que les patients SEP soient connus pour être caractérisés par des poussées inflammatoires probablement concomitantes avec un processus neurodégénératif diffus, la relation entre ces deux mécanismes pathologiques reste encore à déterminer. D'une part, les patients RR semblent plus affectés par l'aspect inflammatoire de la maladie comme le montre la forte proportion de nouvelles lésions actives et l'efficacité relative des agents thérapeutiques anti-inflammatoires. D'autre part, la fréquence des lésions « subpiales » corticales et les effets minimes des médicaments anti-inflammatoires mesurés chez les patients SP et PP (189), suggèrent la présence de phénomènes neurodégénératifs dans les formes progressives (64). Si nos résultats confirment que des processus neurodégénératifs se produisent relativement rapidement au cours de la maladie dans les structures sous-corticales des patients SEP, il est difficile de savoir qui de l'inflammation ou de la neurodégénérescence est à l'origine des phénomènes pathologiques.

En raison des nombreuses connexions des noyaux gris avec les régions corticales, des atteintes des noyaux caudés et du thalamus pourraient être responsables de diverses déficiences motrices et cognitives chez les patients SEP. Or nos résultats montrent que les scores EDSS et MSFC sont significativement corrélés avec les mesures de DTI pour l'ensemble des patients SEP. Par conséquent, l'atteinte des NC et du Th mesurée par DTI peut être au moins en partie la cause de ces déficiences fonctionnelles des patients SEP. Par contre, les plus faibles corrélations entre la FA et les scores cliniques observées dans le thalamus sont peut être liées à sa composition tissulaire. La présence de nombreuses fibres myélinisées dans le thalamus est peut être à l'origine de la bonne corrélation entre la charge lésionnelle et les scores cliniques. Ainsi, ces résultats mettent en perspective la nécessité de futurs travaux pour mieux comprendre les relations pathologiques entre les lésions de la SB et les atteintes des structures sous-corticales. En effet, il serait d'un grand intérêt de comprendre si ces altérations de la SG sont liées directement à des dommages neurodégénératifs ou à un dysfonctionnement des réseaux de connexion suite aux mécanismes inflammatoires. Néanmoins, peu de corrélations entre les mesures DTI et la durée de la maladie ont été trouvés quelque soit la structure. Cela nous indique que

l'atteinte fonctionnelle dépend plus des dommages microstructuraux liés à la sévérité qu'à la durée de la maladie.

Les processus neurodégénératifs peuvent également provenir ou être renforcés par d'autres mécanismes pathologiques comme les dépôts excessifs de fer dans les neurones ferrugineux observés chez les patients SEP (190), comme cela est observé dans le vieillissement normal et les maladies neurodégénératives (191; 192). Il est possible que la contribution du fer à la pathogenèse de la SEP puisse induire une production de radicaux libres, un stress oxydatif, la peroxydation et la neurotoxicité lipidique de la SG. Cependant, si le dépôt de fer local augmente, il doit induire des perturbations du champ magnétique et affecter les valeurs d'anisotropie. Or, aucune différence n'apparaît dans le rapport SNR des ROIs mesurés sur les NC et les Th entre les patients et les sujets témoins. Par conséquent, nous ne pensons pas que l'augmentation de FA observée chez les patients de cette étude correspond à cette hypothèse.

En utilisant les mesures de DTI et de volume du NC et du Th, nous avons démontré que la SG sous-corticale est affectée par des modifications dégénératives qui sont en relation avec la sévérité des formes cliniques. Ces altérations de SG sont particulièrement significatives chez les patients SP et PP, qui présentent les expressions cliniques les plus agressives. Par conséquent, l'utilisation de la DTI pour évaluer l'intégrité des noyaux gris centraux constitue un outil prometteur pour la détection précoce de la progression de la maladie. Ainsi, les applications futures de la DTI et de la volumétrie dans des études longitudinales pourraient permettre de mieux caractériser spatialement et temporellement l'occurrence de ces processus neurodégénératifs.

En conclusion, bien que la mesure de l'atrophie soit considérée comme un marqueur robuste de la neurodégénérescence, elle ne constitue qu'un phénomène tardif qui suit une série de mécanismes pathologiques. Les changements microstructuraux qui peuvent causer une atrophie régionale dans les noyaux gris centraux pourraient être détectés plutôt à l'aide de la DTI. Cependant, la DTI reste limitée à l'étude des structures de SG sous-corticales en raison de sa faible résolution spatiale et en dépit de sa plus grande sensibilité. Les nouvelles techniques d'IRM à haut champ promettent de fournir une meilleure sensibilité et résolution spatiale pour relever ce défi de l'étude des régions corticales (193).

3. COUPLAGE DE LA DTI AVEC L'ISRM DANS LA SB

3.1. Introduction

Comme on vient de le démontrer, la DTI s'est révélée être très sensible pour détecter les changements microstructuraux dans la substance blanche de patients SEP (161; 194; 195). Les altérations des valeurs de FA dans les tissus des patients SEP révèlent des modifications microstructurales qui sont probablement liés à la détérioration des chaînes de myéline et/ou à une atteinte axonale (195). Plus précisément, la mesure d'une augmentation de la diffusivité axiale (λ_a) peut refléter une atteinte axonale (168) tandis que les changements dans la diffusivité radiale (λ_r) peuvent être plus spécifiques d'une rupture de la myéline, la rendant plus poreuse (162). Comme l'interprétation des modifications des paramètres de diffusion dans la SBAN restait hypothétique, des informations complémentaires s'avéraient nécessaires pour la compréhension de ces mécanismes pathologiques. Celles-ci pourraient être obtenues par des marqueurs de neuro-imagerie plus spécifiques et plus sensibles à l'aspect cellulaires des neurones tels que les concentrations métaboliques.

L'imagerie spectroscopique (ISRM) fournit la répartition spatiale de plusieurs métabolites dont le N-acétylaspartate (NAA) (196) qui est associé à l'atteinte et au dysfonctionnement axonal et/ou neuronal (197). Le signal, de la créatine (Cr) qui intervient dans le métabolisme énergétique cellulaire, fournit un index sur la prolifération cellulaire alors que celui de la choline (Cho) constitue un marqueur spécifique du métabolisme membranaire, qui est sensible aux processus de démyélinisation et de remyélinisation et aussi aux phénomènes astrocytaires. Dans les lésions actives et inflammatoires de la SBAN, les altérations métaboliques montrent des augmentations de la créatine et la choline et des diminutions variables de la concentration de NAA. En revanche, l'observation d'une réduction de NAA plus sévère dans les lésions chroniques, non-rehaussées par l'injection de produit de contraste, nous confirme la capacité de ce marqueur à révéler les atteintes axonales (94). Enfin, ces mesures métaboliques sont mieux corrélées à l'état clinique du patient que l'IRM conventionnelle, mettant en évidence une meilleure spécificité de la SRM (198).

Par conséquent, nous avons proposé dans cette étude d'analyser premièrement la relation entre les changements liés aux structures et les altérations métaboliques, mesurée par DTI

et ISRM respectivement, dans la région semiovale de substance blanche (SBs). Deuxièmement, les corrélations entre ces marqueurs et la charge lésionnelle mesurée dans la SB à travers le volume des anomalies quantifiées sur les IRM pondérées en T1 ou en T2, et l'état clinique du patient ont été analysées afin de mieux comprendre le lien entre les processus pathologiques et leur expression clinique. Troisièmement, l'efficacité de la DTI et de l'ISRM a été comparée en termes de sensibilité et de spécificité, pour l'identification des processus pathologiques et la différenciation précoce des formes cliniques de SEP.

3.2. Méthodes de Traitement

3.2.1. Délimitations des régions d'intérêts

Le but étant de coupler les deux techniques d'imagerie, il a fallu trouver une région qui soit commune aux régions explorées par les deux modalités, surtout pour la spectroscopie qui ne comporte que deux coupes axiales placées au-dessus et au-dessous du corps calleux et suivant l'axe AC-PC. En utilisant la coupe placée au dessus du corps calleux, deux régions d'intérêt communes aux deux modalités ont été définies dans la substance blanche semiovale (SBs) localisées de part et d'autre des ventricules (Figure 56).

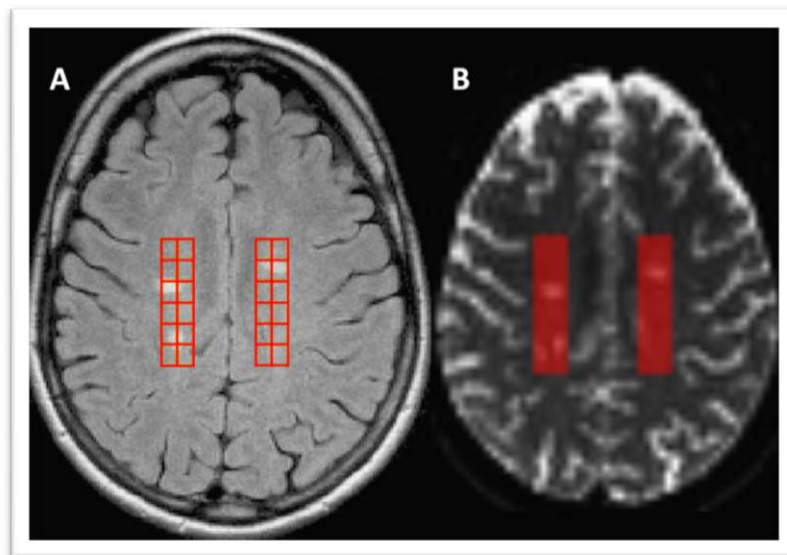


Figure 56: Région de substance blanche semiovale délimitée sur l'ISRM (A) et la DTI (B)

D'abord, ces deux ROIs correspondant à 6 x 2 voxels d'ISRM ont été sélectionnées manuellement à partir de l'image spectroscopique. Les signaux des voxels ont été corrigés automatiquement pour le changement de phase et de fréquence en utilisant le signal de l'eau résiduelle comme référence, pour être ensuite additionnés et donner un seul signal SRM pour chaque sujet. Le signal de l'eau a été supprimé par une décomposition en valeurs singulières d'une matrice de Hankel avec l'algorithme de Lanczos (HLSVD) en utilisant 25 composants sur une fenêtre de fréquence de -2,5 à 0,46 ppm (le zéro étant placé sur le pic de l'eau). Le signal de la ligne de base provenant des lipides, des macromolécules ou des artéfacts de distorsion, a été supprimé par une méthode de soustraction des premiers points temporels optimisée avec le paramètre de 5 ms. L'amplitude du signal des métabolites a finalement été estimée par l'algorithme QUEST (199) avec une information préalable sur les signaux de NAA, Cho et Cr simulée par NMRScope (200). Les rapports des métabolites ont été calculés, et les concentrations obtenues en utilisant un étalonnage sur une référence fantôme de concentration connue (201).

Cette même ROI a été manuellement reproduite au même emplacement anatomique pour être repositionnée sur les images et les cartographies paramétriques (FA, ADC, ...) de DTI, correspondant ainsi à deux ROIs identiques de 15 x 5 x 5 voxels de 2,5 mm². Enfin, une correction manuelle des ROIs sélectionnées est appliquée pour éliminer les voxels hyperintenses sur l'image de diffusion b0 qui proviennent du LCS et constituent un biais de mesure des paramètres de diffusion du à un effet de volume partiel (Figure 57).

Les post-traitements des images de DTI sont identiques à ceux décrits au chapitre I de cette partie II. Le logiciel MedINRIA (152) a été utilisé pour calculer les paramètres FA, ADC, λ_1 , λ_2 et λ_3 .

3.2.2. Mesure de la charge lésionnelle

L'objet de cette étude étant de caractériser les mécanismes pathologiques qui se produisent dans une région bien précise de SB semiovale, la mesure de la charge lésionnelle devient essentielle pour quantifier l'atteinte inflammatoire. Or mesurer la charge lésionnelle globale du cerveau pour la comparer à notre région d'intérêt peut conduire à des confusions et donner des résultats moins spécifiques et moins précis. Pour cette raison, nous avons choisi

d'estimer la charge lésionnelle présente dans la ROI. Le mesure du volume lésionnel a été effectué manuellement sur les images de diffusion sans application de gradient ($b=0$), dites images b_0 pondérées en T_2^* . La cartographie de cette nouvelle ROI a ensuite été soustraite à celle de la ROI initiale de SBs pour obtenir finalement la cartographie des lésions dans la ROI étudiée et ainsi le volume lésionnel. Ce volume a ensuite été normalisé par l'ICV de chaque patient.

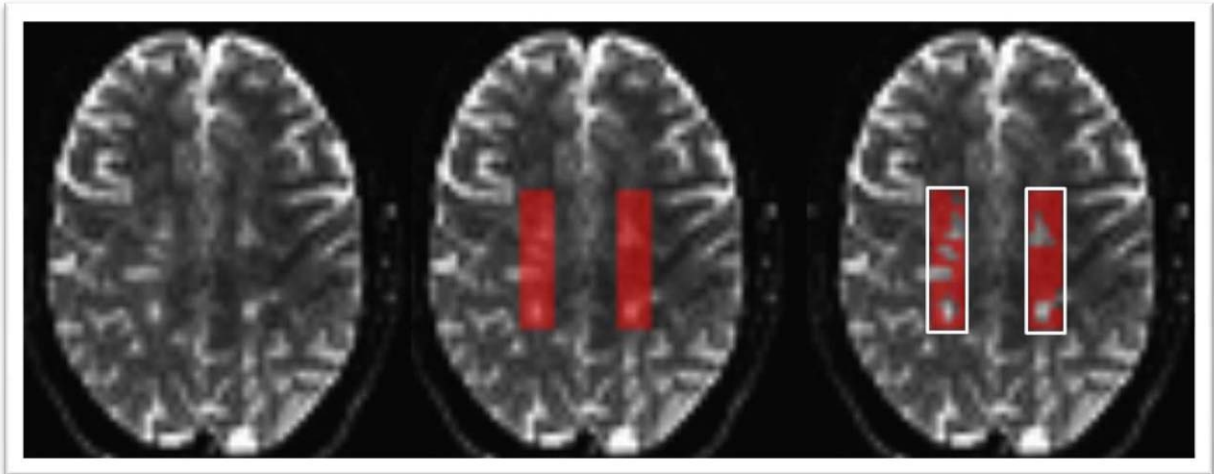


Figure 57: Mesure de la charge lésionnelle dans la région de SB semiovale

3.2.3. Statistiques

L'analyse statistique des résultats de diffusion et d'ISRM a été réalisée en utilisant le logiciel STATA. Les concentrations et les rapports métaboliques, et les valeurs de diffusivité ont été comparées entre les patients et les sujets contrôles en utilisant le test « One-Way ANOVA ». La correction de Bonferroni a été utilisée pour effectuer des comparaisons multiples « post-hoc ». Le test de corrélation de Spearman a été appliqué pour évaluer la relation entre les paramètres de diffusion et les concentrations métaboliques et/ou des rapports avec les mesures de la charge lésionnelle et les scores de l'EDSS. Les corrélations n'ont pas été corrigées pour des comparaisons multiples. Les résultats obtenus ont été considérés comme significatifs pour une valeur de « p » inférieure à 0,05.

La comparaison de l'efficacité de la DTI et de l'ISRM à différencier les patients entre formes et avec les sujets témoins a été réalisée en étudiant les courbes ROC (« receiver operating characteristic »). La sensibilité et la spécificité des mesures de DTI (ADC, λ_r) ont été comparées à celles de l'ISRM (Rapports métaboliques NAA/Cr et NAA/Cho) en analysant

l'aire sous les courbes ROC (AUC) dans les différentes formes cliniques (RR, SP, PP) et pour l'ensemble des patients SEP par rapport aux sujets de témoins.

3.3. Résultats

3.3.1. Mesures de diffusion

Les paramètres DTI mesurés à partir des régions de SBs ont démontré des altérations significatives chez les patients SEP que l'on considère l'ensemble des patients (SEP) ou les groupes séparés par forme clinique (Tableau 17). Des augmentations des valeurs de la diffusivité axiale et radiale ont été observées, avec en particulier des changements de λ_r deux fois plus élevés que ceux de λ_a ($\lambda_r = 21,0\%$ vs $\lambda_a = 11,1\%$ pour l'ensemble des patients). Ceci a entraîné une augmentation très significative de l'ADC accompagné d'une réduction importante de l'anisotropie. En comparant les patients SP aux patients RR, des diminutions significatives des valeurs de FA ($p < 0,01$) et des augmentations des valeurs d'ADC ($p < 0,01$), de λ_a ($p < 0,05$) et de λ_r ($p < 0,001$) ont été retrouvées. En revanche, aucune modification significative n'a été décelée entre les patients PP et les patients RR.

3.3.2. Mesures métaboliques

La quantification des concentrations de métabolites a montré une diminution significative de la concentration de NAA, et une augmentation des concentrations de Cr et de Cho, chez tous les patients SEP comparés aux sujets témoins (Tableau 17). Alors qu'il n'y avait aucun changement significatif chez les patients RR par rapport aux sujets témoins, les concentrations de NAA sont significativement réduites chez les patients SP et PP. Les concentrations de Cr sont augmentées de manière significative uniquement chez les patients SP. Ces altérations métaboliques ont entraîné une diminution significative des rapports métaboliques de NAA/Cr et de NAA/Cho chez tous les patients (SEP) ainsi que chez les patients SP et PP par rapport aux témoins. NAA/Cr est également significativement plus faible chez les patients RR comparés aux sujets témoins.

	T	RR	SP	PP	SEP
ADC	0,71±0,03	0,79±0,05***	0,86±0,10***	0,83±0,09***	0,83±0,09***
FA	0,40±0,02	0,38±0,03*	0,35±0,03***	0,36±0,04***	0,36±0,04***
λa	1,03±0,04	1,12±0,05***	1,18±0,10***	1,16±0,10***	1,15±0,09***
λr	0,55±0,03	0,63±0,05***	0,70±0,10***	0,67±0,09***	0,67±0,09***
NAA	11,49±1,00	11,12±0,76	10,19±1,29***	10,20±1,25***	10,54±1,18***
Cho	1,52±0,17	1,61±0,17	1,66±0,35	1,66±0,20	1,64±0,25*
Cr	9,22±0,90	9,60±0,80	9,89±0,93*	9,67±0,84	9,73±0,85*
NAA/Cr	2,55±0,14	2,37±0,18**	2,10±0,25***	2,15±0,18***	2,22±0,24***
NAA/Cho	2,72±0,27	2,49±0,31	2,28±0,50***	2,21±0,30***	2,34±0,40***
Cho/Cr	0,95±0,09	0,97±0,09	0,96±0,17	0,99±0,11	0,97±0,13

Tableau 17: Valeurs des paramètres de diffusion et de spectroscopie chez les patients SEP et les sujets témoins dans la région de SBs (*p<0,05 ; **p<0,01 ; *p<0,001)**

3.3.3. Relations entre les mesures d'IRM et la charge lésionnelle T2-LL

Les valeurs de la charge lésionnelle (T2-LL) mesurées dans la ROI de la SB semiovale à partir des IRM pondérées en T2 sont présentées dans le Tableau 18.

	RR	SP	PP
Charge lésionnelle	0,241±0,143	0,338±0,198	0,449±0,252

Tableau 18: Valeurs de la charge lésionnelle dans la SB semiovale

Les paramètres de diffusion ont montré des corrélations significatives avec les concentrations métaboliques de NAA et de NAA/Cr pour l'ensemble des patients SEP et chez les patients RR, SP et PP, à l'exception du NAA chez les patients RR (Tableau 19). En outre, les rapports métaboliques de NAA/Cho étaient significativement corrélés avec les valeurs de FA chez les patients PP ($r = 0,57$, $p < 0,05$).

	NAA/Cr				NAA			
	RR	SP	PP	SEP	RR	SP	PP	SEP
ADC	-0,53**	-0,52**	-0,74***	-0,60***	-	-0,70***	-0,55*	-0,54***
FA	0,48*	0,57**	0,72**	0,57***	-	0,61**	-	0,46***
λ_a	-0,51**	-0,48*	-0,65**	-0,53***	-	-0,68***	-0,48*	-0,53***
λ_r	-0,51**	-0,56**	-0,75***	-0,62***	-	-0,66***	-0,54*	-0,53***

Tableau 19: Valeurs de corrélation entre les mesures DTI et d'ISRM chez les patients SEP (*p<0,05 ; **p<0,01 ; *p<0,001)**

Dans le groupe des patients SEP, des corrélations significatives ont été observées entre d'une part la T2-LL et d'autre part les paramètres de DTI et les indexes métaboliques de NAA et de NAA/Cr (Tableau 20). Lorsque l'on compare les formes cliniques entre elles, les corrélations de l'ADC et des diffusivités axiales et radiales avec la LL, sont les plus significatives dans la forme PP. En revanche, il n'y a pas de corrélation de la LL ni avec le rapport NAA/Cr, et ni avec la concentration de NAA dans les formes SP et PP. Pour illustrer ces résultats, les corrélations de la diffusivité radiale et le rapport NAA/Cr avec LL ont été représentées dans la Figure 58 pour les patients RR, PP et l'ensemble des patients SEP (SEP).

En ce qui concerne la relation avec le handicap clinique, à la fois les mesures de diffusion (FA: $r = -0,33$ $p < 0,01$; ADC: $r = 0,25$ $p < 0,05$; λ_r : $r = 0,29$ $p < 0,05$) et métaboliques (NAA/Cr: $r = -0,33$ $p < 0,01$) ont été modérément corrélées avec l'EDSS lorsque l'on considère l'ensemble des patients SEP.

	T2-LL			
	RR	SP	PP	SEP
ADC	0,67***	0,40*	0,68**	0,58***
FA	-	-	-	-0,30*
λ_a	0,60**	0,49*	0,68**	0,61***
λ_r	0,58**	-	0,66**	0,55***
NAA/Cr	-0,47*	-	-	-0,33**
NAA	-	-	-	-0,27*

Tableau 20: Valeurs de corrélation des paramètres DTI et ISRM avec la charge lésionnelle T2-LL (*p<0,05 ; **p<0,01 ; *p<0,001)**

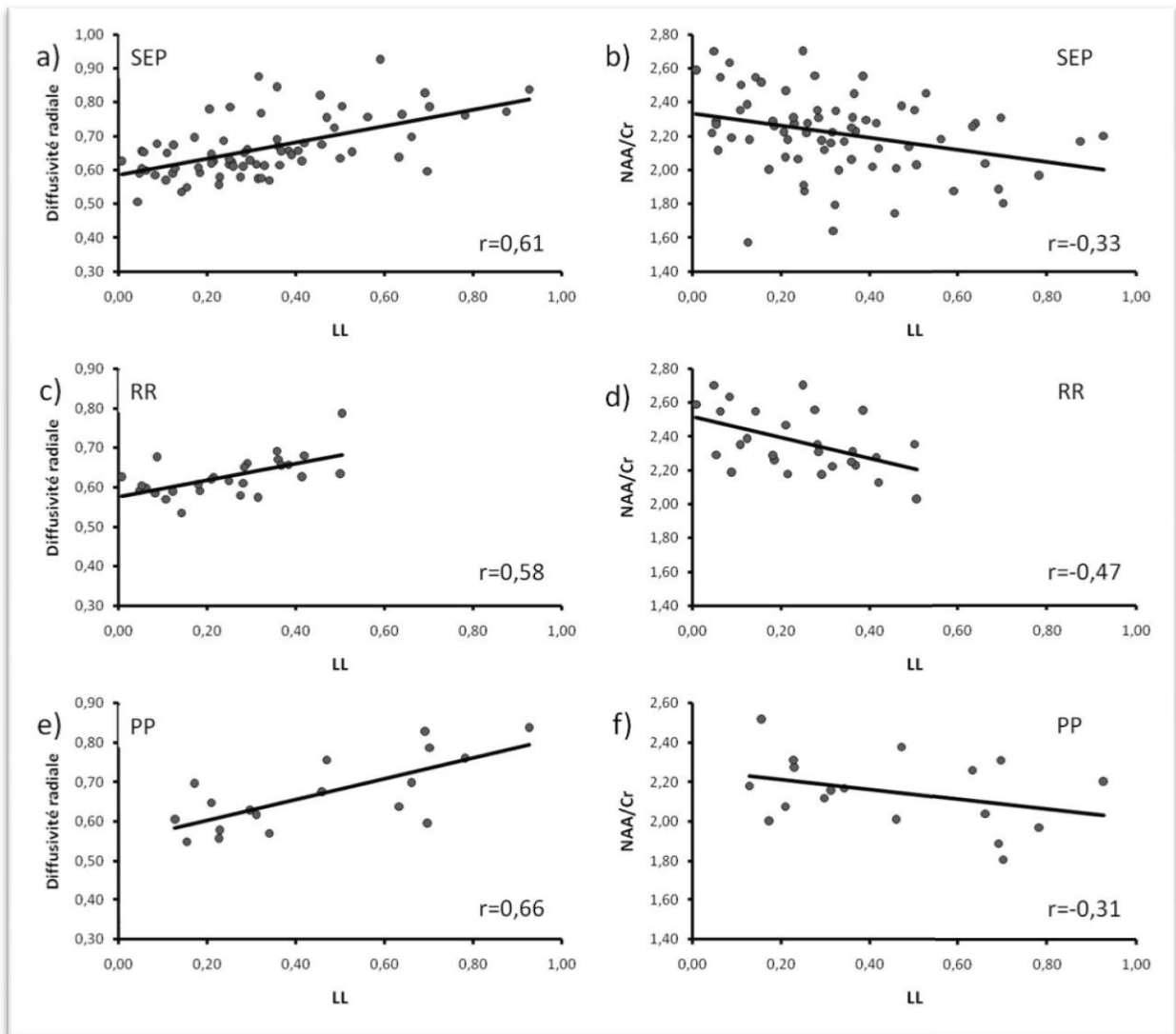


Figure 58: Corrélacion entre la charge lésionnelle en T2 et la diffusivité radiale dans tous les patients SEP (a), patients RR (c) et PP (e), et le ratio NAA/Cr dans tous les patients SEP (b), patients RR (d) et PP (f)

3.3.4. Analyse des courbes ROC

L'analyse ROC a été effectuée pour comparer le rapport sensibilité/efficacité des méthodes de DTI et d'ISRM pour différencier les sujets témoins des patients SEP, pris comme un groupe ou séparés par formes cliniques (Figure 59). Si la meilleure sensibilité/spécificité a été obtenue pour la mesure de l'ADC et de la λ_r , le rapport métabolique NAA/Cr a également été efficace pour différencier les patients SEP et les patients SP des sujets témoins tandis que le rapport NAA/Cho a permis la différenciation des patients PP par rapport aux contrôles (Tableau 21). Toutefois, les rapports métaboliques de NAA/Cr et de NAA/Cho étaient

significativement moins efficaces que les mesures de diffusion pour distinguer les patients RR des contrôles.

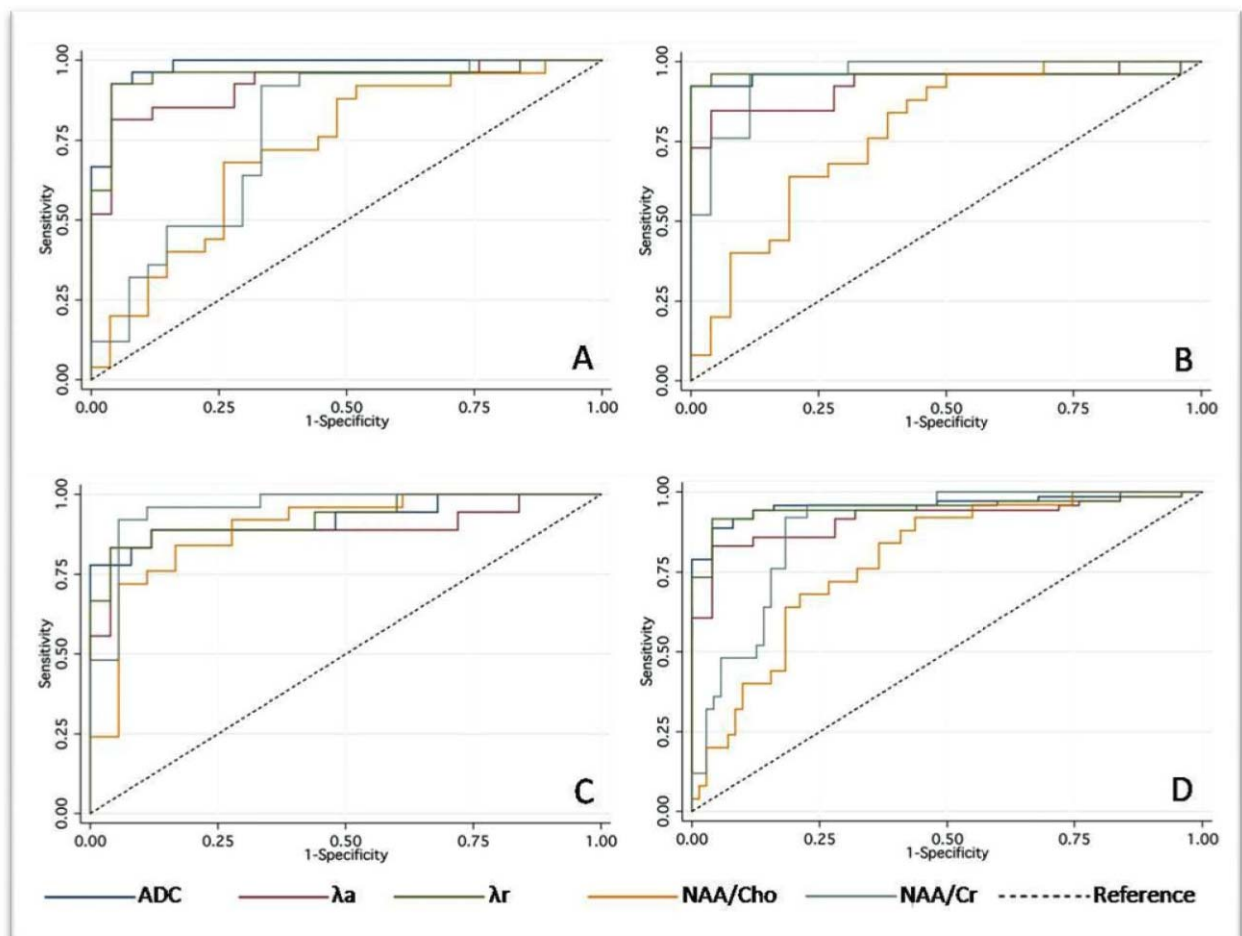


Figure 59: Analyse ROC de l'ADC, des diffusivités axiales (λ_a) et radiales (λ_r), des ratios de NAA/Cho et de NAA/Cr dans les patients RR (A), SP (B), PP (C), et le groupe de tous patients SEP (D)

	RR	SP	PP	SEP
ADC vs. NAA/Cr	0.98 > 0.78**	0.96 ≈ 0.96	0.92 ≈ 0.96	0.96 ≈ 0.89
ADC vs. NAA/Cho	0.98 > 0.72***	0.96 > 0.78*	0.92 ≈ 0.89	0.96 > 0.79**
λ_r vs. NAA/Cr	0.95 > 0.78*	0.96 ≈ 0.96	0.93 ≈ 0.96	0.95 ≈ 0.89
λ_r vs. NAA/Cho	0.95 > 0.72**	0.96 > 0.78*	0.93 ≈ 0.89	0.95 > 0.79**

Tableau 21: Analyse des valeurs des zones sous les courbes ROC des paramètres de DTI et d'ISRM des patients SEP de différentes formes cliniques (*p<0,05 ; **p<0,01 ; ***p<0,001)

3.4. Discussion

Dans cette étude, les paramètres métaboliques et de diffusion ont été mesurés dans une région de SB semiovale des patients SEP de différentes formes cliniques afin de tester premièrement leurs inter-relations et deuxièmement leurs corrélations avec le handicap clinique et la charge lésionnelle. Les deux modalités offraient plusieurs paramètres qui ont été sensiblement altérés par les processus pathologiques survenant dans la SEP. De plus, ces changements dans la diffusion et les marqueurs métaboliques étaient significativement corrélés soulignant une relation entre les altérations structurales et métaboliques.

Si tous les paramètres de diffusion ont montré une grande sensibilité à détecter des altérations dans toute forme clinique, même la forme rémittente qui est moins sévère, on a pu remarquer une augmentation plus importante de la diffusivité radiale. Comme signalé dans des études expérimentales de SEP (202), l'observation d'une augmentation plus prononcée de λ_r par rapport à λ_a , conduisant à une diminution significative de l'anisotropie, peut refléter des atteintes plus graves de la myéline (168) que des axones (161; 203). En effet, les corrélations de la LL observées avec les marqueurs de diffusion mettent en évidence un lien entre les atteintes locales liées à des lésions inflammatoires et/ou démyélinisantes (204) et à des modifications structurales de la SBAN. En outre, ces corrélations étaient plus élevées chez les patients RR et PP qui sont soumis à des processus inflammatoires.

Les altérations métaboliques chez les patients SEP comprenaient des augmentations des concentrations de Cr et de Cho et des réductions de la teneur en NAA entraînant une diminution des ratios de NAA/Cr et de NAA/Cho. En accord avec les études précédentes (94), ces résultats ont montré que la SBAN est soumise à plusieurs restructurations tissulaires. Bien que la réduction de NAA, un composé présent dans les neurones (205), puisse refléter des lésions axonales, l'augmentation de la Cr a été signalé comme étant un marqueur putatif de la prolifération cellulaire qui pourrait être compatible avec une remyélinisation et une gliose astrocytaire (90). Contrairement à la diffusion, les mesures métaboliques semblent moins bien corrélées avec la LL. Ces résultats suggèrent que la NAA constitue un marqueur plus sensible aux lésions axonales qu'aux lésions inflammatoires visibles en T2, bien que ses altérations soient plus sévères chez les patients SP. Par ailleurs, les corrélations entre les ratios NAA/Cr et la T2-LL ne sont significatives que dans la forme rémittente, reflétant ainsi

l'association de subtiles anomalies axonales et la prolifération cellulaire, probablement due aux effets indirects de l'inflammation (206).

Les corrélations entre les paramètres de diffusion et le ratio NAA/Cr ont été significatives dans tous les groupes de patients SEP, en particulier chez les patients PP. Une telle corrélation entre les valeurs de NAA et l'augmentation de l'ADC a déjà été constatée dans une étude d'une région similaire de SB chez quelques patients PP (207). En outre, Oh et al. (208) ont démontré une corrélation modérée entre la diffusivité radiale et le ratio NAA/Cr dans le corps calleux des patients SEP. Ainsi, les corrélations observées entre les mesures de diffusion et de NAA/Cr mettent en évidence un lien présumé entre les mécanismes inflammatoires et démyélinisant et l'atteinte axonale. Alors que cette corrélation varie avec l'état clinique du patient, les résultats les plus significatifs ont été observés chez les patients PP où les deux processus neurodégénératifs et inflammatoires peuvent se produire simultanément (209).

En revanche, les corrélations mesurées entre le NAA et les paramètres de diffusion ne sont significatives que dans les formes progressives, à savoir les formes SP et PP. Ces corrélations surtout significatives chez les patients SP, ont suggéré que les lésions chroniques provoquant une perte axonale entraînent à la fois des altérations structurales et métaboliques. Cette interprétation est renforcée par l'absence de corrélation chez les patients RR pour lesquels un changement de NAA peut représenter un dysfonctionnement métabolique réversible plutôt qu'une transection irréversible des axones (204). En effet, les patients RR sont plus soumis à des mécanismes réversibles inflammatoires et remyélinisants (210) qui semblent d'ailleurs mieux réagir aux traitements anti-inflammatoires (211; 212).

Des corrélations significatives entre les ratios de NAA/Cho et la FA ont également été observées chez les patients PP suggérant que le rapport NAA/Cho pourrait constituer un marqueur plus spécifique des mécanismes pathologiques primaires, y compris la démyélinisation et l'atteinte axonale (213). En effet, l'analyse ROC a montré que le rapport NAA/Cho était aussi sensible et spécifique que les mesures de diffusion et le ratio NAA/Cr pour différencier les patients PP des sujets témoins. Enfin, les mesures de l'ADC et de la λ_r étaient significativement plus efficaces que n'importe quel ratio métabolique pour différencier les patients RR des sujets témoins, ce qui suggère que les mesures de diffusion

constituent des marqueurs sensibles et précoces des atteintes structurales liées à l'inflammation dans la SBAN.

En conclusion, l'analyse de la relation entre les atteintes structurales, détectées par les mesures de DTI, et les altérations métaboliques, détectées par l'ISRM, a démontré la meilleure sensibilité de la diffusion par rapport aux marqueurs métaboliques. Cette sensibilité aux processus précoces inflammatoires survenant chez les patients RR a été démontrée par la corrélation observée entre les marqueurs de diffusion et la charge lésionnelle. En revanche, les ratios métaboliques tels que le NAA/Cr ou le NAA/Cho peuvent constituer des marqueurs efficaces, en raison de leur spécificité, pour différencier les formes progressives où la neurodégénérescence est plus prononcée. Par conséquent, la sensibilité de la DTI est complémentaire avec la spécificité de l'ISRM pour détecter des changements structuraux ainsi que des altérations métaboliques et fournir une meilleure compréhension des relations entre les différents processus pathologiques.

CHAPITRE VI

APPROCHE GLOBALE STATISTIQUE

1. INTRODUCTION

La diffusion de l'eau dans le cerveau dépend de la microstructure des tissus. Par exemple, l'eau diffuse plus facilement le long de l'axe principal d'un faisceau de fibres que perpendiculairement (214). En raison d'une grande sensibilité aux propriétés de diffusion de l'eau, l'imagerie de tenseur de diffusion permet de quantifier différents paramètres dans les trois directions de l'espace et selon les caractéristiques tissulaires locales. Cette méthode est ainsi particulièrement adaptée à l'étude des faisceaux et des tissus de la substance blanche (215). Parmi ces paramètres, la fraction d'anisotropie est probablement le plus informatif en tant que marqueur de l'intégrité des fibres de SB, notamment pour le diagnostic et le suivi des modifications pathologiques, et plus récemment pour l'étude du développement et du vieillissement normal à travers des mesures de connectivité (216; 217; 218; 219).

Ainsi, les variations de FA dans la SB reflètent l'organisation tissulaire microscopique ainsi que tous les changements induits par des mécanismes soit physiologiques comme la myélinisation, ou pathologiques comme la démyélinisation et la remyélinisation, la porosité de la membrane axonale. De plus, certains biais méthodologiques comme la cohérence intravoxel de l'orientation des fibres peuvent induire des erreurs qui sont moyennés dans la mesure de FA. La FA est donc un marqueur quantitatif d'intégrité des faisceaux de SB qui est utile pour établir des comparaisons inter-sujet ou inter-groupes. Ses valeurs sont indépendantes de l'orientation des fibres et elle est facilement calculable sur tous les voxels du cerveau.

Suite au développement des méthodes d'analyse statistique des images d'IRM fonctionnelle réalisées par des logiciels tels que SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), l'étude de l'ensemble des voxels du cerveau à partir d'images 3D a ensuite été utilisée pour la

recherche de modifications anatomiques locales dans la SG à partir d'images anatomiques millimétriques pondérées en T1 (220; 221). Malgré un débat très riche sur les limites d'une telle approche (222; 223), cette analyse, dénommée « voxel-based morphometry (VBM) » a été appliquée dans de nombreuses études cognitives et neurologiques.

Cette technique d'analyse nécessite une série de prétraitements comprenant l'alignement des données de diffusion à une image de cerveau standard (espace standard), avec un lissage spatial, et enfin une analyse statistique de l'ensemble des voxels. Il peut donc y avoir ambiguïté quant à savoir si les changements apparents sont vraiment dus à un changement de la densité de SG ou simplement à des défauts d'alignement spatial. Par contre, le principal avantage et la force de cette approche est que l'ensemble du cerveau peut facilement faire l'objet d'une analyse objective, complètement automatisée, sans avoir à sélectionner (manuellement) à l'avance les régions d'intérêt.

Récemment, une nouvelle approche a été proposée pour une analyse statistique de données de FA (ou d'autres scalaires de diffusion) qui vise à atténuer les problèmes liés à l'alignement. Dans cette nouvelle approche, dénommée « tract-based spatial statistics, (TBSS) » (224), les images de FA de tous les sujets sont d'abord alignées dans un espace standard avec un recalage non-linéaire. Ensuite, l'image moyenne de ces dernières, une fois alignées, est créée, puis « diluée » avec des techniques standard pour créer un squelette moyenné de FA qui représente le centre des grandes fibres communes au groupe de sujets. Les données alignées de chaque sujet sont ensuite projetées sur ce squelette, afin que les valeurs de FA retenues proviennent du centre des faisceaux de fibres de l'image initiale de FA. Cette projection a pour effet de réduire (par moyennage) les problèmes de correspondance résiduelle (alignement) après recalage. Les données sont ensuite introduites dans l'analyse statistique inter-sujet de l'ensemble des voxels.

L'application de VBM et de TBSS respectivement sur les images anatomiques pondérées en T1 et sur les images de diffusion chez les patients SEP a un grand intérêt. En effet, la DTI a déjà été utilisée pour étudier les changements structurels de la SB dans la SEP. La plupart de ces études ont utilisé une approche par ROI, mettant en évidence des réductions de FA non seulement dans les lésions, mais aussi dans la SBAN (195; 141; 117). Cependant, les études basées sur cette approche par ROI présentent des inconvénients importants: la

reproductibilité de positionnement de la ROI entre différents sujets n'est pas très précise et surtout, seul un nombre limité de régions spécifiques peuvent être sélectionnées. Au contraire, VBM et TBSS ne sont pas limitées par ces inconvénients. Elles présentent une approche indépendante, statistique et globale, permettant le suivi respectif des changements de densité de la SG et de diffusivité dans la SB du cerveau dans son ensemble. Alors que plusieurs études ont déjà utilisées VBM pour le suivi des patients SEP, peu d'équipes ont employé TBSS.

Plusieurs approches ont été développées pour obtenir des mesures de l'atrophie au niveau régional (225; 61; 226). Leur application chez les patients SEP a démontré une perte de SG dans plusieurs régions du cerveau par comparaison aux sujets témoins (99; 227; 228; 226). Parmi ces approches, VBM se présente comme une technique entièrement automatisée et précise. En utilisant une telle approche, des études ont tenté de définir la répartition topographique de l'atrophie dans les structures corticales et sous corticales des patients SEP. Ces études morphométriques ont montré que l'atrophie de la SG progresse plus rapidement que celle de la SB et même que celle du cerveau entier (175). La réduction de la densité de SG a été trouvée dans plusieurs régions cérébrales dont le cortex frontal et temporal (61; 176), ainsi que dans les noyaux gris centraux (177; 178). En outre, ces changements morphométriques dans la SG sous-corticale, et particulièrement dans le thalamus, ont considérablement augmenté avec la progression de la maladie chez les patients RR (179) et PP (62).

Dans ce contexte, nous avons appliqué VBM et TBSS à une cohorte de patients SEP afin de premièrement, déterminer si la distribution topographique des changements de volume de la SG varie dans les différentes formes cliniques, et deuxièmement, localiser les régions qui présentent des altérations de FA dans les faisceaux de fibres de SB du cerveau et leur évolution en fonction des formes cliniques.

2. METHODES DE TRAITEMENTS STATISTIQUES

Les traitements des images pondérées en T1 pour l'analyse VBM et les images de diffusion pour l'approche TBSS, ont été réalisés avec le logiciel FSL. L'application de ces deux techniques sur nos données est décrite ci-dessous.

2.1. « Voxel-based morphometry » (VBM)

Pour que les analyses statistiques soient effectuées sur de multiples examens IRM provenant de différents individus, les IRM doivent être normalisées dans l'espace, de sorte que l'emplacement d'un voxel sur l'IRM d'un sujet corresponde exactement à son emplacement sur un autre sujet. Ceci n'est pas une tâche facile à effectuer étant donné que l'anatomie varie d'un sujet à l'autre, et le positionnement des patients diffère dans la machine. Généralement, cette normalisation est réalisée en recalant toutes les images sur une image modèle appelée « Template » (par exemple, l'image T1 MNI 152 qui a été réalisée à partir des images de 152 sujets témoins). Différents algorithmes peuvent être utilisés pour effectuer cette normalisation (220; 229), mais ils comprennent généralement une transformation non linéaire (220). L'algorithme le plus couramment appliqué implique la réalisation d'une transformation affine à 12 paramètres suivie d'un recalage non linéaire (220). L'image modèle ou « Template » utilisée pour la normalisation spatiale peut être soit l'IRM d'un des sujets étudiés, soit la moyenne des IRM de tous les sujets étudiés.

Les images normalisées sont ensuite segmentées en trois cartographies pour chaque tissu et compartiments cérébraux (SG, SB et LCS). Il y a un certain nombre de façons pour effectuer la segmentation, y compris l'utilisation de cartes de probabilité *a priori* ainsi que l'intensité des voxels pour guider la segmentation. Une étape dite de « modulation » est ensuite appliquée pour corriger le changement de volume lors de l'étape de normalisation spatiale (221). Les intensités de l'image sont normalisées par le montant de la contraction qui a eu lieu au cours de la normalisation spatiale, de sorte que la quantité totale de SG reste la même que dans l'image initiale. L'analyse comparera ensuite les différences volumétriques entre les examens. Si la normalisation spatiale a été précise, et que toutes les images segmentées paraissent identiques, aucune différence significative ne sera détectée dans les

données non modulées, et l'analyse reflètera les erreurs de recalage plutôt que les différences de volume.

Finalement, un lissage des images est appliqué (220) durant lequel l'intensité de chaque voxel est remplacé par la moyenne pondérée des voxels environnants, lissant ainsi l'image segmentée. Le nombre de voxels en moyenne à chaque point est déterminé par la taille du « kernel » ou noyau de lissage, qui peut varier entre les études (230; 231). Le lissage rend les données plus conformes au modèle de champ gaussien, normalement distribué, augmentant ainsi la validité des tests statistiques, et réduisant la variabilité interindividuelle (220; 232). Ainsi, le lissage augmente la sensibilité de détection des changements en réduisant les écarts entre les tissus, même si un lissage excessif peut réduire la capacité de localisation de changements potentiels.

Ces étapes du traitement des images pondérées en T1 par VBM sont résumées ci-dessous par le protocole de FSL (Figure 60) :

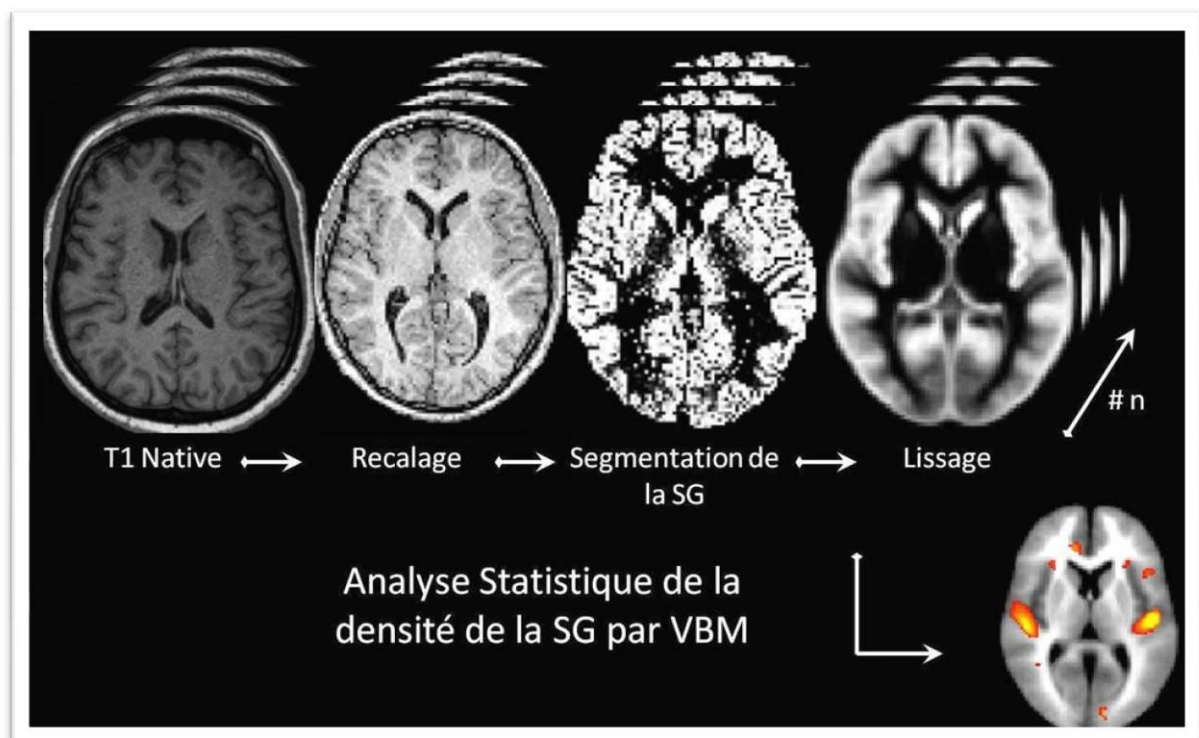


Figure 60: Traitement des images pondérées en T1 par VBM

- Préparer les images pondérées en T1 dans le bon format,
- « fslvbm_1_bet » : procède à l'extraction du cerveau sur toutes les images T1,

- « fslvbm_2_template » : crée le modèle de SG spécifique à l'étude,
- « fslvbm_3_proc » : recale toutes les images de SG segmentées sur le modèle, les module et les lisse avec des tailles différentes du noyau et exécute enfin une analyse GLM (« Generalized linear model ») initiale pour une évaluation qualitative,
- « randomise » : procède à l'analyse « voxelwise » à l'aide des tests de permutation.

2.2. « Tract-based spatial statistics » (TBSS)

TBSS est fondé sur le même principe que VBM. Un recalage dans l'espace standard est nécessaire pour ensuite étudier les altérations statistiquement différentes. En effet, TBSS identifie tout d'abord une image type sur laquelle, les images FA de tous les sujets sont alignées grâce à un recalage non linéaire. Ensuite, TBSS crée la moyenne de toutes les images FA alignées et applique un amincissement de la structure des faisceaux locaux pour créer un squelette moyen de l'image de FA. Afin d'exclure les zones de faible FA et/ou de forte variabilité statistique interindividuelle, TBSS effectue un seuillage du squelette par une valeur de FA définie par l'opérateur et égale typiquement à 0,2. Puis, TBSS projette l'image FA de chaque sujet (alignée) sur le squelette, en remplissant ce dernier avec les valeurs de FA du centre le plus proche des voies concernées. Ce résultat est obtenu en recherchant perpendiculairement à la structure du squelette locale, la valeur maximale de FA du sujet. Enfin, TBSS procède aux analyses statistiques voxel par voxel à travers les sujets sur les données de FA dans l'espace standard.

Par rapport à VBM, TBSS présente quelques avantages supplémentaires. Tout d'abord, TBSS ne nécessite pas un recalage parfait de chaque image dans l'espace standard. Ceci est obtenu grâce à un recalage initial non linéaire approximatif, suivi de la projection des valeurs de FA sur une représentation des voies de SB alignées. Deuxièmement, l'utilisation d'une analyse statistique non paramétrique basée sur l'application de permutations, ne requiert pas une distribution gaussienne des valeurs de FA (ce qui est rarement le cas des données biologiques) et donc le lissage spatial n'est pas nécessaire.

Ces étapes de traitement des images de diffusion par TBSS sont résumées ci-dessous par le protocole de FSL (Figure 62) :

- avant de commencer l'analyse par TBSS, les artéfacts dus aux courants de Foucault et les effets du mouvement de la tête sont corrigés en utilisant le module « eddy_correct » de FSL,
- le module « dtifit » est ensuite utilisé pour créer les cartographies de FA,
- « tbss_1_preproc » : prépare les données FA dans un répertoire de travail TBSS dans le bon format. Toutes les images et leurs histogrammes FA sont vérifiés visuellement à ce stade pour la présence d'artéfacts, de problèmes d'intensité et pour la qualité des données (Figure 61). Si les deux extrémités de l'histogramme n'arrivent pas proprement à zéro, un problème existe alors avec le niveau d'intensité,
- « tbss_2_reg » : applique un recalage non linéaire de toutes les images FA sur un espace standard,
- « tbss_3_postreg » : crée l'image moyenne de FA et la transforme en squelette,
- « tbss_4_prestats » : projette les données FA de tous les sujets sur le squelette moyen de FA,
- « randomise » : procède à l'analyse « voxelwise » à l'aide des tests de permutation afin de trouver les voxels qui sont en corrélation avec notre modèle créé avec GLM.

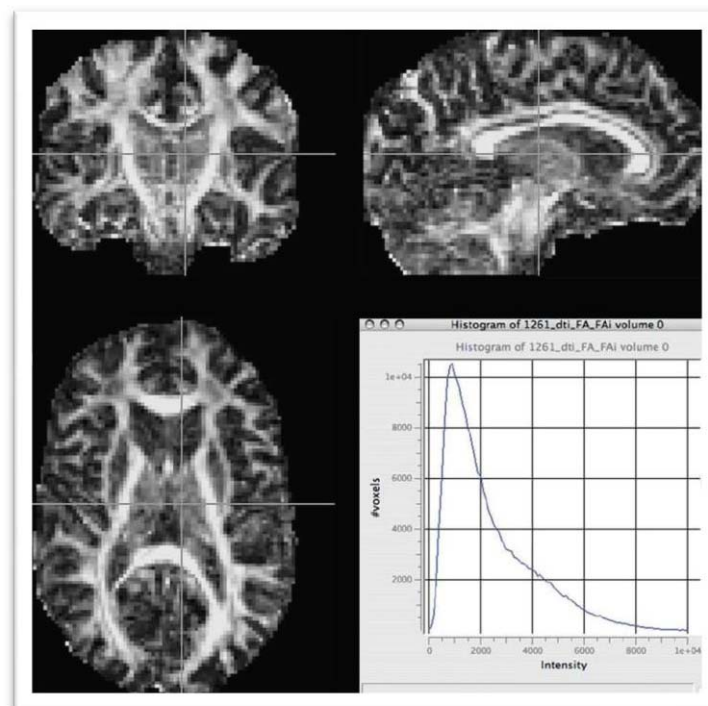


Figure 61: Exemple d'une image de fraction d'anisotropie de bonne qualité, avec son histogramme d'intensité après un premier pré-traitement (233)

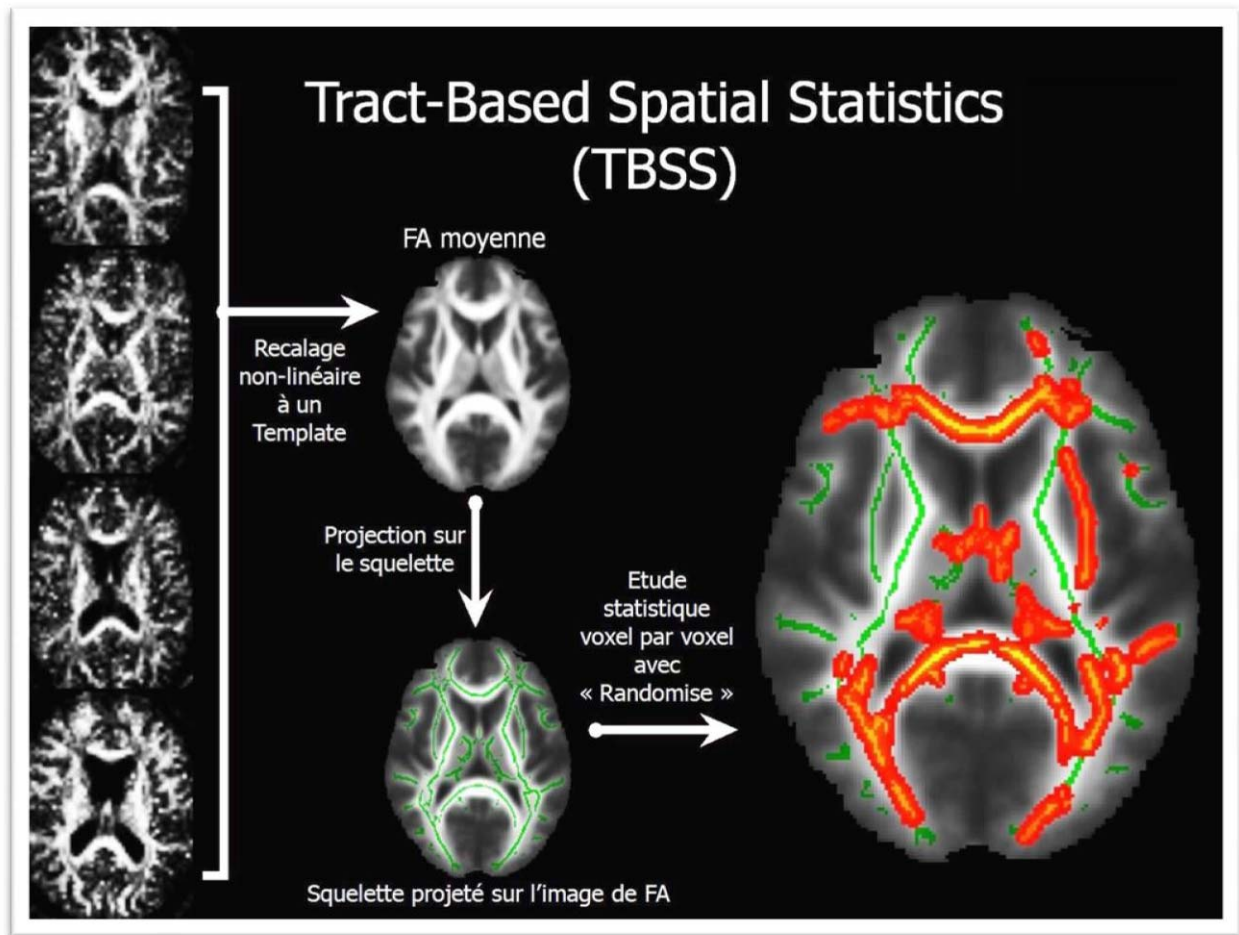


Figure 62: Traitement des images de diffusion par TBSS

2.3. Statistiques

Pour VBM et TBSS, cette partie statistique est identique à condition que le nombre de patients et de sujets témoins analysés soit le même. La procédure recommandée par les créateurs de FSL pour effectuer l'analyse statistique est d'appliquer l'outil « randomise ». Ceci nécessite la création d'un fichier contenant la matrice du modèle qui dépend du test qu'on désire effectuer, et des contrastes réalisés avec GLM (Figure 63). L'option TFCE (« threshold-free cluster enhancement ») a aussi été utilisée avec « randomise ». Celle-ci est un peu similaire à l'analyse par clusters sur SPM, mais généralement plus robuste et ne nécessite pas une définition à l'avance d'un seuillage de formation du cluster ou de lissage des données. Pour l'étude de nos patients, un simple t-test non apparié à deux populations a été appliqué. Deux contrastes ont été créés, un pour tester l'hypothèse « sujets témoins > patients » et l'autre pour tester « sujets témoins < patients ». Les régions de SG ou du squelette de SB ont été considérées significativement différentes entre sujets témoins et

patients pour une valeur de « p » inférieure à 0,05. Ces tests sont effectués entre sujets témoins et patients et entre les différents groupes de patients correspondant aux formes cliniques de la manière suivante :

- Pour VBM :
 - RR vs. T SP vs. T PP vs. T
 - RR vs. SP RR vs. PP SP vs. PP
- Pour TBSS :
 - RR vs. T SP vs. T PP vs. T
 - RR vs. SP RR vs. PP SP vs. PP
 - CIS vs. T CIS vs. RR

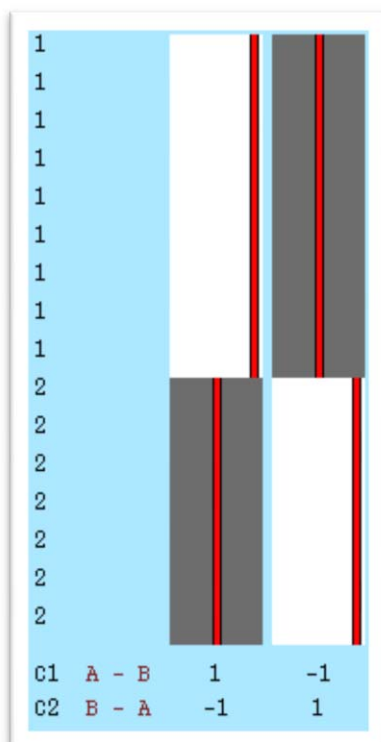


Figure 63: Modèle d'étude avec « randomise » des données des patients SEP par rapport aux sujets témoins avec deux contrastes : C1 (sujets témoins > patients) et C2 (sujets témoins < patients)

3. RESULTATS

3.1. Mesure de la densité de substance grise

L'analyse VBM montre des réductions de la densité de SG dans différentes régions cérébrales des patients selon leur forme clinique de SEP (RR, SP et PP) par comparaison avec

les sujets témoins. Ces résultats sont résumés dans la Figure 64 et le Tableau 22. En comparant les trois formes cliniques, la forme SP présentait le plus de régions atrophiées surtout au niveau du système limbique comprenant le thalamus, l'hippocampe, l'amygdale et les circonvolutions cingulaires. Des différences significatives de densité de SG sont mises en évidence dans de nombreuses régions corticales et sous-corticales lorsque l'on compare les patients RR et SP (Tableau 22) tels que l'insula, le thalamus, l'hippocampe, le putamen, le pallidum, l'accumbens et les noyaux caudés. Par contre, il n'a pas de différence significative lors des comparaisons des groupes de patients RR et PP ou SP et PP.

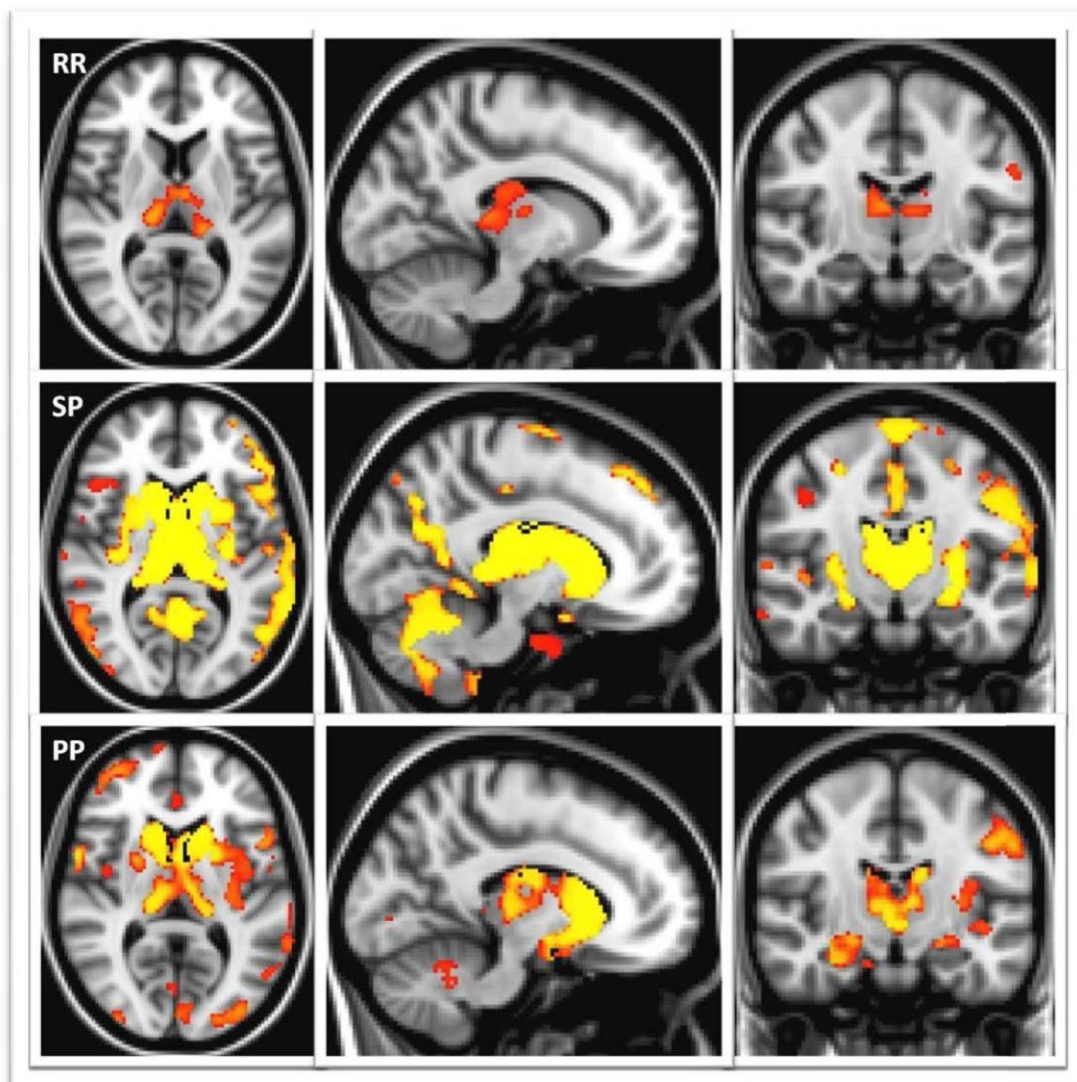


Figure 64: L'étude par VBM met en évidence de nombreuses régions de SG ayant subies des réductions significatives de densité de SG en particulier sous-corticale chez les patients RR, SP et PP par rapport aux sujets témoins

Régions	Côté	RR vs. T		PP vs. T		SP vs. T		SP vs. RR	
		Coordonnées MNI	p value	Coordonnées MNI	p value	Coordonnées MNI	p value	Coordonnées MNI	p value
Lobe occipital	G	-42 -56 10	0.004	-36 -84 0	0.026	-42 -74 4	0.001	-	-
	D	42 -74 4	0.007	32 -88 0	0.007	-	-	-	-
Cortex Somato-sensoriel primaire	G	-44 -18 38	0.025	-44 -18 36	0.018	-50 -14 40	0.005	-	-
	D	-	-	-	-	34 -24 46	0.001	-	-
Cortex Somato-sensoriel secondaire	G	-	-	-36 -10 14	0.015	-34 -24 18	0.000	-	-
	D	38 -10 16	0.007	36 -8 12	0.018	38 -22 20	0.001	-	-
Cortex moteur primaire	G	-40 -18 38	0.025	-50 -4 28	0.028	-40 -16 40	0.003	-	-
	D	-	-	54 -2 28	0.027	46 -10 36	0.001	-	-
Cortex prémoteur	G	-	-	-	-	-26 4 50	0.010	-	-
Gyrus cingulaire		-8 -46 34	0.001	-4 14 36	0.020	4 -32 32	0.003	-	-
Précuneus		4 -56 42	0.003	-	-	8 -58 32	0.001	-	-
		-4 -62 32	0.003	-	-	16 -64 26	0.001	-	-
Insula	G	-36 8 8	0.008	-36 -10 16	0.015	-34 6 12	0.008	-	-
	D	34 -24 6	0.006	36 6 12	0.017	34 20 2	0.000	34 20 2	0.018
Thalamus	G	-18 -26 8	0.000	-14 -26 12	0.009	-8 -14 2	0.000	-10 -18 10	0.008
	D	10 -18 10	0.000	12 -22 12	0.001	6 -18 2	0.000	10 -18 12	0.017
Hippocampus Subiculum	G	-18 -24 -14	0.000	-20 -28 -8	0.006	-20 -26 -14	0.000	-20 -36 -4	0.030
	D	20 -26 -8	0.001	20 -22 -14	0.006	22 -26 -14	0.000	18 -34 -4	0.040
Hippocampus cornu ammonis	G	-18 -38 4	0.000	-18 36 0	0.010	-20 -40 0	0.000	-	-
	D	20 -38 0	0.001	-	-	22 -38 -2	0.000	24 -36 0	0.009
Amygdale	G	-28 -12 -4	0.003	20 -4 -8	0.014	-	-	-	-
	D	34 2 -22	0.004	-20 -6 -8	0.003	-	-	-	-
Putamen	G	-28 0 -4	0.007	-16 12 -8	0.001	-26 4 8	0.000	-24 4 6	0.012
	D	-	-	22 12 -2	0.008	28 -2 2	0.000	26 0 6	0.009
Pallidum	G	-22 -2 -4	0.013	-	-	-20 -2 2	0.000	-	-
	D	-	-	-	-	16 6 -2	0.000	16 4 0	0.050
Accumbens	G	-	-	-	-	-10 8 -6	0.000	-	-
	D	-	-	-	-	10 8 -8	0.000	10 8 -8	0.020
Caudés	G	-12 14 4	0.020	-10 14 0	0.001	-12 16 2	0.000	-14 18 6	0.009
	D	12 14 4	0.005	14 16 0	0.001	10 14 -2	0.000	14 16 6	0.004

Tableau 22 : Résultats de l'analyse par VBM des patients SEP (G = gauche ; D = droite)

3.2. Mesure de la diffusivité dans la substance blanche

3.2.1. Etudes des différentes formes cliniques RR, SP et PP

L'analyse TBSS met en évidence des réductions des valeurs de FA dans différentes régions cérébrales variables selon la forme clinique (RR, SP et PP) par comparaison avec les sujets témoins. Ces résultats sont résumés dans la Figure 66 et le Tableau 23. Chez les patients RR surtout, on remarque une atteinte plus grave du côté gauche par rapport au côté droit. Cette observation disparaît chez les formes avancées de SEP (SP). Lorsque l'on compare les patients RR et SP, des différences significatives de FA sont trouvées dans les faisceaux longitudinaux inférieurs et supérieurs, fronto-occipitaux inférieurs, cortico-spinaux et unciné, les radiations thalamiques, les capsules interne et externe, le corps calleux et le cingulum. De même, lors de la comparaison des groupes de patients RR et PP (Figure 65 et Tableau 23), on trouve des baisses de FA surtout dans les capsules externes, le corps calleux et les faisceaux longitudinaux supérieurs et fronto-occipitaux inférieurs. Par contre, aucune différence significative n'apparaît lors de la comparaison des patients SP et PP.

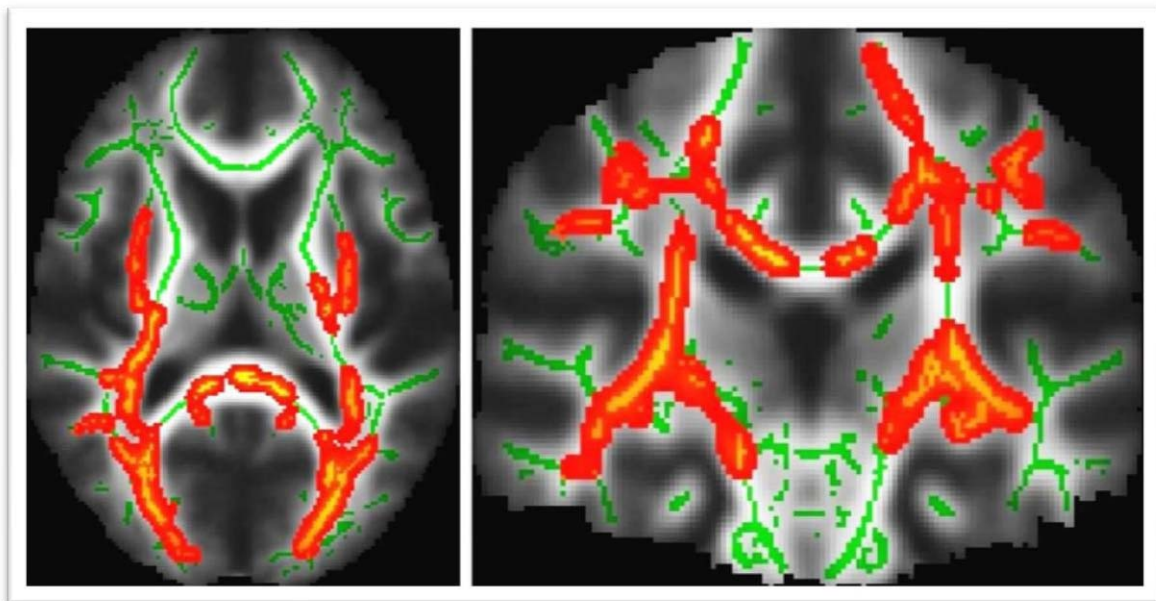


Figure 65: Etude par TBSS montre des réductions significatives des valeurs de FA lors de la comparaison des groupes de patients RR aux patients PP

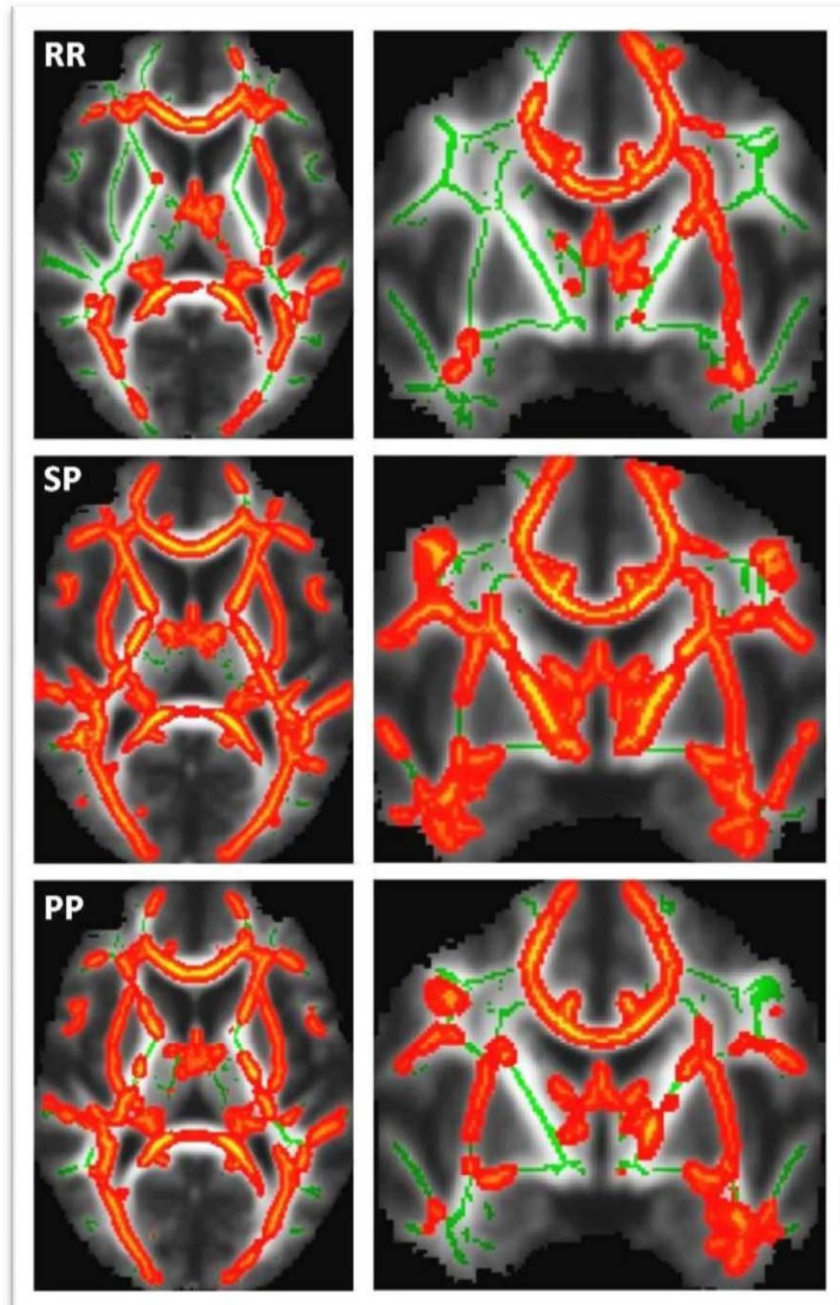


Figure 66: L'étude par TBSS des patients RR, SP et PP présente des faisceaux de SB ayant subies des altérations significatives d'anisotropie par rapport aux sujets témoins

Régions à FA réduite	RR vs. T	SP vs. T	PP vs. T	SP vs. RR	PP vs. RR
Faisceau inférieur longitudinal D&G	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Faisceau supérieur longitudinal G	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	-
Faisceau supérieur longitudinal D	-	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Faisceau inférieur fronto-occipital D&G	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Radiation thalamique antérieur G	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	-
Radiation thalamique antérieur D	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Faisceau cortico-spinal G	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Faisceau cortico-spinal D	-	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Partie antérieure de la capsule interne D&G	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	-
Partie postérieure de la capsule interne G	-	p<0.01	p<0.01	p<0.01	-
Partie postérieure de la capsule interne D	-	p<0.01	-	p<0.01	-
Capsule externe G	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Capsule externe D	-	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Genu du corps calleux	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	-
Centre du corps calleux	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Splénium corps calleux	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Forceps mineur	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	-
Forceps majeur	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.05
Cingulum D&G	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	-
Faisceau unciné D&G	-	p<0.01	p<0.01	p<0.01	-

Tableau 23: Résultats de l'analyse par TBSS des patients SEP (G = gauche ; D = droite)

3.2.2. Etudes des patients CIS

Afin de mieux caractériser les formes précoces de la maladie, et notamment les patients présentant un syndrome cliniquement isolé (CIS), nous avons effectué une analyse TBSS en comparant les données de FA obtenues chez les patients CIS avec les sujets témoins dans un premier temps et avec les patients RR dans un deuxième temps. Pour mieux comprendre et expliquer des résultats trouvés sur les valeurs de FA, nous avons poursuivi cette analyse par la comparaison des cartographies des diffusivités axiales (λ_a) et radiales (λ_r). Les résultats

TBSS ont montré une diminution significative des valeurs de FA ($p < 0,01$) dans plusieurs régions de SB des patients CIS par rapport aux sujets témoins, comprenant les faisceaux cortico-spinal, longitudinal inférieur et supérieur, fronto-occipital inférieur, les radiations thalamiques antérieures et optiques, la corona radiata supérieure, la capsule externe, les régions du genu, splénium et corps du corps calleux, et les forceps mineur et majeur. Ces régions apparaissent aussi significativement modifiées lors de l'analyse des cartes de λ_a et de λ_r mais à des degrés divers (Figure 67).

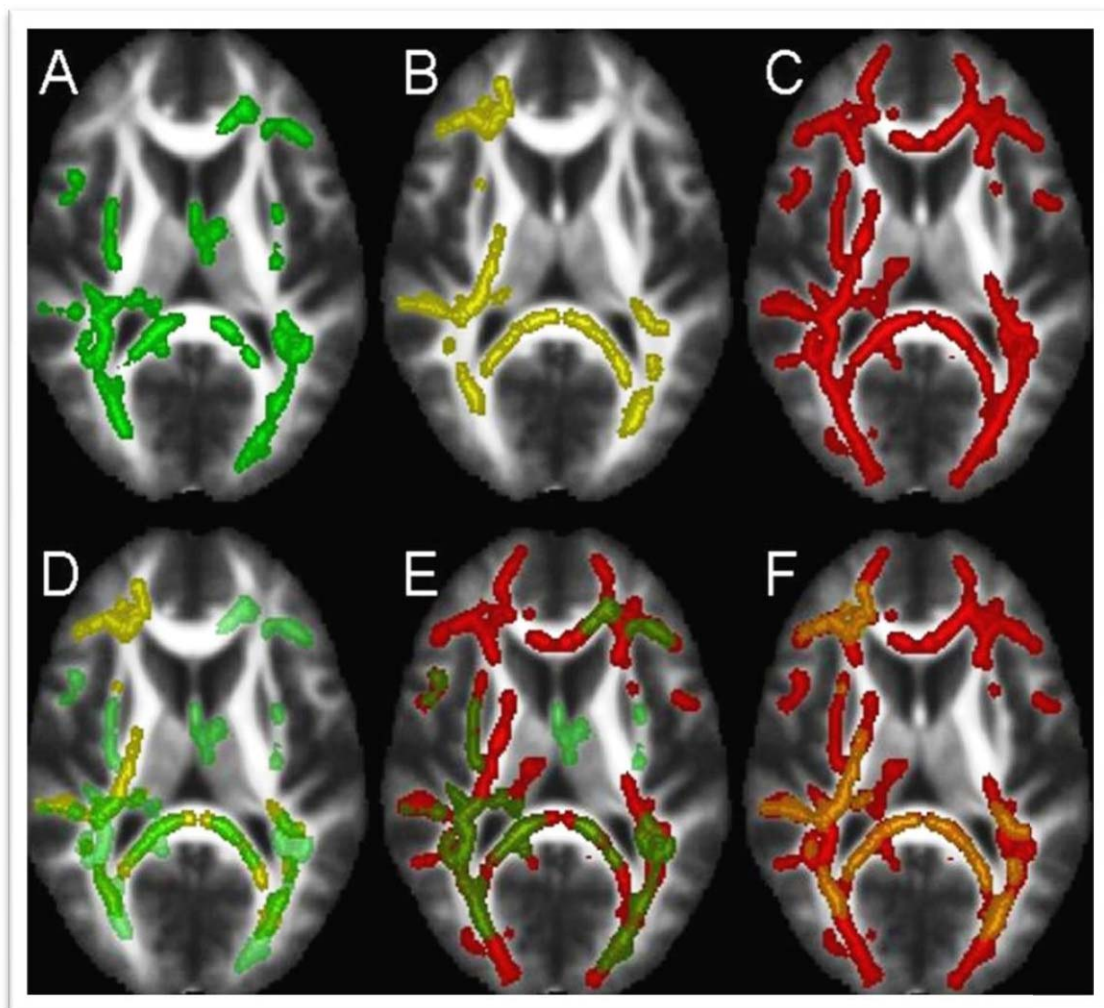


Figure 67: Régions du cerveau présentant des diminutions significatives de FA (A-vert) et des augmentations des diffusivités axiales (B-jaune) et radiales (C-rouge) chez les patients CIS par rapport aux sujets témoins. Les images D, E et F représentent la fusion des cartographies de FA et de λ_a , de FA et λ_r et de λ_a et λ_r respectivement

Aucun effet significatif n'apparaît sur les valeurs de FA et de λ_r lors de la comparaison des patients CIS avec les patients RR alors que des changements de λ_a sont détectés dans

quelques régions, incluant le faisceau cortico-spinal et longitudinal supérieur, la capsule interne, les radiations thalamiques antérieures et le genu du corps calleux (Figure 68).

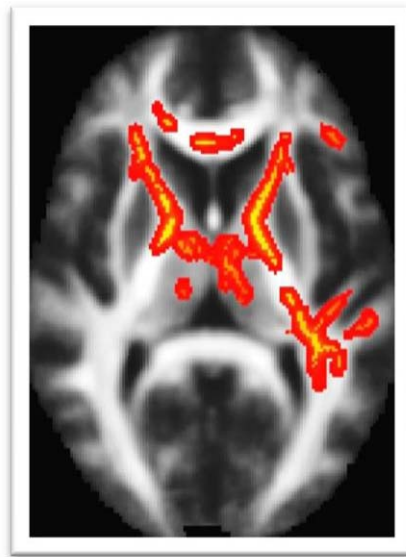


Figure 68: Régions du cerveau présentant des augmentations significatives de diffusivité axiale chez les patients RR par rapport aux patients CIS

Le masque de FA obtenu en comparant les patients RR aux patients CIS a servi de ROI initiale pour quantifier les changements entre les deux formes cliniques débutantes. Les résultats de l'analyse individuelle par ROI des patients (Tableau 24) ont montré une diminution significative des valeurs de FA et des augmentations de valeurs λ_a et λ_r chez les patients CIS et RR par rapport aux sujets contrôles. Par contre, la comparaison des patients CIS avec les patients RR, ne montre qu'une augmentation significative des valeurs de λ_a chez les patients RR. Ces valeurs obtenues ont été corrélées avec la durée de la maladie et l'EDSS. Cette analyse a montré des corrélations significatives entre les valeurs de λ_a et la DD ($r = 0,43$ et $p < 0,05$) et entre les valeurs de λ_a et l'EDSS ($r = 0,42$ et $p < 0,05$).

Sujets	FA	λ_a	λ_r
T	0.431±0.015	1.142±0.025	0.569±0.021
CIS	0.392±0.020#	1.170±0.030	0.628±0.028#
RR	0.392±0.020#	1.203±0.031#*	0.645±0.040#

Tableau 24: Valeurs moyennes \pm écart-type de FA, λ_a et λ_r , obtenues à partir de l'analyse par ROI chez les patients CIS et RR en comparaison avec les sujets témoins (patients vs. sujets témoins : # $p < 0,001$; CIS vs. RR : * $p < 0,01$)

4. DISCUSSION

L'objectif premier de cette étude était de suivre les changements globaux qu'ils soient macro ou microstructuraux, du cerveau des patients classés en différentes formes cliniques de SEP. Une première approche statistique et morphométrique, par analyse VBM, a été appliquée pour définir la distribution topographique de la perte de volume de SG chez ces patients. Une deuxième approche statistique a été appliquée sur les cartographies de diffusion afin de caractériser les altérations de la SB dans les différents groupes de patients correspondant à différents niveaux de sévérité de la maladie.

4.1. Analyse de l'atrophie de la SG

Comparés aux sujets témoins, les patients RR ont subi une perte importante de SG surtout au niveau des noyaux gris centraux, qui s'aggrave encore chez les patients SP pour atteindre l'ensemble des structures limbiques comme le thalamus, l'insula, le noyau caudé, et l'hippocampe et plusieurs régions corticales comme le lobe occipital. Cette augmentation de l'atrophie chez les patients SP par rapport aux patients RR, pourrait expliquer le fait que les déficits sensoriels, plus fréquents chez les SP, soient liés aux atteintes corticales (234).

Certaines des structures citées, comme le thalamus, ont un rôle primordial dans les fonctions motrices et dans l'intégration de l'information sensori-motrice. Les atteintes du thalamus dans la SEP ont été démontrées à la fois par les études pathologiques (99) et IRM (235; 97). De plus, les études par VBM ont en effet démontré une perte de SG dans le thalamus chez les patients PP (62), et chez les patients RR (179), ainsi que dans certaines formes de SEP pédiatrique (177). Nos résultats démontrent une atteinte précoce du thalamus chez les patients RR. Cette atteinte devient encore plus évidente et étendue chez les patients SP, probablement à cause de la progression de la maladie objectivée par une durée de maladie plus longue. La corrélation constatée par la majorité des études (140; 235) entre la perte de volume thalamique et les valeurs de charge lésionnelle (résultats présentés dans le chapitre I de cette partie) peut aussi être expliquée par une dégénérescence neuro-axonale rétrograde ou par des changements trans-synaptiques antérogrades, suite à une

transection des axones dans les lésions de SB. L'atteinte thalamique pourrait être aussi la conséquence d'une activité inflammatoire locale.

L'insula constitue le cinquième lobe cortical qui est primordial pour établir la connexion entre le système limbique, et les différentes régions corticales (lobe frontal et pariétal) en passant par le cortex cingulaire antérieur (236). Si les structures limbiques et para-limbiques sont bien connues pour jouer un rôle central dans les fonctions cognitives et émotionnelles (237), une étude antérieure par VBM a démontré une atteinte du noyau caudé chez les patients RR (171). Cette structure dispose de nombreuses connexions afférentes et efférentes avec le thalamus, les noyaux lenticulaires et le cortex frontal et préfrontal (238). Ces voies constituant le réseau principal de la cognition et du système de récompense (238), leur atteinte dans la SEP pourrait expliquer, au moins en partie, les déficits cognitifs souvent rencontrés chez les patients SEP (239). En effet, une étude par VBM a bien démontré une corrélation entre la sévérité des troubles cognitifs et la perte de SG notamment dans le cortex préfrontal, le cortex pariétal supérieur, le précunéus et le cervelet des patients RR (176).

Comparé aux patients RR, les patients SP présentaient une perte de SG plus importante dans plusieurs régions. Toutes ces régions sont impliquées dans l'accomplissement de différentes tâches fonctionnelles non seulement cognitives, mais aussi sensori-motrices. Cette participation plus importante de ces régions dans l'évolution des patients SP, suggère que l'évolution de la maladie entraîne une augmentation des déficits cliniques, de type cognitif (240) ou sensori-moteurs. Il serait d'ailleurs intéressant de mieux comprendre cette évolution. En effet, si les signes cognitifs apparaissent aujourd'hui plus tardivement que les déficits sensori-moteurs, est-ce une question d'expression clinique ou le reflet de la progression anatomique de la maladie, qui d'ailleurs varie fortement d'une forme à l'autre ou d'un patient à l'autre.

4.2. Analyse des changements de diffusivité dans la SB

La DTI a été utilisée pour étudier les changements structurels de la SBAN des patients atteints de SEP. La plupart de ces études ont utilisé une approche par ROI, et ont trouvé une réduction des valeurs de FA non seulement dans les lésions, mais aussi dans la SBAN.

Cependant, ces études par ROIs présentent plusieurs inconvénients concernant la reproductibilité du positionnement des ROIs entre les différents sujets de l'étude et le manque d'objectivité lors de la sélection des ROIs. D'autre part, elle ne permet pas de comparer les études entre-elles. L'analyse statistique globale de TBSS a l'avantage d'éviter ces inconvénients. L'analyse par TBSS des cartographies de FA, nous a en effet permis de suivre les atteintes pathologiques de SB dans différentes formes cliniques de SEP.

Cette technique utilise un système de recalage des faisceaux de SB afin de permettre l'analyse statistique multi-sujet voxel par voxel. Durant cette étape, TBSS va déformer le squelette d'un sujet pour qu'il soit recalé sur un squelette commun. Ceci permet à une atteinte tissulaire tel que mesurée par la FA, d'être associée à une région de ce squelette. La FA nous a permis d'étudier l'impact de la maladie sur la SB microscopiquement anormale et les lésions de SBAN. En plus de la détection des atteintes liées à la SEP, les mesures de DTI démontrant une réduction de l'intégrité de la SBAN peuvent refléter une dégénérescence Wallérienne secondaire à des lésions distantes connectées aux fibres analysées de SB (241).

Nos résultats ont montré une diminution des valeurs de FA dans différents faisceaux de fibres du cerveau. L'atteinte du corps calleux était la plus remarquable surtout chez les patients RR. En effet, le corps calleux constitue avec le fornix, la commissure habénulaire, la commissure postérieure et antérieure, les cinq commissures inter-hémisphériques du cerveau. Il assure le transfert d'informations entre les deux hémisphères et ainsi leur coordination. Il est divisé en trois parties : 1) le genou formé par les fibres reliant les deux cortex (lobes) frontaux, 2) la partie moyenne ou « corps » reliant les cortex pariétaux et temporaux et 3) la partie la plus postérieure ou splénium reliant les deux cortex occipitaux. Les lésions du corps calleux auront pour conséquence une déconnexion cérébrale à l'origine d'une asymétrie entre les deux hémisphères connus sous le nom de syndrome de déconnexion calleuse. Les signes cliniques de ce syndrome vont donc largement dépendre de la localisation de la lésion sur le corps calleux. Vu le nombre très important de connexion existant, l'atteinte du corps calleux pourrait provenir d'une dégénérescence secondaire des axones endommagés par des lésions à distance au sein ou même en dehors du corps calleux.

Une autre structure, où la FA était réduite, est le faisceau longitudinal inférieur. Ce faisceau relie le lobe occipital avec le gyrus para-hippocampique et le lobe temporal latéral (242).

Seuls quelques cas chez l'homme ont déjà signalé des syndromes neuropsychologiques pouvant être attribué à des atteintes exclusives de cette structure (243). En se basant sur ses connexions anatomiques, on suppose que le faisceau longitudinal inférieur facilite la consolidation de la mémoire visuelle ainsi que l'amélioration du traitement des stimuli visuel à contenu émotionnel (242).

L'association des résultats obtenus par VBM et par TBSS montre que des dommages de SG peuvent être accompagnés par des altérations de la SB plus ou moins voisine. Par exemple, les faisceaux de fibres de SB efférents et/ou afférents du cortex somato-sensoriel présentent une réduction de FA accompagnée d'une atrophie de la région corticale. La même observation est retrouvée dans le thalamus et les faisceaux de fibres associés, tels que les radiations thalamiques. Ces résultats suggèrent que les atteintes de SB et de SG peuvent être inter-dépendantes et par conséquent, qu'il existe un lien entre les mécanismes pathologiques qui se produisent dans chacun des deux tissus. Il est intéressant donc de savoir si les mécanismes inflammatoires plus spécifiques de la SB et les mécanismes neurodégénératifs plus évocateurs d'atteintes de SG sont vraiment simultanés ou consécutifs. Pour pouvoir répondre à cette question des études longitudinales sur des patients précoces tels que les patients CIS doivent être effectuées.

Néanmoins, une des limitations méthodologiques de TBSS, provient de la difficulté à analyser le croisement des faisceaux de fibres. Les régions présentant ce cas doivent être traitées avec précaution. En effet, les régions où un faisceau dominant croise un autre plus petit qui diminue l'anisotropie locale, peuvent présenter une réduction de FA qui n'est pas pathologique. Elle peut aussi entraîner une augmentation paradoxale de l'anisotropie dans le faisceau le plus petit.

4.3. Evaluation de l'atteinte précoce de la SB des patients CIS

L'étude TBSS d'une forme précoce telle que la forme CIS, permet d'avoir une vue d'ensemble des atteintes de la SB. Bien qu'ils soient caractérisés par une seule poussée, la SB des patients CIS subit clairement des dommages qui restent invisibles à l'IRM conventionnelle. Une réduction plus ou moins répandue de la FA est accompagnée d'une augmentation significative de la diffusivité axiale et d'une augmentation encore plus

étendue de la diffusivité radiale. Théoriquement, la réduction de FA peut être due à l'augmentation des diffusivités axiale et radiale, ou à une combinaison des deux (244). Chez nos patients, nous avons constaté que la diminution de FA dans toutes les régions est majoritairement due au changement de la diffusivité radiale alors que la diffusivité axiale a été augmentée ou reste inchangée dans ces régions. L'utilisation de la diffusivité axiale et radiale comme marqueurs respectifs de l'atteinte axonale et de la démyélinisation constitue donc une approche très intéressante pour l'interprétation des changements. La spécificité de ces mesures a été étudiée lors de plusieurs d'études sur des modèles animaux EAE (202; 245). Dans ces modèles de souris, l'augmentation constatée de la diffusivité radiale semble provenir de la démyélinisation (202). Contrairement à nos résultats, ces modèles expérimentaux ont montré une réduction de la diffusivité axiale suggérant une atteinte axonale (245). Cependant, ces études ne correspondent pas pleinement à la complexité des processus pathologiques survenant dans la SEP.

En comparant les patients CIS aux patients RR, une différence significative des valeurs de FA est apparue entre ces deux groupes. Afin de quantifier précisément ces différences, nous avons utilisé le masque de significativité obtenu par TBSS comme ROI chez les patients CIS et RR ainsi en comparaison avec les sujets témoins. On note alors une diminution significative de la FA accompagnée d'une augmentation de la diffusivité radiale chez les patients par rapport aux sujets témoins. Les valeurs de la diffusivité axiale n'étaient significativement augmentées que chez les patients RR. En comparant les valeurs obtenues pour les ROIs sur les deux formes cliniques, seulement une augmentation de la λ_a n'a été observée. Ceci suggère d'une part, que λ_r constitue un index de l'intégrité de la myéline qui diminue dès le début de la maladie et d'autre part, que la λ_a augmente suite à l'atteinte de la myéline. Donc, l'atteinte axonale (décrite par l'augmentation de λ_a) semble suivre une première phase de démyélinisation (Figure 50, page 103). De plus, les corrélations de λ_a avec la DD et l'EDSS, en font un marqueur potentiel de l'intégrité axonale et donc potentiellement des mécanismes neurodégénératifs.

4.4. Conclusion

L'analyse statistique globale par VBM et par TBSS, nous a permis d'observer l'étendue de l'atteinte qu'elle soit myélinique ou axonale dans le cerveau des patients SEP de différentes formes cliniques. Les résultats obtenus par TBSS sur les modifications pathologiques de diffusivité ont mis en évidence les altérations préalables à l'atrophie observée par VBM. L'interaction des dommages tissulaires et leur relation avec l'expression clinique de la maladie pourra être décrite dans des prochaines études mettant en relation TBSS et VBM avec les indexes cliniques cognitifs et moteurs, l'âge et la durée de maladie. De plus nos résultats obtenus chez les patients CIS par TBSS, ont permis de mettre en évidence une atteinte myélinique précoce chez les CIS qui évolue en une atteinte axonale chez les patients présentant une forme RR de la maladie

PARTIE III

ETUDE LONGITUDINALE : ANALYSE DE L'EVOLUTION PHYSIOPATHOLOGIQUE

CHAPITRE VII

ETUDE LONGITUDINALE : ANALYSE DE L'EVOLUTION PHYSIOPATHOLOGIQUE

1. INTRODUCTION

Après avoir caractérisé les différents mécanismes inflammatoires démyélinisants et neurodégénératifs de la SB et de la SG transversalement, leurs apparitions et leurs évolutions restent inconnues. Ainsi, l'objectif principal de cette partie de la thèse est donc de détecter les changements pathologiques par DTI et VBM durant deux années de suivi d'une cohorte de patients de différentes formes cliniques de SEP.

La sensibilité de la DTI pour la détection des atteintes microstructurales tissulaires peut fournir des informations utiles et complémentaires pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la SEP. Cependant, si cette caractérisation physiopathologique est nécessaire pour identifier et valider de nouveaux marqueurs « radiologiques », les études transversales ne permettent pas d'élucider la pathogenèse de la SEP et de prédire l'évolution clinique du patient. En effet, le manque d'information sur la chronologie des événements pathologiques, l'évolution des marqueurs avec la maladie et son expression clinique constitue un frein dans la compréhension de cette pathologie.

Ainsi, seules des études longitudinales pourraient permettre de suivre l'évolution *in vivo* des lésions et des atteintes tissulaires. Ceci a conduit à la réalisation de nombreuses études par IRM conventionnelle sur l'évolution des lésions T2 et T1. Si ces images sont très sensibles et reflètent l'aspect inflammatoire, elles ne sont pas très spécifiques et peu corrélées avec l'expression clinique (246). C'est pourquoi de nouvelles techniques quantitatives ont été développées comme la DTI pour combler ce manque de spécificité. Si certaines études ont

signalé des changements dans la SG de patients RR (66) et PP (247), d'autres n'ont montré que de faibles changements de diffusivité dans la SB de patients CIS (128). Enfin, une autre étude longitudinale sur une faible population de patients RR a montré la possibilité d'une récupération (135). Néanmoins, ces études présentent des limitations méthodologiques importantes : elles concernent des études réalisées sur des courtes périodes et des populations restreintes de patients présentant une longue durée de maladie. De plus les paramètres d'acquisition utilisés conduisent à des résolutions spatiales trop faibles pour étudier le ruban cortical de SG.

Dans cette troisième partie, nous présentons une étude longitudinale sur deux ans des patients atteints de différentes formes cliniques (RR, SP, et PP). Les modifications des paramètres de DTI ont été analysées selon deux approches méthodologiques : l'une régionale et l'autre globale et statistique. Dans l'approche régionale, nous avons choisi d'analyser la substance blanche du corps calleux qui est particulièrement affectée par la maladie (248). La deuxième approche globale s'appuie sur une analyse statistique par TBSS des altérations de diffusivité dans l'ensemble de la SB. Une troisième approche rapportée dans cette partie, concerne l'analyse des changements de la densité de la SG par technique morphométrique VBM.

2. METHODES DE TRAITEMENT

2.1. Sélection des patients

Pour cette analyse longitudinale, nous avons sélectionné, parmi notre cohorte de patients étudiée précédemment, les patients qui ont été suivis par DTI pendant deux années consécutives. Un groupe de 59 patients SEP a été sélectionné dont 24 de forme RR, 23 de forme SP et 12 de forme PP. A ce groupe de patients s'ajoute un groupe de 29 sujets témoins qui servira de contrôle.

2.2. Approche régionale

Pour suivre l'évolution des altérations de la SB et les modifications induites sur les paramètres de DTI, nous avons choisi comme ROI, le corps calleux (CC). En effet, le CC représente une région importante de la SB qui est fortement affectée dans la SEP (Figure 69).

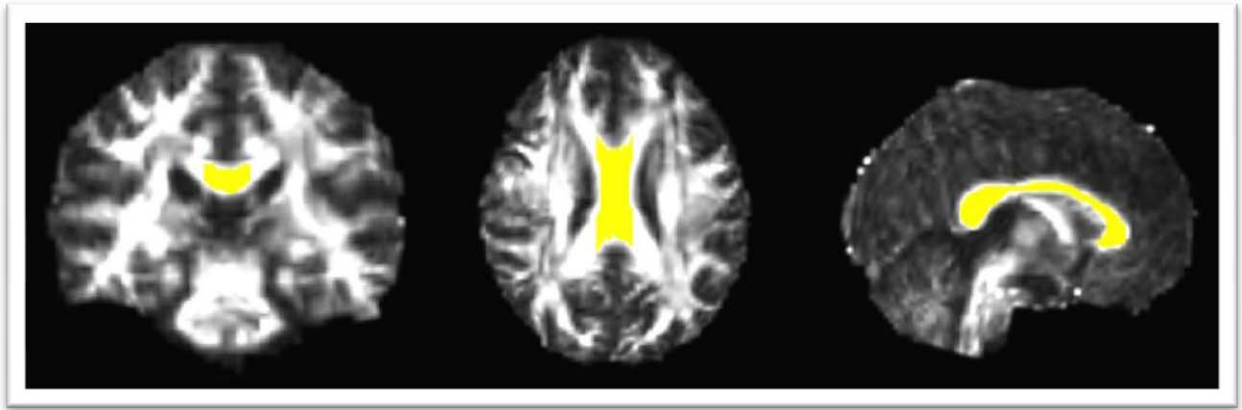


Figure 69: Région du corps calleux délimitée sur le cerveau standard et appliquée chez tous les patients et sujets témoins

Il est composé de fibres nerveuses orientées transversalement par l'intermédiaire desquelles les hémisphères sont reliés. Il comprend quatre parties: (1) le rostrum, (2) le genu, (3) le splénium et (4) le corps qui se trouve entre le genu et le splénium. Les fibres du lobe frontal inférieur et du lobe pariétal antérieur inférieur traversent le genu, et celles de la partie restante de la zone frontale et du lobe pariétal passent à travers le corps du CC. Les fibres du lobe temporal et du lobe occipital traversent le splénium (249). Le corps calleux est richement perfusé par trois artères principales, ce qui est important pour la compréhension de la pathogenèse de certaines lésions. S'il est considéré par certains comme étant une structure unitaire, cette hypothèse n'est pas nécessairement valide. En effet, considérant ses connexions multiples avec les régions corticales (Figure 70), le CC se présente plus comme une collection de voies indépendantes (250). Au vu de son importance fonctionnelle en termes de connectivité, et de son atteinte sévère et précoce dans la SEP, le corps calleux constitue une structure de prédilection pour suivre la progression de la maladie.

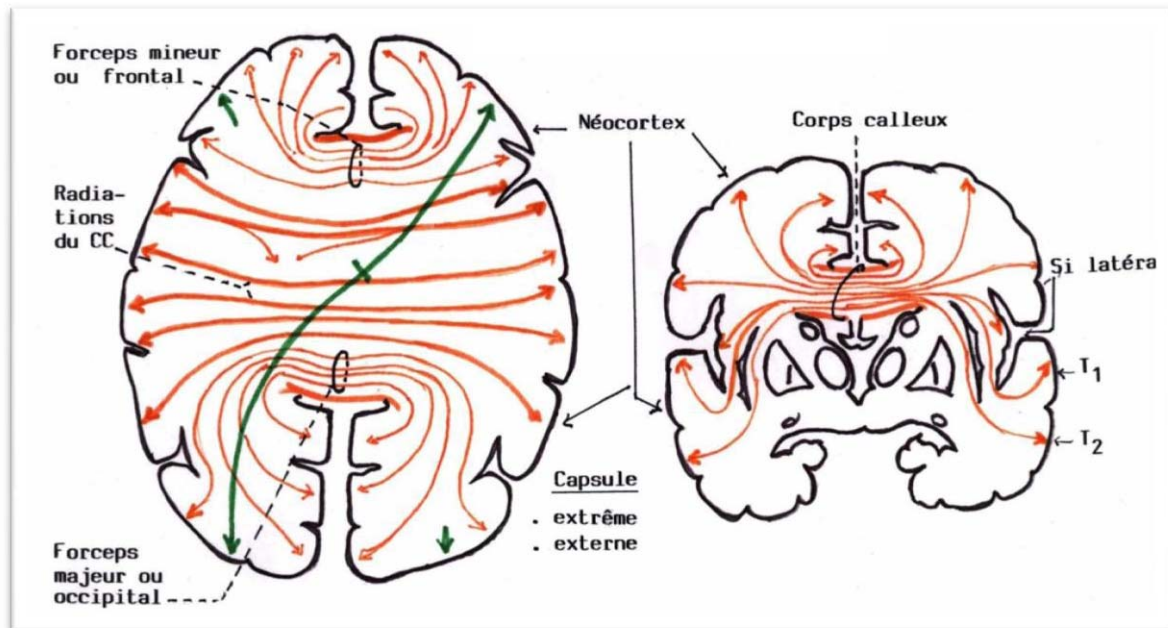


Figure 70: Radiations et connexions du corps calleux avec les régions corticales du cerveau
 (http://www.univ-brest.fr/S_Commune/Biblio/ANATOMIE/Web_anat/Snc/Cerveau/)

La délimitation de la ROI correspondant au CC étant réalisée manuellement, sa précision et sa reproductibilité sont opérateur-dépendantes. Pour limiter cet inconvénient, nous avons choisi de ne plus délimiter la ROI sur l'ensemble des patients, mais d'effectuer un recalage préalable pour ne sélectionner la ROI manuellement qu'une seule fois. Ce recalage non linéaire spécifique à TBSS est effectué avec le logiciel FSL.

Une fois calculées avec le module FDT de FSL, les cartographies de FA ainsi que de λ_1 , λ_2 et λ_3 pour chaque patient sont recalées sur un cerveau « template » ou standard proposé par FSL : le MNI152. Ce recalage des images paramétriques de diffusion terminé, une ROI est délimitée sur le « template » pour être ensuite appliquée sur toutes les images et extraire les valeurs de DTI correspondantes.

Les valeurs de diffusivité obtenues à partir des régions du CC à deux points temporels espacés de deux années ont ensuite été comparées par deux tests statistiques. Le test « One Way Anova » a été appliqué premièrement pour vérifier si les valeurs obtenues chez les patients à chaque point temporel étaient différentes de ceux des sujets témoins. Le deuxième test, « mean comparison test, paired data », a été utilisé pour étudier les différences entre les deux points temporels.

2.3. Approche statistique

Si l'approche régionale nous permet d'obtenir des résultats quantitatifs sur une structure complète, cette approche régionale est limitée par son choix à une ou quelques régions préalablement définies. Au contraire, l'approche globale et statistique nous permet d'avoir une vue d'ensemble sur tout le cerveau. Deux outils, TBSS et VBM se sont avérés très sensibles pour la détection de changements de diffusivité dans la SB et de densité dans la SG, respectivement. Ces méthodes que nous avons déjà mises en œuvre pour caractériser les altérations cérébrales dans notre étude transversale peuvent aussi être appliquées sur les données longitudinales. Les patients ont été séparés par groupes de forme clinique (RR, SP et PP) et analysés pour détecter les régions présentant des différences significatives entre les deux points temporels. Pour ces deux techniques TBSS et VBM, le même modèle statistique est appliqué soit un simple t-test « deux à deux » ou « paired t-test ». Deux contrastes ont été analysés, testant les différences de diffusivité et de densité de la SG des patients entre les temps t_0 et t_2 .

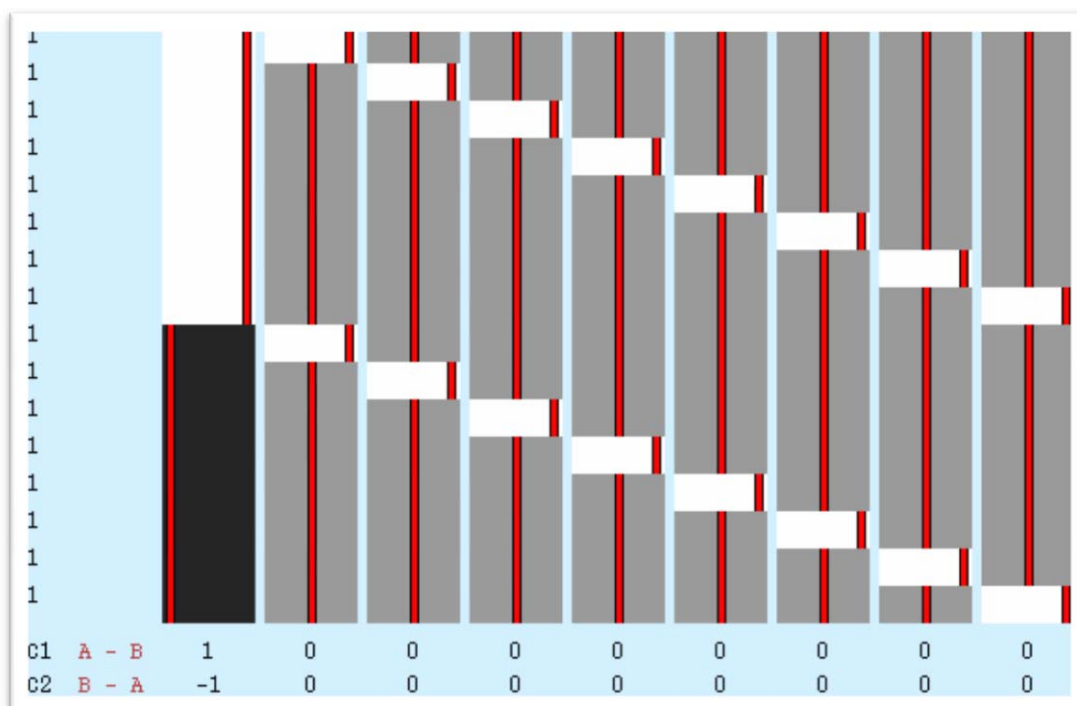


Figure 71: Modèle d'étude avec "randomise" des données des patients SEP entre deux points temporels t_0 et t_2 avec deux contrastes C1 ($t_0 > t_2$) et C2 ($t_0 < t_2$)

3. RESULTATS

3.1. Analyse du corps calleux

Les valeurs de l'étude longitudinale par DTI du corps calleux au temps t0 et t2 sont présentées dans le Tableau 25. Pour les deux points temporels, une diminution significative des valeurs de FA et une augmentation des valeurs des diffusivités axiale et radiale des patients par rapport aux sujets témoins ont été observées. En comparant t0 à t2, une progression de la maladie a bien été remarquée chez nos patients. Une diminution significative des valeurs de FA a été signalée en passant de t0 à t2 chez les patients RR ($p=0,022$) et PP ($p=0,040$) alors qu'aucun changement significatif n'a été détecté chez les patients SP. Une augmentation significative des valeurs de λ_r a aussi été observée en passant de t0 à t2 chez les patients RR ($p=0,007$) et SP ($p=0,010$) mais pas chez les patients PP. Aucun changement n'a été remarqué pour les valeurs de λ_a chez les patients.

Formes	t0			t2		
	FA	$\lambda_a (x10^{-3})$	$\lambda_r(x10^{-3})$	FA	$\lambda_a (x10^{-3})$	$\lambda_r(x10^{-3})$
T	0,635±0,023	1,485±0,079	0,474±0,038	-	-	-
RR	0,592±0,029	1,546±0,234	0,561±0,054 *	0,585±0,032 *	1,602±0,073 **	0,576±0,060 **
SP	0,513±0,073 ***	1,682±0,114 ***	0,714±0,148 ***	0,507±0,072 ***	1,688±0,117 ***	0,732±0,156 ***
PP	0,541±0,080 ***	1,607±0,068	0,646±0,132 ***	0,528±0,091 ***	1,593±0,104	0,661±0,150 ***

Tableau 25: Valeurs des paramètres de diffusion dans le corps calleux des patients RR, SP et PP pour deux points temporels espacés de deux ans (patients vs. sujets témoins : * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$)

3.2. Evolution de la densité de la substance grise

La comparaison des images anatomiques pondérées en T1 acquises chez les patients entre deux points temporels a démontré des réductions de densité de la SG à t2 par rapport à t1 chez les patients RR (Figure 72) et SP (Figure 73).

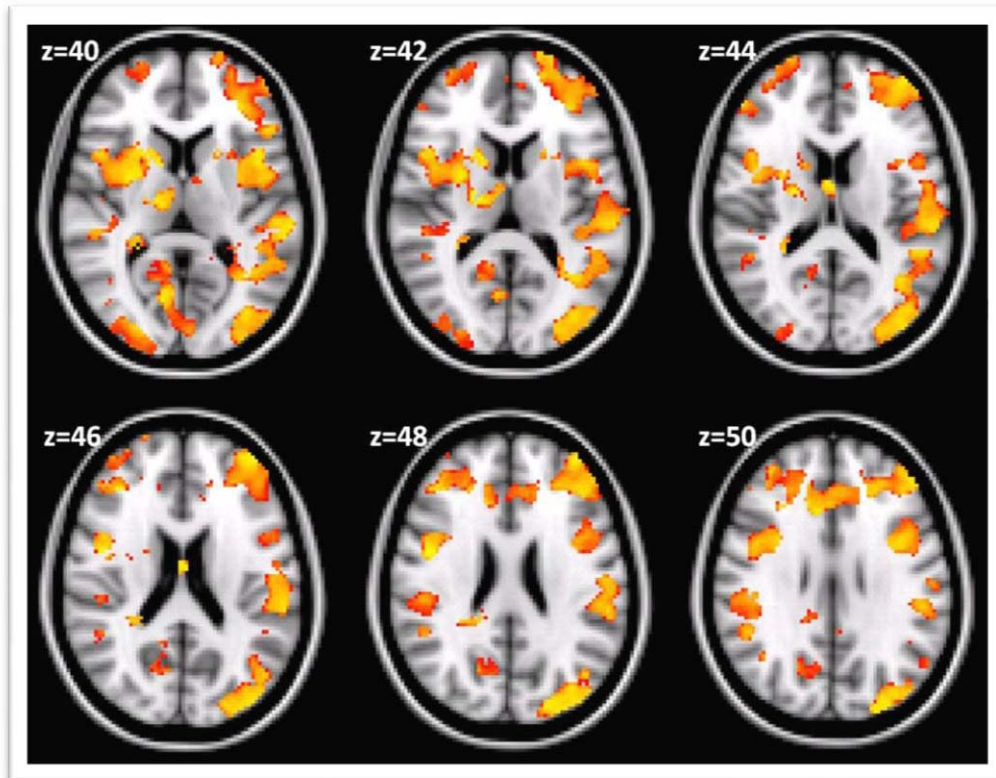


Figure 72: Analyse longitudinale par VBM des patients RR présentant des régions de SG à densité réduite

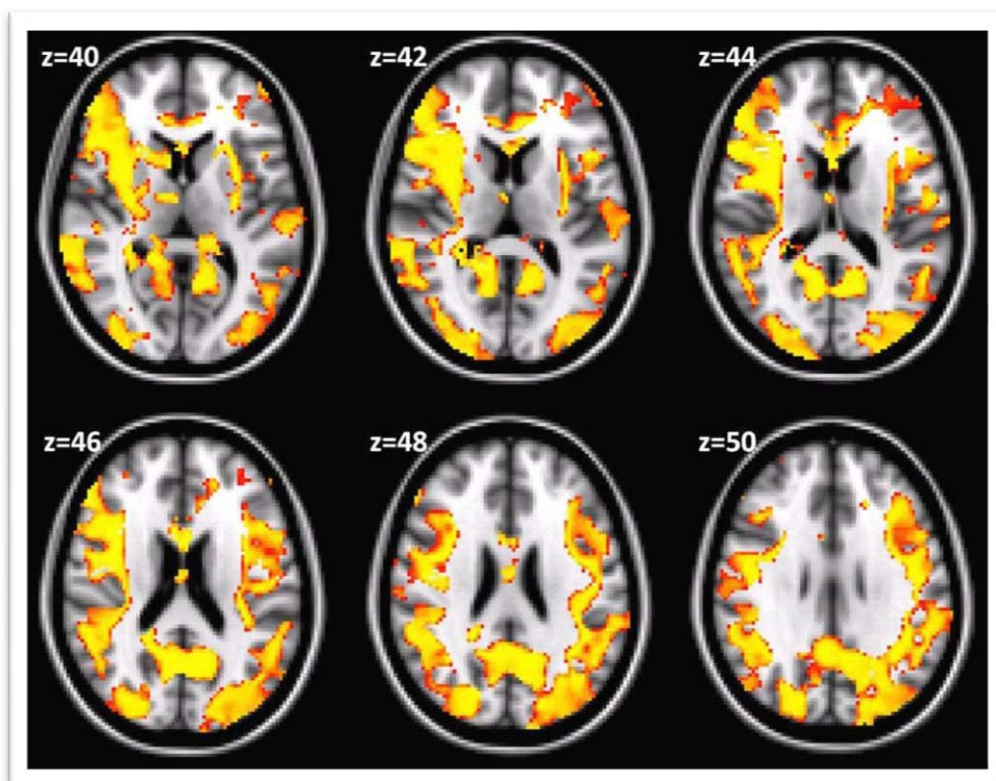


Figure 73: Analyse longitudinale par VBM des patients SP présentant des régions de SG à densité réduite

Aucune différence significative n'a été signalée chez les patients PP. Les patients RR présentent une réduction de densité plus étendue dans l'hémisphère gauche, alors que l'atteinte des patients SP est plus uniforme dans tout le cerveau. Dans les deux formes cliniques, les régions dont la densité de SG a diminué étaient :

- au niveau cortical: les lobes temporaux, occipitaux et frontaux, les gyrus cingulaires, temporaux moyens et inférieurs, les cortex visuels, somato-sensoriels primaires et secondaires, le précunéus, l'insula ;
- au niveau sous-cortical: le thalamus, les noyaux caudés et le pallidum.

3.3. Evolution de la diffusivité dans la substance blanche

Premièrement, l'analyse TBSS des patients à t0 a montré des différences significatives entre les patients RR, SP et PP et les sujets témoins (Figure 74, A). Deuxièmement, l'analyse longitudinale par TBSS de chaque forme clinique sur une période de 2 ans (Figure 74, B) a montré des modifications significatives de FA et de λ_1 dans l'hémisphère droit tandis que les cartographies de λ_2 et de λ_3 sont considérablement modifiées dans les deux hémisphères des patients RR. Les patients SP et PP n'ont montré aucun changement significatif durant cette période.

Les résultats de TBSS obtenus chez les patients RR, montrent que l'une des régions les plus atteintes est la capsule externe (CE). Afin de quantifier cette atteinte, cette région a été considérée comme une ROI. Les ROIs de la CE ont été délimitées dans chaque hémisphère cérébral. Ces deux ROIs ont été reproduites chez tous les patients RR, ainsi que SP et PP pour les deux points temporels et chez les sujets témoins. L'analyse des résultats de diffusivité du ROI de la CE entre t0 et t2 chez les patients RR a montré une réduction significative des valeurs de FA ($p < 0,001$) et des augmentations des valeurs de λ_2 ($p < 0,01$) et de λ_3 ($p < 0,001$) dans la CE du côté droit alors que seulement une diminution significative des valeurs de λ_2 ($p < 0,05$) a été observée dans la CE du côté gauche (Tableau 26). Aucune différence dans les valeurs de λ_1 n'a été signalée chez les patients RR comme chez les patients SP et PP.

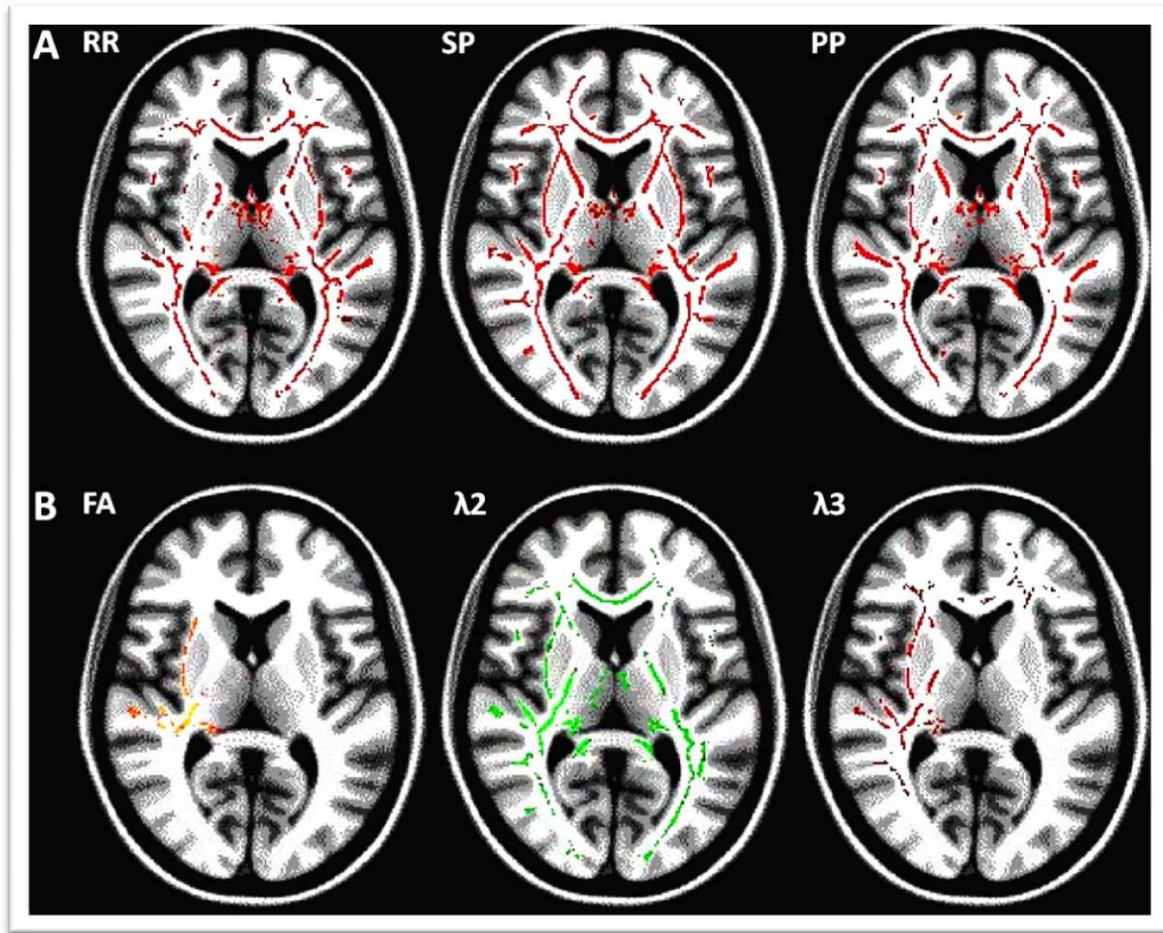


Figure 74: (A) Analyse TBSS des patients RR, SP et PP comparés aux sujets témoins ; (B) Analyse longitudinale entre t0 et t2 des cartographies de FA, λ_2 et λ_3 des patients RR

En comparant les deux hémisphères, la CE droite des patients RR et SP a présenté des valeurs de FA supérieures à celles du côté gauche au temps t0 ($p < 0,01$) ainsi qu'à t2 ($p < 0,05$), alors qu'aucun changement n'a été détecté chez les patients PP. Les valeurs de λ_1 , λ_2 et λ_3 étaient plus faibles du côté droit des patients RR, SP et PP par rapport au côté gauche (Tableau 26 et Tableau 27). La variation de la pente mesurée des paramètres de DTI dans la capsule externe entre les points temporels (t0-t2) a montré des différences significatives entre le côté droit et le côté gauche des patients RR tandis qu'aucun changement n'a été constaté chez les patients SP et PP.

	Capsule externe droite				Capsule externe gauche			
	FA	λ_1 ($\times 10^{-3}$)	λ_2 ($\times 10^{-3}$)	λ_3 ($\times 10^{-3}$)	FA	λ_1 ($\times 10^{-3}$)	λ_2 ($\times 10^{-3}$)	λ_3 ($\times 10^{-3}$)
T	0.355 (0.020)	1.031 (0.032)	0.730 (0.032)	0.491 (0.030)	0.347 (0.023)	1.083 (0.050)	0.760 (0.042)	0.529 (0.043)
RR-t0	0.350 (0.019) ***	1.061 (0.036) ***	0.765 (0.028) ***	0.505 (0.032) ***	0.324 (0.026)	1.136 (0.053)	0.829 (0.053)	0.581 (0.055)
RR-t2	0.338 (0.021) ***	1.070 (0.034) ***	0.792 (0.043)	0.527 (0.036) ***	0.320 (0.024)	1.122 (0.069)	0.805 (0.076)	0.581 (0.063)
Pente ($\times 10^{-3}$)	-6.4 (6.5) *	4.6 (13.2) *	13.0 (18.7) **	11.0 (10.3) *	-2.4 (9.3)	-6.9 (29.1)	-12.3 (31.2)	0.1 (23.8)

Tableau 26: Valeurs moyennes des paramètres de DTI et pente (écart-type) obtenues à partir de la ROI de la capsule externe droite et gauche pour les deux points temporels (droite vs. gauche : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,001$)**

	Capsule externe droite				Capsule externe gauche			
	FA	λ_1 ($\times 10^{-3}$)	λ_2 ($\times 10^{-3}$)	λ_3 ($\times 10^{-3}$)	FA	λ_1 ($\times 10^{-3}$)	λ_2 ($\times 10^{-3}$)	λ_3 ($\times 10^{-3}$)
T	0.355 (0.020)	1.031 (0.032)	0.730 (0.032)	0.491 (0.030)	0.347 (0.023)	1.083 (0.050)	0.760 (0.042)	0.529 (0.043)
SP-t0	0.303 (0.049) ***	1.088 (0.062) *	0.828 (0.082) ***	0.587 (0.099) *	0.282 (0.052) ***	1.151 (0.062) *	0.877 (0.089) ***	0.655 (0.108) ***
SP-t2	0.291 (0.057) ***	1.102 (0.094) **	0.857 (0.120) ***	0.616 (0.146) ***	0.275 (0.060) ***	1.178 (0.099) ***	0.904 (0.139) ***	0.688 (0.157) ***
PP-t0	0.298 (0.073) **	1.101 (0.084) *	0.833 (0.130) *	0.614 (0.166) *	0.296 (0.044) *	1.167 (0.071) *	0.875 (0.092) *	0.643 (0.095) *
PP-t2	0.290 (0.075) ***	1.104 (0.106) *	0.845 (0.156) **	0.629 (0.193) **	0.282 (0.069) ***	1.194 (0.126) ***	0.909 (0.178) ***	0.693 (0.202) ***

Tableau 27: Valeurs moyennes des paramètres de DTI (écart-type) des patients SP et PP obtenues à partir de la ROI de la capsule externe droite et gauche pour les deux points temporels (patients vs. sujets témoins : * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,001$)**

4. DISCUSSION

Les principaux résultats obtenus dans cette étude longitudinale des patients SEP de différentes formes cliniques ont montré une progression de la maladie, qui est particulièrement évidente chez les patients RR alors qu'elle est difficilement observable chez les patients SP et PP. En résumé, l'analyse des images des patients RR par une approche régionale dans le corps calleux a mis en évidence une diminution progressive des valeurs de FA accompagnée d'une augmentation de la diffusivité radiale. Ceci a été aussi observé exclusivement chez les patients RR, lors de l'analyse globale et statistique. Une diminution significative de la diffusion a été observée surtout dans l'hémisphère droit. Contrairement à cela, l'approche morphométrique, a présenté des réductions de densité de la SG majoritairement dans l'hémisphère gauche du cerveau de nos patients RR.

L'atteinte du corps calleux tout comme celle de l'ensemble de la SB peut être due à plusieurs phénomènes et mécanismes pathologiques tels que l'inflammation et la dégénérescence. Les lésions apparaissent très souvent dans le corps du CC, ce qui constitue une des caractéristiques de la SEP permettant de la différencier d'autres pathologies ischémiques (251). L'atrophie diffuse du corps calleux est aussi un aspect important dans la SEP qui peut suivre une atrophie cérébrale généralisée dans les cas des patients SEP de longue durée. Elle peut aussi être la conséquence d'une dégénérescence Wallérienne et/ou d'une perte axonale résultant des lésions démyélinisantes dans les zones péri-ventriculaires de la SB. Des phénomènes inflammatoires et/ou de la gliose, peuvent aussi contribuer aux changements dans la SB. En effet, en détruisant les barrières membranaires, l'atteinte myélinique et la perte axonale (252) sont les premières contributrices de la perte d'anisotropie détectée par DTI (augmentation des diffusivités et réduction de la FA) et caractéristique d'une désorganisation tissulaire. Nos résultats ont démontré une progression significative des phénomènes inflammatoires et démyélinisants mesurés par l'augmentation de la diffusivité radiale et la réduction de la FA (Figure 75). Cette évolution est la plus marquée chez les patients RR contrairement aux patients de forme clinique avancée ayant atteint un niveau de saturation des dommages tissulaires.

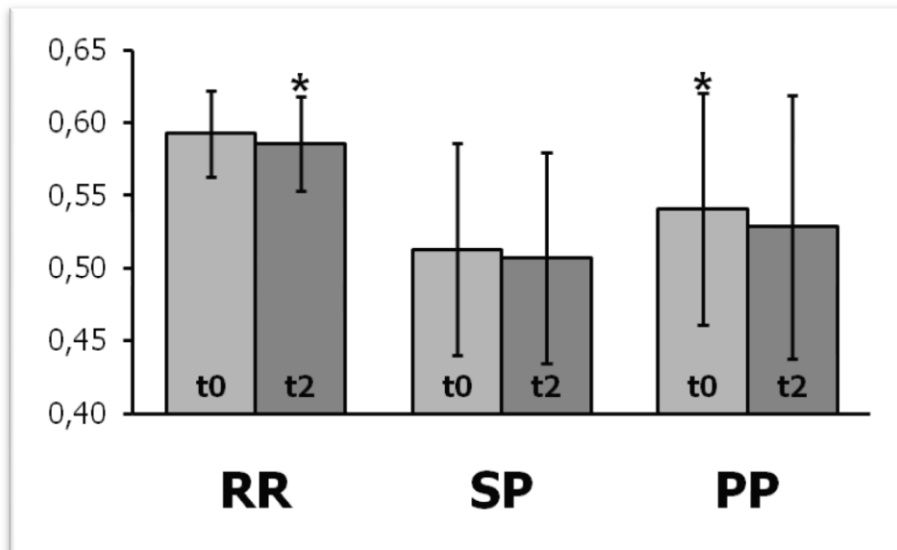


Figure 75: Graphe représentant l'évolution des valeurs de FA dans le corps calleux des patients SEP de différentes formes cliniques (t0 vs. t2 *p<0,05)

Contrairement aux résultats précédents, l'observation d'une diminution des valeurs de λ_2 dans une région de SB (résultats obtenus par l'analyse TBSS) au cours des deux années d'étude est surprenante. Cette observation peut suggérer qu'un mécanisme de réparation partielle (remyélinisation) pourrait se mettre en place progressivement, permettant ainsi à l'organisation tissulaire de retrouver son anisotropie initiale. Ce résultat est conforme à une étude longitudinale antérieure par DTI (135). Cependant, le mécanisme exact produisant cette observation reste incertain compte-tenu du manque d'étude comparative entre la DTI et les études histopathologiques.

Une deuxième observation intéressante est la dissymétrie des résultats obtenus par TBSS entre les hémisphères cérébraux droit et gauche. Longitudinalement, il s'avère que l'hémisphère droit progresse plus rapidement que l'hémisphère gauche. Cependant, en comparant point par point les différences entre hémisphères droit et gauche, on retrouve une atteinte plus sévère du côté gauche (Figure 76). Ceci suggère la présence d'un processus pathologique qui migre du côté gauche vers le côté droit. Ce phénomène est moins bien observé par VBM. En effet, les résultats longitudinaux morphométriques montrent au contraire une atteinte plus sévère du côté gauche. Cela peut être tout simplement expliqué par la chronologie des événements pathologiques. L'atrophie cérébrale étant un phénomène tardif qui suit une série de mécanismes microstructuraux, l'accumulation des dommages

conduit au développement d'une atrophie plus sévère de l'hémisphère gauche, côté par lequel les processus pathologiques ont commencé.

Les résultats les plus significatifs ont été retrouvés surtout chez les patients RR alors que les patients PP ne montrent quasiment aucun changement longitudinal. Ce résultat peut être dû au nombre réduit de patients PP considérés dans notre étude qui limite la puissance statistique du test. D'autres études comportant des effectifs de patients plus importants sont donc nécessaires afin de rechercher si des facteurs pronostiques de la maladie existent. Cette difficulté d'établir des indexes pronostiques peut être liée aussi aux variations pathologiques difficiles à détecter. En effet, une des raisons de cette carence pourrait être liée à des capacités de réparation et de remyélinisation dont le potentiel est probablement variable entre les individus. De plus, ce manque de valeur prédictive pourrait être en rapport avec l'existence de réorganisations fonctionnelles corticales responsables d'un effet compensatoire répondant aux poussées et aux atteintes progressives. L'existence de tels processus de réorganisation fonctionnelle a été suggérée par les études IRMf qui ont pu mettre en évidence une réorganisation corticale chez les patients SEP (86). Ces processus de réadaptation fonctionnelle pourraient donc compenser un éventuel déficit et contribuer à des différences d'évolution à long terme modifiant les effets propres de la maladie (253).

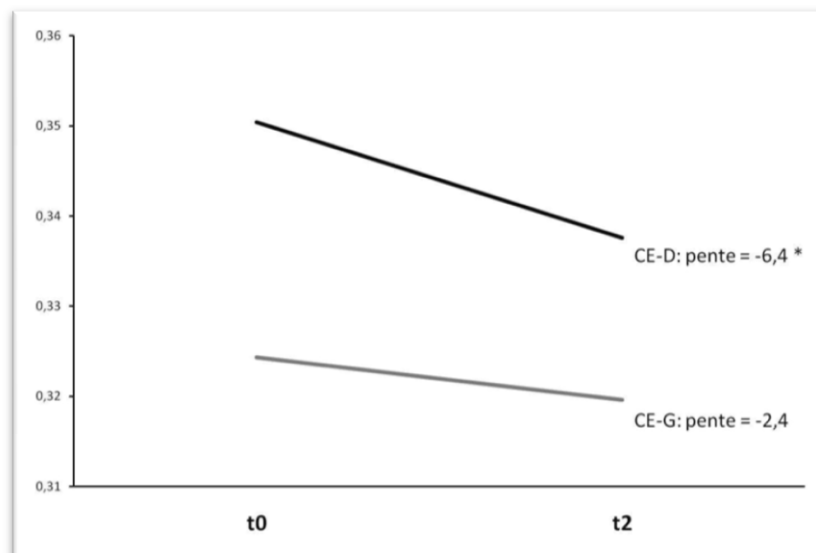


Figure 76: Graphe représentant l'évolution des valeurs de FA dans le côté droit (CE-D) et gauche (CE-G) de la capsule externe des patients SEP de forme RR (différence significative entre les pentes : * $p < 0,05$)

Cependant, la DTI présente un certain nombre de limites méthodologiques qui doivent être pris en considération. Du point de vue de l'acquisition, les séquences DTI sont soumises aux distorsions d'image, aux artefacts de mouvement, aux limitations du rapport SNR, et durant la segmentation et l'analyse, aux erreurs possibles de volume partiel. Ces problèmes techniques peuvent être particulièrement liés aux patients SEP de forme plus avancées. Ces dernières années, des séquences DTI plus performantes ont été développées et pourraient permettre des mesures plus fiables, capables de détecter des variations plus subtiles.

En conclusion, le fait que les patients RR soient plus ou moins les seuls à présenter des différences significatives dans cette étude longitudinale, souligne la gravité et l'importance de l'activité pathologique précoce dans la SEP. Notamment, la dissymétrie retrouvée chez les patients RR entre les hémisphères droit et gauche met en évidence un processus pathologique qui semble migrer du côté gauche au côté droit. Ceci, est moins bien détecté en morphométrie.

CONCLUSION

Ce travail prospectif avait pour objectif d'évaluer des indices dérivés de l'IRM de tenseur de diffusion par deux approches, régionale et statistique, sur des données transversales et longitudinales. Il a porté sur l'étude et la caractérisation des différents tissus de substance blanche et de substance grise des patients atteints de SEP par analyse morphométrique et par DTI.

Le premier axe de ce travail a concerné l'étude transversale des différents mécanismes de la SEP dans le cerveau. Tout d'abord, une approche régionale a été mise en œuvre pour détecter les changements des paramètres de diffusion dans des régions de la SB comme le corps calleux, dont l'atteinte est caractéristique de la SEP, et de la région semiovale de la SBAN ainsi que des différentes structures de la SG sous-corticale comme les noyaux caudés, et thalamiques. Des résultats opposés ont été trouvés entre la SB et la SG. Tandis que les valeurs de FA diminuent dans la SB, la SG présente une augmentation de l'anisotropie suggérant l'occurrence de plusieurs phénomènes pathologiques dans la SEP qui pourraient être plus ou moins liés entre eux. Une diminution de la fraction d'anisotropie ne peut être expliquée que par une désorganisation de la microstructure de la SB résultant des phénomènes inflammatoires. Les augmentations des diffusivités radiales et axiales accompagnant les altérations d'anisotropie peuvent refléter respectivement une atteinte myélinique et axonale. Au contraire, on observe dans la SG une augmentation de la fraction d'anisotropie qui semble suggérer une déstructuration. Un tel résultat peut mettre en évidence une perte dendritique, c'est-à-dire une désarborisation des corps cellulaires neuronaux, résultant de mécanismes dégénératifs. Ce phénomène peut aussi être induit par des lésions de la SG ou par des lésions de la SB à distance.

Pour mieux expliquer ces mécanismes pathologiques, nous avons étudié les corrélations entre ces résultats et ceux obtenus par ISRM qui procurent des mesures plus spécifiques du métabolisme cellulaire et plus particulièrement neuronal. Les valeurs de diffusion ont été

corrélées avec les différentes concentrations métaboliques mesurées par ISRM dans la région de SB semiovale. Des corrélations significatives entre les paramètres de DTI et surtout le rapport de NAA/Cr et la concentration du NAA ont mis en évidence un lien présumé entre les mécanismes inflammatoires et démyélinisants détectés par DTI et l'atteinte axonale mesurée par la baisse de NAA.

Le deuxième axe de ce travail a consisté dans le développement d'une approche globale statistique pour suivre ces changements de manière objective dans l'ensemble du cerveau. L'analyse par TBSS a permis de mettre en évidence des différences significatives de diffusivité dans les différentes formes cliniques de la SEP, même les plus précoces. En effet, les patients CIS présentent des réductions de FA accompagnées d'une augmentation de la diffusivité radiale. Comparés aux patients RR, on n'a retrouvé que des changements de la diffusivité axiale, suggérant ainsi une transformation de l'atteinte myélinique (mesurée par λ_r) en une perte axonale. Une attaque initiale inflammatoire peut donc être à l'origine de ces phénomènes, qui conduisent ensuite à une dégénérescence Wallérienne axonale. Ces phénomènes pathologiques conduisent ensuite à une atrophie cérébrale. Effectivement, l'analyse VBM a démontré des réductions de densité de SG dans différentes structures sous-corticales telles que le thalamus. Les faisceaux de fibres de SB efférents ou afférents du thalamus ont montré des altérations de diffusivité par TBSS suggérant ainsi une relation possible entre les phénomènes inflammatoires des lésions qui détruisent la microstructure axonale et entraîne une dégénérescence. Il semble donc que les phénomènes inflammatoires et neurodégénératifs à l'origine de ces altérations tissulaires soient liés entre eux. Reste à savoir quelle est leur chronologie.

Le troisième axe développé dans ce travail avait pour objectif de mieux comprendre l'évolution et la progression de ces phénomènes pathologiques. A cette fin, une analyse longitudinale a été effectuée sur deux ans à partir de différentes régions cérébrales et à l'aide des outils mis en place précédemment. L'étude du corps calleux a mis en évidence une diminution progressive des valeurs de FA accompagnée d'une augmentation de la diffusivité radiale, en particulier chez les patients rémittents (RR). L'analyse statistique par TBSS a montré les mêmes résultats chez les patients RR et plus particulièrement dans l'hémisphère droit. Au contraire, l'approche morphométrique VBM, a permis de détecter des réductions de densité de la SG majoritairement dans l'hémisphère gauche du cerveau des patients RR.

Cette évolution était plus remarquée chez les patients RR et moins chez les patients SP dont l'atteinte pathologique a atteint un niveau proche de son maximum. La dissymétrie retrouvée par TBSS chez les patients RR entre les hémisphères droit et gauche suggère que l'hémisphère droit progresse plus rapidement que l'hémisphère gauche. Néanmoins, la comparaison transversale des différences entre hémisphères droit et gauche, montre une atteinte plus sévère du côté gauche. Ceci suggère la présence d'un processus pathologique qui migre du côté gauche vers le côté droit. Ce phénomène est moins bien observé par VBM. En effet, les résultats longitudinaux morphométriques montrent au contraire une atteinte plus sévère du côté gauche. Cela peut être expliqué par la chronologie des événements pathologiques. En fait, l'atrophie cérébrale est un phénomène tardif qui suit une série de mécanismes microstructuraux détectés par DTI.

Aujourd'hui, parmi les techniques IRM disponibles, la DTI est la plus intéressante et prometteuse du fait de sa forte sensibilité. En effet, elle permet de mieux comprendre les changements pathologiques qui affectent la microstructure tissulaire, améliorant ainsi notre compréhension de la progression de la maladie. Son utilisation dans un cadre clinique de routine pourrait conduire à l'élaboration de stratégies de traitements médicaux appropriés. Les prochains développements techniques, ainsi que l'introduction d'IRM à champ plus élevé apportant un meilleur rapport SNR, contribuera en outre à étendre et à améliorer la sensibilité et la résolution spatiale de l'IRM de diffusion pour les applications cliniques.

PERSPECTIVES

Si le développement de nouvelles approches de traitement des données obtenues par DTI nous a permis d'améliorer notre compréhension des phénomènes pathologiques de la SEP, et de leur évolution selon les différentes formes cliniques et au cours du temps, la faible résolution spatiale des images de DTI constitue la principale limitation de cette étude. Avec l'installation des nouveaux systèmes à haut champ (> 3T), on peut espérer améliorer la résolution spatiale grâce à un gain de SNR si les artéfacts de susceptibilité magnétique ou les problèmes de RF sont résolus. A cet effet, l'implantation de nouvelles séquences (par exemple de type PROPELLER) constitue une approche prometteuse pour l'acquisition d'images DTI à haute résolution spatiale avec un minimum de distorsions spatiales. De tels développements méthodologiques pourraient permettre de poursuivre notre étude de la SG en s'intéressant à des structures plus fines comme les sous-noyaux thalamiques et le cortex cérébral et ainsi mieux caractériser les phénomènes dégénératifs.

D'un point de vue physiopathologique, notre étude confirme l'importance des aspects inflammatoires et leurs relations étroites avec les marqueurs IRM. L'hypothèse neurodégénérative est aussi confirmée par plusieurs index comme l'atrophie corticale et sous-corticale, la perte neuronale mesurée par la baisse de NAA ou la désorganisation microstructurale des noyaux gris détectée par DTI. Néanmoins, leur chronologie et leur interaction restent encore très incertaines. En effet, l'atteinte inflammatoire de la SBAN induisant secondairement des dommages dans les tissus de la SG, pourrait être en compétition avec un phénomène neurodégénératif induisant des atteintes directes dendritiques et neuronales. De même, il n'est pas clair si la démyélinisation entraîne une dégénérescence Wallérienne ou bien si une transection axonale est à l'origine de la mort neuronale. Pour répondre à cette question sur l'origine inflammatoire et/ou neurodégénérative de la pathogenèse de la SEP, il faudra probablement effectuer de nombreux travaux expérimentaux et cliniques permettant de suivre longitudinalement ces changements microstructuraux avec une bonne résolution temporelle.

L'autre versant de la DTI, que l'on n'a pas vraiment mis à profit dans ce travail, est la tractographie. En effet, cette technique permet de développer une véritable approche fonctionnelle par la caractérisation des longs faisceaux de fibres de SB. Son application chez les patients SEP, nous permettrait de mieux détecter les défauts de connectivité entre les faisceaux de SB et les structures corticales et sous-corticales de SG. De plus, nous pourrions étudier l'effet des lésions de SB sur le fonctionnement ou la microstructure de la SG. Ainsi l'étude de faisceaux entiers de fibres tels que le faisceau longitudinal supérieur ou le faisceau cortico-spinal (Figure 77) pourrait nous aider à mieux comprendre les interactions entre les phénomènes inflammatoires dans la SB et dégénératifs de la SG. Enfin, le couplage de la DTI avec l'IRMf aussi nous permettrait de suivre les phénomènes de plasticité cérébrale et de révéler de nouveaux réseaux compensatoires.

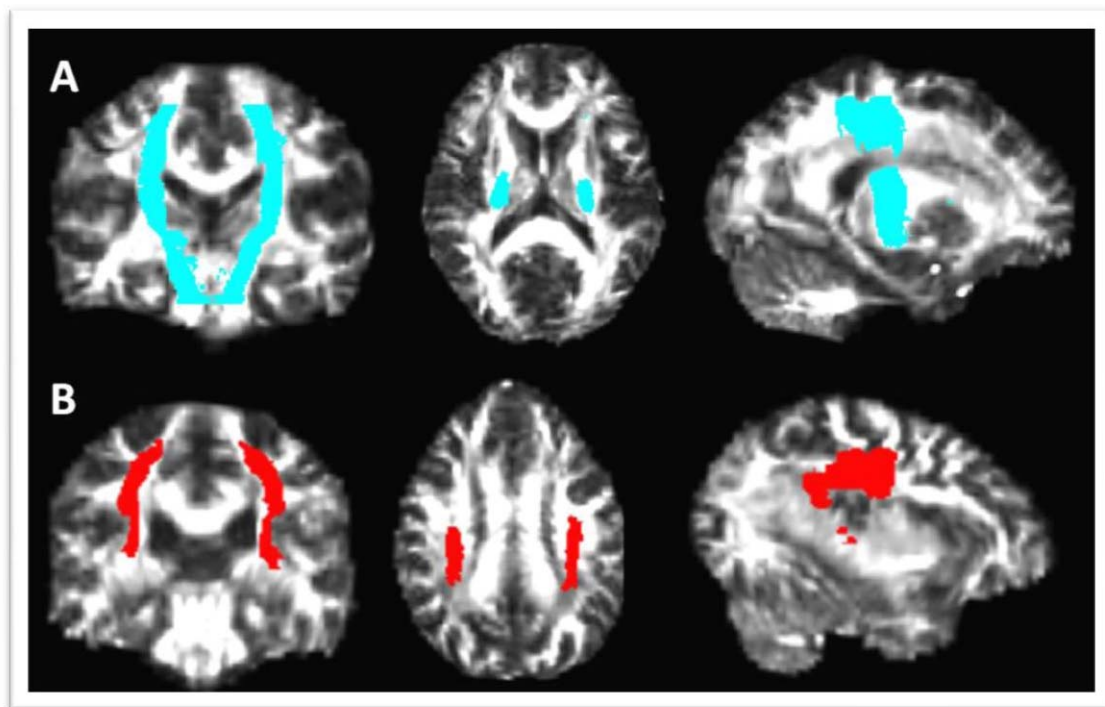


Figure 77: Exemples de faisceaux de fibres obtenus à partir d'un atlas de fibre dans FSL représentant le faisceau cortico-spinal (A) et le faisceau longitudinal supérieur(B)

Toutefois, cette approche par tractographie soulève de nouvelles questions méthodologiques. Premièrement, la modélisation du croisement de fibres nécessite le développement d'autres algorithmes de traitement basés sur les méthodes probabilistes. Deuxièmement, il faut mettre en œuvre les nouvelles méthodes d'acquisition de type « Q-ball » basées sur un nombre plus élevé de directions et de pondérations de diffusion et qui

nécessitent des systèmes de gradients puissants et stables et des moyens informatiques très intenses. De telles approches méthodologiques constituent probablement l'avenir de la DTI et l'espoir de mieux comprendre les phénomènes pathologiques de la SEP.

REFERENCES

1. *Histologie de la sclérose en plaques*. **Charcot, J.** 1868, Gas Hop (Paris), Vol. 141, pp. 554-558.
2. *The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited*. **Barkhof, F.** 3, 2002, Current Opinion in Neurology, Vol. 15, pp. 239-245.
3. *The pathology of multiple sclerosis*. **Lucchinetti, CF, Parisi, J et Bruck, W.** 2005, Neurology Clinics, Vol. 23, pp. 77-105.
4. *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*. **Le Bihan, D, et al.** 1986, Radiology, Vol. 161, pp. 401-407.
5. **Hoa, D, et al.** *L'IRM pas à pas*. Montpellier : Sauramps Medical, 2008.
6. **Kastler, B, et al.** *Comprendre l'IRM. Manuel d'auto-apprentissage*. 6ème Edition. Paris : Masson, 2006.
7. **Lethimonnier, F.** *Principes de l'IRM et ses domaines d'exploitation*. Orsay : CEA-Service Hospitalier Frédéric Joliot.
8. **Bushberg, JT, et al.** *The Essential Physics of Medical Imaging*. 2ème. s.l. : Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
9. *Basic principles of magnetic resonance imaging*. **van Geuns, RJM, et al.** 2, 1999, Progress in Cardiovascular Diseases, Vol. 42, pp. 149-156.
10. **Callaghan, PT.** *Principles of nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Oxford : Oxford Science-Clarendon Press, 1995.
11. *Bloch equation with diffusion terms*. **Torrey, HC.** 1956, Physical Review, Vol. 104, pp. 563-565.
12. *Nuclear induction*. **Bloch, F.** 1946, Physical Review, Vol. 70, pp. 460-474.
13. *Diffusion in paraffin hydrocarbins*. **Douglas, DC et McCall, DW.** 1958, Journal of Physical Chemistry, Vol. 60, p. 1102.
14. *Spin echo of spins diffusing in a bounded medium*. **Neuman, CH.** 1974, The Journal of Chemical Physics, Vol. 60, pp. 4508-4511.
15. *Use of spin echoes in a pulsed magnetic-field gradient to study restricted diffusion and flow*. **Stejskal, EO.** 10, 1965, The Journal of Chemical Physics, Vol. 43, pp. 3597-3603.
16. *Nuclear -magnetic -resonance study of selfdiffusion in a bounded medium*. **Wayne, RC et Cotts, RM.** 1, 1966, Physical Review, Vol. 151, pp. 264-272.
17. *Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of time-dependent field gradient*. **Stejskal, EO et Tanner, JE.** 1, 1965, The Journal of Chemical Physics, Vol. 42, pp. 288-292.
18. *Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments*. **Carr, HY et Purcell, EM.** 1954, Physical Review, Vol. 94, pp. 630-638.

19. *Imaging of diffusion and microcirculation with gradient sensitisation: design, strategy, and significance.* **Le Bihan, D, et al.** 1991, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 1, pp. 7-28.
20. *Processing and visualisation for diffusion tensor MRI.* **Westin, CF, et al.** 2002, *Medical image analysis*, Vol. 6, pp. 93-108.
21. *The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique.* **Taylor, DG et Bushell, MC.** 4, 1985, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 30, pp. 345-349.
22. *Imagerie de diffusion in vivo par résonance magnétique nucléaire.* **Le Bihan, D et Breton, E.** 1985, *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences Paris*, Vol. 301, pp. 1109-1112.
23. *The value of b required to avoid T2 shine-through from old lacunar infarcts in diffusion-weighted imaging.* **Geijer, B, et al.** 2001, *Neuroradiology*, Vol. 43, pp. 511-517.
24. *Estimation of effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo.* **Basser, PJ, Mattiello, J et Le Bihan, D.** 1994, *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, Vol. 103, pp. 247-254.
25. *Fondements physiques élémentaires de la tractographie en tenseur de diffusion.* **Habas, C.** 2004, *Journal de Radiologie*, Vol. 85, pp. 281-286.
26. *Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI.* **Basser, PJ et Pierpaoli, C.** 1996, *Journal of Magnetic Resonance, series B*, Vol. 111, pp. 209-219.
27. *Diffusion tensor imaging of brain white matter anisotropy.* **Pierpaoli, C, et al.** 1994, *Proceedings of 11nd Meeting of the international society of magnetic resonance in medicine.*, Vol. 2, p. 1038.
28. *MR color mapping of myelin fiber orientation.* **Douek, P, et al.** 6, 1991, *Journal of Computer Assisted Tomography*, Vol. 15, pp. 923-929.
29. *Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fiber tracts.* **Peled, S, et al.** 1998, *Brain Research*, Vol. 780, pp. 27-33.
30. *High-resolution line scan diffusion tensor MR imaging of white matter fiber tract anatomy.* **Mamata, H, et al.** 1, 2002, *AJNR American Journal of Neuroradiology*, Vol. 23, pp. 67-75.
31. *Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI.* **Jones, DK, et al.** 1, 1999, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 42, pp. 37-41.
32. *In vivo MR tractography using diffusion imaging.* **Bammer, R, Acar, B et Moseley, ME.** 3, 2003, *European Journal of Radiology*, Vol. 45, pp. 223-234.
33. *In vivo fiber tractography using DT-MRI data.* **Basser, PJ, et al.** 4, 2000, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 44, pp. 625-632.
34. *Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered manganese-enhanced optic tracts.* **Lin, CP, et al.** 5, 2001, *Neuroimage*, Vol. 14, pp. 1035-1047.
35. *Analysis and correction of motion artifacts in diffusion weighted imaging.* **Anderson, AW et Gore, JC.** 3, 1994, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 32, pp. 379-387.

36. *Characterization of and correction for eddy current artifacts in echo planar diffusion imaging.* **Jezzard, P, Barnett, AS et Pierpaoli, C.** 5, 1998, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 39, pp. 801-812.
37. *Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images.* **Alexander, DC, et al.** 11, 2001, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 20, pp. 1131-1139.
38. *Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles.* **Poupon, C, et al.** 2, 2000, *Neuroimage*, Vol. 12, pp. 184-195.
39. *Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging.* **Behrens, TE, et al.** 5, 2003, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 50, pp. 1077-1088.
40. *Relationships between diffusion tensor and q-space MRI.* **Basser, PJ.** 2002, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 47, pp. 392-397.
41. *Conductivity mapping of biological tissue using diffusion MRI.* **Tuch, DS, et al.** 1999, *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 888, pp. 314-316.
42. **Cruveilhier, J.** *Anatomie pathologique du corps humain: description avec figures lithographiées et coloriées des diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible.* Paris : Baillière, 1829-1842.
43. **Kurtzke, JF.** *Epidemiology of multiple sclerosis.* [auteur du livre] J Hallpike, C Adams et T WW. *Multiple sclerosis: pathology, diagnosis and management.* London : Chapman and Hall, 1983, p. 48.
44. **McAlpine, D, Lumsden, CE et Acheson, ED.** *Multiple Sclerosis.* London : Reappraisal Livingstone Ltd, 1965.
45. *Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis.* **McAlpine, D et Compston, N.** 82, 1952, *The Quarterly Journal of Medicine*, Vol. 21, pp. 135-167.
46. *Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.* **Barkhof, F, et al.** 11, 1997, *Brain*, Vol. 120, pp. 2059-2069.
47. *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis.* **McDonald, WI, et al.** 2001, *Annals of Neurology*, Vol. 50, pp. 121-127.
48. *Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria".* **Polman, CH, et al.** 6, 2005, *Annals of Neurology*, Vol. 58, pp. 840-846.
49. *Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS).* **Kurtzke, JF.** 11, 1983, *Neurology*, Vol. 33, pp. 1444-1452.
50. *Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure.* **Cutter, GR, et al.** 5, 1999, *Brain*, Vol. 122, pp. 871-882.
51. **Tortora, GJ et Grabowski, B.** *Principes d'anatomie et de physiologie.* Deuxième édition française. s.l. : De Boeck, 1994.

52. **Poirier, J.** *Le système nerveux central et périphérique: formation, fonction et rôle.* Ivry-sur-Seine : ARSEP.
53. **Campagnolo, DI, et al.** eMedicine Article - Multiple Sclerosis. *eMedicine.* [En ligne] 14 Juillet 2009. [Citation : 24 Février 2010.] <http://emedicine.medscape.com/article/310965-overview>.
54. *The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis.* **Brownell, B et Hughes, JT.** 1962, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Vol. 25, pp. 315-320.
55. *Cortical lesions in multiple sclerosis.* **Kidd, D, et al.** 1, 1999, Brain, Vol. 122, pp. 17-26.
56. *Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients.* **Bo, L, et al.** 2003, Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, Vol. 62, pp. 723-732.
57. *Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration.* **Bo, L, et al.** 4, 2003, Multiple Sclerosis, Vol. 9, pp. 323-331.
58. *The blood-brain barrier in cortical multiple sclerosis lesion.* **van Horsen, J, et al.** 4, 2007, Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, Vol. 66, pp. 321-328.
59. *Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions.* **Peterson, JW, et al.** 2001, Annals of Neurology, Vol. 50, pp. 389-400.
60. *Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis.* **Wegner, C, et al.** 2006, Neurology, Vol. 67, pp. 960-967.
61. *Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis.* **Sailer, M, et al.** Pt8, 2003, Brain, Vol. 126, pp. 1734-1744.
62. *Regional gray matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study.* **Sepulcre, J, et al.** 2006, Archives of Neurology, Vol. 63, pp. 1175-1180.
63. *Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability.* **De Stefano, N, et al.** 2003, Neurology, Vol. 60, pp. 1157-1162.
64. *Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis.* **Kutzelnigg, A, et al.** Pt 11, 2005, Brain, Vol. 128, pp. 2705-2712.
65. *Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability.* **Khaleeli, Z, et al.** 1, 2007, Neuroimage, Vol. 37, pp. 253-261.
66. *Progressive gray matter damage in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal diffusion tensor magnetic resonance imaging study.* **Oreja-Guevara, C, et al.** 2005, Archives of Neurology, Vol. 62, pp. 578-584.
67. *Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study.* **Fisher, E, et al.** 2008, Annals of Neurology, Vol. 64, pp. 255-265.
68. *Is progressive multiple sclerosis a gray matter disease?* **Geurts, JJ.** 2008, Annals of Neurology, Vol. 64, pp. 230-232.

69. *The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis.* **Horowitz, AL, et al.** 2, 1989, AJNR. American Journal of Neuroradiology, Vol. 10, pp. 303-305.
70. *Prominent perivenular spaces in multiple sclerosis as a sign of perivascular inflammation in primary demyelination.* **Ge, Y, et al.** 9, 2005, AJNR. American Journal of Neuroradiology, Vol. 26, pp. 2316-2319.
71. *The role of MRI in the diagnosis of MS.* **Pretorius, PM et Quaghebeur, G.** 2003, Clinical Radiology, Vol. 58, pp. 434-438.
72. *Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis.* **Zivadinov, R et Leist, TP.** 2005, Journal of Neuroimaging, Vol. 15, pp. 10S-21S.
73. *A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis.* **Brex, PA, et al.** 2002, The New England Journal of Medicine, Vol. 346, pp. 158-164.
74. *Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis.* **Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Kappos, L, et al.** 9157, 1999, Lancet, Vol. 353, pp. 964-969.
75. *Quantitative assessment of MRI lesion load in multiple sclerosis. A comparison of conventional spin-echo with fast fluid-attenuated inversion recovery.* **Filippi, M, et al.** 1996, Brain, Vol. 119, pp. 1349-1355.
76. *Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis.* **van Valderveen, MAA, et al.** 5, 1998, Neurology, Vol. 50, pp. 1282-1288.
77. *A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions.* **Bitsch, A, et al.** 2001, Annals of Neurology, Vol. 49, pp. 793-796.
78. *Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE T1-weighted spin-echo images.* **van Valderveen, MAA, et al.** 1995, Neurology, Vol. 45, pp. 1684-1690.
79. *Brain metabolite profiles of T1-hypointense lesions in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Li, BS, et al.** 1, 2003, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 24, pp. 68-74.
80. *The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and long-term management of multiple sclerosis.* **Bakshi, R, et al.** 11S5, 2004, Neurology, Vol. 63, pp. S3-S11.
81. *Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction.* **Rao, SM, et al.** 1991, Neurology, Vol. 41, pp. 685-691.
82. *Cognitive impairment in probable multiple sclerosis.* **Achiron, A et Barak, Y.** 2003, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Vol. 74, pp. 443-446.
83. *Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Wishart, HA, et al.** 2004, Neurology, Vol. 62, pp. 234-238.

84. *The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis.* **Lee, M, et al.** 2000, *Annals of Neurology*, Vol. 43, pp. 606-613.
85. *Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis.* **Pantano, P, et al.** 7, 2002, *Brain*, Vol. 125, pp. 1607-1615.
86. *Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive multiple sclerosis.* **Filippi, M, et al.** 2002, *Neuroimage*, Vol. 15, pp. 537-546.
87. *Evidence of adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis.* **Reddy, H, et al.** 2000, *Brain*, Vol. 123, pp. 2314-2320.
88. *Evidence of axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.* **Rocca, MA, et al.** 2003, *Neuroimage*, Vol. 18, pp. 847-855.
89. *Altered functional and structural connectivities in patients with MS: A 3T study.* **Rocca, MA, et al.** 2007, *Neurology*, Vol. 69, pp. 2136-2146.
90. *Serial proton MR spectroscopy of contrast-enhancing multiple sclerosis plaques: absolute metabolic values over 2 years during a clinical pharmacological study.* **Mader, I, et al.** 7, 2000, *American Journal of Neuroradiology AJNR*, Vol. 21, pp. 1220-1227.
91. *Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability.* **De Stefano, N, et al.** 6, 1995, *Annals of Neurology*, Vol. 38, pp. 901-909.
92. *Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis.* **Narayana, PA, et al.** 1, 1998, *Annals of Neurology*, Vol. 43, pp. 56-71.
93. *Putting magnetic resonance spectroscopy studies in context: axonal damage and disability in multiple sclerosis.* **Matthews, PM, et al.** 3, 1998, *Seminars in Neurology*, Vol. 18, pp. 327-336.
94. *¹H-MRS quantification of tNA and tCr in patients with multiple sclerosis: a meta-analytic review.* **Caramanos, Z, Narayanan, S et Arnold, DL.** Pt11, 2005, *Brain*, Vol. 128, pp. 2483-2506.
95. *Grey matter abnormalities in multiple sclerosis: proton magnetic resonance spectroscopic imaging.* **Sharma, R, Narayana, PA et Wolinsky, JS.** 4, 2001, *Multiple Sclerosis*, Vol. 7, pp. 221-226.
96. *Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis.* **Filippi, M, et al.** Pt2, 2003, *Brain*, Vol. 126, pp. 433-437.
97. *Thalamic neurodegeneration in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Wylezinska, M, et al.** 12, 2003, *Neurology*, Vol. 60, pp. 1949-1954.
98. *Three-dimensional proton spectroscopy of deep gray matter nuclei in relapsing-remitting MS.* **Inglese, M, et al.** 1, 2004, *Neurology*, Vol. 63, pp. 170-172.
99. *Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis.* **Cifelli, A, et al.** 5, 2002, *Annals of Neurology*, Vol. 52, pp. 650-653.

100. *Applications of magnetic resonance spectrometry (MRS) in the study of metabolic disturbances affecting the brain in alcoholism.* **Viola, A, et al.** 9, 2001, Pathologie-Biologie (Paris), Vol. 49, pp. 718-725.
101. *Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences.* **Bjartmar, C et Trapp, BD.** 2001, Current Opinion in Neurology, Vol. 14, pp. 271-278.
102. *Weekly diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in MS.* **Rocca, MA, et al.** 2000, Neurology, Vol. 55, pp. 882-884.
103. *Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter: a serial diffusion magnetic resonance imaging study.* **Schmierer, K, et al.** 2004, Multiple Sclerosis, Vol. 10, pp. 182-187.
104. *Multiple sclerosis: diffusion tensor MR imaging for evaluation of normal-appearing white matter.* **Guo, AC, MacFall, JR et Provenzale, JM.** 2002, Radiology, Vol. 222, pp. 729-736.
105. *Diffusion tensor brain imaging and tractography.* **Ito, R, Mori, S et Melhem, ER.** 2002, Neuroimaging Clinics of North America, Vol. 12, pp. 1-19.
106. *In vivo magnetic resonance diffusion measurement in the brain of patients with multiple sclerosis.* **Larsson, HB, et al.** 1, 1992, Magnetic Resonance Imaging, Vol. 10, pp. 7-12.
107. *Increased water self-diffusion in chronic plaques and in apparently normal white matter in patients with multiple sclerosis.* **Christiansen, P, et al.** 3, 1993, Acta neurologica Scandinavica, Vol. 87, pp. 195-199.
108. *Apparent diffusion coefficients in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance.* **Horsfield, MA, et al.** 3, 1996, Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 36, pp. 393-400.
109. *A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging.* **Filippi, M, et al.** 7, 2000, Archives of Neurology, Vol. 57, pp. 1017-1021.
110. *Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI.* **Cercignani, M, et al.** 5, 2000, Neurology, Vol. 54, pp. 1139-1144.
111. *Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions.* **Roychowdhury, S, Maldjian, JA et Grossman, RI.** 5, 2000, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 21, pp. 869-874.
112. *Comparison of multiple sclerosis clinical subgroups using navigated spin echo diffusion-weighted imaging.* **Droogan, AG, et al.** 5, 1999, Magnetic Resonance Imaging, Vol. 17, pp. 653-661.
113. *Diffusion imaging of experimental allergic encephalomyelitis.* **Heide, AC, et al.** 4, 1993, Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 29, pp. 478-484.
114. *Experimental allergic encephalomyelitis in non-human primates: diffusion imaging of acute and chronic brain lesions.* **Richards, TL, et al.** 2, 1995, Multiple Sclerosis, Vol. 1, pp. 109-117.

115. *Demyelinating plaques in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis: assessment with diffusion MR imaging.* **Castriota-Scanderbeg, A, et al.** 5, 2000, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 21, pp. 862-868.
116. *Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis.* **Bammer, R, et al.** 4, 2000, Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 44, pp. 583-591.
117. *Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis.* **Werring, DJ, et al.** 8, 1999, Neurology, Vol. 52, pp. 1626-1632.
118. *Coefficient $D(av)$ is more sensitive than fractional anisotropy in monitoring progression of irreversible tissue damage in focal nonactive multiple sclerosis lesions.* **Castriota-Scanderberg, A, et al.** 4, 2003, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 24, pp. 663-670.
119. *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis.* **Filippi, M, et al.** 3, 2001, Neurology, Vol. 56, pp. 304-311.
120. *The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis.* **Miller, DH, et al.** Pt1, 1998, Brain, Vol. 121, pp. 3-24.
121. *Redefinition of multiple sclerosis plaque size using diffusion tensor MRI.* **Kealy, SM, Kim, Y et Provenzale, J.** 2004, American Journal of Roentgenology, Vol. 183, pp. 497-503.
122. *Determination of multiple sclerosis plaque size with diffusion tensor MR imaging: comparison study with healthy volunteers.* **Kealy, SM, et al.** 2005, Radiology, Vol. 236, pp. 615-620.
123. *Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal appearing white and grey matter from patients with multiple sclerosis.* **Cercignani, M, et al.** 3, 2001, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Vol. 70, pp. 311-317.
124. *Analysis of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging.* **Guo, AC, Jewells, VL et Provenzale, JM.** 10, 2001, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 22, pp. 1893-1900.
125. *Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging.* **Ge, Y, et al.** 1, 2004, Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 20, pp. 1-7.
126. *Normal-appearing white and grey matter in MS. A volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla.* **Ceccarelli, A, et al.** 4, 2007, Journal of Neurology, Vol. 254, pp. 518-518.
127. *A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis.* **Caramia, F, et al.** 5, 2002, Magnetic Resonance Imaging, Vol. 20, pp. 383-388.
128. *Diffusion tensor MRI detects normal-appearing white matter damage unrelated to short-term disease activity in patients at the earlier stage of multiple sclerosis.* **Gallo, A, et al.** 2005, Archives of Neurology, Vol. 62, pp. 803-808.
129. *MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis.* **Ranjeva, JP, et al.** 6, 2003, Multiple Sclerosis, Vol. 9, pp. 554-565.

130. *Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations.* **Ciccarelli, O, et al.** 2001, *Neurology*, Vol. 56, pp. 926-933.
131. *Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis.* **Cercignani, M, et al.** 2001, *AJNR American Journal of Neuroradiology*, Vol. 22, pp. 952-958.
132. *Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging.* **Rovaris, M, et al.** 2, 2002, *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 195, pp. 103-109.
133. *Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis.* **Lin, X, et al.** 4, 2008, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, Vol. 79, pp. 437-441.
134. *Discordant white matter N-acetylaspartate and diffusion MRI measures suggest that chronic metabolic dysfunction contributes to axonal pathology in multiple sclerosis.* **Cader, S, et al.** 2007, *Neuroimage*, Vol. 36, pp. 19-27.
135. *Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter.* **Cassol, E, et al.** 2, 2004, *Multiple Sclerosis*, Vol. 10, pp. 188-196.
136. *The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: a serial diffusion MRI study.* **Werring, DJ, et al.** Pt8, 2000, *Brain*, Vol. 123, pp. 1667-1676.
137. *Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis.* **Filippi, M, et al.** 6, 1998, *Annals of Neurology*, Vol. 43, pp. 809-814.
138. *The histology of multiple sclerosis.* **Dawson, JW.** 1916, *Trans R Soc (Ebind)*, Vol. 50, pp. 517-740.
139. *Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging.* **Bozzali, M, et al.** 2002, *AJNR American Journal of Neuroradiology*, Vol. 23, pp. 985-988.
140. *Thalamic involvement in multiple sclerosis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study.* **Fabiano, AJ, et al.** 4, 2003, *Journal of Neuroimaging*, Vol. 13, pp. 307-314.
141. *Altered diffusion tensor in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: cortical diffusion changes seem related to clinical deterioration.* **Vrenken, H, et al.** 2006, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 23, pp. 623-636.
142. *Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI.* **Rovaris, M, et al.** 2005, *Neuroimage*, Vol. 24, pp. 1139-1146.
143. *Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis.* **Filippi, M et Inglese, M.** Suppl 1, 2001, *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 186, pp. 37-43.
144. *Diffusion-tensor MR imaging of cortical lesions in multiple sclerosis: initial findings.* **Poonawalla, AH, et al.** 2008, *Radiology*, Vol. 246, pp. 880-886.

145. *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis.* **Confavreux, C, et al.** 20, 2000, The New England Journal of Medicine, Vol. 343, pp. 1430-1438.
146. *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept.* **Confavreux, C et Vukusic, S.** 2006, Brain, Vol. 129, pp. 606-616.
147. *Diffusion MR imaging in multiple sclerosis: technical aspects and challenges.* **Pagani, E, et al.** 2007, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 28, pp. 411-420.
148. *Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo.* **Reese, TG, et al.** 1, 2003, Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 49, pp. 177-182.
149. *Multishot diffusion-weighted FSE using PROPELLER MRI.* **Pipe, JG, Farthing, VG et Forbes, KP.** 2002, Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 47, pp. 42-52.
150. *The course of multiple sclerosis in 73 cases with computer-designed curves.* **Fog, T et Linnemann, F.** 1970, Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum, Vol. 47, pp. 3-175.
151. *Course of multiple sclerosis. First results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980.* **Patzold, U et Pocklington, PR.** 4, 1982, Acta Neurologica Scandinavica, Vol. 65, pp. 248-266.
152. **Toussaint, N, Souplet, JC et Fillard, P.** MedINRIA: Medical image navigation and research tool by INRIA. Brisbane : s.n., 2007.
153. *Bayesian analysis of neurimaging data in FSL.* **Woolrich, MW, et al.** 2009, Neuroimage, Vol. 45, pp. S173-S186.
154. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL.* **Smith, SM, et al.** S1, 2004, Neuroimage, Vol. 23, pp. 208-219.
155. *The effect of imprecise repositioning on lesion volume measurements in patients with multiple sclerosis.* **Filippi, M, et al.** 1997, Neurology, Vol. 49, pp. 274-276.
156. *Lesion volume measurement in multiple sclerosis: how important is accurate repositioning?* **Gawn-Cain, ML, et al.** 1996, Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 6, pp. 705-709.
157. *Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial.* **The IFNB Study Group, University of Columbia MS/MRI Analysis Group.** 1995, Neurology, Vol. 45, pp. 1277-1285.
158. *MRI in the diagnosis and management of multiple sclerosis.* **Arnold, DL et Matthews, PM.** 2002, Neurology, Vol. 58, pp. S23-S31.
159. *Axonal injury in the cerebral normal-appearing white matter of patients with multiple sclerosis is related to concurrent demyelination in lesions but not to concurrent demyelination in normal-appearing white matter.* **Narayanan, S, et al.** 2, 2006, Neuroimage, Vol. 29, pp. 637-642.
160. *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis.* **Goldberg-Zimring, D, et al.** Suppl 4, 2005, Journal of Neuroimaging, Vol. 15, pp. 68-81.

161. *Diffusion MRI in multiple sclerosis*. **Rovaris, M, et al.** 2005, *Neurology*, Vol. 65, pp. 1526-1532.
162. *Caractérisation de la substance blanche apparemment normale dans la sclérose en plaques par IRM de tenseur de diffusion*. **Hannoun, S, et al.** 2009, *Ingénierie et Recherche Biomédicale*, Vol. 30, pp. 179-183.
163. *Correlations between changes in disability and T2 weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study*. **Filippi, M, et al.** 2, 1995, *Neurology*, Vol. 45, pp. 255-260.
164. *MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS)*. **Barkhof, F.** 1999, *Multiple Sclerosis*, Vol. 5, pp. 283-286.
165. *Applications of diffusion tensor MR imaging in multiple sclerosis*. **Ge, Y, Law, M et Grossman, RI.** 2005, *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 1064, pp. 202-219.
166. *Diffusion tensor imaging of early relapsing-remitting multiple sclerosis with histogram analysis using automated segmentation and brain volume correction*. **Rashid, W, et al.** 1, 2004, *Multiple Sclerosis*, Vol. 10, pp. 9-15.
167. *Assessment of normal-appearing white and gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis: a diffusion-tensor magnetic resonance imaging study*. **Rovaris, M, et al.** 9, 2002, *Archives of Neurology*, Vol. 59, pp. 1406-1412.
168. *Functional pathway-defined MRI diffusion measures reveal increased transverse diffusivity of water in multiple sclerosis*. **Lowe, MJ, et al.** 3, 2006, *Neuroimage*, Vol. 32, pp. 1127-1133.
169. *MRI techniques to monitor MS evolution*. **Filippi, M et Grossman, RI.** 2002, *Neurology*, Vol. 58, pp. 1147-1153.
170. *Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis*. **van Walderveen, MAA, et al.** 2001, *Archives of Neurology*, Vol. 58, pp. 76-81.
171. *Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study*. **Prinster, A, et al.** 3, 2006, *Neuroimage*, Vol. 29, pp. 859-867.
172. *Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study*. **Bermel, RA, et al.** 2003, *Neuroreport*, Vol. 14, pp. 335-339.
173. *Deep grey matter disease in multiple sclerosis: a primary and secondary pathogenetic process*. **Cao, M, Calabrese, M et Gupta, S.** 2005, *Multiple Sclerosis*, Vol. 11, p. 232.
174. *Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance*. **Miller, DH, et al.** Pt8, 2002, *Brain*, Vol. 125, pp. 1676-1695.
175. *Neuroimaging in multiple sclerosis*. **Zivadinov, R et Cox, JL.** 2007, *International Review of Neurobiology*, Vol. 79, pp. 449-474.
176. *Evidence for a direct association between cortical atrophy and cognitive impairment in relapsing remitting MS*. **Morgen, K, et al.** 3, 2006, *Neuroimage*, Vol. 30, pp. 891-898.

177. *Evidence of thalamic gray matter loss in pediatric multiple sclerosis.* **Mesaros, S, et al.** Pt2, 2008, Neurology, Vol. 70, pp. 1107-1112.
178. *Deep gray matter atrophy in multiple sclerosis: a tensor based morphometry.* **Tao, G, et al.** 1-2, 2009, Journal of the Neurological Sciences, Vol. 282, pp. 39-46.
179. *Localization of grey matter atrophy in early RRMS: a longitudinal study.* **Audoin, B, et al.** 2006, Journal of Neurology, Vol. 253, pp. 1495-1501.
180. *The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis.* **Bermel, RA et Bakshi, R.** 2, 2006, Lancet Neurology, Vol. 5, pp. 158-170.
181. *Caudate nuclei volume, diffusion tensor metrics, and T(2) relaxation in healthy adults and relapsing-remitting multiple sclerosis patients: implications for understanding gray matter degeneration.* **Hasan, KM, et al.** 1, 2009, Journal of Magnetic Resonance Imaging, Vol. 29, pp. 70-77.
182. *Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T.* **Tovar-Moll, F, et al.** 7, 2009, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 30, pp. 1380-1386.
183. *Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain.* **Fischl, B, et al.** 2002, Neuron, Vol. 33, pp. 341-355.
184. *Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images.* **Fischl, B, et al.** 2004, Neuroimage, Vol. 23, pp. S69-84.
185. **Lumsden, CE.** The neuropathology of multiple sclerosis. [auteur du livre] PJ Vinken et GW Bruyn. *Handbook of clinical neurology. Volume 9. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases.* New York : American Elsevier, 1970, pp. 217-309.
186. *Gray matter pathology in (chronic) MS: modern views on an early observation.* **Geurts, JJ, et al.** 1-2, 2009, Journal of the Neurological Sciences, Vol. 282, pp. 12-20.
187. *Diffusion tensor metrics, T2 relaxation, and volumetry of the naturally aging human caudate nuclei in healthy young and middle-aged adults: possible implications for the neurobiology of human brain aging and disease.* **Hasan, KM, et al.** 1, 2008, Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 59, pp. 7-13.
188. *Normal aging in the basal ganglia evaluated by eigenvalues of diffusion tensor imaging.* **Wang, Q, Xu, X et Zhang, M.** 2010, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 31, pp. 516-520.
189. *Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis.* **Dutta, R et Trapp, BD.** 22 Suppl, 2007, Neurology, Vol. 68, pp. 22-31.
190. *Quantitative assessment of iron accumulation in the deep gray matter of multiple sclerosis by magnetic field correlation imaging.* **Ge, Y, et al.** 9, 2007, AJNR American Journal of Neuroradiology, Vol. 28, pp. 1639-1644.
191. *Role of iron in neurotoxicity: a cause for concern in the elderly?* **Stankiewicz, JM et Brass, SD.** 1, 2009, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, Vol. 12, pp. 22-29.

192. *Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. **Barnham, KJ et Bush, AI**. 2, 2008, Current Opinion in Chemical Biology, Vol. 12, pp. 222-228.
193. *High-resolution diffusion tensor imaging with inner field-of-view EPI*. **Finsterbusch, J**. 4, 2009, Journal of Magnetic Resonance imaging, Vol. 29, pp. 987-993.
194. *Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis*. **Goldberg-Zimring, D, et al**. 4 Suppl, 2005, Journal of Neuroimaging, Vol. 15, pp. 68S-81S.
195. *A study of the mechanisms of normal-appearing white matter damage in multiple sclerosis using diffusion tensor imaging--evidence of Wallerian degeneration*. **Ciccarelli, O, et al**. 3, 2003, Journal of Neurology, Vol. 250, pp. 287-292.
196. *N-acetylaspartate in the vertebrate brain: metabolism and function*. **Baslow, MH**. 6, 2003, Neurochemical Research, Vol. 28, pp. 941-953.
197. *Magnetic resonance spectroscopy as a measure of brain damage in multiple sclerosis*. **De Stefano, N, et al**. 1-2, 2005, Journal of Neurological Sciences, Vol. 233, pp. 203-208.
198. *Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability*. **De Stefano, N, et al**. 1, 2001, Archives of Neurology, Vol. 58, pp. 65-70.
199. *Time-domain semi-parametric estimation based on a metabolite basis set*. **Ratiney, H, et al**. 1, 2005, NMR in Biomedecine, Vol. 18, pp. 1-13.
200. *Product-operator algebra for strongly coupled spin systems*. **Graveron-Demilly, D, et al**. 1993, Journal of Magnetic Resonance A, Vol. 101, pp. 233-239.
201. *"Absolute" quantification in magnetic resonance spectroscopy: validation of a clinical protocol in multiple sclerosis*. **Bagory, M, et al**. 2007, Conference Proceedings: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 3458-3461.
202. *Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain*. **Song, SK, et al**. 1, 2005, Neuroimage, Vol. 26, pp. 132-140.
203. *Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture*. **Pierpaoli, C, et al**. 6Pt1, 2001, Neuroimage, Vol. 13, pp. 1174-1185.
204. *MR correlates of cerebral atrophy in patients with multiple sclerosis*. **De Stefano, N, et al**. 8, 2002, Journal of Neurology, Vol. 249, pp. 1072-1077.
205. *Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types*. **Urenjack, J, et al**. 3, 1993, Journal of Neurosciences, Vol. 13, pp. 981-989.
206. *Biotechnological agents for the immunotherapy of multiple sclerosis: principles, problems and perspectives*. **Hohlfeld, R**. Pt 5, 1997, Brain, Vol. 120, pp. 865-916.
207. *Analysis of the human brain in primary progressive multiple sclerosis with mapping of the spatial distributions using 1H MR spectroscopy and diffusion tensor imaging*. **Sigens, PE, et al**. 2005, European Radiology, Vol. 15, pp. 1686-1693.

208. *Mechanisms of normal appearing corpus callosum injury related to pericallosal T1 lesions in multiple sclerosis using directional diffusion tensor and 1H MRS imaging.* **Oh, J, et al.** 9, 2004, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, Vol. 75, pp. 1281-1286.
209. *Primary-progressive multiple sclerosis.* **Miller, DH et Leary, SM.** 10, 2007, Lancet Neurology, Vol. 6, pp. 903-912.
210. *Re-Thinking Multiple Sclerosis.* **Phillips, J.** 2001, Archives of Neurology, Vol. 58, pp. 30-32.
211. *Short-term dichloroacetate treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders.* **De Stefano, N, et al.** 1995, Neurology, Vol. 45, pp. 1193-1198.
212. *Serial 1H-MRS in relapsing-remitting multiple sclerosis: effects of interferon-beta therapy on absolute metabolite concentrations.* **Schubert, F, et al.** 3, 2002, MAGMA, Vol. 14, pp. 213-222.
213. *Metabolic differences between multiple sclerosis subtypes measured by quantitative MR spectroscopy.* **Pan, JW, et al.** 3, 2002, Multiple Sclerosis, Vol. 8, pp. 200-206.
214. *Diffusion-Weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system.* **Moseley, M, et al.** 1990, Radiology, Vol. 176, pp. 439-445.
215. *Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI.* **Le Bihan, D.** 6, 2003, Nature Reviews. Neuroscience, Vol. 4, pp. 469-480.
216. *Application of diffusion weighted and diffusion tensor MRI to white matter disease.* **Horsfield, M et Jones, D.** 2002, NMR in Biomedicine, Vol. 15, pp. 570-577.
217. *Diffusion tensor imaging and aging-A review.* **Moseley, M.** 2002, NMR in Biomedicine, Vol. 15, pp. 553-560.
218. *Diffusion tensor imaging of normal and injured developing brain-A technical review.* **Neil, J, et al.** 2002, NMR in Biomedicine, Vol. 15, pp. 543-552.
219. *A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.* **Pagani, E, et al.** 1, 2005, Neuroimage, Vol. 26, pp. 258-265.
220. *Voxel-based morphometry-The methods.* **Ashburner, J et Friston, K.** 2000, Neuroimage, Vol. 11, pp. 805-821.
221. *A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains.* **Good, C, et al.** 1, 2001, Neuroimage, Vol. 14, pp. 21-36.
222. *"Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images.* **Bookstein, F.** 6, 2001, Neuroimage, Vol. 14, pp. 1454-1462.
223. *Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences.* **Davatzikos, C.** 1, 2004, Neuroimage, Vol. 23, pp. 17-20.
224. *Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data.* **Smith, SM, et al.** 2006, Neuroimage, Vol. 31, pp. 1487-1505.

225. *Assessing atrophy of the major white matter fibre bundles of the brain from diffusion tensor MRI data.* **Pagani, E, et al.** 2007, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 58, pp. 527-534.
226. *Normalized regional brain atrophy measurements in multiple sclerosis.* **Zivadinov, R, et al.** 2003, *Neuroradiology*, Vol. 45, pp. 793-798.
227. *Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis.* **Evangelou, N, et al.** 2000, *Brain*, Vol. 123, pp. 1845-1849.
228. *Frontal parenchymal atrophy measures in multiple sclerosis.* **Locatelli, L, et al.** 2004, *Multiple Sclerosis*, Vol. 10, pp. 562-568.
229. *Voxel-based morphometry using the RAVENS maps: methods and validation using simulated longitudinal atrophy.* **Davatzikos, C, et al.** 2001, *Neuroimage*, Vol. 14, pp. 1361-1369.
230. *A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry.* **Karas, GB, et al.** 2003, *Neuroimage*, Vol. 18, pp. 895-907.
231. *Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLD with mutations in MAPT or PGRN.* **Whitwell, JL, et al.** 2009, *Neurology*, Vol. 72, pp. 813-820.
232. *Distributional assumptions in voxel-based morphometry.* **Salmund, CH, et al.** 2002, *Neuroimage*, Vol. 17, pp. 1027-1030.
233. *Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics.* **Smith, SM, et al.** 3, 2007, *Nature Protocols*, Vol. 2, pp. 499-503.
234. *Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis.* **Tremlett, H, Yinsha, Z et Devonshire, V.** 3, 2008, *Multiple Sclerosis*, Vol. 14, pp. 314-324.
235. *Indirect evidence for early widespread gray matter involvement in relapsing-remitting multiple sclerosis.* **Inglese, M, et al.** 4, 2004, *Neuroimage*, Vol. 21, pp. 1825-1829.
236. *Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies.* **Middleton, FA et Strick, PL.** 2, 2000, *Brain and Cognition*, Vol. 42, pp. 183-200.
237. *Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update.* **Botvinick, MM, Cohen, JD et Carter, CS.** 12, 2004, *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 8, pp. 539-546.
238. *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.* **Alexander, GE, DeLong, MR et Strick, PL.** 1986, *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 9, pp. 357-381.
239. *Multiple sclerosis-related cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies.* **Amato, MP, Zipoli, V et Portaccio, E.** 1-2, 2006, *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 245, pp. 41-46.
240. *Cognitive impairment and decline in different MS subtypes.* **Huijbregts, SC, et al.** 1-2, 2006, *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 245, pp. 187-194.

241. *Diffusion tensor tractography-based group mapping of the pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients.* **Lin, F, et al.** 2007, *AJNR American Journal of Neuroradiology*, Vol. 28, pp. 278-282.
242. *Occipito-temporal connections in the human brain.* **Catani, M, et al.** 2003, *Brain*, Vol. 126, pp. 2093-2107.
243. *Sensory-specific and fractional disorders of recent memory in man. I. Isolated loss of visual recent memory.* **Ross, ED.** 1980, *Archives of Neurology*, Vol. 37, pp. 193-200.
244. *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy.* **Pierpaoli, P et Basser, P.** 1996, *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 36, pp. 893-906.
245. *Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia.* **Song, SK, et al.** 2003, *Neuroimage*, Vol. 20, pp. 1714-1722.
246. *Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis.* **Clanet, M et Berry, I.** 1998, *Current Opinion in Neurology*, Vol. 11, pp. 299-303.
247. *Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years.* **Rovaris, M, et al.** Pt10, 2006, *Brain*, Vol. 129, pp. 2628-2634.
248. *Diffusion tensor fractional anisotrop of the normal-appearing seven segments of the corpus callosum in healthy adults and relapsing-remitting multiple sclerosis patients.* **Hasan, KM, et al.** 2005, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, Vol. 21, pp. 735-743.
249. **Carpenter, MB.** *Core text of neuroanatomy.* 4ème . Baltimore : Williams & Wilkins, 1990.
250. **Banish, MT.** *Interhemispheric processing: Theoretical considerations and empirical approaches.* [auteur du livre] RJ Davidson et K Hugdahl. *Brain Asymmetry.* Cambridge : MIT Press, 1995, pp. 427-450.
251. *Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis.* **Gean-Marton, AD, et al.** 1, 1991, *Radiology*, Vol. 180, pp. 215-221.
252. *High field MRI correlates of myelin content and axonal density in multiple sclerosis--a post-mortem study of the spinal cord.* **Mottershead, JP, et al.** 11, 2003, *Journal of Neurology*, Vol. 250, pp. 1293-1301.
253. *Qu'attendre des nouvelles techniques IRM dans l'étude de la sclérose en plaques.* **Pelletier, J, Audoin, B et Ranjeva, JP.** 2007, *Revue Neurologique*, Vol. 163, pp. 663-666.
254. *Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and 9-Hole Peg Tests.* **Goodkin, DE, Hertsgaard, D et Seminary, J.** 10, 1988, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, Vol. 69, pp. 850-854.
255. *Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion.* **Gronwall, DM.** 2, 1977, *Perceptual and Motor Skills*, Vol. 44, pp. 367-373.

256. *Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis.*

Rao, SM, et al. 1989, *Neurology*, Vol. 39, pp. 161-166.

257. *Multiple sclerosis functional composite. Administration and scoring manual.* **Fischer, JS, et al.**

2001, UNITECH Communications, p. 41.

258. *Recommendations from the National Multiple Sclerosis Society Clinical Outcomes Assessment*

Task Force. **Rudick, R, et al.** 3, 1997, *Annals of Neurology*, Vol. 42, pp. 379-382.

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

1. PUBLICATIONS

- S. Hannoun, F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, F. Cotton, CRG. Guttman, D. Sappey-Marinièr.
« Degenerative Processes Evidenced by DTI and Volumetry in the Caudate Nucleus and the Thalamus of MS Patients »
En cours de préparation
- S. Hannoun, F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, F. Cotton, D. Sappey-Marinièr.
« Correlations between Diffusion and Metabolic Measures in Different Clinical Forms of Multiple Sclerosis »
En cours de préparation
- F. Nusbaum, J. Redouté, D. Le Bars, P. Volckmann, F. Simon, S. Hannoun, G. Ribes, J. Gaucher, B. Laurent, D. Sappey-Marinièr.
« Chronic low-back pain modulation is enhanced by hypnotic analgesic suggestion by recruiting an emotional network: a PET imaging study »
Int J Clin Exp Hypn. (2011) 59(1):27-44.
- S. Hannoun, F. Durand Dubief, W. Jalalzai, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marinièr.
« Caractérisation de la substance blanche apparemment normale dans la sclérose en plaques par IRM de tenseur de diffusion ».
IRBM (2009) 30 :179-183.
- C. Tilikete, S. Hannoun, N. Nighoghossian, D. Sappey-Marinièr.
« Oculopalatal Tremor and Severe Late-Onset Cerebellar Ataxia ».
Neurology (2008) 71 : 301.

2. COMMUNICATIONS ORALES

• 7 – 13 Mai 2011	Montréal - Québec - Canada
ISMRM 18th Scientific Meeting & Exhibition	
« Longitudinal Tract-Based Spatial Statistics Analysis Reveals Left and Right Asymmetric DTI Alterations in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, C. Confavreux, D. Sappey-Marini	
• 6 – 8 Avril 2011	Rennes - France
RITS 2011 : Journée de Recherche en Imagerie et Technologies de la Santé	
« Analyse Statistique de la Densité de Substance Grise et de la Fraction d'Anisotropie de la Substance Blanche dans la SEP : Etude par IRM Morphométrique et de Tenseur de Diffusion » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marini	
• 1 – 3 Octobre 2009	Antalya – Turquie
ESMRMB 2009 Congress	
« A TBSS and VBM analysis of white matter and grey matter damage in primary clinical forms of multiple sclerosis » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marini	
• 18 – 24 Avril 2009	Honolulu – Hawaï'i – Les Etats Unis
ISMRM 17th Scientific Meeting & Exhibition	
« Differentiation of Pathological Processes and Clinical Forms in Multiple Sclerosis: a Tract Based Spatial Statistics Study » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marini	
• 18 – 20 Mars 2009	Lille – France
RITS 2009 : Journée de Recherche en Imagerie et Technologies de la Santé	
« Evaluation de Marqueurs de l'Inflammation et de la Neurodégénérescence dans la Sclérose en Plaques par IRM de Tenseur de Diffusion » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marini	
• 16 - 20 octobre 2009	Palais des Congrès - Porte Maillot –Paris
JFR 2009	
« Inflammation et neurodégénérescence dans la SEP par IRM de tenseur de diffusion » D. Sappey-Marini, <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux	
• 9 Decembre 2008	Paris – France
GDR Stic-Santé : Imagerie du Tenseur: Avancées et Nouveau Traitements	
« Etude par IRM de Tenseur de Diffusion : Marqueurs de l'inflammation et de la Neurodégénérescence dans la Sclérose en Plaques » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marini	

3. COMMUNICATIONS AFFICHEES

• 13 – 16 Octobre 2010	Gothenburg - Suède
ECTRIMS 2010 « Tract-Based Spatial Statistics Analysis of Diffusion Tensor Imaging in Multiple Sclerosis » F Durand-Dubief, <u>S. Hannoun</u> , C. Confavreux, D. Sappey-Marinier	
• 1 – 7 Mai 2010	Stockholm - Suède
ISMRM-ESMRM Joint Annual Meeting 2010 « Characterization of Early White Matter Damages in Multiple Sclerosis Patients with a Clinically Isolated Syndrome: A Tract-Based Spatial Statistics » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier	
• 27 - 30 Avril 2010	Lyon – France
JNLF-Journées de Neurologie de Langue Française 2010 « Analyse Statistique par TBSS de la Fraction d'Anisotropie de la Substance Blanche dans la Sclérose en Plaques » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier	
• 18 – 24 Avril 2009	Honolulu – Hawai'i – Les Etats Unis
ISMRM 17th Scientific Meeting & Exhibition « Increased Anisotropy in Subcortical Gray Matter Structures: A Neurodegeneration Marker in Multiple Sclerosis » (E-Poster) <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, D. Ibarrola, J.C. Comte, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier « Correlation of Metabolic and Diffusivity Markers in Multiple Sclerosis Using MR Spectroscopic Imaging and DTI » D. Sappey-Marinier, M. Bagory, <u>S. Hannoun</u> , D. Ibarrola, J.C. Comte, F. Durand Dubief, C. Confavreux	
• 19 – 22 Novembre 2008	Strasbourg – France
8 ^{ème} congrès de la SFETD (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) « Caractérisation des réseaux cérébraux de la douleur chronique et de l'hypnose par TEP et IRM » F. Nusbaum, J. Redouté, <u>S. Hannoun</u> , D. Le Bars, P. Volckmann, G. Ribes, J. Gaucher, D. Sappey-Marinier	
• 3 - 9 Mai 2008	Toronto – Ontario – Canada
ISMRM 16th Scientific Meeting & Exhibition « Diffusion Tensor Imaging in Multiple Sclerosis: Comparison of Axial and Radial Diffusivity in Different Clinical Forms » <u>S. Hannoun</u> , F. Durand Dubief, D. Ibarrola, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier	

- 26 - 28 Mars 2008 | Lyon – France

12ème Congrès du GRAMM

Prix du meilleur Poster : « Etude de la Sclérose en Plaques par IRM de Tenseur de Diffusion »
S. Hannoun, F. Durand Dubief, D. Ibarrola, C. Confavreux, D. Sappey-Marinier

« Etude de la Douleur Chronique par IRM de Tenseur de Diffusion »
F. Nusbaum, S. Hannoun, R. Bricca, D. Ibarrola, P. Volckmann, G. Ribes, J. Gaucher, D. Sappey-Marinier

ANNEXES

Annexe A : Cotation du handicap dans la SEP : paramètres fonctionnels

- **Fonction Pyramidale :**
 - 0. Normale
 - 1. Perturbée sans handicap
 - 2. Handicap minimal
 - 3. Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée : monoparésie sévère
 - 4. Paraparésie ou hémiparésie marquée : quadriparésie modérée ou monoplégie
 - 5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
 - 6. Quadriplégie
 - V. Inconnue
- **Fonction cérébelleuse :**
 - 0. Normale
 - 1. Perturbée sans handicap
 - 2. Ataxie débutante
 - 3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée
 - 4. Ataxie sévère touchant tous les membres
 - 5. L'ataxie ne permet plus la réalisation des mouvements coordonnés
 - V. Inconnue
 - X. Signe à porter après le grade lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation
- **Fonction du tronc cérébral :**
 - 0. Normale
 - 1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
 - 2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
 - 3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens
 - 4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
 - 5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler
 - V. Inconnue
- **Fonction sensitive :**
 - 0. Normale
 - 1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée
 - 2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans trois ou quatre membres
 - 3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans trois ou quatre membres
 - 4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans un ou deux membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de deux membres

- 5. Perte de la sensibilité dans un ou deux membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête
- 6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête
- V. Inconnue
- **Transit intestinal et fonction urinaire :**
 - 0. Normal
 - 1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses
 - 2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare, constipation ou épisodes diarrhéiques
 - 3. Incontinence urinaire fréquente
 - 4. Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante
 - 5. Incontinence urinaire
 - 6. Incontinence urinaire et fécale
 - V. Inconnue
- **Fonction visuelle (ou optique) :**
 - 0. Normale
 - 1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7
 - 2. Oeil atteint avec scotome, acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7
 - 3. Oeil atteint avec large scotome, ou diminution modéré du champ visuel, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3
 - 4. Oeil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0,1 à 0,2, ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 au moins
 - 5. Oeil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 0,1, ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre oeil de 0,3 au moins
 - V. Inconnue
 - X. A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale
- **Fonction cérébrale (ou mentale)**
 - 0. Normale
 - 1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score EDSS)
 - 2. Diminution légère de l'idéation
 - 3. Diminution modérée de l'idéation
 - 4. Diminution marquée de l'idéation (chronic brain syndrom modéré)
 - 5. Démence ou chronic brain syndrom sévère ou incompetent
 - V. Inconnue
- **Autres Fonctions :**
 - 0. Pas d'altération
 - 1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)
 - V. Inconnue

Annexe B : Echelle de cotation du handicap : EDSS

- 0. Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau de PF mental peut-être coté à 1).
- 1. Pas de handicap, signe minimum dans un des PF (c'est à dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5. Pas de handicap, signes minimum au niveau de plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
- 2. Handicap minimum au niveau de deux PF (un niveau 2, les autres niveaux 0 et1).
- 2.5. Handicap minimum au niveau de deux PF (deux niveaux 2, les autres niveaux 0 et1).
- 3. Handicap modéré au niveau d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1), ou handicap léger au niveau de trois ou quatre PF (3/4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.
- 3.5. Pas de problème de déambulation mais handicap modéré au niveau d'un PF (un à 3) et un ou deux PF à 2, ou deux PF à 3, ou cinq PF à 2.

- 4. Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou à 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
- 4.5. Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale, handicap relativement sévère habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
- 5. Déambulation sans aide et sans repos sur une distance d'environ 200 mètres, handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours (habituellement les PF sont à 5 pour un, les autres à 0 ou 1), ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.
- 5.5. Déambulation sans aide et sans repos sur une distance d'environ 100 mètres, handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
- 6. Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5. Aide permanente et bilatérale (cane, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 mètres sans s'arrêter.
- 7. Ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant, fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12 heures par jour.
- 7.5. Incapable de faire quelques pas, strictement confiné au fauteuil roulant, a parfois besoin d'une aide pour le transfert, peut faire avancer lui-même son fauteuil, ne peut y rester toute la journée, peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8. Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené au fauteuil par une autre personne, peut rester hors du lit la majeure partie de la journée, conserve la plupart des fonctions élémentaires, conserve en général l'usage effectif des bras
- 8.5. Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras, conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9. Patient grabataire, peut communiquer et manger
- 9.5. Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer
- 10. Décès lié à la SEP.

Annexe C : Temps de déambulation : Timed 25-Foot Walk

- **Description :**

Ce test permet d'évaluer la fonction de déambulation. Il constitue la première épreuve nécessaire au calcul du MSFC. Le patient doit marcher aussi vite que possible et en toute sécurité, sur une distance de 25 pieds (1 pied valant 0,3048 m, la distance à parcourir est donc d'environ 7,6 m) et effectuer le retour sur la même distance. Les patients peuvent utiliser des cannes (unilatéralement ou bilatéralement) pour parcourir cette distance. La tâche est chronométrée avec un temps limite de parcours de 3 minutes par trajet.

- **Interruption du test :**

- Si le patient ne peut pas réaliser le trajet de retour après une période de repos de 5 minutes
- Si le patient ne peut pas effectuer un trajet en 3 minutes

- **Consigne :**

Après avoir matérialisé sur le sol une ligne de départ et une ligne d'arrivée, donner les consignes suivantes au sujet : « Je voudrais que vous marchiez depuis cette ligne jusqu'à la ligne d'arrivée aussi vite que possible mais prudemment. Ne ralentissez pas avant d'avoir franchi la ligne d'arrivée. Prêt ? Partez ». L'examinateur accompagne le patient le long du trajet. Le sujet peut s'appuyer 2 fois au maximum sur le mur ou sur le bras de l'examinateur. Au-delà, le test doit être renouvelé. Si les difficultés persistent un support (cane) peut être proposé.

NB : Si le sujet tombe plus de 2 fois au cours d'un même trajet, interrompre le test.

Annexe D : Test des 9 chevilles, Nine Hole Peg Test (9HPT)

- **Description :**

Ce test est une mesure quantitative de la fonction motrice du membre supérieur (main et bras). Initialement appliqué à la SEP par Goodkin et al. Ce test est aujourd'hui largement utilisé en routine clinique et dans les essais thérapeutiques (254). Il constitue la deuxième partie de tests à effectuer pour calculer le score composite fonctionnel et se divise en deux étapes : un premier test de 2 essais consécutifs à réaliser avec la main dominante et un deuxième de 2 essais consécutifs à effectuer avec l'autre main. Ces tâches sont chronométrées et doivent être effectuées en un temps limite de 5 minutes par essai.

- **Interruption du test :**

- Si le patient ne peut pas réaliser un essai en moins de 5 minutes
- Si le patient ne peut pas réaliser le test avec la main dominante (main le plus souvent utilisée par le sujet pour écrire) en moins de 5 minutes, poursuivre l'essai avec l'autre main
- Si le patient ne peut pas réaliser le test avec la main non dominante

- **Consigne :**

« En utilisant une seule main et toujours la même, je voudrais que vous preniez les chevilles une à une et que vous les placiez dans les trous aussi vite que possible et jusqu'à ce que les trous soient tous complétés. Ensuite, sans marquer de temps d'arrêt, replacez les chevilles une à une dans la boîte où elles se trouvaient au départ, et ce aussi vite que possible. Vous effectuerez cette tâche 2 fois avec chaque main. Nous commencerons avec votre main dominante ». Pendant le test, vous pouvez tenir le support avec votre autre main (non dominante). Si une cheville tombe sur la table, vous pouvez la récupérer et continuer l'exercice. Si une cheville tombe sur le sol, je la récupérerai pour vous et la replacerai dans la boîte. Prêt ? Partez. ».

NB : Si le sujet s'arrête après avoir placé les chevilles dans les trous, l'examineur doit dire « Maintenant, replacez les chevilles dans leur boîte ». Si le sujet prend plusieurs chevilles à la fois, l'examineur doit lui dire « Prenez une seule cheville à la fois ».

Faire répéter ce premier exercice avec la main dominante une autre fois : « Bien. Maintenant, nous allons recommencer le même exercice une deuxième fois et toujours avec votre main dominante ». Après le deuxième essai avec la main dominante, tournez l'appareil de 180° de telle sorte que la partie contenant les chevilles soit placée devant la main non dominante du sujet. « Maintenant, nous allons faire le même exercice 2 fois mais cette fois-ci avec votre main non dominante. Vous pouvez utiliser votre main dominante pour tenir le support ».

Annexe E : Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

- **Description :**

Ce test a pour objectif d'évaluer les fonctions cognitives des patients. En particulier, il permet de mesurer la vitesse de traitement de l'information auditive, la souplesse et l'aptitude au calcul mental. Il fut initialement introduit par Gronwall et al., en 1977 pour apprécier le rétablissement de patients ayant présenté des blessures à la tête (255). Le patient écoute une cassette audio (ou un disque-compact) présentant 61 chiffres à additionner deux à deux : 60 réponses sont donc enregistrées. La première partie du test correspond à la présentation d'un chiffre toutes les 3 secondes, la deuxième partie, plus difficile, correspond à la présentation d'un item toutes les 2 secondes. Les taux de 3 et 2 secondes ont été adaptés pour une utilisation optimale de ce test dans la SEP (256). L'examineur comptabilise le nombre de réponses correctes. Pour éviter un effet d'habituation du sujet aux stimuli entendus, deux listes différentes pour chaque test peuvent être présentées en alternance lors de la visite d'évaluation.

- **Interruption du test :**
 - Si le patient ne peut pas donner un minimum de 2 réponses correctes (consécutives ou non) lors de l'une des 3 phases d'entraînement du test à 3 secondes.
 - Si le patient ne parvient pas à donner de réponse correcte au test à 3 secondes, ne pas lui faire passer le test à 2 secondes : le patient est alors considéré comme incapable de réaliser l'exercice.
- **Consigne :**

« A partir de cette cassette, vous allez entendre une série de chiffres, présentés au rythme d'un toutes les 3 secondes. Ecoutez les deux premiers chiffres, additionnez-les, et donnez-moi le total. Lorsque vous entendez le chiffre suivant, additionnez-le à celui que vous avez entendu sur la bande juste avant. Continuez à additionner le chiffre suivant à son précédent. Il ne faut pas me donner le total cumulé de tous les chiffres, mais simplement la somme des deux derniers chiffres entendus sur la cassette ».

L'examineur inscrit alors les chiffres 5, 7, 3 et 2 sur une feuille de papier et donne les instructions suivantes : « Par exemple, si les 2 premiers chiffres que vous entendez sont 5 et 7, vous devez répondre 12. Si le chiffre suivant est 3 vous devez dire -----» (attendre la réponse du sujet). Si le patient répond « 15 » ou « 10 », donnez lui la bonne réponse et reprenez les items d'entraînement.

« C'est un test difficile. Si vous perdez le fil, considérez le dernier chiffre entendu et additionnez-le avec le chiffre qui suit. Il y a quelques exemples au début de la cassette, vous allez pouvoir vous entraîner ». Répétez les exercices d'entraînement trois fois au plus. Si le patient donne au moins deux bonnes réponses, vous pouvez lui faire passer le test à 3 secondes. Encouragez le patient à ne donner à haute voix que les réponses à enregistrer et ne pas non plus le laisser compter sur ses doigts. Le PASAT 2 secondes peut être enchaîné après ce premier test mais reste optionnel (c'est le PASAT 3 secondes qui entre généralement en jeu dans le calcul du score composite) : « Ce test comprend une deuxième partie, identique à la première mais cette fois la présentation des items est plus rapide. Voici quelques exemples d'entraînement ». Les exercices d'entraînement peuvent être faits de une à trois fois au maximum avant de réaliser le test à 2 secondes (ne pas prévoir de temps de repos entre les deux parties du test).

NB : L'examineur inscrit les réponses du sujet sur la fiche d'évaluation du test. Si le patient corrige l'une de ses réponses, en tenir compte dans le total de bonnes réponses mais préciser la mention « auto-corrrection » après avoir barré la réponse initialement donnée. En cas de non réponse, mettre un point. A la fin du test, entourez les bonnes réponses pour en comptabiliser le total.

Annexe F : Calcul du score composite : Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)

(257)

Ce score permet d'évaluer simultanément trois composantes, les bras, les jambes et les fonctions cognitives, pour déterminer l'évolution dans le temps du handicap d'un groupe de patients atteints de SEP. Ce score représente le changement moyen de trois tests en utilisant les Z-scores associés à chacune des fonctions. Ainsi, les patients dont les trois fonctions sont aggravées auront un changement du MSFC plus grand que ceux dont une seule fonction se détériore. Le Z-score consiste à comparer chaque mesure à celles obtenues dans une population de référence. Deux populations de référence peuvent être utilisées pour déterminer les Z-scores :

- Utiliser les résultats des tests obtenus lors de la 1ère visite de tous les patients d'un groupe donné
- Utiliser les résultats d'une base de données représentative d'un large spectre de patients atteints de SEP (National Multiple Sclerosis Society, NMSS Task Force database),(50; 258).

La première méthode permet de mettre en évidence l'évolution d'une population en particulier :

$$\text{MSFC} = \left\{ \left[\frac{(1/9\text{HPT})_{\text{moyen MD, MG}} - (1/9\text{HPT})_{\text{moyen MD, MG Pop Ref}}}{\text{Ecart-type } (1/9\text{HPT})_{\text{Pop Ref}}} - \left[\frac{(\text{Temps déambulation})_{\text{moyen}} - (\text{Temps déambulation})_{\text{moyen, Pop Ref}}}{\text{Ecarttype } (\text{Temps déambulation})_{\text{Pop Ref}}} + \left[\frac{(\text{PASAT-3}) - (\text{PASAT-3})_{\text{moyen, Pop Ref}}}{\text{Ecart-type } (\text{PASAT-3})_{\text{Pop Ref}}} \right] / 3 \right] \right\}$$

$$\text{Où } (1/9 - HPT)_{\text{moyen MD, MG}} = \left(\frac{1}{\text{Moyenne}(9HPT)_{\text{MD, essai 1,2}}} + \frac{1}{\text{Moyenne}(9HPT)_{\text{MG, essai 1,2}}} \right)$$

(Temps Déambulation)_{moyen} : temps moyen mis pour effectuer une distance de 25 pieds (obtenus sur 1 ou 2 trajets)

Et (PASAT-3) : nombre de bonnes réponses (60 au maximum) obtenues lors du test auditif présentant 61 items à un taux de 1 toutes les 3 secondes.

Le calcul du Z-score est ici effectué en tenant compte de la moyenne et de l'écart-type des mesures obtenues sur l'ensemble du groupe.

La deuxième méthode permet de comparer le degré de sévérité de patients participant à différentes études puisque leurs scores sont standardisés par rapport à la même population :

$$\text{MSFC} = \{ [(1/9HPT)_{\text{moyen MD, MG}} - 0,0439] / 0,0101 - [(\text{Temps déambulation})_{\text{moyen}} - 9,5353] / 11,4058 + [(PASAT - 3) - 45,0311] / 12,0771 \} / 3$$

Cette formule utilisant ici les moyennes et écart-types de chaque test de la base de données NMSS Task Force.

Les Z-scores utilisés tiennent compte de l'inverse du temps moyen mis pour effectuer le test de dextérité manuelle et du temps de déambulation moyen multiplié par (-1) de manière à ce que les trois tests varient dans le même sens : une augmentation du score représente l'amélioration des fonctions évaluées tandis qu'une diminution du score correspond à leur détérioration.

Remarque :

Si l'une des mesures est manquante car un patient n'a pas pu effectuer les exercices du fait de son handicap, les valeurs manquantes des Z-scores sont remplacées par :

$$Z_{1/9HPT} = [(1/777) - (1/9HPT)_{\text{moyen MD, MG Pop Ref}}] / \text{Ecart-type}(1/9HPT)_{\text{Pop Ref}}$$

Et pour la deuxième méthode :

$$Z_{1/9HPT} = [(1/777) - 0,0439] / 0,0101$$

$$Z_{\text{Temps déambulation}} = -13,7$$

Le résultat du test auditif étant alors nul : PASAT-3 = 0

Annexe G : Index ambuloire

- 0. Asymptomatique. Activité normale.
- 1. Marche normale, mais présence d'une fatigue entravant les activités sportives ou autres.
- 2. Marche anormale, ou troubles transitoires de l'équilibre. Atteinte remarquée par l'entourage. Peut faire 8 mètres en 10 secondes ou moins.
- 3. Marche sans aide. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
- 4. Aide unilatérale (cane, béquille) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
- 5. Aide bilatérale (cannes, béquilles, déambulateur) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins. Ou aide unilatérale mais fait 8 mètres en plus de 20 secondes.
- 6. Aide bilatérale pour la marche. Fait 8 mètres en plus de 20 secondes. Chaise roulante occasionnelle.
- 7. Marche limitée à quelques pas avec un support bilatéral. Impossibilité de faire 25 pas. Chaise roulante nécessaire pour effectuer la plupart des activités.
- 8. Confiné(e) à la chaise roulante mais peut se déplacer seul(e).
- 9. Confiné(e) à la chaise roulante et ne peut se déplacer seul(e).

AUTEUR : Salem HANNOUN

DIRECTEUR : Dominique SAPPEY-MARINIER

TITRE DE LA THÈSE EN Français

Détection et Suivi Longitudinal des Anomalies de la Substance Blanche et de la Substance Grise dans la Sclérose en Plaques par des Approches Régionales et Statistiques d'IRM de Tenseur de Diffusion

RESUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS

Si l'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre la charge lésionnelle qui reflète le caractère inflammatoire de la sclérose en plaques (SEP), il n'existe pas de marqueur permettant de prédire son évolution ou de caractériser les phénomènes de neurodégénérescence. Par conséquent, cette étude a pour objectif premièrement d'identifier des marqueurs de l'intégrité tissulaire par IRM de tenseur de diffusion (DTI), permettant de détecter les dommages tissulaires de type inflammatoire et/ou dégénératif, et deuxièmement de caractériser leur évolution par une analyse longitudinale, chez des patients de différentes formes cliniques. A cette fin, nous avons proposé une première approche régionale des substances blanche (SB) et grise (SG) sous-corticale et une deuxième approche statistique globale analysant par TBSS les variations d'anisotropie de la SB et par VBM la densité de la SG. Les résultats obtenus dans la SB montrent des variations de la fraction d'anisotropie (FA), et des diffusivités radiales et axiales reflétant respectivement une atteinte myélinique et une atteinte axonale alors que la SG présente une augmentation de la FA suggérant une atteinte dendritique neuronale. L'analyse par TBSS et VBM montre des anomalies touchant plutôt les régions sous-corticales chez les patients rémittents qui s'étendent aux régions corticales chez les patients de forme progressive. Longitudinalement, on retrouve essentiellement des changements de FA dans la SB et d'atrophie de la SG chez les patients rémittents. Ces travaux montrent que la DTI constitue une méthode sensible pour une meilleure détection et compréhension des altérations cérébrales et de leur évolution dans la SEP.

Mots Clés : Sclérose en Plaque ; IRM de tenseur de diffusion ; Fraction d'anisotropie ; Substance blanche ; Substance grise ; Inflammation ; Neurodégénérescence.

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS

Detection and Longitudinal Follow-up of White and Gray Matter Abnormalities in Multiple Sclerosis by Regional and Statistical Approaches of Diffusion Tensor Imaging

RESUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS

If magnetic resonance imaging (MRI) shows the inflammatory nature of multiple sclerosis (MS) lesions, there is no marker capable of predicting its evolution or characterizing neurodegeneration. Therefore, the aim of this work was first, to identify markers of tissue integrity by diffusion tensor MRI (DTI) for the detection of inflammatory and/or degenerative tissue damages, and second, to characterize their changes with time using a longitudinal analysis of patients with different clinical forms. To this end, we first proposed a regional approach based on several white (WM) and gray (GM) matter regions of interest, and second, a statistical approach for the analysis of global WM anisotropy changes (TBSS) and GM density changes (VBM). WM analysis showed variations of the fractional anisotropy (FA), and radial and axial diffusivities, reflecting myelin and axonal damage respectively, while the GM analysis showed increased FA suggesting neuronal dendritic loss. TBSS and VBM analysis showed abnormalities affecting mostly subcortical regions in patients with relapsing-remitting (RR) MS which extended to cortical regions in patients with progressive MS. Longitudinally, we mainly observed WM FA changes and GM atrophy in RR patients. This work showed that DTI is a sensitive method for the detection and a better understanding of brain alterations and their progression in MS.

Key Words: Multiple Sclerosis; Diffusion tensor imaging; fractional anisotropy; White matter; Gray matter; Inflammation; Neurodegeneration.