

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 3 juillet 2015 à Poitiers
Par Julie VIBERT LAMOUCHE

*Etude en spectroscopie multinoyaux ^1H - ^{31}P par résonance magnétique
de la Sclérose en Plaques*

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Membres : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN
Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU
Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT
Monsieur le Docteur Jonathan CIRON

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 3 juillet 2015 à Poitiers
Par Julie VIBERT LAMOUCHE

*Etude en spectroscopie multinoyaux ^1H - ^{31}P par résonance magnétique
de la Sclérose en Plaques*

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Membres : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN
Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU
Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT
Monsieur le Docteur Jonathan CIRON

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
14. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOT Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère
SASU Elena, enseignant contractuel

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Ce travail a été rendu possible grâce à certaines personnes que je tiens à remercier chaleureusement.

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur Rémy Guillevin, Radiologue au CHU de Poitiers, pour m'avoir confié ce sujet de thèse. Merci d'avoir encadré mon travail et de m'avoir fait l'honneur de diriger et présider le jury de cette thèse.

Mes remerciements vont également à Mme Carole Guillevin, Ingénieur de Recherche dans le laboratoire DACTIM au CHU de Poitiers. Je la remercie particulièrement pour la précieuse aide qu'elle m'a apportée tout au long de mon travail, ses connaissances, son esprit critique, sa disponibilité et sa gentillesse. Je lui suis profondément reconnaissante.

Je tiens ensuite à remercier les neurologues avec qui nous avons travaillé en étroite collaboration. Ce travail n'aurait pas pu exister sans eux. Merci au Professeur Jean-Philippe Neau d'avoir encadré ce travail avec autant d'intérêt. Merci également au Dr Jonathan Ciron pour ses précieux conseils tout au long de mon travail et l'aide qu'il m'a apportée. Merci à eux d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci également au Professeur Rémy Perdrisot, Médecin Nucléaire au CHU de Poitiers, d'avoir aimablement accepté de participer à ce jury de thèse.

Je voudrais aussi exprimer toute ma gratitude à Mme Guilhot Joëlle, statisticienne dans l'unité de Méthodologie-Biostatistiques de Poitiers, pour le temps qu'elle m'a consacré, ses bons conseils et l'aide qu'elle m'a apportée lors des difficultés rencontrées.

Je n'oublie pas non plus tout le personnel paramédical des services de radiologie et neurologie qui ont permis de concrétiser ce projet : secrétaires, infirmières et manipulateurs-radio.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux personnes m'ayant permis d'améliorer la qualité de ce travail : mon encadrant et mes directeurs de thèse, ainsi que les personnes ayant eu le courage d'en corriger les fautes et d'en améliorer la présentation.

Un grand merci à l'ensemble des personnes que j'ai pu côtoyer durant mon internat à Poitiers, les médecins radiologues qui m'ont fait découvrir et aimer cette spécialité, les internes pour les bons moments passés ensemble, les manipulateurs radio et les secrétaires pour leur aide et leur gentillesse. Les citer me prendrait une page entière! Je suis réellement fière d'avoir participé à ce travail d'équipe, dans une ambiance aussi agréable.

Enfin je n'oublie pas non plus mes amis et ma famille.

Je tiens particulièrement à remercier mes fidèles amies de la Faculté de Médecine de Nancy, Séverine², Agathe, Florence, Chloé, Hélène et Laurence, avec qui j'ai partagé tous mes bons et mes mauvais moments depuis plus de 10 ans. Merci pour votre présence, votre écoute

durant toutes ces années. Je vous dois aussi ma réussite et vous me manquez tous les jours. Que notre amitié dure toujours.

Un immense merci à Julia et ses parents, ma deuxième famille, de m'avoir maternée et épaulée pendant toutes ces années d'études difficiles à Nancy. Je vous suis profondément reconnaissante pour tout ce que vous m'avez apporté. Je regrette votre absence aujourd'hui.

Merci également à mes beaux-parents, de m'avoir accueillie dans leur famille avec autant de gentillesse et de générosité. Je suis heureuse de vous avoir à mes côtés.

Mes profonds remerciements à Doudou, ma marraine, qui m'a élevée et supportée durant toutes ces années. Merci de m'avoir aidée à finaliser ce travail.

Enfin je remercie de tout mon cœur ma mère pour son soutien, sa présence durant toutes ces années. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragée sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour. Un immense merci pour ton amour inlassable. Je te dédie cette thèse.

Je n'oublie pas non plus ceux qui nous ont quittés, mes grands parents qui suivaient avec intérêt toutes mes années d'étude. J'aurais aimé que vous participiez à ma thèse. Vous êtes aujourd'hui présents dans mon cœur.

Enfin la place de choix revient à mon mari, Julien, qui m'a accompagnée pendant toutes mes années d'internat. Un grand merci pour la force que tu m'apportes au quotidien et pour ton amour. Merci aussi de me supporter tous les jours. « Je ne vois plus ma vie sans toi à mes côtés. »

Merci enfin à mes deux adorables enfants, Tom et Elsa, qui me redonnent toujours le sourire et qui font de ma vie un enchantement. Je suis une maman comblée et je serai toujours là pour vous. Je vous aime plus que tout.

TABLE DES MATIERES

PARTIE 1 : LA SCLEROSE EN PLAQUES	14
CHAPITRE 1 : GENERALITES SUR LA PATHOLOGIE	14
1. Epidémiologie :	14
2. Etiologie et Pathogénie de la sclérose en plaques :	15
3. Mécanismes physiopathologiques de la SEP :	17
4. Symptômes de la maladie :	20
5 : Les différentes formes de sclérose en plaques et l'évolution de la maladie :	22
6. Mesure de la progression du handicap :	24
7. Diagnostic :	27
8. Traitement:	29
9. Facteurs pronostiques :	31
CHAPITRE 2 : L'IRM DANS LA SEP	32
1. Les bases de l'IRM :	32
2. L'IRM anatomique et structurale dans la SEP:	32
2.1. Aspect et caractéristiques des lésions macroscopiques.....	33
2.1.1. Lésions en hypersignal T2	34
2.1.2. Lésions en hyposignal T1.....	35
2.1.3. Lésions rehaussées	35
2.1.4. Atteinte de la substance grise	36
2.1.5. Lésions médullaires.....	37
2.1.6. Atrophie.....	38
2.2. Critères diagnostiques	39
2.3. Diagnostics différentiels.....	41
3. Imagerie fonctionnelle	43
3.1 Imagerie de transfert d'aimantation	43
3.2 Imagerie en tenseur de diffusion (DTI)	44
3.3 IRMf.....	46
3.4 Tomographie par émission de positons (TEP).....	47
CHAPITRE 3 : L'IMAGERIE METABOLIQUE DANS LA SEP: LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (SRM).....	48
1. La spectroscopie par résonance magnétique du proton (SRM-¹H)	48
1.1 Principe de la SRM	48
1.2. Métabolites étudiés en SRM- ¹ H.....	53
2. La spectroscopie par résonance magnétique du phosphore 31 (SRM-³¹P)	55
2.1. Métabolites étudiés en SRM- ³¹ P :	55
2.2. L'étude du pH intracellulaire (Fig. 36):.....	57
2.3. La réaction de créatine -kinase.....	57
2.4. Critères de qualité d'un spectre phosphore.....	58
2.5. Le post traitement.....	58
3. Etat des connaissances actuelles de l'apport de la spectroscopie dans la SEP	59
3.1. SRM- ¹ H :	59
3.2. SRM- ³¹ P	61
OBJECTIFS DE L'ETUDE	63
HYPOTHESES ET OBJECTIFS.....	63
CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	63
OBJECTIFS SECONDAIRES.....	63
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE	63
PARTIE 2 : BILAN DE L'ETUDE	64
1. MATERIELS ET METHODES	64
1.1. Population	64
1.2. Critères d'inclusion et de non inclusion	65
A) Les patients.....	65
B) Les sujets sains.....	65
1.3. IRM : acquisitions et traitement	66
1.3.1. Paramètres des séquences IRM réalisées :	67

1.3.2 Analyse des images et quantification SRM	68
1.3.3. Métabolites analysés :	68
1.4. Analyse statistique de la population :	69
1.4.1 Analyse descriptive :	69
1.4.2. Analyses comparatives :	69
1.4.3. Analyses corrélatives :	69
2. RESULTATS	70
2.1. Analyse descriptive.....	70
2.1.1. Caractéristiques des sujets :	70
2.1.2. Caractéristiques des trois groupes :	72
2.2 Analyses comparatives.....	73
2.2.1. SRM ¹ H.....	74
A) Au niveau des plaques	74
B) Au niveau de la substance blanche d'apparence normale	76
2.2.2 SRM ³¹ P.....	78
A) Au niveau des plaques	78
B) Au niveau de la substance blanche d'apparence normale	80
2.2.3 SRM ¹ H -SRM ³¹ P	81
2.3. Analyses corrélatives	82
A) Au niveau des plaques	82
2.3.1. Métabolites selon l'âge	82
2.3.2. Métabolites selon EDSS.....	82
EDSS vs SRM ¹ H :	82
EDSS Vs SRM ³¹ P.....	82
EDSS vs Analyse combinée SRM ³¹ P ¹ H	83
2.3.3. Métabolites entre eux	83
2.3.4. Patients selon l'EDSS : < ou ≥ 6.....	83
2.3.5. Patients selon la durée d'évolution de la maladie : < ou ≥ 10 ans	85
B) Au niveau de la substance blanche d'apparence normale	86
2.3.1. Métabolites selon l'EDSS	86
2.3.2. Patients selon l'EDSS : <ou ≥ 6.....	86
2.3.3. Patients selon la durée d'évolution de la maladie : < ou ≥ 10 ans	86
3. DISCUSSION	87
PRESENTATION DES PATIENTS.....	87
DONNEES SPECTROSCOPIQUES.....	88
4. CONCLUSION	92
BIBLIOGRAPHIE.....	93
ANNEXES	100
Annexe A – Echelle EDSS.....	100
Annexe B : Note d'information et formulaire de consentement du patient.....	101
Annexe C – Tableau représentant les données des 23 patients admis dans l'étude (Sexe, âge, date de début de la maladie, forme de SEP, score EDSS et traitement)	104
Annexe D – Tableau des valeurs de l'ensemble des métabolites étudiés en SRM- ¹ H et ³¹ p au niveau des plaques dans les différentes formes de la maladie (RR, SP et PP)	105
RESUME ET MOTS-CLES	106
SERMMENT	107

INDEX DES FIGURES

Figure 1: Distribution géographique de la prévalence de la SEP et mouvements migratoires étudiés (Compston and Coles, 2008).	15
Figure 2: Facteur de risque génétique de développer une SEP en fonction de la relation de parenté avec une personne atteinte de la maladie (Compston and Coles, 2008).	16
Figure 3: Fabrication de la myéline par les oligodendrocytes	17
Figure 4: Propagation de l'influx nerveux grâce à la gaine de myéline	17
Figure 5: Phénomène de démyélinisation avec les lymphocytes passant la barrière hémato-encéphalique (BHE) et attaquant la gaine de myéline et donc la propagation de l'influx nerveux	18
Figure 6: Physiopathologie de la SEP	19
Figure 7: Définition d'une poussée (Compston et al. 2005)	21
Figure 8: Les trois formes évolutives de SEP, selon la classification de Lublin et Reingold (Lublin and Reingold, 1996)	22
Figure 9: Echelle EDSS simplifiée, ne présentant que les scores principaux de la SEP	25
Figure 10: Progression de l'invalidité en Phase 2 (durée moyenne entre scores EDSS 3 et EDSS 6) en cinq sous-groupes définis selon la durée de la Phase 1 (temps écoulé entre l'apparition de la SEP à EDSS 3) pour 718 patients atteints de SEP ayant atteint EDSS 3 et EDSS 6. (Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis, Brain 2010).	26
Figure 11: Diagnostic de la SEP (Compston and Coles 2008), d'après les critères de McDonald (Polman et al. 2005)	27
Figure 12: Stratégie thérapeutique dans la SEP	29
Figure 13: Facteurs pronostiques de la SEP	31
Figure 14: Protocole IRM OFSEP 2013	33
Figure 15: IRM cérébrale séquence sagittale T2 FLAIR : multiples hypersignaux de la substance blanche juxta-ventriculaire conférant un aspect en « crête de coq » (flèches rouges).	34
Figure 16: IRM cérébrale en séquence pondérée T2 FLAIR (A) et T1-gadolinium (B) : SEP avec atteinte cérébrale (hypersignaux FLAIR et hyposignaux T1)	35
Figure 17: Atteinte de la substance grise dans la SEP	36
Figure 18: Atteinte médullaire dans la SEP : images sagittale et axiale T2 : hypersignal de la moelle cervicale déformant discrètement le relief de la moelle, s'étendant en hauteur sur moins de deux corps vertébraux	37
Figure 19: Mesure de l'atrophie cérébrale lors de l'évolution de la SEP	38
Figure 20: Critères de Barkhof	39
Figure 21: Critères diagnostiques de MacDonald	40
Figure 22: Aspect en parenthèses des capsules externes typique des leucoencéphalopathies d'origine vasculaire (A). Hypersignal bilatéral des faisceaux corticospinaux dans le cadre d'une leucoencéphalopathie d'origine métabolique (B)	42
Figure 23: IRM en séquence T1 gadolinium (A) et T2 (B) chez un patient ayant une myélite transverse (à la différence des lésions de SEP, l'hypersignal T2 est étendu sur plus de 2 corps vertébraux)	42
Figure 24: Image de transfert d'aimantation. Les plaques grises dans la substance blanche indiquent des pertes de myéline.	44
Figure 25: IRM conventionnelle T2 (à gauche), IRM de diffusion : Répartition des coefficients de diffusion moyens caractérisant le degré de mobilité de l'eau (au centre), Répartition de la fraction d'anisotropie (FA) exprimant le degré d'orientation commune des fibres nerveuses en un point donné (à droite)	45
Figure 26: Visualisation par IRMf d'aires cérébrales activées lors de tests de calcul mental	46
Figure 27: Principe général de la SRM (Spectroscopie par résonance magnétique) : utilisation des différences de fréquence de résonance des protons des différentes molécules : 1) suppression du signal de l'eau, 2) recueil du signal des molécules dissoutes	48
Figure 28: Spectres à TE court et TE long	49
Figure 29: Spectres SRM- ¹ H à TE court et TE long	50
Figure 30: Chronogramme des séquences PRESS et STEAM : chaque impulsion RF est combinée aux gradients dans les trois directions de l'espace pour la sélection du volume. (RF radiofréquence, Tau délai entre deux impulsions de 90° et 180° en séquence PRESS, TE temps d'écho et TM temps de « mixing »)	50
Figure 31: Diagramme représentant la séquence CHESSE	51
Figure 32: SRM monovoxel	51
Figure 33: Imagerie métabolique multivoxel (CSI)	52
Figure 34: Exemples de spectres SRM- ¹ H chez un sujet sain (a) et en condition pathologique (b)	53
Figure 35 : Modèle hypothétique de synthèse et métabolisme du NAA dans le cerveau (Moffett et al. 2007)	54

Figure 36: Principaux métabolites analysés par la spectroscopie ³¹ P	56
Figure 37: Modèle proposé du métabolisme phosphorylé au sein des astrocytes (Steen C et al. 2010)	57
Figure 38: Exemple de spectres proton dans le cadre d'une SEP pseudo-tumorale (D Galanaud et al. Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale, J Radiologie 88, 483-496 (2007).)	60
Figure 39: Exemples de spectres proton (a) et phosphore (b) chez les patients atteints de SEP au niveau de la SBAN (à gauche) et les témoins (à droite). (Hattingen E et al. 2011).....	62
Figure 40: Séquences axiale et sagittale T2 FLAIR chez une patiente de l'étude montrant des plaques de démyélinisation bilatérales en hypersignal au sein des centres semi-ovales.	66
Figure 41: Schémas du positionnement des boîtes de Spectroscopie en proton et phosphore	67
Figure 42: Répartition des patients de l'étude en fonction du sexe	71
Figure 43: Répartition des patients de l'étude selon leur âge au moment de l'examen IRM. L'âge moyen est de 46,65 ans.	71
Figure 44: Répartition des patients en fonction de leur EDSS et de la forme de SEP	71
Figure 45: Répartition des patients en fonction de l'âge des premiers symptômes.....	72
Figure 46: durée d'évolution de la maladie au moment de l'examen IRM.	72
Figure 47: Analyse sous JMRUI d'un patient au niveau des plaques. On note sur les cartographies une forte concentration de Choline et une présence plutôt modérée de NAA au niveau des plaques.	74
Figure 48: Analyse sous JMRUI d'un témoin au niveau du centre ovale. Cartographies de distribution du NAA et de la choline.	75
Figure 49: Box plots représentant les taux de NAA, Cho, Cr et Myo entre les patients (plaques et SBAN) et les témoins.....	77
Figure 50: Exemple de spectres phosphore au niveau des plaques pour un patient (a) et dans la SB pour un témoin (b).....	79
Figure 51: Box-plots représentant les taux de GPC, PDE, PC et β-ATP au niveau des plaques et de la SBAN chez les patients (tous groupes confondus) et les témoins.....	81
Figure 52 : Box plot représentant les taux de NAA et Cho en fonction de l'EDSS (<6 ou ≥6).....	84
Figure 53: Box plot représentant les taux de Pi, α-ATP et pH en fonction du degré de handicap (EDSS< ou ≥6) des patients.....	84
Figure 54: Box plot représentant les taux de GPC, PDE, α-ATP, β-ATP et Cho/(PC+GPC) en fonction de la durée d'évolution de la maladie chez les patients (< ou ≥10 ans).	85

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADC : Apparent Diffusion Coefficient	NAA : N-acétyl aspartate
ADEM : Acute Disseminated Encephalomyelitis	NORB: névrite optique rétrobulbaire
ATP : adénosine triphosphate	OFSEP: Observatoire Français de la Sclérose en Plaques
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique	OxPhos : oxydative phosphorylation
CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infacts and Leucoencephalopathy	PC : phosphorylcholine
CHESS : Chemical Shift Selective Saturation	PCr : phosphocréatine
Cho : choline	PDE : phosphodiester
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	PE : phosphoryléthanolamine
Cr : créatine	PEV : potentiels évoqués visuels
CSI : Chemical Shift Imaging	PF : paramètre fonctionnel
DIR: Double Inversion Récupération	pHi : pH intracellulaire
DTI: Diffusion Tensor Imaging	Pi : phosphate inorganique
EDMUS: European Database for Multiple Sclerosis	PME : phosphomonoesters
EDSS : Expanded Disability Status Scale	PP : primaire progressive
FA: fraction d'anisotropie	PRESS : Point RESolved Spectroscopy
FLAIR : Fluid Attenuation Inversion Recovery	Pt: phosphore total
FOV: Field Of View	rCho : choline résiduelle
FSE: Fat Spin Echo	RF : radiofréquence
Glu : glutamine	RMN : résonance magnétique nucléaire
Glx : glutamate	RR : récurrente rémittente
GPC : glycérophosphorylcholine	SB : substance blanche
GPE : glycérophosphoryléthanolamine	SBAN : substance blanche d'apparence normale
HLA: Human Leukocyte Antigen	SCI : syndrome clinique isolé
Ig G: Immunoglobuline G	SEP : sclérose en plaques
Ins : myo-inositol	SFR : Société Française de Radiologie
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique	SG : substance grise
IRMf : IRM fonctionnelle	SNC : système nerveux central
Lac : lactates	SP : secondairement progressive
LCR : liquide céphalo-rachidien	SRM : spectroscopie par résonance magnétique
LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive	SRM- ¹ H : spectroscopie par résonance magnétique du proton
Lip : lipides	SRM- ³¹ P : spectroscopie par résonance magnétique du phosphore
MTR: Magnetization Transfert Ratio	STEAM : STimulated Echo Acquisition Mode
Myo : myo-inositol	T : Tesla
	TE : Temps d'Echo
	TEP : Tomographie par Emission de Positons
	TR : Temps de Relaxation

PARTIE 1 : La Sclérose En Plaques

Chapitre 1 : Généralités sur la pathologie

1. Epidémiologie :

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique démyélinisante affectant le système nerveux central (SNC), caractérisée par des processus physiopathologiques inflammatoires et neurodégénératifs, ayant pour conséquence des détériorations neurologiques et une accumulation irréversible du handicap. La maladie fut décrite initialement en 1869 par le neurologue français Jean-Martin Charcot, mais se nomme ainsi depuis 1955.

Sa prévalence se situe entre 20 et 100 pour 100 000 habitants avec une prédominance chez la femme avec un SR=3/1 (*Whitacre 2001, Compston 2005*). Certaines études suggèrent que cette incidence augmentée chez les femmes correspondrait à des particularités physiologiques, en particulier hormonales (*Whitacre 2001*). De plus, plusieurs études rapportent que, durant les 50 dernières années, l'incidence de la maladie a augmenté (*Barnett MH et al. 2003*), et que cette augmentation est plus rapide chez les femmes que chez les hommes, modifiant encore plus le ratio homme/femme (*Wallin MT et al. 2004, Orton SM et al. 2006*). Ceci pourrait être dû à l'augmentation récente du tabagisme féminin ainsi qu'à la mise sur le marché des pilules contraceptives ou à des mécanismes épigénétiques encore aujourd'hui inconnus.

A travers le monde plus de 2 millions de sujets sont atteints de la SEP, dont environ 80 000 en France (*Compston A. and Coles, 2002*), avec une incidence de 2000 à 3000 nouveaux cas par an.

Un gradient Nord-Sud est observé au niveau mondial (**Fig. 1**), avec par exemple deux fois plus de sclérose en plaques en Scandinavie qu'au Portugal. En effet, plus on s'éloigne de l'équateur plus sa prévalence augmente (*Kutzke JF. 1980*). Maladie commune en Europe du Nord, en Amérique du Nord, la SEP est rare en Orient, dans les pays Arabes, en Afrique, en Amérique du Sud ou en Inde. La race caucasienne paraît plus exposée à la maladie et la France est située dans la zone de risque assez élevé.

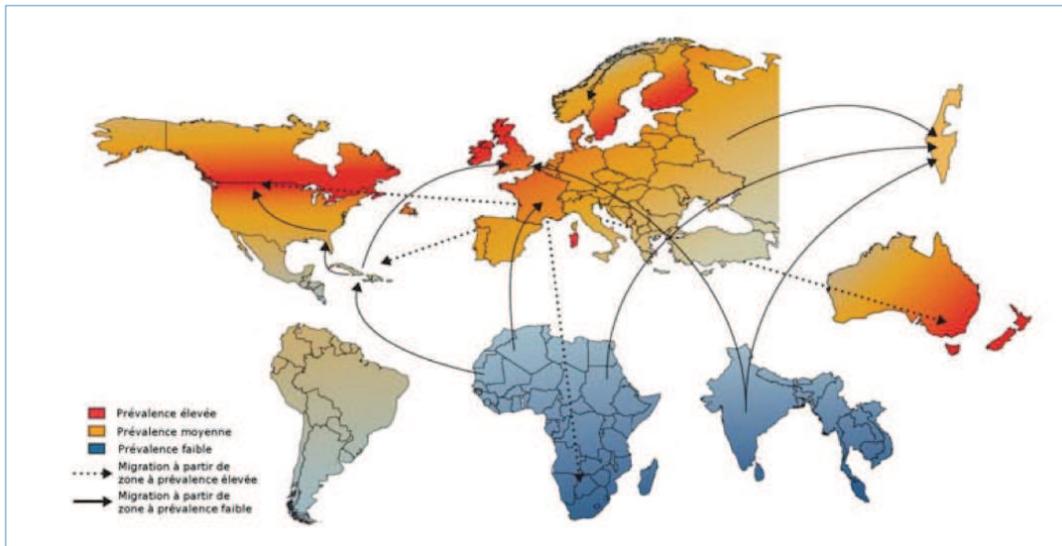


Figure 1: Distribution géographique de la prévalence de la SEP et mouvements migratoires étudiés (Compston and Coles, 2008).

La maladie atteint préférentiellement les personnes jeunes avec un début entre 20 et 40 ans (dans les trois quarts des cas), avec des extrêmes allant du jeune adolescent à l'âge adulte (*Compston 2005, Milo and Kahana 2010*). Cette pathologie représente la première cause de handicap sévère non traumatique du sujet jeune (*Compston and Coles 2002, Compston 2005*). Bien que la maladie puisse conduire à des handicaps sévères, la SEP n'est pas une maladie mortelle, l'espérance de vie étant relativement comparable à celle de la population générale.

La SEP touchant les adultes jeunes socialement et économiquement actifs, les impacts socio-économiques de la maladie sont importants. Une étude récente a estimé le coût de prise en charge des patients SEP par la société à environ 12,5 milliards d'euros en Europe (*Soboeki, Pugliatti et al. 2007*). Cette estimation prend en compte les coûts directs médicaux (traitements, hospitalisation etc.) et non médicaux (aménagement du logement, de la voiture etc.), ainsi que les coûts indirects dus à la perte de productivité des patients.

La forte prévalence de la SEP, son impact socio-économique et l'absence de traitement curatif font de cette maladie un enjeu majeur de santé publique.

2. Etiologie et Pathogénie de la sclérose en plaques :

La SEP est une « affection du SNC caractérisée par un processus de démyélinisation localisé dans la substance blanche aboutissant à la constitution de plaques de sclérose et évoluant par poussées successives, plus ou moins régressives, survenant à intervalles irréguliers dont la durée est imprévisible. » (*Kernbaum S. 2001*). Le mot *sclérose* évoque un durcissement des tissus dans les régions atteintes par la maladie alors que le mot *plaques* évoque la localisation plurifocale de la maladie. De nombreuses avancées tant au niveau de l'imagerie, des techniques d'investigation, que de la recherche ont permis d'éclaircir les différents mécanismes qui sont à l'origine de cette maladie multifactorielle. Cependant l'étiologie de la SEP reste jusqu'alors inconnue avec de nombreux facteurs environnementaux mis en cause (virus, alimentation, ensoleillement etc.) et une origine génétique reconnue.

Ce n'est pas une maladie héréditaire mais le risque d'avoir une sclérose en plaques quand on a un parent, un frère ou une sœur atteint est très légèrement supérieur (2 à 4%) à celui qui existe dans la population générale (0,1%) (**Fig. 2**). On parle de susceptibilité génétique. Plusieurs gènes semblent impliqués dans la maladie, notamment codant pour les HLA (Human Leukocyte Antigen, situé sur le chromosome 6) de classe I et II, marqueur impliqué dans la reconnaissance des cellules du « soi » par le système immunitaire, et du complexe majeur d'histocompatibilité, récepteur β des cellules T, CTLA4, ICAM1 et SH2D2A (*Gourraud, Harbo et al. 2012*), sans toutefois fournir d'explication sur leurs rôles précis dans la maladie.

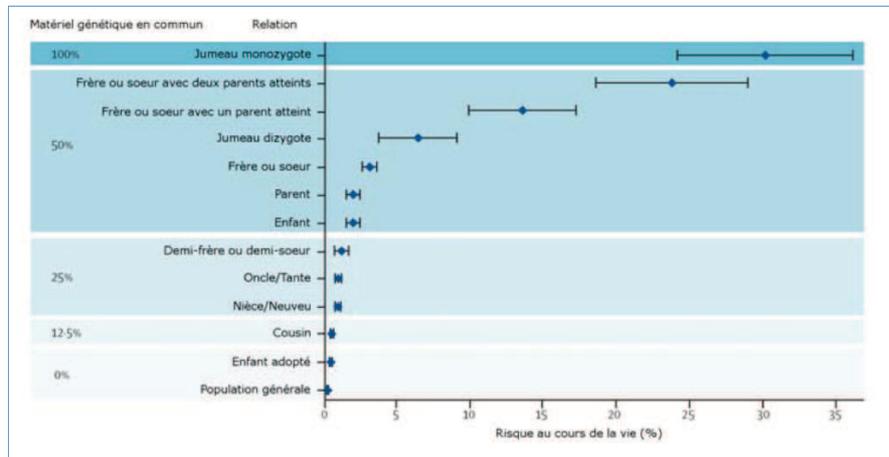


Figure 2: Facteur de risque génétique de développer une SEP en fonction de la relation de parenté avec une personne atteinte de la maladie (Compston and Coles, 2008).

L'existence de zones géographiques associées à une incidence très élevée a suggéré l'hypothèse de la responsabilité d'un agent infectieux sans qu'il n'ait pu être mis en évidence (*Kurtzke JF et al 2001*). 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 (*Ascherio and Munger 2007, Milo and Kahana 2010*). Des campagnes de vaccination ont également été suspectées, notamment contre l'hépatite B, et plus récemment contre le papillomavirus en 2013, mais plusieurs études à large échelle ont été menées, qui concluent à l'absence d'augmentation du risque (*Ascherio et al. 2001 ; Confavreux et al. 2001, Mikaeloff et al. 2007, Scheller NM et al. 2015*). Ces résultats rassurants, faisant l'objet d'un consensus international, ont conduit les agences de santé à réaffirmer l'absence d'imputabilité de ces vaccins dans la survenue de la sclérose en plaques.

D'autres éléments environnementaux potentiellement déclencheurs ont aussi étudiés : le manque de soleil (*Van der Mei et al. 2003*), une carence en vitamine D (*Munger et al. 2004*), l'alimentation (*Lauer 1997*), le géomagnétisme, la pollution atmosphérique, la radioactivité, le tabagisme et les toxines, sans pour autant dégager de causalité univoque.

La SEP est à ce jour considérée comme une affection multifactorielle, les facteurs génétiques et environnementaux semblant étroitement intriqués. L'hypothèse auto-immune est également admise, le système de défense de l'organisme détruisant ses propres constituants en les confondant avec des agents pathogènes (*Mc Farland et al 2007*). Dans le cas de la SEP, c'est la myéline du SNC qui en est la cible.

3. Mécanismes physiopathologiques de la SEP :

La myéline est produite dans le SNC par les oligodendrocytes (**Fig. 3**) et chemise les axones. Elle joue un rôle déterminant dans la propagation de l'influx nerveux transportant l'information le long des neurones (**Fig. 4**).

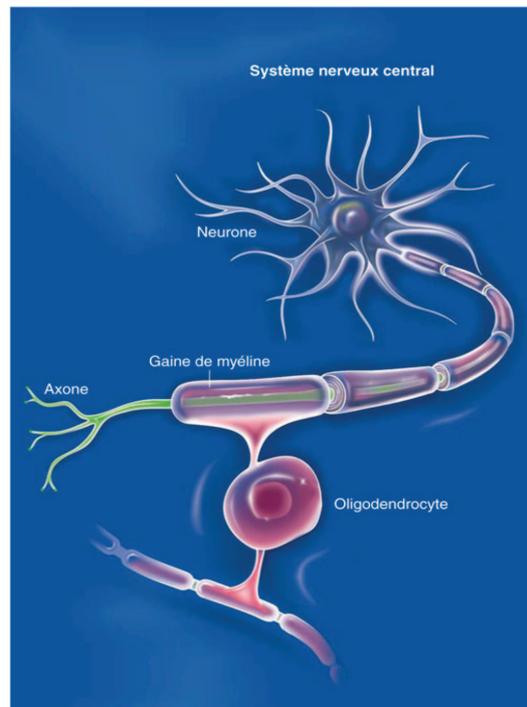


Figure 3: Fabrication de la myéline par les oligodendrocytes

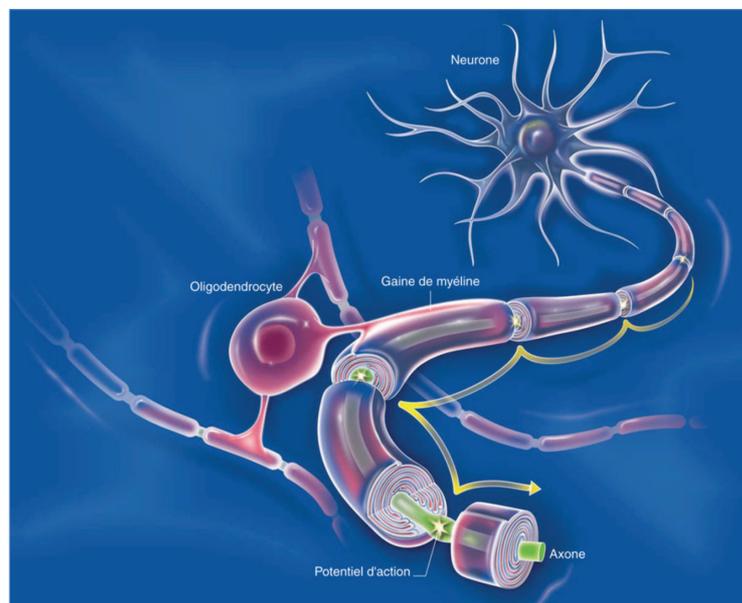


Figure 4: Propagation de l'influx nerveux grâce à la gaine de myéline

La gaine de myéline n'est pas continue le long de l'axone, il y a des interruptions, les nœuds de Ranvier, à l'origine d'une conduction appelée saltatoire : le courant saute ainsi d'un nœud de Ranvier au suivant (*flèche jaune Fig. 4*).

Attaquées par les lymphocytes, qui sont un type particulier de cellules immunitaires, les gaines de myéline sont altérées, ce qui perturbe ou empêche la circulation de l'information. En effet, l'origine auto-immune de la SEP met en jeu les lymphocytes T ciblant des antigènes de la myéline. Des études pathologiques ont montré que ces lésions démyélinisantes étaient associées à une apoptose oligodendrogliale associée à une infiltration lymphocytaire faible. La phase progressive de la maladie est également associée à une dégénérescence axonale. Le mécanisme physiopathologique en est inconnu. Les astrocytes établissent des contacts axonaux au niveau des nœuds de Ranvier, où ils sont censés participer à l'homéostasie et à l'activité métabolique des axones. Les mitochondries étant à distance, la production énergétique locale est assurée par la glycolyse, la glycogénolyse et le catabolisme de la PCr (phosphocréatine), molécule de faible taille produite par les mitochondries et permettant de produire in situ de l'ATP (adénosine triphosphate) grâce à la créatine kinase B (confinée aux astrocytes). La créatine « libre » retourne ensuite vers les mitochondries pour y être rephosphorylée. La Na^+/K^+ ATPase est la principale source de consommation d'ATP durant l'électrogénèse axonale. Ainsi se trouve maintenu le taux de K^+ extracellulaire après chaque dépolarisation et le gradient Na^+ nécessaires à la capture du glutamate par l'astrocyte.

La myéline altérée est alors remplacée par un tissu cicatriciel (sclérose). La gaine est détruite, mais l'axone reste intact dans un premier temps. On appelle ce processus la démyélinisation (**Fig. 5**). La démyélinisation des axones, en ralentissant la vitesse de conduction de l'influx nerveux, explique en grande partie les signes cliniques que l'on observe chez un patient souffrant de SEP. Par ailleurs, les axones démyélinisés peuvent spontanément déclencher des potentiels d'action, pouvant se traduire chez le patient par la sensation de décharges électriques ou la visualisation de flashes lumineux.

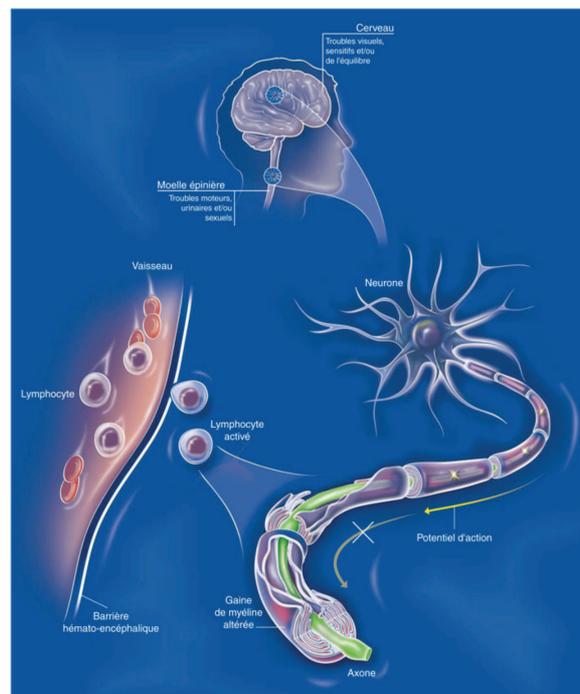


Figure 5: Phénomène de démyélinisation avec les lymphocytes passant la barrière hémato-encéphalique (BHE) et attaquant la gaine de myéline et donc la propagation de l'influx nerveux

La maladie se caractérise par des poussées inflammatoires à l'origine de cette démyélinisation. Le nombre, l'étendue et la fréquence d'apparition de ces plaques de démyélinisation varient d'une personne à l'autre et au cours de l'évolution de la maladie. Les phases de rémission dans la SEP sont le reflet d'un mécanisme au cours duquel les gaines de myéline sont reformées et la conduction saltatoire restaurée : ce phénomène est appelé remyélinisation (*Franklin RJM et al. 2008*). Une nouvelle gaine de myéline est constituée, elle est plus fine et plus espacée qu'auparavant. Ceci permet à l'axone d'être à nouveau protégé et de retrouver sa bonne conductivité, et ainsi d'estomper ou de faire disparaître les symptômes de la pathologie. Cette remyélinisation se traduit par l'apparition de plaques de remyélinisation dites « fantômes ». Environ deux tiers des lésions seraient ainsi réparés, partiellement ou en totalité. Ce phénomène, généralement plus actif dans les formes RR (récurrente-rémittentes), peut cependant avoir lieu durant la phase progressive de la maladie. Toutefois, une variation interindividuelle dans l'efficacité de la remyélinisation existe (*Patrikios P et al. 2006*). De plus, comme le reflète l'accumulation du handicap tout au long de l'avancée de la maladie, la succession de cycles de démyélinisation et de remyélinisation semble progressivement épuiser le système de réparation du tissu.

La caractéristique majeure de la SEP est l'apparition de lésions (ou plaques) dans le SNC (encéphale et moelle épinière) du patient. Ces lésions caractéristiques de la SEP ont été décrites pour la première fois en 1868 par le Docteur Jean-Martin Charcot. Elles sont le stade final d'un procédé impliquant l'inflammation, la succession de démyélinisation et de remyélinisation, la déplétion des oligodendrocytes, la gliose (prolifération des cellules gliales –astrocytes et oligodendrocytes- et des tissus de soutien du SNC, conséquence notamment d'une inflammation chronique) et la dégénérescence axonale et neuronale ou neurodégénérescence (*Compston A and Coles 2008*) (Fig.6).

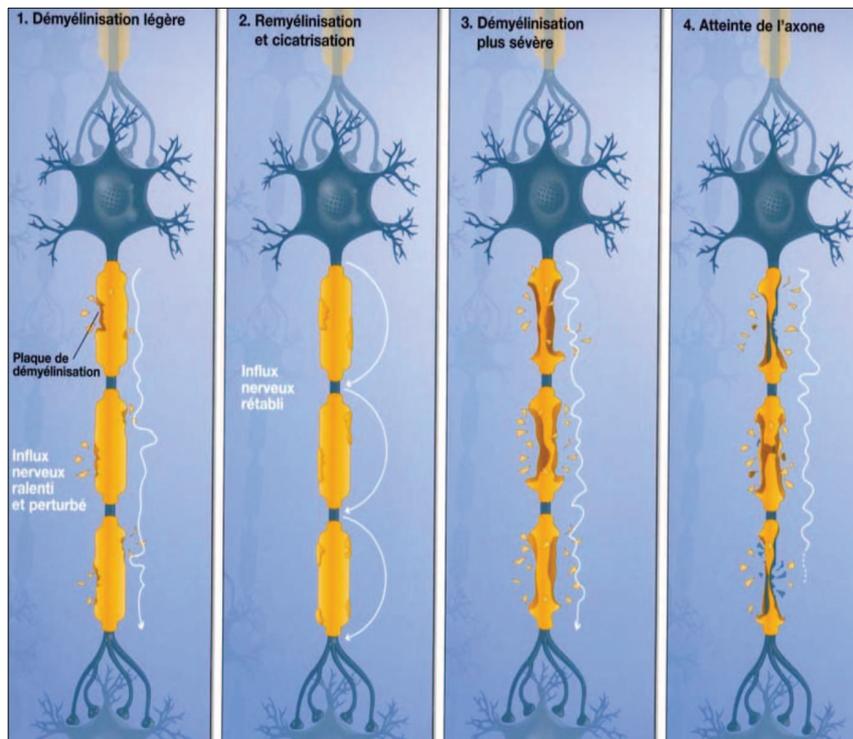


Figure 6: Physiopathologie de la SEP

4. Symptômes de la maladie :

Le diagnostic est particulièrement difficile, la SEP n'étant pas une maladie homogène quant à l'expression de ses symptômes. En effet, ces derniers varient beaucoup d'une personne à l'autre et d'un moment à l'autre chez la même personne.

En début de maladie, les signes observés sont souvent transitoires et très variés. Ils dépendent de la zone du cerveau ou de la moelle épinière touchée par les lésions. Il peut s'agir de troubles moteurs dus à une faiblesse musculaire, de signes oculaires (névrite optique rétrobulbaire), de troubles de l'équilibre ou sensitifs (engourdissements, fourmillements), de troubles urinaires, du transit ou sexuels (incontinence, impuissance), etc. Il est également possible de ressentir une combinaison de ces différents symptômes.

A côté des signes neurologiques, la SEP entraîne chez la moitié des patients d'autres troubles perturbant et invalidant le quotidien du patient : une fatigue chronique, des troubles de l'attention, de la concentration ou de la mémoire, une fatigabilité intellectuelle majeure, une difficulté aux apprentissages. Les malades souffrent en outre d'anxiété, d'une modification de personnalité et souvent de dépression. Ces manifestations psychologiques sont à corrélérer avec un risque de suicide multiplié par 3 à 7 par rapport à la population générale. Ces difficultés cognitives et neuropsychologiques sont indépendantes du stade de gravité de la SEP elle-même (*Kasper et al. 2006*).

Trois symptômes sont fréquemment retrouvés dans la SEP et peuvent survenir en dehors des poussées ; ceux-ci s'expliquent par des phénomènes résultant de l'atteinte de la gaine de myéline.

Le premier est le *symptôme d'Uthoff* : il s'agit d'une aggravation des symptômes de la maladie lors de l'augmentation de la température corporelle (par exemple lors d'un effort physique ou d'un bain chaud). Ce phénomène est essentiellement dû au phénomène de ralentissement de la conduction de l'influx nerveux aggravé par la chaleur.

Les *paresthésies continues* (33% des cas) sont un ensemble de signes sensitifs à type de fourmillements, engourdissements, picotements. Elles vont être liées au fait que la démyélinisation entraîne une lésion du nœud de Ranvier et de la gaine de myéline avec perte de l'influx sensitif. Cette structure altérée entraîne ainsi un phénomène de conduction discontinue.

Le *signe de Lhermitte* est le dernier symptôme fréquent lié à l'atteinte de la myéline. C'est une sensation caractérisée par une décharge électrique brève qui descend le long de la colonne vertébrale et des membres inférieurs. Elle va être déclenchée par la flexion de la nuque en avant. En effet, lors de la flexion, l'étirement de la moelle cervicale crée une stimulation mécanique à laquelle ces neurones hyperexcitables répondent par une décharge électrique. Ce signe est dû au phénomène d'hyperexcitabilité des neurones « mis à nu » par la démyélinisation dans la moelle cervicale. Des courts-circuits vont alors se produire entre deux neurones adjacents dépouillés de leur gaine de myéline.

Ces différents signes cliniques peuvent être isolés ou associés, peuvent survenir en quelques heures ou quelques jours, et disparaître totalement ou partiellement en quelques semaines (de 15 jours à 3 semaines en moyenne). Ce sont les poussées (**Fig. 7**).

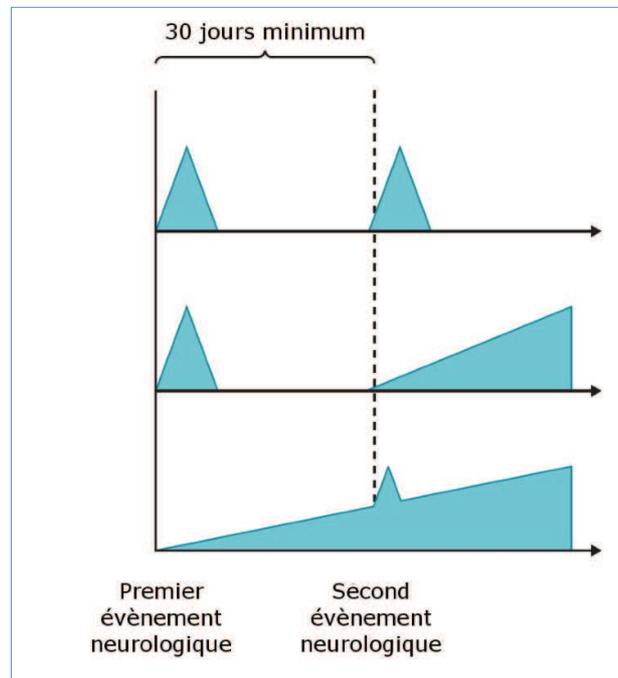


Figure 7: Définition d'une poussée (Compston et al. 2005)

Une *poussée* est définie comme « la première occurrence, la récurrence ou l'aggravation de symptômes représentant un dysfonctionnement neurologique et marqué par un début subaigu et une période de stabilité suivie par une récupération partielle ou complète, le tout durant plus de 24 heures et moins d'un mois » (Compston et al. 2005). Cette définition comporte l'avantage de délimiter précisément dans le temps une poussée. Elle reste en revanche ambiguë lorsqu'il s'agit de déclarer comme dysfonctionnement neurologique des symptômes parfois subtils, comme par exemple l'aggravation d'une paresthésie, un changement dans la marche ou un trouble de la vision.

Les poussées sont des événements qu'il est toujours difficile de prédire, cependant des changements environnementaux peuvent influencer le risque de survenue de poussée. Les changements hormonaux durant la grossesse et après l'accouchement sont aussi connus pour affecter la fréquence des poussées.

La *phase de progression* se définit comme l'aggravation constante et durable d'un handicap neurologique par rapport à un état de base. Son caractère durable est cependant difficile à déterminer, dans la mesure où l'échelle temporelle d'une récupération peut être très longue. Initialement définie comme supérieure à 6 mois, les critères récents définissent une aggravation continue comme supérieure à 12 mois (McDonald et al. 2001), permettant ainsi d'inclure les plateaux occasionnels et les améliorations mineures parfois observées.

5 : Les différentes formes de sclérose en plaques et l'évolution de la maladie :

La grande majorité des patients commence leur maladie par une phase de poussées, et ce phénomène de dissémination dans le temps est tellement caractéristique de la maladie qu'il en est un de ses critères diagnostiques. Le patient peut ensuite évoluer vers une phase progressive, où l'accumulation du handicap est continue sans récupération. S'il n'y a pas de conversion automatique vers une phase progressive, celle-ci est en revanche définitive. Cette transition peut par ailleurs être difficile à détecter, notamment lorsqu'elle se superpose à des poussées.

En réponse à l'utilisation de terminologies différentes selon les auteurs, une standardisation fut initiée par la *National Multiple Sclerosis Society of the USA* et a abouti à un consensus autour de trois formes principales décrites en fonction de l'évolutivité (**Fig. 8**) :

- récurrente rémittente (RR), la plus fréquente, environ 85% des cas
- primaire progressive (PP), ou progressive d'emblée, dans environ 15%
- secondairement progressive (SP), dans environ 40 à 50% des cas

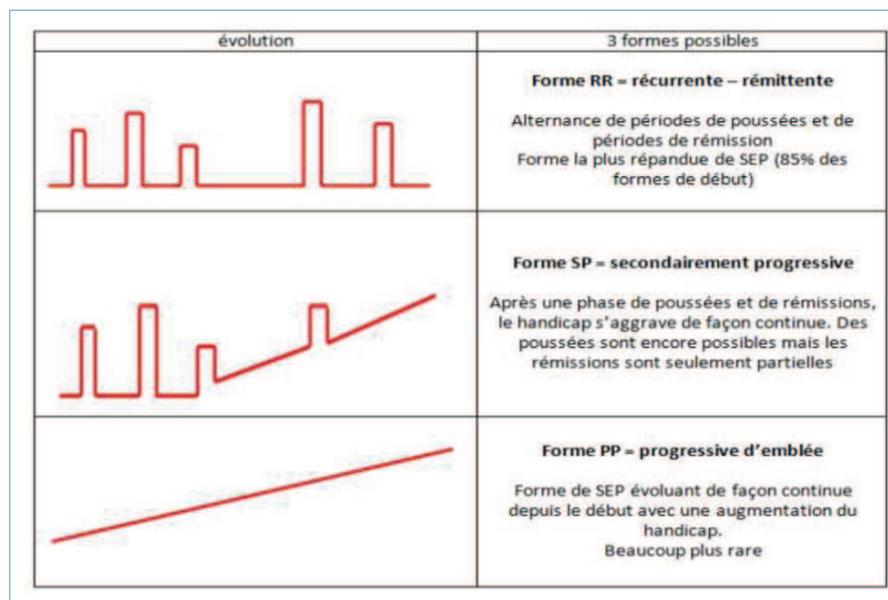


Figure 8: Les trois formes évolutives de SEP, selon la classification de Lublin et Reingold (Lublin and Reingold, 1996)

La *forme rémittente* se caractérise par la survenue de poussées entrecoupées de rémissions, c'est-à-dire des périodes durant lesquelles la maladie se manifeste davantage et des périodes où l'on constate une réduction des symptômes. Ces poussées sont associées à l'apparition de lésions inflammatoires dans le SNC, visibles à l'IRM. Au début de l'évolution de la forme RR, la majorité des patients récupère complètement de leur handicap après ces épisodes aigus. Puis avec le temps, les poussées deviennent plus fréquentes et le patient commence à ne récupérer que partiellement de son handicap ce qui conduit à l'accumulation de dommages neurologiques. Cette forme peut toujours évoluer vers une forme secondairement progressive.

La *forme progressive d'emblée* se caractérise dès le début de la maladie par une aggravation régulière des troubles neurologiques irréversibles, sans qu'il n'y ait de rémission constatée. Cette progression se fait de manière continue dès son début avec, de temps en temps, des périodes de stabilité. Cependant, ces phases de plateau ne permettent que des améliorations mineures et temporaires. On peut donc avoir quelques poussées plus ou moins bien identifiées au cours de l'évolution. Cette forme de SEP se manifeste souvent comme une atteinte médullaire, même si une atteinte cérébrale peut aussi exister, avec une prévalence légèrement plus élevée pour les hommes (*Müller, 1949*). Dans ce cas-là, c'est l'IRM qui montrera la dissémination spatiale et temporelle des lésions (*Bertrand A et al*). Comparé à la forme RR, le handicap évolue généralement plus rapidement chez les patients souffrant de cette forme de la maladie.

Enfin la *forme secondairement progressive* correspond à une phase de la maladie rémittente devenant ensuite progressive. Elle comporte peu ou pas de rechutes, des rémissions mineures et des phases de plateau. A ce stade, la maladie n'évolue plus par poussées, mais le handicap progresse de manière continue.

Il est important de garder à l'esprit que cette classification est le fruit d'un consensus a minima, basé sur des critères symptomatiques plus que physiopathologiques, et rendant mal compte de la grande hétérogénéité des motifs d'évolution et des taux d'accumulation du handicap. Cette classification peut être par ailleurs source de confusion pour le patient, les indications thérapeutiques étant le plus souvent limitées aux formes récurrente-rémittentes (*Compston et al. 2005*).

Le *syndrome clinique isolé* (SCI), quant à lui, est défini par une poussée (déficit neurologique d'origine centrale) que l'on observe pour la première fois chez une personne et qui représente un risque accru de SEP. Ce premier épisode peut mener ou non à un diagnostic de la maladie. Environ 60-65% des patients, 2 ans après le premier épisode lésionnel, développeront une SEP cliniquement définie après un SCI, dont le diagnostic ne sera porté qu'à la survenue d'un deuxième épisode symptomatique.

Enfin, il existe des *pseudo-poussées*, qui sont rapidement réversibles et se déclarent en présence d'un stress physiologique. Ces pseudo-poussées ne sont pas dues à l'apparition de nouveaux foyers inflammatoires, mais sont plutôt la conséquence des dommages présents dans d'anciennes lésions et qui perturbent la conduction du signal en présence d'un stress.

6. Mesure de la progression du handicap :

Le deuxième aspect de la maladie est le handicap, conséquence d'une déficience neurologique structurelle ou fonctionnelle qui peut être transitoire, partiellement réversible ou définitivement irréversible. Sa mesure présente de nombreuses difficultés, le handicap n'ayant pas d'attributs explicites et s'exprimant très diversement d'un patient à l'autre et au cours du temps pour un même patient.

Comme précédemment mentionné, la SEP constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. Le retentissement de l'incapacité et du handicap sur la vie quotidienne familiale et professionnelle est souvent majeur.

Les premières mesures du handicap durant la première moitié du 20^{ème} siècle reposaient sur la capacité du patient à travailler, mais étaient peu fiables puisque celle-ci dépendait à la fois de la force individuelle, des besoins économiques et de la nature de l'emploi. La notion de degré de mobilité émergea par la suite (*McAlpine and Compston, 1952*), se limitant toutefois à la marche et négligeant les autres dimensions de la maladie (fonctionnalité des membres supérieurs, symptômes sensoriels, déficits cognitifs, troubles de l'humeur, etc.). Avec l'avènement de la recherche clinique moderne, de nombreux scores et index furent proposés avec pour tendance générale une mesure multidimensionnelle et une meilleure sensibilité aux changements.

Pour suivre l'évolution du handicap éventuel, il a été établi en 1983 une échelle divisant la SEP en 20 niveaux (répartis de 0 à 10 avec des demi-points) (*Kurtzke JF 1983*). Cette échelle s'appelle « Expanded Disability Status Scale » ou EDSS (**Annexe A**). C'est à la fois une échelle clinique et de déficience. Elle permet aux cliniciens d'attribuer un score de handicap aux patients, essentiellement fondé sur les atteintes motrices.

Bien qu'il existe d'autres échelles pour évaluer le handicap, l'échelle EDSS est l'un des instruments les plus anciens et les plus utilisés par les neurologues pour mesurer le degré d'invalidité du patient (*Sharrack B et al 1996*).

Elle repose sur un examen neurologique détaillé qui est subdivisé en sept items. La catégorie « autre » est réservée à une autre fonction telle que la fonction auditive.

Elle débute avec un score de 0 pour un examen neurologique normal, et finit avec un score de 10 qui correspond au décès de l'individu comme conséquence de la SEP (**Fig. 9**). Les scores les plus bas évaluent surtout des limitations fonctionnelles peu visibles, tandis que les scores les plus élevés mesurent davantage l'invalidité.



Figure 9: Echelle EDSS simplifiée, ne présentant que les scores principaux de la SEP

Cependant, bien que ce soit le meilleur système de mesure et malgré sa popularité, l'EDSS présente plusieurs imperfections.

Tout d'abord, cette échelle ne repose pas uniquement sur des mesures objectives, mais fait appel à des mesures subjectives rendant parfois difficile l'allocation d'un score EDSS à un patient. Il existe en effet une faible reproductibilité inter-observateur avec un kappa de Cohen entre 0,32 et 0,76 (*Sharrack et al. 1999*).

De plus, comme cette échelle repose sur une combinaison de mesures de paramètres fonctionnels (PF) et de mesures ambulatoires, un patient semblant présenter une maladie plus sévère qu'un autre peut cependant se voir attribuer un score EDSS identique. En effet, si le score EDSS est validé pour suivre l'évolution de la maladie chez un patient, il l'est beaucoup moins pour la comparaison de la maladie entre plusieurs patients.

Enfin, il est important de garder en mémoire que l'échelle EDSS n'est pas une mesure linéaire. En effet, les patients progressent plus rapidement entre les scores 1 à 5 qu'entre les scores 5 à 7. La variabilité d'évolution de la SEP est très forte jusqu'à un stade EDSS 3, c'est-à-dire que dans ces cas, l'imprévisibilité de la maladie est totale. En revanche, lorsque le score EDSS est > 3 l'évolution s'homogénéise. Tous les malades mettent en moyenne 6 à 7 ans pour atteindre un score de 3 (*Leray E et al 2010*) (**Fig. 10**). L'objectif des traitements est donc que les patients ne dépassent pas un score de 3-4, au-delà duquel les interventions thérapeutiques sont plus limitées.

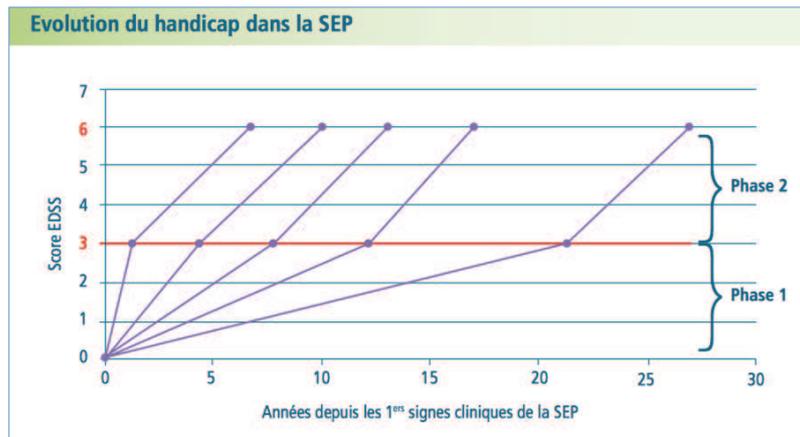


Figure 10: Progression de l'invalidité en Phase 2 (durée moyenne entre scores EDSS 3 et EDSS 6) en cinq sous-groupes définis selon la durée de la Phase 1 (temps écoulé entre l'apparition de la SEP à EDSS 3) pour 718 patients atteints de SEP ayant atteint EDSS 3 et EDSS 6. (Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis, Brain 2010).

Par ailleurs, la vitesse d'évolution clinique de la SEP est très variable d'un patient à un autre. Or, en s'appuyant uniquement sur un score EDSS (qui n'est qu'une image de la maladie au temps T), on ne prend pas en compte cette notion de vitesse d'évolution. L'imagerie et le nombre de poussées annuelles (fréquemment utilisés pour mesurer l'activité de la maladie) n'y font pas référence eux aussi. Pourtant la durée d'évolution de la maladie est un facteur important dans l'accumulation des dommages dans le SNC et la sommation des handicaps physiques.

Enfin, l'apparition de démence, d'une perte visuelle ou d'une faiblesse des membres supérieurs, est très mal prise en compte dans le score qui reste essentiellement orienté vers la marche.

L'EDSS reste toutefois l'échelle la plus utilisée, malgré ses très nombreuses critiques et son statut de « *gold standard ternis* » (Thompson and Hobart, 1998). Sa large diffusion et familiarité du monde médical autorisent par ailleurs des comparaisons aisées entre études cliniques.

7. Diagnostic :

Du fait de l'absence de marqueur diagnostique spécifique de la SEP, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, para-cliniques et évolutifs (**Fig. 11**). Il suppose aussi l'absence de toute autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

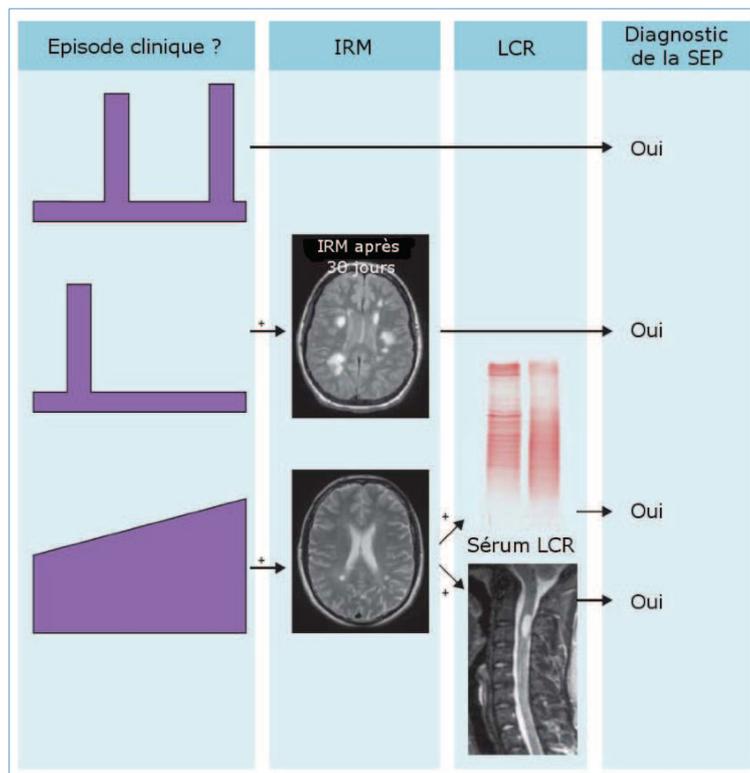


Figure 11: Diagnostic de la SEP (Compston and Coles 2008), d'après les critères de McDonald (Polman et al. 2005)

Le diagnostic de cette maladie repose sur quatre critères de confirmation :

- absence de syndrome inflammatoire
- dissémination dans l'espace des lésions : il convient donc de démontrer que le malade présente au moins deux lésions distinctes dans son SNC.
- dissémination dans le temps des lésions correspondant à la survenue d'au moins deux épisodes ou foyers lésionnels séparés dans le temps.
- analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Différentes méthodes d'investigation paracliniques permettent d'aider le neurologue dans son diagnostic en renforçant les observations cliniques lorsqu'elles ne sont pas suffisantes :

L'analyse du liquide céphalo-rachidien est un outil précieux. En effet, dans 90% des cas de SEP, l'électrophorèse des protéines contenues dans le LCR révèle un profil de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G (IgG). Leur présence indique une production locale ce qui suppose la présence de lésions immunes et inflammatoires dans le SNC. Elles sont une

sorte de signature d'un dysfonctionnement immunitaire. C'est un examen qui peut aider au diagnostic lorsque l'IRM manque de spécificité (chez les sujets âgés), lorsque la présentation clinique de la maladie est atypique ou lorsqu'elle objective un liquide inflammatoire surtout à l'occasion d'une poussée. Cette pratique fait partie du diagnostic courant de la SEP car il permet d'éliminer les pathologies aux symptômes proches de la SEP comme le lupus ou les autres maladies auto-immunes systémiques.

L'examen des potentiels évoqués visuels (PEV) est un autre outil d'aide au diagnostic de la maladie. Les PEV désignent un signal électrique produit par le système nerveux en réponse à une stimulation externe de nature visuelle (flashes lumineux, motifs à damiers). Chez une personne souffrant de SEP, le PEV enregistré présente une forme typique : la forme en vague est conservée mais retardée dans le temps. Ils permettent de rechercher une atteinte spécifique du nerf optique qui serait passée inaperçue et de poser le diagnostic de SEP si les critères cliniques et IRM sont insuffisants.

Enfin, l'IRM est l'examen complémentaire le plus approprié ; il occupe donc une place fondamentale dans le diagnostic, selon la dernière réunion internationale de consensus sur la SEP (*McDonald WI et al. 2001*). Il sera ainsi effectué dès le premier événement clinique, sans attendre la survenue d'une seconde poussée, pour affirmer la dissémination temporelle. L'enjeu pourra en être le démarrage d'un traitement précoce.

A la suite du diagnostic, le neurologue peut classer les patients en trois catégories : patients souffrant de SEP, patients ne souffrant pas de SEP et patients souffrant possiblement de SEP.

8. Traitement:

A ce jour il n'existe pas de traitement curatif de cette maladie, mais il est possible de traiter certains symptômes et de réduire la fréquence des poussées et ralentir ainsi le risque de handicap à long terme. La cortisone est le traitement de référence en cas de poussées inflammatoires et des traitements de fond sont utilisés pour moduler l'activité du système immunitaire. La qualité de vie du patient est grandement améliorée par la prise en charge thérapeutique des symptômes des plus invalidants (incontinence urinaire, dysfonction érectile, spasticité, douleur). L'autorisation de mise sur le marché dans les années 90 de traitements ayant une influence sur la fréquence des poussées fut un grand progrès, même si leurs prescriptions sont principalement limitées aux phases récurrente-rémittentes et si leurs efficacités à long terme sur la progression de la maladie sont discutées (*Filippini et al. 2003*).

La prise en charge thérapeutique médicamenteuse se limite à trois objectifs :

- le traitement des poussées dominé par les corticoïdes
- le traitement de fond dont le but est de réduire et ralentir la fréquence des poussées sans modifier l'évolution. Les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs en sont les chefs de file : les immunomodulateurs sont les traitements de première ligne, les immunosuppresseurs sont des traitements plus agressifs, utilisés en seconde ligne pour prévenir l'apparition des poussées. Leur utilisation est limitée aux formes sévères et très actives de la maladie en raison de leurs effets indésirables potentiellement graves.
- le traitement des symptômes en est le dernier.

Les traitements sont particulièrement recommandés dans les formes RR de la maladie (Fig. 12) :

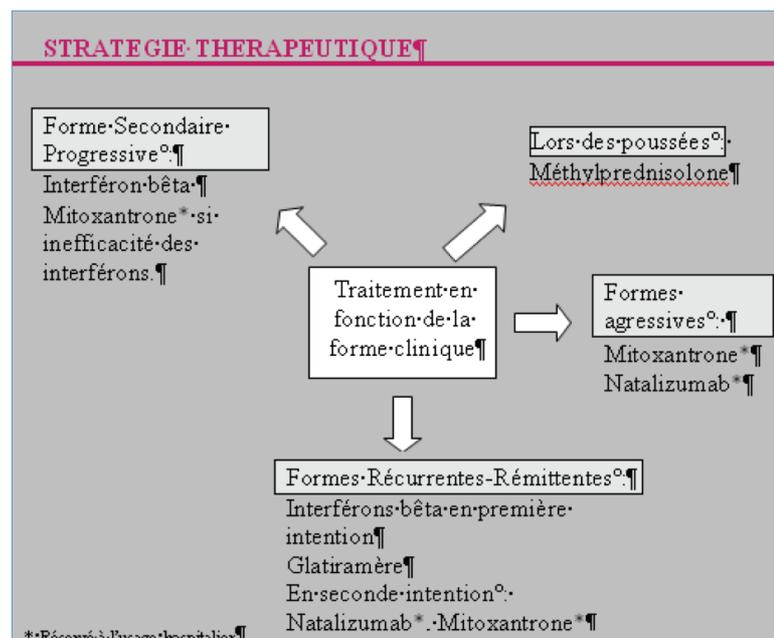


Figure 12: Stratégie thérapeutique dans la SEP

- Les interférons : immunomodulateurs initialement utilisés dans les années 70 pour leur activité antivirale, ils sont aujourd'hui utilisés pour leur propriété anti-inflammatoire et de renforcement de la BHE. Plusieurs essais cliniques ont démontré une réduction significative de la fréquence des poussées, ainsi qu'une faible réduction de l'accumulation du handicap à 3 ans (*Kappos et al. 2007*). On distingue les interférons β -1a (Avonex et Rebif) des interférons β -1b (Betaferon et Extravia). Les principaux effets secondaires observés sont des états grippaux et des irritations au site de l'injection.
- Glatiramère (Copaxone) : immunomodulateur, supposé induire une tolérance de la réponse immunitaire des lymphocytes contre la myéline, bien que le mécanisme exact reste mal connu. Les principaux effets secondaires sont des irritations au site de l'injection.
- Natalizumab (Tysabri) : anticorps monoclonal humanisé contre la molécule d'adhésion cellulaire α -4-intégrin à la surface des lymphocytes, réduisant ainsi leur passage à travers la BHE. Il fut retiré quelques mois après son autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis pour avoir provoqué des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) en combinaison avec un interféron β -1b, puis ré-autorisé en monothérapie. C'est à l'heure actuelle le traitement immunomodulateur le plus efficace (hors Mitoxantrone) pour réduire la fréquence des poussées (environ 60%) et le nombre de nouvelles lésions à l'IRM (environ 90%). Il diminue d'environ 40% le risque d'aggravation du handicap neurologique à deux ans.
- Fingolimod (Gilenya) : immunosuppresseur commercialisé plus récemment, il réduit d'environ 50% la fréquence des poussées et est aussi évalué dans les formes progressives de la maladie (*Kappos et al. 2010*).
- Mitoxantrone (Novantrone) : agent anti-néoplasique anti-cancéreux interrompant la synthèse et la réparation de l'ADN, utilisé principalement dans les formes secondairement progressives en l'absence d'autres traitements. Il démontre une très grande efficacité mais sa cardiotoxicité limite cependant son utilisation en traitement de fond.

Parmi les molécules en phase de développement avancée, l'alemtuzumab a permis de réduire de moitié le risque de poussée, par rapport à l'interféron β (essais de phase 3). Le daclizumab (anti-récepteur de l'interleukine 2) et l'ocrelizumab (qui cible les lymphocytes B) ont aussi donné des résultats intéressants. Ce dernier traitement est en développement dans les formes rémittentes et primitivement progressives de la maladie. Obtenir une meilleure sécurité d'emploi, ainsi qu'une efficacité dans les formes progressives de la maladie sont deux objectifs majeurs attendus avec les thérapeutiques en cours de développement.

Ces nouveaux médicaments augmentent la complexité de la prise en charge des patients : les traitements diffèrent par leur voie d'administration, leur mécanisme d'action, leur efficacité, mais aussi leur sécurité d'emploi. En outre, tous les patients ne répondent pas de la même façon aux traitements. Des études sont en cours afin de comprendre ces différences et identifier des marqueurs prédictifs de la réponse aux traitements, de manière à pouvoir optimiser la prise en charge et le choix des médicaments. Dans cet objectif, l'Observatoire Français de la Sclérose En Plaques a mis en place un programme (EDMUS), comprenant en particulier une base de données relatives au suivi de 40 000 patients.

Enfin, et en parallèle aux traitements médicamenteux, la rééducation est un aspect important de la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. Elle est indispensable à chaque stade de la maladie, pour l'entretien musculaire, pour éviter des complications liées à l'immobilité ou pour permettre au patient de poursuivre des activités quotidiennes.

9. Facteurs pronostiques :

Comme nous l'avons vu, il existe un niveau d'incertitude important quant à l'évolution de la maladie. Pour établir un pronostic fonctionnel, il est important de bien connaître l'histoire du début de la maladie : les cinq premières années sont capitales pour le risque ultérieur. Le deuxième élément important est l'analyse de la toute première IRM réalisée.

L'étude de larges populations de patients montre que, à durée de maladie équivalente, il existe des facteurs favorables et péjoratifs de la maladie (**Fig. 13**):

Favorables	Péjoratifs
<ul style="list-style-type: none">• Début "jeune"• Début par : <i>névrite, optique, paresthésies</i>• Peu de poussées (2 premières années)• Délai long pour EDSS 3• IRM sub-normale	<ul style="list-style-type: none">• Début "tardif" (> 40 ans)• Début par : <i>signes moteurs, cérébelleux ou multifocaux</i>• Forme progressive• Nombreuses poussées• Délai court pour EDSS 3• IRM très anormale

Figure 13: Facteurs pronostiques de la SEP

Confavreux C et al. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis : an amnesic process. Brain, 126 : 770-782 (2003)

Brex PA et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Eng J Med 346 (3), 158-164 (2002).

Lorsque le patient évolue vers la forme SP de la maladie, celle-ci se produit en moyenne 10 à 15 ans après le début de la SEP, soit statistiquement entre 40 et 45 ans, mais comme toujours pour cette affection, avec une extrême variabilité d'un individu à un autre.

Quinze ans après le début de la maladie, environ un malade sur deux a besoin d'une canne pour marcher sur plus de 100 ou 200 mètres. De même, 25 ans sont nécessaires en moyenne pour avoir besoin d'un fauteuil roulant. Les prises en charge thérapeutiques modernes de la SEP ont cependant tendance à allonger ce délai.

Trois autres facteurs pronostiques sont actuellement bien identifiés. Il s'agit :

- du tabagisme et de l'obésité, qui aggravent la maladie.
- du genre : les hommes ont des formes souvent plus sévères que les femmes.

Chapitre 2 : L'IRM dans la SEP

1. Les bases de l'IRM :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique apparue au début des années 1980, qui permet d'acquérir *in vivo* une image en 2D ou en 3D d'une partie du corps, notamment du cerveau. Elle est basée sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) des protons de l'eau contenus dans l'organisme : en appliquant une combinaison d'ondes électromagnétiques à haute fréquence et de gradients de champ magnétique sur une partie du corps et en mesurant le signal réémis par certains noyaux (comme l'hydrogène), il est possible de caractériser certaines propriétés des tissus biologiques en chaque point du volume imagé. L'IRM nécessite un champ magnétique puissant et stable produit par un aimant qui crée une magnétisation des tissus par alignement des moments magnétiques de spin. Des champs magnétiques oscillants plus faibles, dits « radiofréquence », sont alors appliqués de façon à légèrement modifier cet alignement et produire un phénomène de précession qui donne lieu à un signal électromagnétique mesurable. La spécificité de l'IRM consiste à localiser précisément dans l'espace l'origine de ce signal RMN en appliquant des gradients de champ magnétique qui vont induire des fréquences de précession légèrement différentes en fonction de la position des atomes dans ces gradients. Ainsi, il est alors possible à partir de ces informations et de la transformée de Fourier de reconstruire une image en 2D puis en 3D des tissus biologiques explorés. L'IRM est basée sur la RMN du noyau d'hydrogène, elle permet donc d'imager toute matière contenant de l'eau, comme les tissus mous du cerveau. L'examen IRM est non invasif et n'irradie pas, ce qui en fait un outil idéal pour des applications cliniques et de recherche.

2. L'IRM anatomique et structurale dans la SEP:

A quelque niveau que ce soit, le SNC est formé de deux parties différentes caractérisées par leur teinte : la substance blanche (SB), formée de fibres de conduction, c'est-à-dire des prolongements des cellules nerveuses qui apparaissent en blanc par leur enveloppe blanchâtre, et la substance grise (SG), représentée par une accumulation de cellules nerveuses. La SB en IRM est essentiellement illustrée par la myéline. La sémiologie de cette substance peut donc être assimilée à celle des altérations de la myéline. La myéline étant une graisse hydrophobe (elle est soluble dans les corps gras mais insoluble dans l'eau), les faisceaux de fibres nerveuses sont pauvres en eau et donc peu visibles à l'IRM. La démyélinisation a pour effet de créer des zones riches en eau qui deviennent visibles. C'est la principale raison de l'efficacité de l'IRM dans la SEP.

2.1. Aspect et caractéristiques des lésions macroscopiques

Le rôle central de l'IRM dans le diagnostic, le suivi de l'activité de la maladie et les essais thérapeutiques explique la nécessité d'un protocole d'acquisition standardisé et reproductible. Des recommandations ont été proposées dans ce sens (*Simon JH et al. 2006*). Elles visent à uniformiser les pratiques et adapter les techniques d'acquisition à la physiopathologie de l'affection.

Il est recommandé d'utiliser un champ magnétique d'au moins 1,5 tesla et de réaliser les séquences suivantes:

- T2 fast spin echo (FSE) en coupes axiales jointives de 3 mm d'épaisseur ou moins, suivant le plan bicalleux;
- *fast fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) en coupes axiales et sagittales afin d'appréhender l'atteinte calleuse classique de la maladie;
- écho de spin pondérée T1 précédée d'au moins 5min de l'injection d'une dose standard de 0,1 mmol/kg de gadolinium (l'insuffisance rénale sévère contre-indique l'injection de gadolinium du fait du risque de fibrose systémique).

Le protocole IRM du projet OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques, regroupant plus de 40 centres experts français), propose la réalisation d'une IRM cérébrale minimum tous les 3 ans et d'une IRM médullaire minimum tous les 6 ans (**Fig. 14**).

Protocole IRM du cerveau	Protocole IRM de la moelle
Recommandé	Recommandé
<ul style="list-style-type: none"> - 3D unenhanced T1 - Axial DWI with ADC map - Axial 2D TSE T2/DP ou 3DT2 ⇒ Injection de Gadolinium (0.1 mmol/kg) - 3D FLAIR (ou 2D FLAIR axiale si la 3D FLAIR n'est pas disponible sur la machine) [C4 - avec reconstruction] - 3D contrast-enhanced T1 	<ul style="list-style-type: none"> - Sagittal T2 - Sagittal T1 avec injection de gadolinium (recommandé pour un premier diagnostic)
Optionnel	Optionnel
<ul style="list-style-type: none"> - DTI ≥ 15 directions (pour remplacer le DWI) - 2D T2 EG (recommandé pour un premier diagnostic) 	<p><i>En cas de présence de lésion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Axial T2 gradient echo - Axial T1 (avec injection de gadolinium) - Sagittal STIR

Figure 14: Protocole IRM OFSEP 2013

L'IRM de la moelle épinière est indiquée en cas de symptômes médullaires inauguraux ou si les résultats de l'IRM encéphalique sont équivoques par rapport au diagnostic de SEP. L'injection de gadolinium n'est pas systématique et recommandée uniquement si l'IRM médullaire est réalisée à distance d'une IRM cérébrale injectée. La totalité de la moelle doit être explorée et deux plans de l'espace (sagittal et axial) doivent être étudiés. Les coupes doivent être jointives et ne pas dépasser 3 mm d'épaisseur.

Une IRM de suivi n'est pas systématique mais peut être indiquée en cas d'aggravation non expliquée, de nécessité de réévaluer la charge lésionnelle avant l'initiation d'un nouveau traitement ou en cas de suspicion de pathologie secondaire/intercurrente. Si une telle IRM est indiquée, elle doit être obtenue suivant un protocole identique afin de permettre une lecture comparative avec les examens antérieurs.

On peut globalement dire qu'il existe principalement trois séquences d'acquisition des images en IRM conventionnelle : la séquence T1, la séquence T1 associée à la prise de contraste de gadolinium, et enfin la séquence T2. Les lésions SEP présentent des caractéristiques biologiques différentes selon les stades d'évolution. L'IRM permet de mettre en évidence ces différences.

2.1.1. Lésions en hypersignal T2

L'IRM encéphalique et médullaire est actuellement l'outil clinique de référence pour le diagnostic et le suivi de la maladie, permettant la visualisation des plaques de SEP en hypersignal sur les séquences T2 FSE ou FLAIR (**Fig. 15, 16 et 18**), reflétant une inflammation locale ou une déstructuration de l'intégrité du tissu (*Barnett MH et al. 2003*). Cette méthode est la plus sensible pour la détection de l'ensemble des lésions de SEP et apparaît très utile pour le diagnostic de la maladie (*Patrikios P et al. 2006*) mais aussi pour suivre son évolution (en comptant le nombre de nouvelles lésions, ou en observant l'extension des anciennes). Les images pondérées T2 font apparaître des lésions récentes au stade inflammatoire (hypersignaux en blanc). Toutes les lésions visualisées n'ont pas forcément une expression clinique, ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère de dissémination spatiale. Au début de la maladie, l'IRM conventionnelle est normale dans un tiers des cas. L'IRM permet de quantifier objectivement l'importance des lésions de SEP grâce au calcul d'un score dit de « charge lésionnelle ». La stabilité dans le temps de ce score est certainement un facteur favorable de l'évolution de la maladie (*Brex PA et al. 2002*).

Les lésions de SEP sont habituellement rondes ou ovalaires, perpendiculaires à l'axe des ventricules latéraux, dans l'axe des espaces péri-vasculaires, et de contours réguliers. Parfois elles peuvent prendre un aspect en bulbe d'oignon ou apparaître sous la forme d'un front de démyélinisation.

A l'étage sus-tentorial, ces lésions sont localisées majoritairement dans la substance blanche péri-ventriculaire, près des espaces sous-arachnoïdiens, en sous-cortical et juxta-cortical. Elles atteignent également de façon préférentielle le corps calleux, lui conférant un aspect classiquement appelé « en crête de coq » (**Fig. 15**).

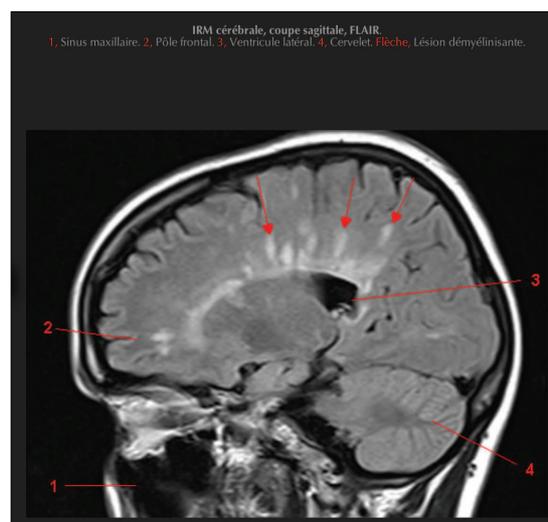


Figure 15: IRM cérébrale séquence sagittale T2 FLAIR : multiples hypersignaux de la substance blanche juxta-ventriculaire conférant un aspect en « crête de coq » (flèches rouges).

Sur les séquences T2, il est parfois difficile de distinguer certaines lésions périventriculaires ou juxtacorticales du liquide céphalorachidien adjacent, lui aussi hyperintense. Sont alors préférées les séquences T2 FLAIR où le signal du LCR est annulé, créées pour l'exploration de cette pathologie.

A l'étage infra-tentorial c'est le pédoncule cérébelleux moyen, le plancher du V4 et le tronc cérébral (protubérance) qui sont le plus souvent atteints. Ces lésions sont plus visibles sur les images pondérées T2 que FLAIR.

Le nerf optique est également fréquemment touché, se traduisant cliniquement par une névrite optique rétro-bulbaire (NORB).

2.1.2. Lésions en hyposignal T1

Les lésions peuvent aussi apparaître en hyposignaux (« trous noirs ») en T1 (environ 10 à 20%), mais avec une moindre sensibilité (**Fig. 16**). Ces lésions hypo-intenses chroniques, dont le signal est proche de celui du LCR, ont été reportées comme étant des zones où une très forte démyélinisation et une perte axonale ont eu lieu. Ce sont les séquelles de lésions anciennes associées à la présence d'une atrophie locale, traduisant une destruction tissulaire (*Van Walderveen MAA et al. 1998*).

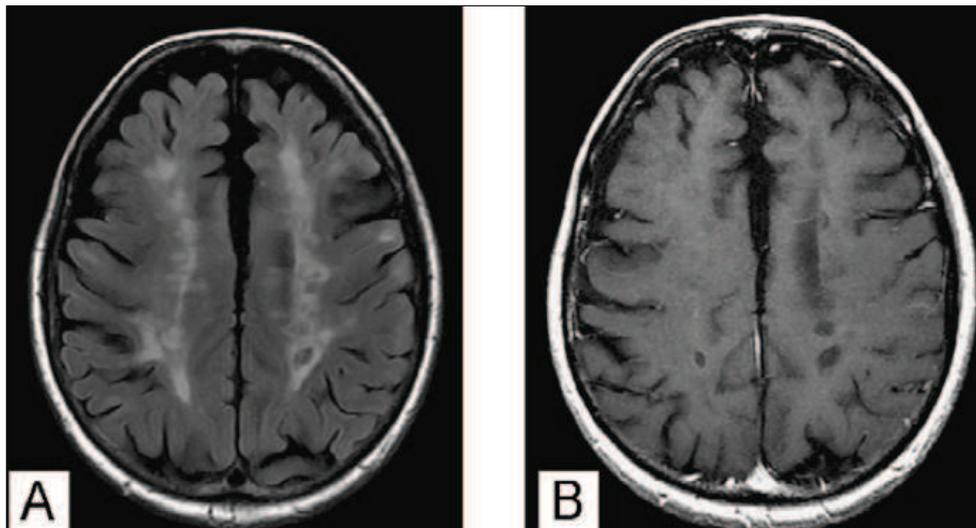


Figure 16: IRM cérébrale en séquence pondérée T2 FLAIR (A) et T1-gadolinium (B) : SEP avec atteinte cérébrale (hypersignaux FLAIR et hyposignaux T1)

2.1.3. Lésions rehaussées

L'injection intraveineuse de produit de contraste paramagnétique (gadolinium) lors d'une imagerie en séquence conventionnelle T1, permet de détecter des zones de rupture de la BHE secondaires à l'inflammation et ainsi de visualiser les lésions actives. Les lésions récentes (en pratique moins de 3 mois) apparaissent donc en hypersignal T1 après injection de produit de contraste. Si celles-ci coexistent avec des lésions anciennes la dissémination temporelle des lésions est confirmée. Enfin, la durée du rehaussement de signal est d'autant plus importante que la plaque est volumineuse et que l'examen est réalisé à haut champ.

2.1.4. Atteinte de la substance grise

La substance grise du SNC peut elle aussi être affectée au cours de la maladie, comme cela est visible en IRM par une diminution du volume total de la matière grise (*Sanfilipo MP et al. 2006*) et par la présence de lésions (*Bo L et al. 2003*) (**Fig. 17**).

Les lésions corticales sont d'identification plus récente dans la SEP : on distingue les lésions focales intra-corticales, les lésions cortico-sous-corticales et les lésions sous piales. Les séquences T2 FLAIR, et plus récemment en double inversion récupération (DIR), permettent de visualiser certaines des lésions corticales pures et cortico-sous-corticales, mais aucune séquence ne permet de visualiser à ce jour les lésions sous-piales (y compris avec une IRM à haut champ) (*Geurts JJ et al. 2005*).

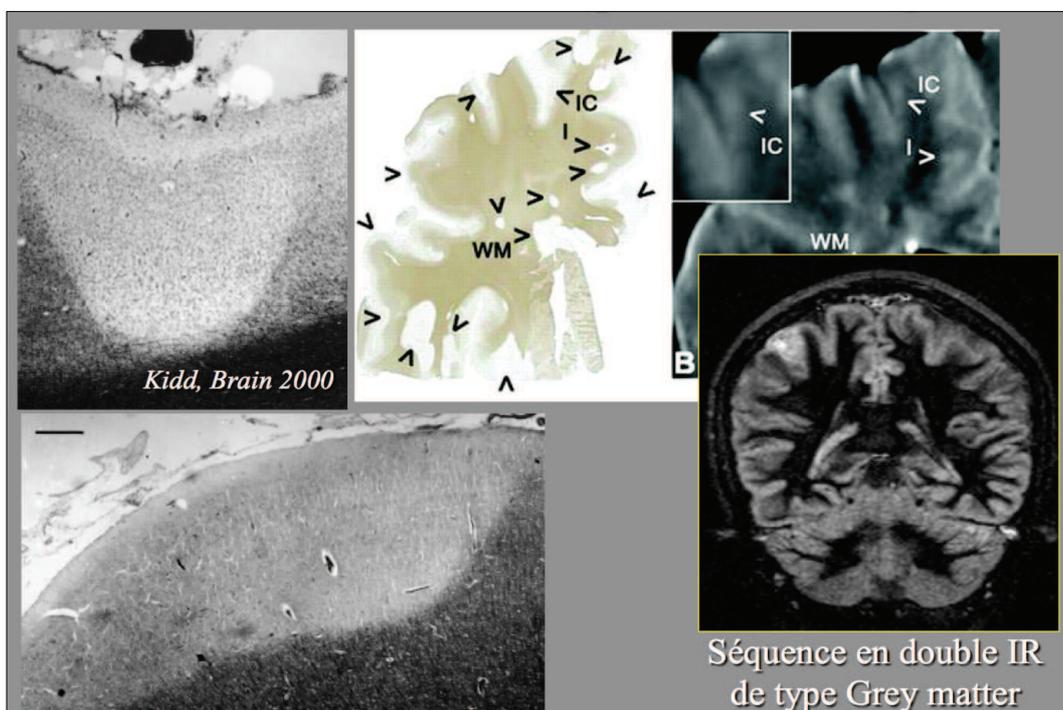


Figure 17: Atteinte de la substance grise dans la SEP

2.1.5. Lésions médullaires

Une IRM médullaire peut être réalisée en plus, notamment si le nombre et la localisation des hypersignaux ne semblent pas suffisants pour poser le diagnostic. Bien que n'étant pas encore aussi développée que l'imagerie cérébrale, l'IRM médullaire a connu d'importants progrès ces dix dernières années. Comme à l'étage encéphalique ce sont les séquences pondérées T2 qui permettent de mettre en évidence des lésions chez plus de 70% des patients. L'atteinte se fait alors préférentiellement au niveau de la moelle cervicale, puis thoracique et enfin lombaire, au niveau des cordons postéro-latéraux (**Fig. 18**). Les lésions s'étendent en hauteur sur moins de deux segments rachidiens et sont asymétriques sur les coupes axiales. Un élargissement médullaire segmentaire peut être noté en phase aigüe ainsi qu'un rehaussement de signal T1 post-gadolinium.

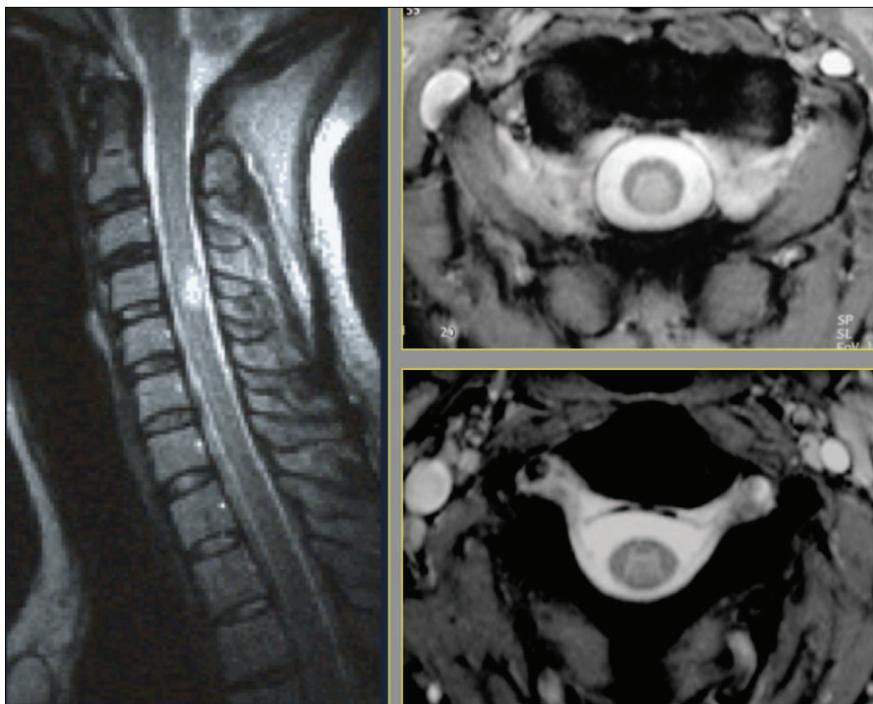


Figure 18: Atteinte médullaire dans la SEP : images sagittale et axiale T2 : hypersignal de la moelle cervicale déformant discrètement le relief de la moelle, s'étendant en hauteur sur moins de deux corps vertébraux

2.1.6. Atrophie

Toutes ces approches permettent aussi de mesurer l'atrophie qui a lieu au niveau du cerveau et de la moelle épinière du patient, ce qui permet au neurologue d'estimer l'étendue de la perte totale de tissu (*Filippi M and Grossman 2002*) (**Fig.19**).

Plusieurs méthodes sont actuellement disponibles pour mesurer le volume cérébral à partir d'images IRM et le segmenter en différents compartiments : substance grise, blanche, liquide céphalorachidien. Ceci a permis de montrer que l'atrophie cérébrale était un mécanisme mis en jeu très tôt dans la SEP. Cette atrophie touche conjointement la substance blanche et la substance grise corticale et sous corticale : alors que la progression de l'atrophie de la substance blanche semble continue tout au long de la maladie, l'atrophie de la substance grise semble progresser d'autant plus que la maladie est évoluée (*Fisniku LK et al. 2008*).

La mesure de l'atrophie médullaire devient également possible avec l'avènement des nouvelles techniques de traitement d'image. Notable dans les formes progressives de la maladie, elle peut néanmoins être notée dès les premières années (*Rashid W et al. 2006*), surtout chez les patients ayant une charge lésionnelle médullaire importante. Elle est alors souvent segmentaire, donnant à la moelle un calibre irrégulier.

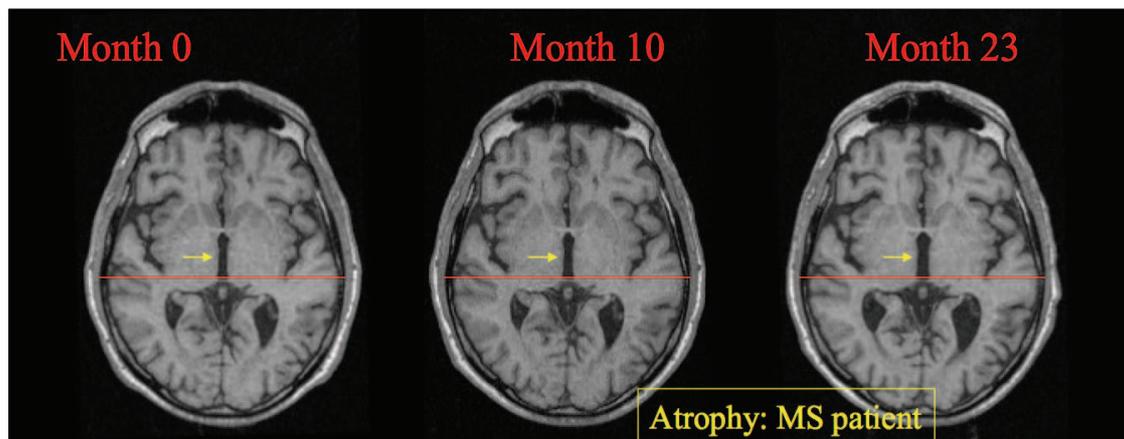


Figure 19: Mesure de l'atrophie cérébrale lors de l'évolution de la SEP

2.2. Critères diagnostiques

Il est important de rappeler qu'aujourd'hui encore aucun test reposant uniquement sur l'analyse d'un seul critère clinique ou biologique ne permet de diagnostiquer de manière fiable un début de SEP. A l'origine, le diagnostic de la maladie reposait sur des critères cliniques et parfois paracliniques. Parmi ces examens paracliniques, l'IRM est aujourd'hui le plus performant.

En 1997, Barkhof et al. ont proposé les premiers critères IRM (*Barkhof F et al. 1997*), centrés sur le nombre de lésions, leur localisation (péri-ventriculaire, juxta-corticale ou sous-tentorielle) et la présence de lésions actives prenant le contraste (**Fig. 20**).

Critères de Barkhof de dissémination des lésions dans l'espace en IRM (1997)

La dissémination spatiale des lésions peut être retenue devant au moins 3 des 4 critères suivants :

- 1 lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou au moins 9 lésions hyperintenses en T2 ;
- au moins 1 lésion sous-tentorielle ;
- au moins 1 lésion juxta-corticale ;
- au moins 3 lésions périventriculaires.

Ces lésions ne doivent pas avoir un diamètre inférieur à 6 mm.

Figure 20: Critères de Barkhof

En 2001, un regroupement international de neurologues proposa un nouveau consensus pour le diagnostic de la SEP basé sur des critères cliniques, paracliniques et IRM. Depuis l'arrivée de l'IRM, de nouveaux marqueurs ont permis de compléter les critères cliniques pour la pose du diagnostic de la SEP. Ces marqueurs sont essentiellement le nombre et la localisation des lésions, ainsi que leur activité. Ce nouveau consensus fut appelé « les critères de McDonald » (*McDonald WI et al. 2001*). Ces critères sont internationalement reconnus et ont été rapidement adoptés par l'ensemble de la communauté des neurologues.

Bien que paraissant complexes au premier abord, ces critères ont permis de simplifier le diagnostic de cette affection, afin de proposer aux patients un traitement le plus précoce possible. Les critères de MacDonal et al. de 2001 ont toutefois généré des critiques et furent l'objet d'une révision en 2005 (*Polman CH et al. 2005*). Les limites des critères initiaux concernaient tout d'abord la faible importance donnée aux lésions médullaires, pourtant très spécifiques de la SEP. Suite aux modifications de 2005, une lésion médullaire peut être validée comme lésion infratentorielle et toute prise de contraste médullaire est équivalente à une prise de contraste encéphalique.

Elaborés en 2001 et révisés en 2005 puis 2010 (**Fig. 21**), ces critères constituent un équilibre entre sensibilité (75%) et spécificité (83%) et permettent de faire le diagnostic de la maladie avec une bonne fiabilité.

Critères diagnostiques de la SEP	
Critères de MacDonald	
Clinique (anamnèse, examen)	Examens complémentaires
Au moins 2 poussées et au moins 2 lésions	indifférent
Au moins 2 poussées et 1 lésion	Critères de Barkhof Ou 2 lésions IRM + bandes oligoclonales LCR Ou 1 poussée dans 1 site différent
1 poussée et au moins 2 lésions	Dissémination temporelle à l'IRM Ou 1 2ème poussée dans l'évolution
1 poussée et 1 lésion = syndrome cliniquement isolé	Dissémination temporelle à l'IRM Critères de Barkhof Ou au moins 2 lésions + bandes oligoclonales LCR
Progression insidieuse évocatrice d'une forme progressive de SEP	Bandes oligoclonales LCR Ou Dissémination temporelle à l'IRM Ou dissémination spatiale à l'IRM ±PEV

Figure 21: Critères diagnostiques de MacDonald

Le diagnostic de SEP est basé sur la notion de *dissémination spatio-temporelle*. Cette dissémination est évaluée sur des arguments cliniques et des arguments d'imagerie. Il s'agira de deux épisodes neurologiques (et/ou IRM) dans des régions différentes à plus d'un mois d'écart.

La *dissémination spatiale* des lésions correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC. Toutes les lésions doivent être supérieures à 3mm de diamètre. Certaines localisations, comme par exemple des lésions situées en périphérie des ventricules, ont un poids particulier pour évoquer un diagnostic de SEP.

La *dissémination temporelle* est présente lorsque des examens réalisés à plusieurs mois d'intervalles montrent un nombre de lésions en évolution (augmentation ou régression). Il peut s'agir d'une prise de contraste ou d'une nouvelle lésion hyperintense en T2.

Les syndromes cliniques isolés (SCI) comme une névrite optique rétrobulbaire, une myélite, une atteinte du tronc cérébral, sont très fréquemment le premier symptôme de la SEP. Cependant, tous les SCI n'évoluent pas vers une SEP certaine. De nombreuses études ont étudié la valeur pronostique de l'IRM initiale chez les patients présentant un SCI. Dans une étude publiée en 2008, l'équipe de D.H. Miller (*Fisniku LK et al. 2008*) présente les résultats à 20 ans du suivi d'une cohorte de 107 SCI. Au total, 63 % de ces patients ont développé une SEP certaine. Les patients dont l'IRM initiale est anormale (une ou plusieurs lésions en hypersignal T2) sont toutefois bien plus à risque que ceux sans anomalies cérébrales (82% vs 21%). Dans le groupe à IRM anormale, le délai moyen de conversion en SEP cliniquement certaine était de 2 ans, pour 6 ans si l'IRM initiale était normale.

Les données IRM peuvent présenter certains avantages par rapport à une approche purement clinique. D'abord, ces données sont beaucoup moins subjectives. De plus, la technique est très sensible aux changements induits par l'avancée de la SEP (*Rovaris M and Filippi M 1999*). En effet, les événements inflammatoires visibles en IRM sont de 5 à 10 fois plus fréquents que les poussées cliniques (*Miller DH 1996*). Cependant, les corrélations entre les mesures IRM, l'activité de la maladie, et les manifestations cliniques sont faibles. Cette mauvaise corrélation pourrait résulter en partie de l'incapacité à quantifier par l'approche IRM l'étendue de la lésion, mais aussi la nature du tissu atteint.

2.3. Diagnostics différentiels

L'application de ces critères permet lors d'une première poussée de faire un diagnostic précoce et de prendre en compte les différents diagnostics différentiels possibles. En effet, la présence de lésions isolées sur l'image IRM n'a aucune valeur diagnostique. L'interprétation de l'IRM ne peut se concevoir en l'absence du contexte clinique dans lequel elle s'inscrit. Des images ressemblantes peuvent apparaître avec l'âge et être observées chez des sujets sains, ou encore dans le cadre d'autres pathologies. Il peut s'agir de leucoencéphalopathies vasculaires (dégénératives, ou génétiques comme le *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* [CADASIL], vascularites), métaboliques génétiques ou acquises, toxiques ou plus rarement infectieuses. Leur présentation en IRM diffère en terme de topographie lésionnelle, taille, comportement sur d'autres séquences, notamment les séquences T1 avant et après injection de gadolinium.

Ainsi, les affections vasculaires touchant les petites artères cérébrales se manifestent par des zones d'hypersignal T2 localisées préférentiellement au niveau des territoires des « derniers prés » vasculaires. Initialement de petite taille, ces lésions ont tendance à confluer. Dans les formes évoluées, on reconnaît l'aspect typique en « parenthèses » des capsules externes (**Fig. 22A**). À l'étage sous tentoriel, peuvent être rencontrés des hypersignaux non confluent centropontiques. À ces anomalies visibles sur les images pondérées T2, s'associent fréquemment des hyposignaux d'allure cavitaire en T1 évoquant une lacune ou la présence de microsaignements sur les séquences T2*. L'absence de prise de contraste pathologique ou la présence d'anomalies en séquence de diffusion sont également des éléments en faveur du diagnostic.

Les leucoencéphalopathies métaboliques, génétiques ou acquises, ainsi que les leucoencéphalopathies d'origine toxique, se caractérisent par une distribution bilatérale et symétrique des hypersignaux de la substance blanche. L'atteinte est dite « systématisée » quand elle ne touche que certaines régions de la substance blanche encéphalique (comme dans la leucodystrophie métachromatique où les lésions intéressent la substance blanche périventriculaire uniquement, épargnant les fibres en U). Elle peut aussi être fasciculaire (**Fig. 22B**), ne touchant alors que certains faisceaux de substance blanche (par exemple, les faisceaux corticospinaux dans l'adrénoleucodystrophie). Au sein des affections inflammatoires de la substance blanche encéphalique, *l'acute disseminated encephalomyelitis* (ADEM) se manifeste par des lésions visibles en T2 dont la topographie est superposable à celles de la SEP (avec cependant une atteinte macroscopique de la substance grise plus fréquente). Le tableau clinique de l'ADEM est souvent plus bruyant et les lésions très inflammatoires, d'apparition simultanée, monophasique, se rehaussent en (quasi-) totalité après injection de gadolinium. La régression des lésions est également plus importante.

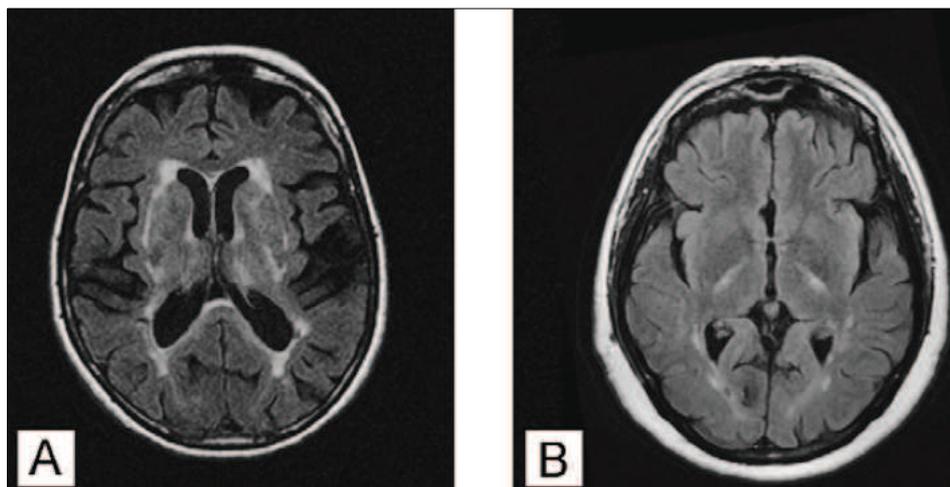


Figure 22: Aspect en parenthèses des capsules externes typique des leucoencéphalopathies d'origine vasculaire (A). Hypersignal bilatéral des faisceaux corticospinaux dans le cadre d'une leucoencéphalopathie d'origine métabolique (B)

À l'étage médullaire, un hypersignal étendu dans les plans axial (pan médullaire) et longitudinal (plus de 2 corps vertébraux) élimine de principe une SEP (**Fig. 23[A, B]**). Il faut alors savoir évoquer une neuromyéélite optique de Devic, une affection systémique (lupus, sarcoïdose) ou infectieuse. Chez un sujet âgé, un hypersignal étendu, bilatéral et symétrique à prédominance antérieure, doit faire rechercher une fistule durale. Enfin, une atteinte fasciculaire des cordons postérieurs de la moelle évoque en premier lieu une carence en vitamine B12.

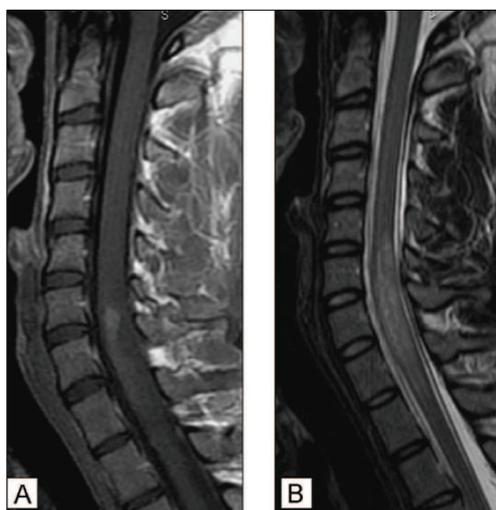


Figure 23: IRM en séquence T1 gadolinium (A) et T2 (B) chez un patient ayant une myélite transverse (à la différence des lésions de SEP, l'hypersignal T2 est étendu sur plus de 2 corps vertébraux)

Seul un tableau clinique et d'imagerie remplissant un ensemble de critères établis par consensus médical permet d'établir le diagnostic de SEP. Les critères actuels, faisant intervenir l'IRM, permettent un diagnostic plus sûr et plus précoce que les seuls critères cliniques. L'importance de l'IRM dans le cadre de l'étude de la sclérose en plaques s'est fortement accrue ces dernières années, tant pour l'aide au diagnostic que pour la mesure d'efficacité des traitements et d'évolution de la maladie dans le cadre d'essais cliniques.

En plus de ces approches conventionnelles, de nouvelles techniques d'imagerie ont fait leur apparition, et les métriques correspondantes semblent être plus adaptées à l'observation des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la pathologie de la SEP : l'inflammation, les dommages axonaux, la démyélinisation, et l'astrocytose par exemple (*Compston A and Coles 2002*).

3. Imagerie fonctionnelle

Il est bien établi que des lésions de SEP peuvent affecter la SB cérébrale sans être visibles à l'IRM conventionnelle. De nouvelles techniques apparaissent pour mettre en évidence ces anomalies, avec pour perspective le suivi de l'évolution de la maladie et de l'efficacité des traitements.

Ces nouvelles techniques que sont l'imagerie par transfert d'aimantation, l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI), l'IRM d'activation corticale (IRMf), la Tomographie par Emission de Positons (TEP) et la spectroscopie par résonance magnétique permettent de mieux évaluer les modifications de structures survenant au sein du tissu cérébral lésé ou en apparence normal:

- **l'imagerie de transfert d'aimantation** apporte une analyse plus précise des zones démyélinisées
- **l'IRM de diffusion** permet, grâce à la diffusion de l'eau dans le cerveau, d'analyser finement l'architecture des tissus cérébraux
- **l'IRM fonctionnelle (IRMf)** analyse l'activité du cerveau lors de tâches motrices, sensorielles et cognitives
- **la TEP** est une technique très prometteuse en raison de sa spécificité tissulaire
- **la spectroscopie par résonance magnétique** examine la composition chimique des tissus aussi bien pour des régions saines que pour des lésions

3.1 Imagerie de transfert d'aimantation

L'IRM par transfert d'aimantation mesure les interactions entre les protons libres (eau et graisse) et les protons liés aux macromolécules. Le calcul de ces échanges est exprimé sous forme d'un ratio appelé *magnetization transfert ratio* (MTR).

La détection de lésions « silencieuses » à l'IRM conventionnelle peut être obtenue grâce à la technique IRM de transfert d'aimantation. En effet, par rapport à l'IRM conventionnelle, le transfert d'aimantation offre une plus grande spécificité pour la myéline. Le rapport de transfert d'aimantation (MTR) est déterminé par l'abondance de la myéline. Cette dernière étant plus abondante dans la SB, le contraste avec la substance grise est « naturel » dans ces images (**Fig. 24**).

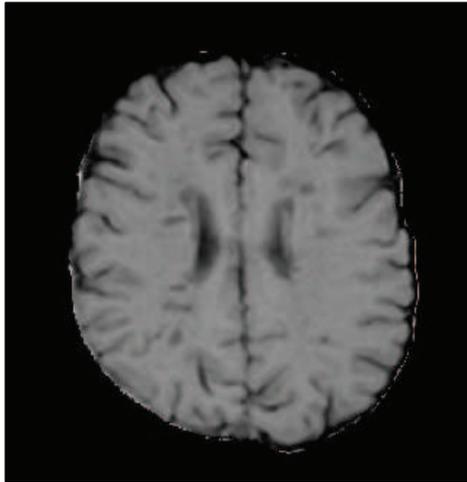


Figure 24: Image de transfert d'aimantation. Les plaques grises dans la substance blanche indiquent des pertes de myéline.

Des études post-mortem ont montré que le MTR, paramètre proposé par plusieurs groupes pour évaluer spécifiquement la démyélinisation et la remyélinisation, était corrélé au degré de démyélinisation mais aussi au nombre d'axones résiduels (*Schiermer K et al. 2004*). Cette méthode ne semble donc pas suffisamment spécifique de l'atteinte myélinique, et cette approche mériterait d'être validée sur des cohortes plus importantes de patients.

La baisse du MTR précède l'apparition de l'hypersignal T2 et est plus importante lorsque la lésion est visible sous forme d'un hyposignal T1. Dans les mois suivants, une réaugmentation du ratio peut être observée traduisant probablement la remyélinisation intrinsèque ou la disparition de l'inflammation. Une diminution du MTR est aussi mise en évidence au sein des substances grise et blanche en apparence normale des patients atteints de SEP, renforçant le concept d'une pathologie diffuse (*Ge Y et al. 2001*). Un MTR réduit dans des régions apparaissant normales est un signe des processus de démyélinisation en cours.

Le transfert d'aimantation apparaît donc comme une technique de plus grande spécificité que l'IRM conventionnelle pour le suivi des processus de dé/remyélinisation et la détection des pathologies silencieuses.

3.2 Imagerie en tenseur de diffusion (DTI)

Alors que l'IRM conventionnelle délivre une seule information par voxel (temps de relaxation T1 ou T2, ou densité de protons), l'IRM de diffusion permet d'accéder à des informations plus riches relatives à la mobilité des protons, c'est à dire à la plus ou moins grande facilité pour l'eau de se déplacer dans les tissus. Les mouvements de l'eau dans les tissus sont influencés par la présence d'obstacles tels que les parois des vaisseaux ou les structures cellulaires (membranes, cytosquelette). La mesure de ces mouvements et les images en résultant renseignent sur l'architecture 3D des tissus normaux et pathologiques. Cette technique est unique pour la visualisation des faisceaux de fibres nerveuses dans la SB. Elle permet de mettre en évidence la présence de processus pathologiques silencieux.

Dans les tissus hautement organisés comme la substance blanche ou la substance grise, les molécules d'eau ont une mobilité diminuée. La diffusivité est donc plus basse au sein de ces

tissus. L'interruption des faisceaux de substance blanche, ainsi que la modification de la perméabilité des membranes axonales entraînent une augmentation du coefficient de diffusion apparent (ADC), de la diffusivité moyenne (MD) et de la fraction d'anisotropie qui mesure la direction prépondérante de la diffusion. Ces modifications sont classiquement observées dans les plaques, avec une élévation particulièrement importante de l'ADC au sein des lésions prenant le contraste (Rovaris M et al. 2005). Mais il a aussi été démontré que ces paramètres sont perturbés au sein des tissus cérébraux en apparence normaux, suggérant la présence de modifications microstructurales non encore détectables par les séquences conventionnelles. Des corrélations modérées avec le handicap notamment cognitif ont été observées.

On constate généralement une augmentation de la mobilité de l'eau dans les lésions hypointenses en T1, ce qui reflète l'augmentation des espaces libérés pour l'eau comme conséquence du processus de démyélinisation. Dans ces mêmes lésions, la capacité de direction des mouvements de l'eau se trouve réduite, traduisant la destruction de l'architecture des faisceaux nerveux (réduction de la FA ou fraction d'anisotropie) (Fig. 25). L'IRM de diffusion est particulièrement prometteuse pour la détermination des degrés de démyélinisation (ou de remyélinisation) et de perte axonale en relation avec les déficits moteurs ou cognitifs observés cliniquement.

L'application d'une séquence de diffusion dans plusieurs directions permet de déterminer l'orientation des axones et d'évaluer de façon qualitative les faisceaux de substance blanche. Cette technique, appelée tractographie de fibres, a déjà été utilisée par plusieurs équipes pour déterminer la trajectoire des faisceaux corticospinaux et quantifier la charge lésionnelle T1 et T2 ou la modification de la diffusivité en leur sein. La tractographie cérébrale est donc une technique qui permet, à partir d'images spécifiques, de reconstituer les faisceaux des neurones constituant la SB et d'apporter des informations essentielles sur l'intégrité microscopique des tissus. Ce nouvel outil permettant l'évaluation qualitative des faisceaux de la SB, peut être utilisé pour évaluer la localisation précise et l'extension des lésions dans le bilan de la SEP. Il pourrait ainsi permettre d'augmenter la spécificité de l'IRM dans l'évaluation de la progression du handicap tant moteur que cognitif.

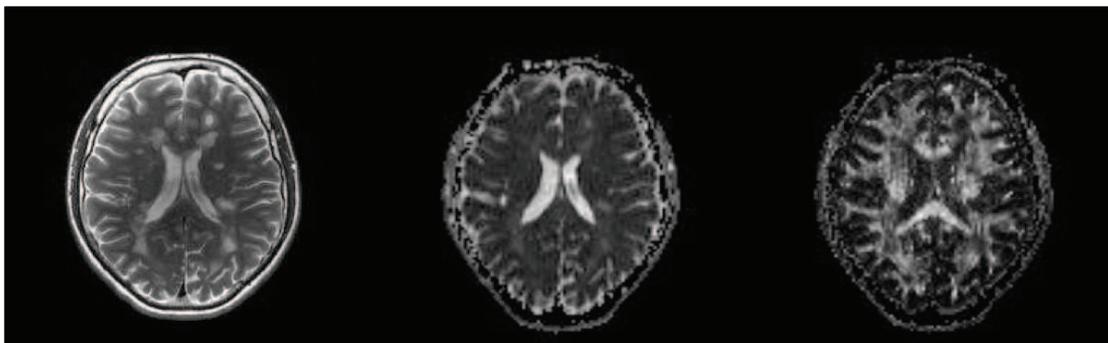


Figure 25: IRM conventionnelle T2 (à gauche), IRM de diffusion : Répartition des coefficients de diffusion moyens caractérisant le degré de mobilité de l'eau (au centre), Répartition de la fraction d'anisotropie (FA) exprimant le degré d'orientation commune des fibres nerveuses en un point donné (à droite)

3.3 IRMf

La compréhension des relations entre les lésions de SEP et les fonctions neuro-motrices ou cognitives bénéficie des apports de l'IRM fonctionnelle (IRMf).

L'IRMf est une méthode d'imagerie indirecte de l'activité cérébrale à haute résolution temporelle. Son principe repose sur la détection de la réponse hémodynamique transitoire provoquée par l'activité neuronale. Le fonctionnement cérébral se traduit par une augmentation locale du débit sanguin dans les zones activées. Cette augmentation excède les besoins en oxygène des tissus et se traduit par une augmentation de la concentration d'oxyhémoglobine dans la région examinée. Les propriétés magnétiques de l'oxyhémoglobine entraînent de petites variations locales du champ magnétique qui deviennent décelables par leur effet sur les protons avoisinants. C'est le principe utilisé dans l'IRMf, qui permet de dresser des images représentatives de l'activité cérébrale. Cette technique utilise les variations de débit sanguin dans les vaisseaux lorsque le cerveau est sollicité pour des tâches particulières (visuelles, auditives, motrices etc.). L'hémoglobine contenue dans le sang joue le rôle d'agent de contraste naturel. Des images des zones mises en jeu peuvent ainsi être obtenues.

L'IRMf nous apporte ainsi des informations complémentaires précieuses sur l'atteinte corticale dans la SEP.

Les études récentes montrent aussi le rôle de la plasticité cérébrale, c'est à dire de l'adaptation d'aires cérébrales nouvelles pour la modération des déficits fonctionnels dans les phases initiales de la SEP. L'étude en IRMf lors de tâches motrices, visuelles ou cognitives chez des patients montre en effet un défaut de recrutement des régions normalement impliquées dans la réalisation de ces tâches, et l'activation de nouvelles aires corticales par rapport aux sujets contrôles (**Fig.26**). Ces modifications fonctionnelles, témoignant de mécanismes compensatoires (*Pantano P et al. 2007*), surviennent très précocement, dès le premier événement clinique et s'étendent avec la progression de la maladie et l'extension de la destruction tissulaire. On suspecte actuellement qu'une fois ces capacités de compensation dépassées, s'installe une symptomatologie déficitaire responsable du handicap clinique. Au point de vue physiopathologique, nous ne savons toujours pas si cette réorganisation corticale est la conséquence de l'atteinte axonale ou de la démyélinisation et si elle correspond à une repousse axonale, une plasticité synaptique ou la mise en jeux de circuits neuronaux parallèles préexistants.

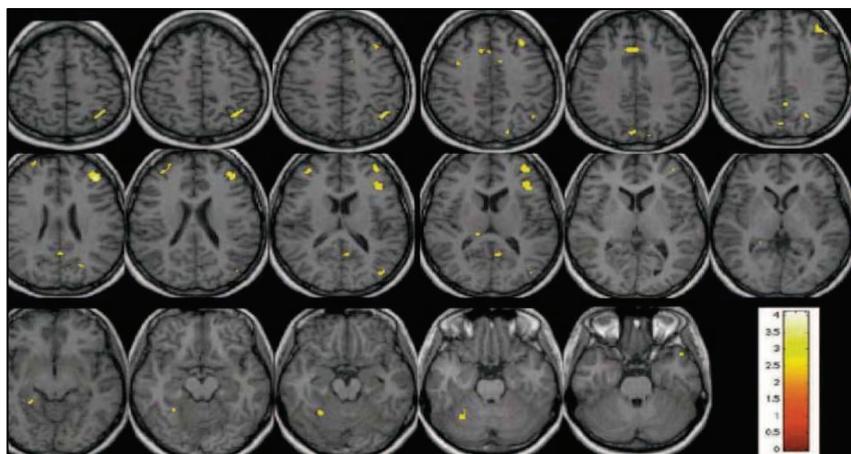


Figure 26: Visualisation par IRMf d'aires cérébrales activées lors de tests de calcul mental.

3.4 Tomographie par émission de positons (TEP)

L'imagerie moléculaire par tomographie à émission de positons (TEP) est une technique très prometteuse en raison de sa spécificité tissulaire. Les avantages de cette technique sont en effet la spécificité, la sensibilité, et la possibilité de réaliser une imagerie quantitative fiable. En revanche il s'agit d'une imagerie complexe et coûteuse, réalisable dans un nombre limité de centres, et dont la résolution spatiale est nettement inférieure à celle de l'IRM. Elle a aussi l'inconvénient d'être irradiante.

En 2011, des chercheurs du SHJF (I2BM, CEA/Orsay), en collaboration avec une équipe de neurologues (Hôpital Thenon/ Paris) et des chercheurs de l'Institut du cerveau et de la moelle (Pitié Salpêtrière/ Paris), ont développé une méthode d'imagerie permettant de détecter et de suivre la réparation des lésions de la myéline dans la sclérose en plaques. Cette méthode est basée sur l'imagerie de tomographie par émission de positons couplée à l'injection d'un traceur radioactif le [11C]-PIB, marqueur de la myéline. Cet examen d'imagerie permettrait donc de quantifier l'atteinte de la myéline et d'évaluer la réparation des lésions (spontanée ou favorisée par des thérapeutiques) (*Stankoff et al. 2011*). En effet, des différences de fixation du traceur ont été mises en évidence entre les patients et les témoins. Chez les volontaires sains, la fixation du [11C]-PIB apparaissait plus importante et persistait sur les séquences tardives au sein de la substance blanche comparativement au cortex. Chez les patients, le taux de fixation du [11C]-PIB était diminué dans les lésions, les lésions actives fixant plus que les lésions non actives et les lésions hypointenses en T1 fixant moins que les lésions isointenses ($p < 0,05$). Plusieurs groupes évolutifs ont été identifiés (*Chardain A et al. 2011*). Cette technique permet donc d'évaluer le degré de remyélinisation chez les patients.

L'ensemble de ces techniques permet une compréhension plus accrue de la physiopathologie de la démyélinisation et de la remyélinisation dans la sclérose en plaques. Ces nouvelles modalités ainsi que les recherches qui leur sont associées sont importantes car elles permettent de suivre l'évolution de la pathologie et d'évaluer de nouveaux traitements.

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) répond aussi aux questions intéressantes des mécanismes physiopathologiques de la maladie.

En effet, l'une des problématiques posée dans le mécanisme physiopathologique de la SEP est : est-ce la démyélinisation qui entraîne la mort axonale, ou une transection axonale qui entraîne une dégénérescence wallérienne ? Répondre à cette question nécessite de pouvoir suivre conjointement des marqueurs spécifiques de la démyélinisation et de la perte axonale avec une très bonne résolution temporelle. Or, les marqueurs métaboliques en SRM-¹H ne sont pour l'instant que (approximativement) spécifiques de la myéline (choline) et de la viabilité neuronale (NAA). Il est donc nécessaire d'ajouter une dimension supplémentaire permettant de distinguer la démyélinisation de la remyélinisation, et le dysfonctionnement de la perte axonale.

L'une des perspectives envisagées pour répondre à cette problématique est l'utilisation de la SRM-³¹P qui permet de distinguer dans le signal de choline les PME précurseurs des phospholipides, des PDE produits par leur catabolisme, et ainsi la remyélinisation de la démyélinisation respectivement (*Boulanger et al. 2000*).

Chapitre 3 : L'imagerie Métabolique dans la SEP: la spectroscopie par résonance magnétique (SRM)

1. La spectroscopie par résonance magnétique du proton (SRM-¹H)

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM), séquence métabolique de l'IRM, permet d'étudier de façon non invasive et non irradiante la neurophysiologie et la neurobiochimie. Elle diffère des autres techniques IRM dans le sens où le signal mesuré ne provient pas des protons contenus dans les molécules d'eau mais des protons contenus dans les molécules organiques situées au sein des différents tissus, comme la créatine, le N-acétyl aspartate (NAA), la choline, le lactate, le glutamate ou le myoinositol. Le but de cette technique est de fournir des informations d'ordre biochimique sur les tissus explorés. En effet, les tissus biologiques sont composés de métabolites dont la concentration varie entre l'état physiologique et pathologique.

1.1 Principe de la SRM

La spectroscopie par résonance magnétique du proton est une méthode d'exploration du métabolisme cérébral réalisable au cours d'un examen conventionnel par IRM. Si l'IRM repose sur la détection du signal RMN des molécules d'eau, en revanche le principe de la SRM est de supprimer ce signal afin d'étudier celui des molécules mobiles à courtes chaînes carbonées et de réaliser une caractérisation biochimique du tissu exploré non plus sous forme d'image mais de spectre (Fig. 27).

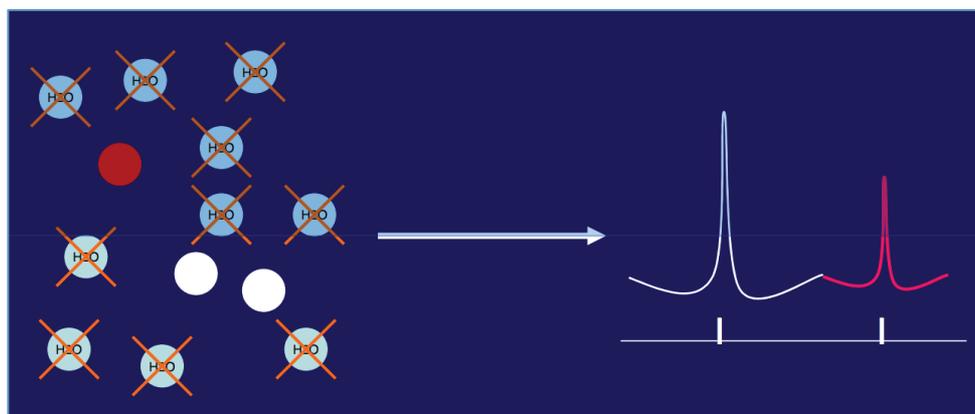


Figure 27: Principe général de la SRM (Spectroscopie par résonance magnétique) : utilisation des différences de fréquence de résonance des protons des différentes molécules : 1) suppression du signal de l'eau, 2) recueil du signal des molécules dissoutes

Chaque proton, de part son environnement électronique, a une fréquence de résonance spécifique. Ces molécules résonnent à une fréquence spécifique qui est traduite par un déplacement chimique exprimé en partie par million (ppm). Ce déplacement chimique est exprimé à partir de la fréquence de la tétraméthylsilane (résonne à 0,0 ppm)

Le déplacement chimique se calcule à partir de la formule suivante :

$$dc = \frac{\omega_n - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \times 10^6$$

Où :

dc : Déplacement chimique

ω_n : Fréquence de résonance pour une molécule définie

ω_{ref} : Fréquence de résonance de la substance référence

Le résultat s'étend sur une échelle qui va de 0 à 4,5 ppm que l'on lit de droite à gauche. Chaque biomolécule ou métabolite correspond à un pic sur le spectre. Sa position sur l'axe des abscisses, ou « déplacement chimique » est constante, quels que soient le champ magnétique de l'IRM et le temps d'écho choisi. Il est donc reproductible d'une machine à l'autre. L'élément variable en SRM est la surface du pic. Celle-ci va dépendre principalement de la concentration du métabolite et du temps d'écho réalisé.

On distingue deux types de spectres en fonction du Temps d'Echo (TE) court ou long, qui représente le délai avec lequel on enregistre les signaux après la phase d'excitation (**Fig. 28**).

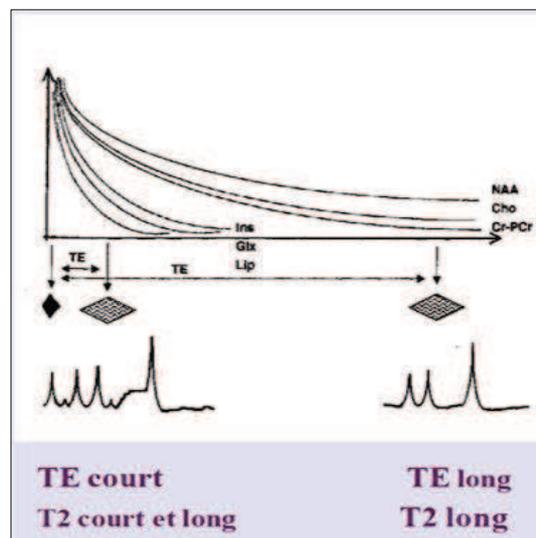


Figure 28: Spectres à TE court et TE long.

Les métabolites n'émettent pas à tous les TE (**Fig. 29**) en SRM-¹H :

- À *TE court*, on mesure les signaux du N-AcétylAspartate (NAA) (reflet de la viabilité neuronale), Choline (Cho) (reflet de l'intégrité de structure et de la synthèse d'acétylcholine), Créatine (Cr) (reflet du métabolisme énergétique), complexe glutamate-glutamine (Glu/Gln) (reflet de la synthèse de glutamate et GABA) et myoInositol (mI) (reflet de la structure et second messenger de la transmission de l'influx nerveux).
- À *TE long*, on mesure les signaux de NAA, Cho et Cr à temps de relaxation maximum donc à leur concentration maximum dans les tissus.

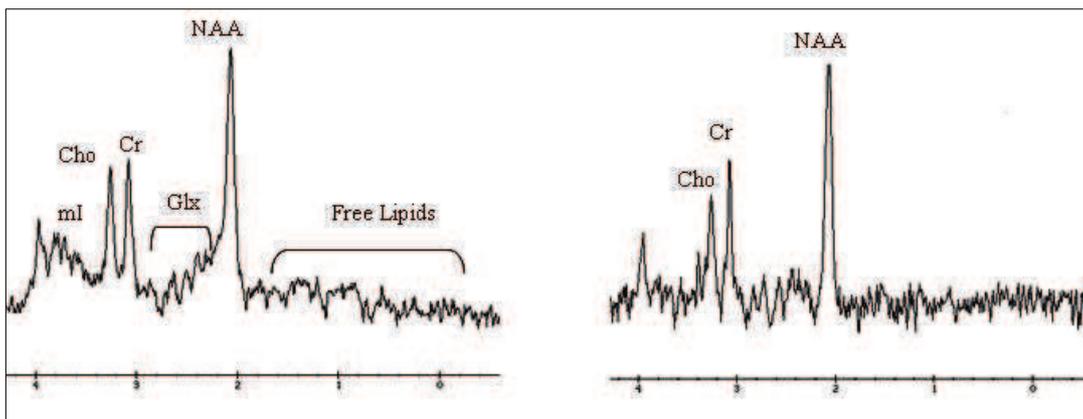


Figure 29: Spectres SRM-¹H à TE court et TE long.

Deux types de localisations sont couramment utilisées en spectroscopie : le STEAM ou Stimulated Echo Acquisition Mode qui repose sur l'utilisation de 3 impulsions à 90° de sélection de tranche (*Frahm 1987*) et le PRESS (Point RESolved Spectroscopy) qui permet de refocaliser sélectivement, avec des temps d'écho successifs, le signal provenant de trois tranches (*Bottomley 1987*) (**Fig. 30**). Théoriquement, pour un même temps d'écho, la séquence PRESS permet de recueillir deux fois plus de signal d'un volume donné que le STEAM.

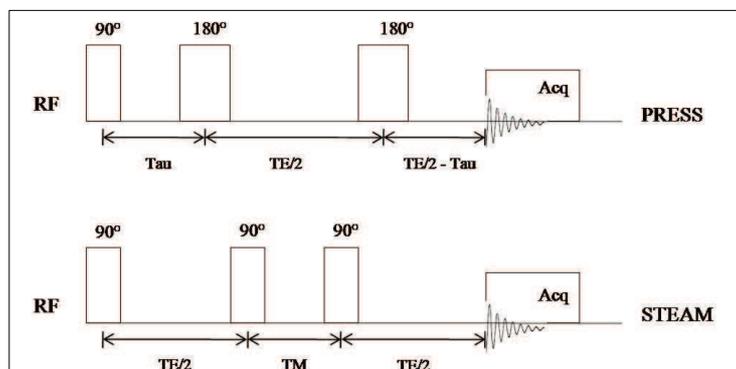


Figure 30: Chronogramme des séquences PRESS et STEAM : chaque impulsion RF est combinée aux gradients dans les trois directions de l'espace pour la sélection du volume. (RF radiofréquence, Tau délai entre deux impulsion de 90° et 180° en séquence PRESS, TE temps d'écho et TM temps de « mixing »)

Dans le cerveau la concentration des atomes d'hydrogène de l'eau est comprise entre 80 et 100mM alors que celle des métabolites détectables est inférieure à 10mM. Si le signal provenant de l'eau n'est pas soigneusement éliminé, le spectre proton obtenu en SRM est dominé et distordu par ce signal intense à 4,7ppm. La suppression de l'eau est réalisée par la séquence CHES (Chemical Shift Selective Saturation) placée avant l'impulsion d'excitation de la séquence PRESS ou STEAM. Le CHES consiste à basculer l'aimantation de l'eau dans le plan transverse au moyen de 3 impulsions de radiofréquence RF très sélectives puis à la déphaser à chaque fois par une impulsion de gradient (**Fig. 31**).

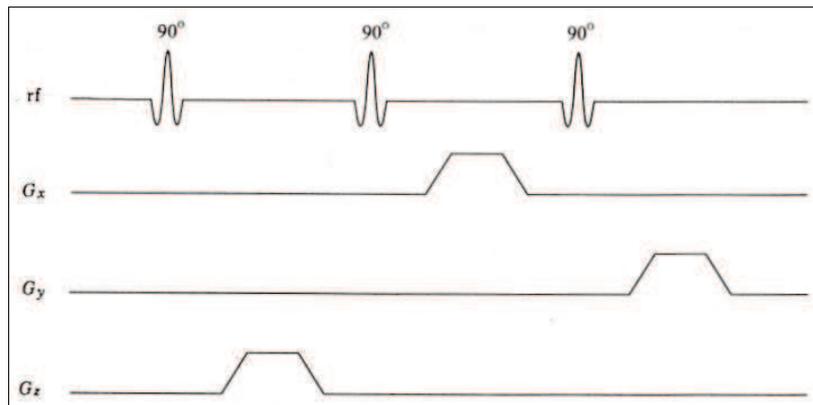


Figure 31: Diagramme représentant la séquence CHES

A partir de ces deux types de localisations, il est possible de réaliser deux types de séquences : la spectroscopie monovoxel et multivoxel.

La *spectroscopie monovoxel* est une séquence qui permet d'obtenir un spectre dans un volume unique compris entre 1 et 10 cm³ et qui ne doit pas être inférieur à 3.5 cm³. Cette séquence repose sur l'acquisition d'un volume (le voxel) unique (**Fig. 32**). Cette acquisition a l'avantage d'être rapide (1 à 3 minutes) avec traitement simple des données (le spectre est immédiatement disponible à la fin de la séquence), mais analyse en un seul point.

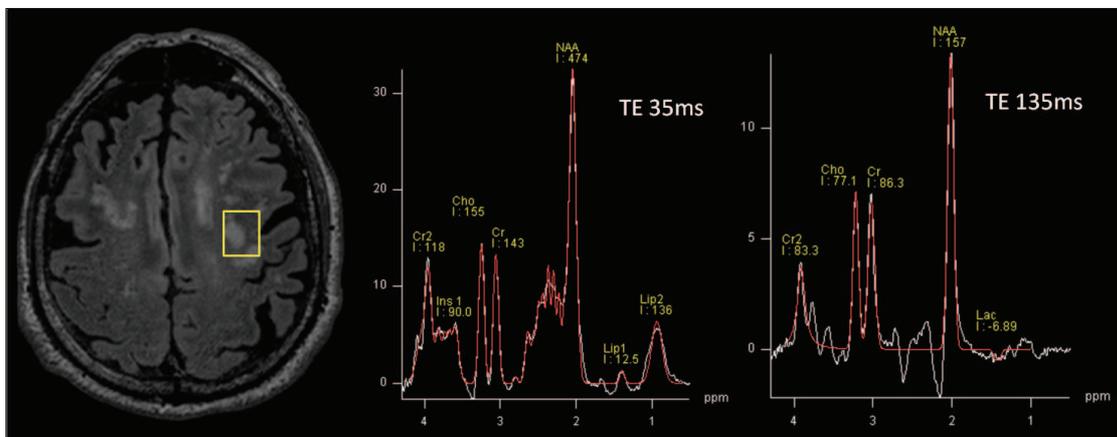


Figure 32: SRM monovoxel

La *spectroscopie multivoxel* ou CSI (chemical shift imaging) permet d'échantillonner un volume en trois dimensions ou un plan de coupes donc en deux dimensions. (**Fig. 33**). La présentation de l'information peut se faire de deux façons distinctes, soit sous forme de spectres identifiés qui seront reliés à un voxel, soit sous forme d'une cartographie métabolique associée à une échelle de couleur qui permettra de réaliser la distributivité d'un métabolite par rapport à un autre ou alors un rapport de deux métabolites. La SRM multivoxel permet de multiples points d'étude mais est longue à réaliser (une dizaine de minutes) avec traitement complexe des données. Il va falloir en effet exploiter les centaines de spectres enregistrés au moment de l'acquisition. Les données doivent être transférées sur une console de traitement. On peut ensuite se déplacer sur l'image de référence et afficher ainsi les spectres des régions que l'on souhaite étudier. Cette méthode offre donc une information beaucoup plus riche et généralement une meilleure résolution spatiale ($<1\text{cm}^3$), comparée à l'étude monovoixel.

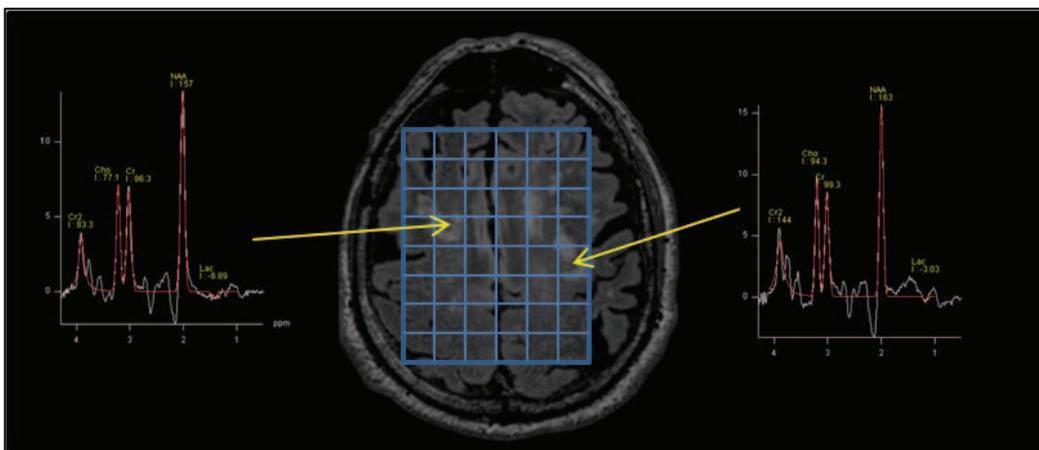


Figure 33: Imagerie métabolique multivoxel (CSI)

La SRM se réalise sur le même appareil et lors du même examen que l'IRM conventionnelle. L'acquisition de spectroscopie se déroule en plusieurs étapes :

- l'opérateur délimite sur la séquence de repérage la région dont il veut observer le spectre (le voxel)
- on règle les micro bobinages de l'IRM (les bobines de shim) pour obtenir un champ magnétique le plus homogène possible au niveau du voxel
- on sature le signal de l'eau : l'eau est en effet présente à une concentration 50000 fois plus importante que les molécules que l'on souhaite observer. Il faut donc supprimer son signal pour éviter qu'il ne sature complètement les bobines réceptrices et les amplificateurs
- on lance la séquence, qui est répétée un grand nombre de fois (de 64 à 196 en pratique clinique) pour obtenir un rapport signal/bruit satisfaisant.

L'ensemble de ce processus est automatisé dans les IRM récentes, et la seule intervention de l'opérateur consiste à positionner le voxel sur l'image de référence.

La SRM utilise principalement l'étude du noyau d'hydrogène (SRM-¹H). Elle est principalement utilisée dans la pathologie tumorale (bilan initial, suivi évolutif), les maladies métaboliques (bilan étiologique d'un trouble neurologique, d'une encéphalopathie, suivi de malade sous traitement), les comas, les démences, etc.

En dehors du proton il est possible d'étudier d'autres noyaux : P31 (métabolisme énergétique : muscle, cerveau), Na23 (AVC, SEP, métabolisme rénal), C13 (cycle de Krebs).

1.2. Métabolites étudiés en SRM-¹H

Les métabolites étudiés se limitent à ceux détectables en SRM-¹H, c'est-à-dire ayant une concentration supérieure à 1mM. Cette technique ne permet donc pas l'accès direct à la plupart des neurotransmetteurs : acétylcholine, norépinephrine, dopamine et sérotonine. Ainsi, les principaux métabolites détectés en SRM-¹H sont :

- Les amino-acides : N-Acétyl Aspartate, Glutamate
- Les amines : Glutamine, Choline, Créatine
- Les sucres : myo-Inositol
- Autres : lactates, lipides libres

Ces métabolites sont impliqués dans différents cycles cellulaires : le cycle de Krebs pour le NAA et la choline, l'oxydoréduction cytoplasmique pour la choline et le myo-Inositol, l'oxydoréduction mitochondriale pour le Glutamate, le GABA et la Glutamine.

La spectroscopie du proton analyse les métabolites suivants (**Fig. 34**) (*Lin A et al. 2005*):

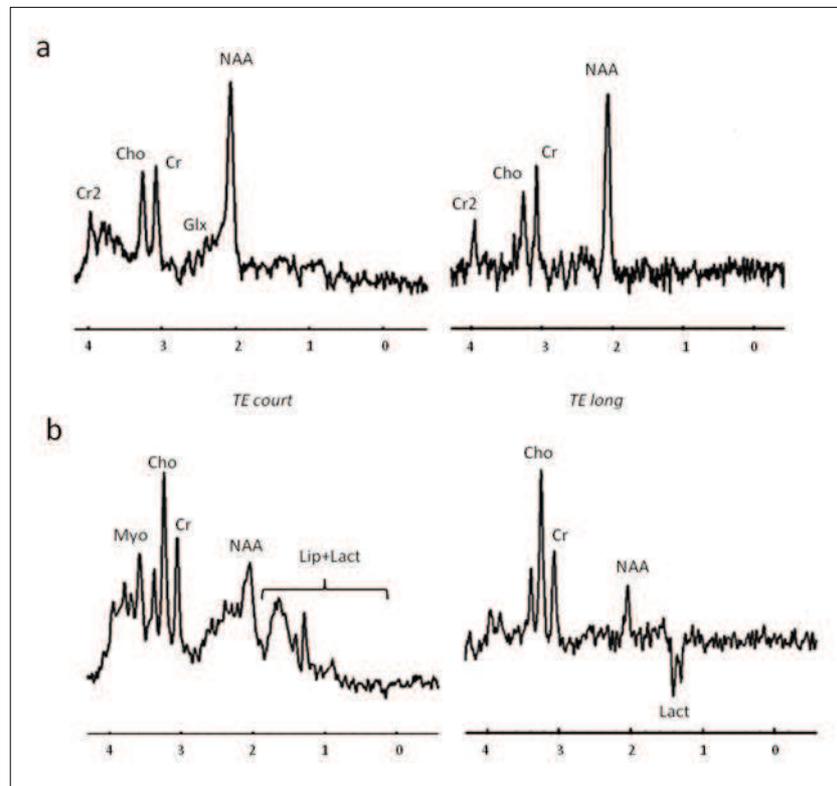


Figure 34: Exemples de spectres SRM-¹H chez un sujet sain (a) et en condition pathologique (b)

- la choline (Cho) : impliquée dans le métabolisme membranaire cellulaire, marqueur de la démyélinisation/ remyélinisation (son augmentation peut être attribuée à la gliose, l'inflammation et à un turnover du métabolisme membranaire accru) (*Narayana PA. 2005*) ; résonance à 3,2 ppm.
- le N-acétyl aspartate (NAA) : acide aminé synthétisé dans les neurones et transporté par les axones (**Fig. 35**), marqueur de l'intégrité neuronale (sa décroissance suggère une perte neuronale ou une atteinte axonale) (*Lin A et al. 2005*) ; résonance à 2.02 ppm
- le myo-inositol (Myo) : présent dans les cellules gliales, marqueur putatif de la gliose (sa concentration est modifiée lors de la production ou la destruction de la myéline); deux pics de résonance à 3,5 et 4,06 ppm.
- la créatine (Cr) : impliquée dans le métabolisme énergétique, marqueur putatif de la prolifération cellulaire (son augmentation est attribuée à la gliose) (*Bitsch A et al. 1999*) ; résonance à 3,02 ppm.
- le glutamate (Glu) et la glutamine (Gln) : marqueur du pool des neurotransmetteurs intracellulaires ; résonance entre 2,1 et 2,4 ppm.
- les lipides (Lip) : traduisent une nécrose cellulaire ; pic de résonance large entre 0,8 et 1,5 ppm (son augmentation suggère des phénomènes de démyélinisation/ remyélinisation) ; essentiellement visibles à écho court mais peuvent parfois persister à écho long.
- les lactates (Lac) : produit de la glycolyse anaérobie et non présent en l'absence de pathologie cérébrale (traduit l'activation macrophagique après rupture membranaire) ; résonance en doublet à 1,33 ppm, positif à écho court et négatif à écho long.

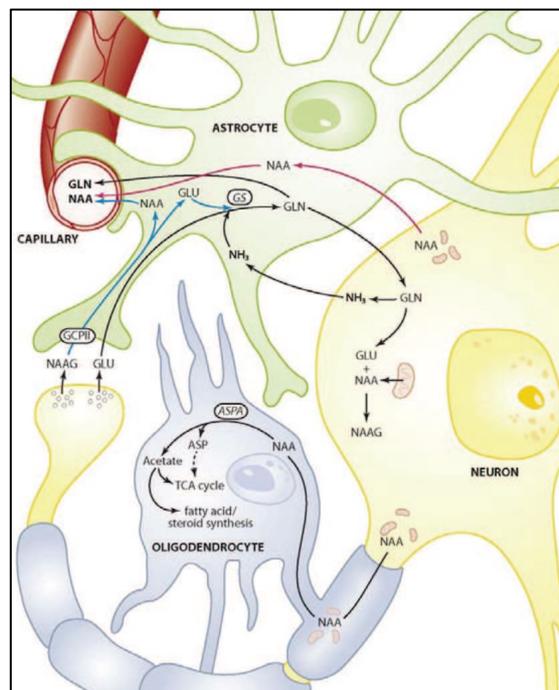


Figure 35 : Modèle hypothétique de synthèse et métabolisme du NAA dans le cerveau (Moffett et al. 2007)

2. La spectroscopie par résonance magnétique du phosphore 31 (SRM-³¹P)

Comme nous l'avons déjà mentionné, le spectre phosphore est complémentaire du spectre proton et ce sur plusieurs points. L'analyse conjointe des résonances de Choline (SRM-¹H) et de celles de PME/PDE (SRM-³¹P) peut permettre d'analyser plus finement l'état du métabolisme membranaire. De même, l'étude des résonances de PCr et de Créatine peut amener une vision à la fois plus globale et précise de l'état du métabolisme énergétique cérébral.

La spectroscopie multinoyaux permet donc d'affiner l'étude du métabolisme cérébral. La spectroscopie RMN in vivo du phosphore ³¹P réside dans le rôle clé des molécules phosphorylées dans le métabolisme énergétique cérébral.

Plus simple que le spectre proton, le spectre phosphore est néanmoins très important car il apporte de nombreuses informations complémentaires au spectre du proton. La spectroscopie multinoyaux nécessite une chaîne radiofréquence supplémentaire adaptée en fréquence à chaque noyau étudié ($\omega^{31}\text{P}=17,2 \text{ MHz/T}$, $\omega^1\text{H}=42,6 \text{ MHz/T}$) et une antenne de surface double accord ¹H/³¹P.

2.1. Métabolites étudiés en SRM-³¹P :

La SRM-³¹P permet d'étudier 5 groupes de métabolites : les phosphomonoesters (PME), les phosphodiesters (PDE), le phosphate inorganique (Pi), la phosphocréatine (PCr) et l'adénosine triphosphate (ATP). Dans le détail, voici les fonctions dont ils sont le reflet : (**Fig. 36**)

- Les **PME** reflètent l'activité anabolique des membranes phospholipidiques. Le pic du spectre est composé du signal de nombreux métabolites incluant ceux relatifs à la synthèse des membranes phospholipidiques comme la phosphocholine (Pc), la phosphoéthanolamine (PE) (constituant majeur du tissu cérébral normal et tumoral) et les sucres phosphates.
- Les **PDE** reflètent au contraire le catabolisme membranaire. Le pic est plus élevé dans la substance blanche que dans la substance grise. Le rapport PME/PDE est représentatif du changement de la membrane phospholipidique.
- Le **Pi** permet le calcul du pH intracellulaire (pHi) à partir des variations de position du pic de Pi par rapport à celui de la PCr (**Fig. 36**).
- La **PCr** est une molécule phosphorylée riche en énergie, très abondante dans le cerveau dans lequel une haute activité du métabolisme énergétique est requise. Elle sert de tampon pour maintenir le niveau d'ATP constant face à la demande d'énergie via la réaction catalysée par la créatine kinase.
- L'**ATP** est une molécule présente dans tous les organismes vivants et est la principale source d'énergie immédiatement disponible pour l'activité des cellules. L'ATP est un produit du métabolisme cellulaire, la plus grande part de l'ATP étant synthétisée par les mitochondries, le reste étant produit par la glycolyse qui peut être très active dans certaines cellules telles que les astrocytes. L'ATP est un phosphate à haute énergie qui sert de substrat à plusieurs types de processus biochimiques. Le spectre phosphore

permet de distinguer trois isotopomères de l'ATP sous la forme de trois pics distincts : un doublet γ -ATP, un doublet α -ATP et un triplet β -ATP.

Schématiquement, on retiendra qu'il y a trois grands types d'informations : le pool phosphoénergétique (PCr et ATP), le turnover membranaire (PME et PDE) et le pH intracellulaire (Pi).

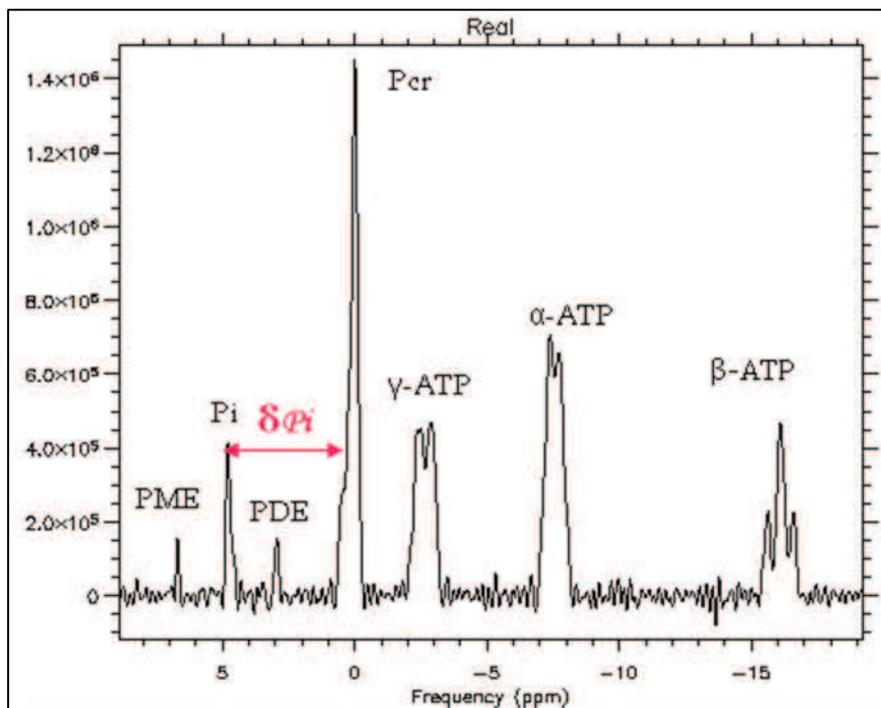


Figure 36: Principaux métabolites analysés par la spectroscopie ^{31}P

METABOLITES IMPLIQUES DANS LE METABOLISME ENERGETIQUE CELLULAIRE :

Phosphocréatine (PCr) : 0 ppm

Phosphates inorganiques (Pi) : 4,9 ppm

Trois pics de l'ATP :

- alpha-ATP (doublet) : 7,5 ppm
- beta-ATP (triplet) : 16,3 ppm
- gamma-ATP (doublet) : 2,7 ppm

METABOLITES IMPLIQUES DANS LES PHOSPHOLIPIDES MEMBRANAIRES :

PhosphoMonoEsters (PME) : 6,5 ppm

- Phosphoryléthanolamine (PE)
- Phosphorycholine (PC)

PhosphoDiEsters (PDE) : 2,6 ppm

- Glycérophosphoryléthanolamine
- Glycérophosphorylcholine (GPC)

2.2. L'étude du pH intracellulaire (Fig. 36):

Il existe une variation de position du pic de résonance du phosphate inorganique par rapport au pic de la phosphocréatine suivant les patients (δPi). Cette variation est physiologique et est utile pour le calcul du pH intracellulaire.

La différence de position du pic est relative à deux concentrations du Pi, celles des monoprotonées (HPO_4^{2-}) et des diprotonées (H_2PO_4^-). Les deux concentrations ne se visualisent que sous la forme d'un seul pic de résonance. La position du pic dépend donc de l'équilibre entre les ions HPO_4^{2-} et H_2PO_4^-

Formule de calcul du pH intracellulaire :

$$\text{pH} = 6,75 + \log \left[\frac{-3,27 + \delta\text{Pi}}{-\delta\text{Pi} + 5,69} \right] \quad \text{Où } \text{HPO}_4^{2-} = -5,69 \text{ ppm et } \text{H}_2\text{PO}_4^- = -3,27 \text{ ppm}$$

2.3. La réaction de créatine –kinase

L'adénosine triphosphate et la phosphocréatine sont des composants reflétant directement le bilan entre (i) la fonction mitochondriale (phosphorylation oxydative) et dans une moindre mesure la glycolyse, et (ii) la consommation d'ATP par les ATPases.

Dans les conditions *in vivo* normales, la phosphocréatine est un « réservoir » d'énergie pour la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP via la réaction catalysée par la créatine kinase (**Fig. 37**) : $\text{PCr} + \text{ADP} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{Cr} + \text{ATP}$ (Cr représentant la créatine). Dans le cerveau, l'ATP est produit par la glycolyse et la phosphorylation oxydative mitochondriale suivant $\text{ADP} + \text{P}_i \rightarrow \text{ATP}$ où Pi est le phosphate inorganique. Le système créatine/phosphocréatine, en plus de son rôle de stockage de l'énergie, joue un rôle de transport (navette) des phosphates riches en énergie entre les sites de production de l'ATP (mitochondries) et les sites de consommation de l'ATP (ATPases membranaires).

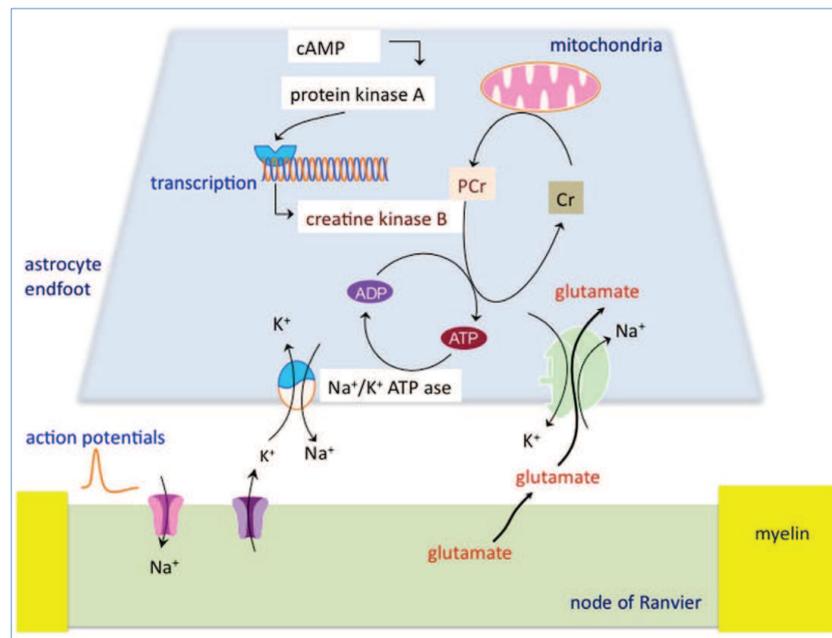


Figure 37: Modèle proposé du métabolisme phosphorylé au sein des astrocytes (Steen C et al. 2010)

Lors d'une diminution de la concentration tissulaire en oxygène, il y a une augmentation de la demande en énergie ou une insuffisance de production d'ATP par phosphorylation oxydative ; ainsi de l'ATP cellulaire complémentaire est synthétisé via la réaction catalysée par la créatine kinase. Ce processus est identifiable en SRM ^{31}P sur le spectre par une chute du niveau de PCr, une augmentation du Pi et un niveau d'ATP constant. Ainsi, l'étude du rapport ATP/Pi reflète l'état de la phosphorylation oxydative (*Iles, R.A. et al. 1985*).

2.4. Critères de qualité d'un spectre phosphore

Le phosphore dans l'organisme étant présent en beaucoup moins grandes concentrations que le noyau d'hydrogène (environ 6%), les temps d'acquisitions et le volume des voxels sont conséquemment bien supérieurs à ceux que l'on peut obtenir en spectroscopie du proton ; ceci afin d'obtenir un rapport signal sur bruit le meilleur possible.

L'obtention de spectres interprétables et de bonne qualité nécessite également :

- un positionnement correct des voxels : contrairement à la SRM proton, la contamination des volumes d'acquisition par des structures hydriques, notamment ventriculaires, est indifférente puisque le LCR ne contient pas de composé phosphore. En revanche, il convient d'éviter les zones d'interface air/os/tissus mous et protéger le voxel au moyen des bandes de saturation.
- Le réglage du shim dans la zone d'étude ainsi que le réglage du pic de PCr doivent être optimaux.

2.5. Le post traitement

Peu de logiciels de post-traitements permettent de traiter les spectres phosphores. Parmi eux, nous pouvons mentionner les outils avancés JMRUI, LC Model ou SAGE.

La quantification est un point délicat en spectroscopie, et ceci quel que soit le noyau utilisé. Elle repose sur le fait que l'intensité du signal, et notamment des différents pics, est corrélée à la concentration du métabolite d'intérêt (repéré par sa position en fréquence).

Il existe deux voies d'investigation : la première, **quantitative** tente d'accéder aux concentrations réelles des métabolites dans le volume d'intérêt

La seconde voie d'analyse est dite **qualitative**, consiste à donner les résultats sous la forme de rapport ou de ratio en choisissant l'un des métabolites comme référence. Les résultats peuvent ainsi être exprimés en rapport de concentrations de métabolites. Dans les pathologies focales, on peut réaliser une acquisition controlatérale dans la région saine et comparer les valeurs obtenues dans la région lésée par rapport à la zone normale de référence, ou les comparer à ceux d'une population témoin. Pour les pathologies diffuses, les résultats sont comparés à ceux d'une population témoin.

3. Etat des connaissances actuelles de l'apport de la spectroscopie dans la SEP

Si la SRM a été largement utilisée dans l'exploration de la sclérose en plaques, son application en routine clinique est plus difficile à définir. Un grand nombre d'études sur la SEP par SRM, depuis ses premiers résultats au début des années 90 (*Wolinsky et al. 1990, Arnold et al. 1990*), ont donc été consacrées à la caractérisation métabolique des différents tissus cérébraux et des lésions observables dans la maladie.

En cas de SEP, la SRM révèle l'existence d'anomalies métaboliques au sein des lésions (plaques) mais aussi au sein de la SBAN (substance blanche d'apparence normale). Cette technique fournit des informations complémentaires biochimiques sur l'existence d'une anomalie de la SB ou de la substance grise (SG).

3.1. SRM-¹H :

La spectro-IRM permettrait de renseigner sur les deux processus pathologiques mis en jeu dans la SEP : la démyélinisation inflammatoire et la perte neuronale au sein des tissus lésés ou d'apparence normale. Divers métabolites sont des marqueurs de l'activité des lésions de la SEP et des modifications pathologiques de la SB. Ainsi le NAA qui est lié au fonctionnement neuronal est particulièrement utilisé. Une baisse du signal du NAA est donc interprétée comme une souffrance neuronale. Les anomalies de signal du NAA ne sont pas restreintes aux lésions visibles. Elles ont été mises en évidence au sein de la substance blanche en apparence normale, suggérant une dysfonction neuronale diffuse. Il a donc été trouvé que la concentration de NAA suit l'activité des lésions visibles et « silencieuses » et peut permettre le contrôle de l'évolution de la maladie et de l'efficacité des traitements. La diminution de la concentration en NAA dans les tissus cérébraux apparaît corrélée à la dégénérescence axonale (*Gonen O et al 2002*).

Une élévation de la choline, du lactate, et des macromolécules est associée à l'inflammation active et la démyélinisation. Cette élévation régionale pourrait précéder la survenue de l'hypersignal T2 de plusieurs semaines ou mois et s'observe chez certains patients même dans des zones de substance blanche d'apparence normale (SBAN), traduisant une atteinte inflammatoire dépassant largement les plaques visibles en imagerie conventionnelle.

Plusieurs études ont étudié l'apport de la spectroscopie du proton dans la SEP et apportent globalement les conclusions suivantes (*Chard DT 2002, Inglese M 2003, He J 2005, Kapeller P 2005, Sastre-Garriga J 2005, Kirov I 2009*) :

- augmentation de la choline (Cho) et du lactate (Lac) traduisant une inflammation
- augmentation de la choline (Cho), de la créatine (Cr) et du myoinositol (Myo) traduisant des phénomènes de gliose
- augmentation de la choline (Cho) et des lipides (Lip) traduisant une démyélinisation
- diminution du N-Acétyl-Aspartate (NAA) traduisant une souffrance axonale ou une perte neuronale, et apparaissant comme un témoin de la gravité de la maladie
- au niveau des plaques et de la SBAN : augmentation de la choline (Cho) et du myoinositol (mI), diminution du NAA et du rapport NAA/Cr, augmentation de Cho/Cr et mI/Cr et de Lip/Cr et Lac/Cr
- dans la substance grise corticale et thalamique : diminution de NAA/Cr et Cho/Cr, augmentation de Lip/Cr et Lac/Cr, pas de variabilité significative de mI/Cr

D'une manière générale, une baisse de la concentration en NAA à proximité des lésions et une augmentation diffuse des concentrations en Cr, Cho et Myo sont observables dans ces études (Fig. 38).

Il est intéressant de noter que ces anomalies peuvent être observées, chez certains malades, dans les zones de substance blanche d'apparence normale, en dehors des zones d'hypersignal T2/FLAIR, traduisant une atteinte beaucoup plus diffuse de la maladie que ce que l'on observe avec les séquences conventionnelles (Narayana PA et al. 1998, Ranjeva JP et al. 2003) (Fig. 39).

Néanmoins des variations de ces concentrations semblent exister au cours de l'évolution de la maladie:

- le profil d'une « plaque » à la phase aigüe (démýélinisation), se traduisant en IRM conventionnelle par une prise de contraste gadolinée, comporte une augmentation de la choline, une diminution du NAA et la présence de quantités variables de lipides libres, lactate et macromolécules (Fig. 38).

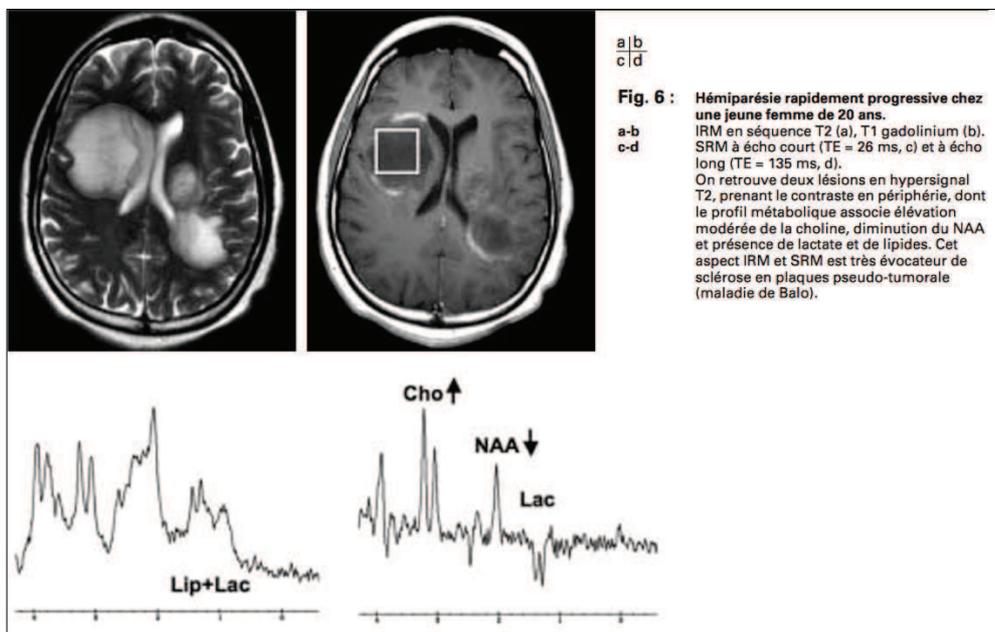


Figure 38: Exemple de spectres proton dans le cadre d'une SEP pseudo-tumorale (D Galanaud et al. Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale, J Radiologie 88, 483-496 (2007).)

- au fur et à mesure que la lésion vieillit, les lipides libres et le lactate disparaissent, la choline et le NAA se normalisent (Davie CA et al. 1994), pouvant traduire une régression de l'œdème, une remýélinisation ou une résolution temporaire des perturbations métaboliques, peut être grâce aux mitochondries (De Stefano N. et al. 2005).
- lorsque la maladie est à un stade plus avancé, le NAA ne retrouve plus son niveau normal au décours des poussées successives et l'on peut voir apparaître une augmentation du myo-inositol, traduisant la gliose réactionnelle (De stefano N. et al. 1998).

Enfin, en cas de SCI des anomalies biochimiques ont également été décrites à plusieurs reprises, avec notamment une diminution du rapport NAA/Cr au niveau de la SBAN traduisant un dysfonctionnement et/ou une perte axonale précoces (*Ranjeva JP et al. 2003*). D'autres études ont également montré une augmentation des rapports métaboliques Myo/NAA et Myo/Cr chez les patients présentant un diagnostic définitif à 6 mois (*Wattjes et al., 2008*). Des taux élevés de Myo ont aussi été retrouvés chez les patients atteints de SCI au sein des lésions et de la SBAN (*Kapeller P et al. 2002, Fernando KTM et al. 2004*).

Des variations ont aussi été décrites en fonction de la forme de la maladie avec notamment des différences significatives entre les formes RR et SP et PP concernant plus particulièrement les taux de NAA (plus bas dans les formes SP ou PP) et de Cr (plus élevés dans les formes PP par rapport aux formes RR) (*Rahimian N et al. 2013, Sijens PE et al. 2006, Suhy J et al. 2000*).

D'autres études ont également analysé les corrélations entre les variations métaboliques et le handicap clinique et présentent des résultats discordants, avec une meilleure corrélation entre le handicap et les lésions visibles en T1 qu'avec les lésions visibles en T2 (*Zivadinov R et al. 2005, Simon JH et al. 2000, Barkhof F. 2004*). Plusieurs études portant sur de petites cohortes de patients ont démontré une corrélation entre la diminution du rapport NAA/Cr dans la SBAN et le handicap évalué par l'EDSS (*Ruiz Pena JL et al. 2004, De Stefano et al. 1998, De stefano et al. 2001*). La diminution du taux de NAA est apparue corrélée au degré de handicap clinique (*De stefano N et al. 1995, 1998 et 2001*).

Enfin, l'implication de la substance grise dans la physiopathologie de la maladie a aussi pu être appréhendée grâce à la spectro-IRM. Une diminution du pic de NAA a été notée au sein de la substance grise corticale et profonde dans plusieurs cohortes. Cette séquence, combinée à la mesure de l'atrophie thalamique en séquence T1, a permis d'évaluer à environ 30 % la perte neuronale dans le noyau médiodorsal du thalamus chez des patients atteint de SEP (*Cifelli A et al. 2002*) : cet ordre de grandeur était en accord avec la perte neuronale mesurée sur des cerveaux post-mortem. Les variations du taux de NAA peuvent cependant refléter aussi bien une diminution du nombre de neurones, qu'une atrophie neuronale ou un dysfonctionnement métabolique.

3.2. SRM-³¹P

Concernant l'analyse des métabolites par spectroscopie du Phosphore 31, plusieurs études n'ont pas permis de montrer des modifications cohérentes du métabolisme phosphorylé. La plupart de celles ci étaient réalisées sur des appareils 1,5T et n'étaient pas couplées aux données de la spectroscopie du proton (*Cadoux-Hudson et al. 1991, Minderhoud JM et al. 1992, Van der Knaap MS et al. 1992, Husted CA et al. 1994*). Des études réalisées à 1,5T ont démontré un pic dans la région des phosphodiesteres (PDE) qui a été attribué aux phospholipides membranaires (*Potwaka JJ et al. 1999, Jensen JE et al. 2002*). Ces données n'étaient pas retrouvées à 3T.

Ainsi l'étude de Cadoux-Hudson et al. (*Cadoux-Hudson et al. 1991*) a retrouvé un rapport PDE/ATP augmenté et PCr/ATP diminué, à l'inverse de l'étude de Van Der Knaap et al. (*Van der Knaap et al. 1992*) qui retrouvait un rapport PDE/ATP ayant tendance à diminuer. On peut aussi souligner que selon les différentes études les régions d'intérêt n'étaient pas identiques : centre semi-ovale pour l'étude de Cadoux et SB péri-ventriculaire et insula pour l'étude de Van Der Knaap.

De précédentes études utilisant la SRM-³¹P ont rapporté une élévation du ratio PCr/β-ATP au sein de la SBAN chez les patients atteints de SEP (*Minderhoud JM et al. 1992, Husted CA et al. 1994, Steen C et al. 2010*), suggérant une réduction du métabolisme phosphorylé causé par une décroissance de l'activité de la créatine kinase B au sein des astrocytes (*Yoshimine T et al. 1983, Tachikawa M et al. 2004, Thompson RJ et al. 1980*). La réduction de l'activité de la créatine kinase B serait due à un stress oxydatif (*Aksenov M et al. 2000*).

Une étude française de 2011 réalisée à Créteil a fait l'objet d'un poster aux JFR (Journées Françaises de Radiologie) sur l'apport de la spectroscopie du phosphore dans la SEP, en comparant les profils métaboliques en spectroscopie monovoxel du phosphore entre les formes rémittentes (EDSS<6) et secondairement progressives (EDSS>6) des patients et des témoins, et a retrouvé les modifications suivantes :

- augmentation de la PCr (phosphocréatine) et baisse de la GPC (glycérophosphorylcholine) chez les patients atteints de SEP versus les témoins ; augmentation des rapports PCr/Pt (phosphore total) (p=0,02) et PME/PDE (p=0,05) et diminution du rapport GPC/Pt (p=0,01) chez les patients.
- augmentation du β-ATP et du pH et baisse du rapport Pi (phosphate inorganique)/PCr chez les patients versus les témoins
- des modifications en fonction de l'EDSS : Pi et PE (phosphoryléthanolamine) plus élevés et β-ATP plus bas si l'EDSS était >6 avec augmentation des rapports Pi/Pt (p=0,03) et PE/Pt (p=0,05) et diminution du rapport β-ATP/Pt (p=0,05)

Les auteurs en font la traduction suivante : en cas de démyélinisation « modérée » il existe une augmentation de la PCr et du β-ATP, c'est-à-dire une élévation des phosphores à haute énergie, permettant de compenser la minime augmentation des besoins énergétiques liés à la démyélinisation, alors qu'en cas de démyélinisation « majeure » il persiste une augmentation de la PCr mais il existe une diminution du β-ATP (et augmentation du Pi) ne permettant plus de couvrir les besoins énergétiques nécessaires à la repolarisation.

Des anomalies biochimiques ont donc été révélées non seulement au sein des plaques mais aussi au niveau des substances blanche et grise d'apparences normales en IRM conventionnelle morphologique (**Fig. 39**).

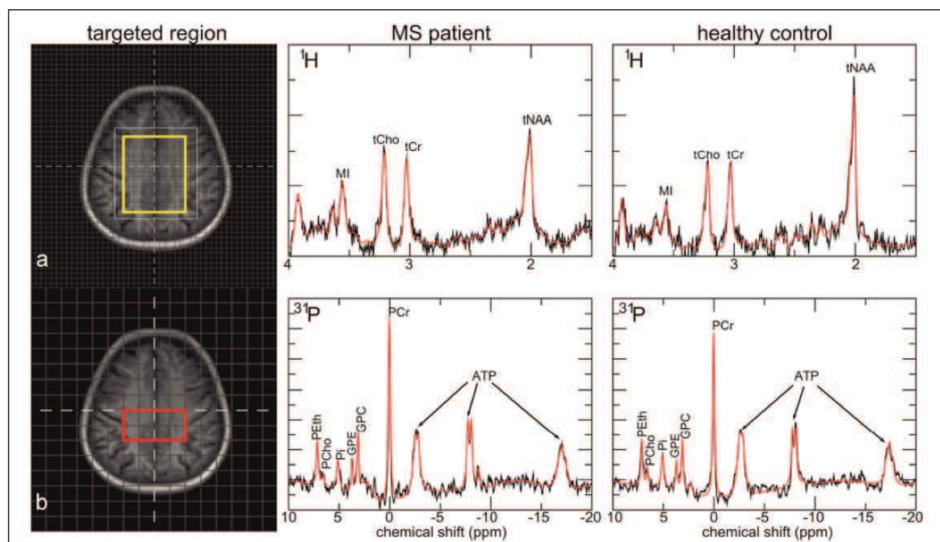


Figure 39: Exemples de spectres proton (a) et phosphore (b) chez les patients atteints de SEP au niveau de la SBAN (à gauche) et les témoins (à droite). (Hattingen E et al. 2011)

Objectifs de l'étude

Hypothèses et objectifs

L'hypothèse de cette étude est qu'il existe des modifications métaboliques au niveau des plaques de SEP et de la SBAN, liées à la démyélinisation, suivant les différentes formes de SEP.

De ce fait, l'objectif principal de cette étude est de comparer les profils métaboliques en spectroscopie multinucléaire phosphore et proton des différentes formes de SEP : rémittentes (RR) et progressives (SP et PP) afin d'identifier d'éventuelles différences biochimiques.

Critères de jugement principal

Différence de concentration de métabolites cérébraux entre le groupe patients atteints de SEP et le groupe témoins :

- Comparaison intergroupe des taux de métabolites obtenus en SRM ^1H (NAA, Cho, Cr, lip et lac) et SRM ^{31}P (PCr, PDE, PME, pH)
- Comparaison selon la forme de SEP des taux de métabolites obtenus en SRM ^1H (NAA, Cho, Cr, lip et lac) et SRM ^{31}P (PCr, PDE, PME, pH)
- Etude des corrélations inter paramètres entre les métabolites ^1H et ^{31}P

Objectifs secondaires

L'objectif secondaire est de mettre en évidence un lien entre ces modifications biochimiques et l'âge des patients, leur niveau de handicap et la durée d'évolution de la maladie.

Critères de jugement secondaire

Différence de concentrations de métabolites en fonction du score de l'EDSS, de l'âge et de la durée d'évolution de la maladie

PARTIE 2 : BILAN DE L'ETUDE

1. Matériels et Méthodes

1.1. Population

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique non randomisée réalisée dans le service de radiologie du CHU de Poitiers entre Novembre 2013 et Janvier 2015, ayant porté sur trois groupes de sujets : un groupe de patients souffrant de SEP dans la forme rémittente, un groupe de patients souffrant de SEP dans la forme progressive, incluant les formes SP et PP, et un groupe témoin. Quarante quatre sujets, dont 24 patients et 20 témoins, ont été inclus dans l'étude.

En raison du faible effectif de patients, nous avons choisi de regrouper les formes SP et PP de la maladie afin de donner plus de puissance à notre étude.

Les sujets éligibles ont été identifiés à partir des consultations habituelles de prise en charge des patients SEP dans le service de Neurologie du Pr Neau au Centre Hospitalier Universitaire de La Milétrie à Poitiers.

Les témoins sont tous des volontaires sains ayant reçu une information claire, loyale et appropriée concernant notre étude.

Tous les participants ont été informés de manière orale et écrite, en termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, des modalités de réalisation des examens, des risques éventuels encourus ainsi que leur droit de refuser ou de se rétracter à tout moment (**ANNEXE B**).

1.2. Critères d'inclusion et de non inclusion

A) Les patients

Critères d'inclusion :

Concernant les deux groupes de patients :

- avoir plus de 18 ans
- répondre aux critères diagnostiques de Barkhof pour la SEP
- comprendre et accepter les contraintes de l'étude
- donner son consentement écrit à l'étude
- être affilié à la sécurité sociale
- pour les femmes en âge de procréer : ne pas avoir un projet de grossesse et être sous contraception

Critères de non inclusion :

- présenter une affection somatique majeure et notamment neurologique
- antécédent d'épilepsie
- éthylisme chronique
- altération des fonctions cognitives
- antécédent de tumeur cérébrale
- antécédent de troubles psychiatriques
- présenter une contre-indication, même « relative » à la passation d'une IRM (pacemaker, clips neurochirurgicaux, clips carotidiens, valve cardiaque, prothèse auditive, valve de dérivation ventriculaire, éclats d'obus ou de balles, travailleurs des métaux, corps étrangers intraoculaires, sutures à fils métalliques, claustrophobie)

B) Les sujets sains

Critères d'inclusion :

Les sujets devaient présenter tous les critères d'inclusion pour être éligibles :

- Sujet d'âge compris entre 18 et 65 ans ayant donné sa signature et son consentement éclairé après avoir reçu une information écrite sur la procédure envisagée
- Sujet bénéficiant de la sécurité sociale ou en bénéficiant par l'intermédiaire d'une tierce personne en accord avec la loi française sur la recherche biomédicale

Critères de non inclusion :

Les sujets ne devaient présenter aucun des critères de non inclusion pour être éligibles :

- Femme en état de procréer sans moyen de contraception efficace
- IRM cérébrale anormale, contre-indication à l'IRM, pathologie grave intercurrente
- Situation d'urgence ou patient incapable de donner personnellement son consentement
- Présence de pathologies neurologiques ou psychiatriques.

1.3. IRM : acquisitions et traitement

Le protocole IRM a été réalisé sur un appareil Siemens Verio 3Tesla (Siemens, Erlangen, Germany) au CHU de Poitiers. Il a nécessité l'utilisation de deux antennes: une antenne SenseHead 32 canaux pour toutes les acquisitions anatomiques et la spectroscopie proton et une antenne double accord $^1\text{H}/^{31}\text{P}$, permettant des résolutions spatiale et spectrale satisfaisantes, avec une chaîne de radiofréquence supplémentaire adaptée en fréquence à chaque noyau étudié ($w^{31}\text{P} = 17,2 \text{ MHz/T}$, $w^1\text{H} = 42,6 \text{ MHz/T}$) pour la spectroscopie phosphore. L'acquisition des séquences d'IRM morphologique et de spectroscopie multinoyaux était réalisée dans le même temps d'examen. L'examen durait approximativement 1h10 et se déroulait en deux parties à cause du changement de matériel, laissant ainsi le temps au patient de se reposer. Les paramètres ont été optimisés afin d'obtenir un excellent rapport signal sur bruit dans des temps d'acquisitions certes longs mais acceptables. L'ensemble du protocole IRM a été réalisé par le même opérateur pour les patients et les témoins. Les patients avaient comme consigne de rester immobile durant la totalité de l'examen.

La première partie de l'examen englobait l'ensemble des séquences dites classiques pour le suivi des patients atteints de SEP (3D FLAIR, axial T1, sagittal T2, axial T1 avec injection de gadolinium, diffusion et ADC) ainsi que la spectroscopie proton. La deuxième partie de l'examen était consacrée à la SRM- ^{31}P avec la mise en place de l'antenne dédiée (**Fig. 40**)

Pour la spectroscopie proton, nous avons choisi de réaliser une séquence multivoxel en 35ms et 135ms, puisque nous sommes dans le cadre d'une pathologie diffuse, ce qui a permis un bon échantillonnage de l'ensemble des plaques. Les boîtes d'acquisition étaient mises en place au niveau des plaques, si il y en avait, ou au niveau des centres semi-ovales dans la SBAN, dans le cas contraire.

Pour la spectroscopie phosphore, la séquence 3D CSI fourni par le constructeur a été utilisée.

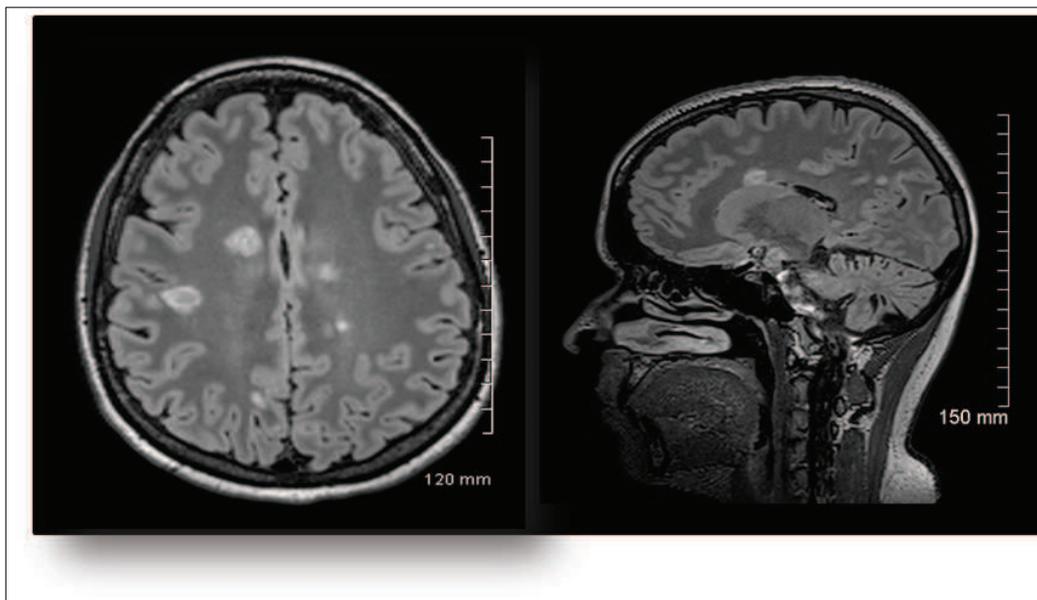


Figure 40: Séquences axiale et sagittale T2 FLAIR chez une patiente de l'étude montrant des plaques de démyélinisation bilatérales en hypersignal au sein des centres semi-ovales.

1.3.1. Paramètres des séquences IRM réalisées :

- ANATOMIE :

- T1 spin echo FOV 245mm, TR/TE 700/8,4ms 4mm épaisseur de coupe, nex 1, 40 coupes, flip angle 90°

- sagittal T2 turbo spin echo coupe 40, FOV 240mm, épaisseur de coupe 3mm, TR/TE 4960/119ms, nex 2

- 3D T2 sagittal FLAIR 160coupes, FOV 250mm, épaisseur de coupe 1mm, TR/TE 5000/395ms TI 1800, nex 1

- SRM ¹H :

- spectroscopie multivoxel à 35s et 135ms: FOV 239*239mm, VOI F/H 20mm, R/L 90mm, A/P 120mm TR/TE 1700ms/35 ou 135 ms, nex 3

- placement de la boîte de spectroscopie sur la séquence 3D T2 FLAIR pour localiser les plaques (**Fig. 41**)

- SRM ³¹P:

- 3D sagittal T1 176 coupes, FOV 250mm 1mm épaisseur, TR/TE/TI 1800/2.24/900ms pour le placement de la spectroscopie (**Fig. 41**)

- CSI3D FOV 400m VOI 400/400/80mm TR/TE 1000/2.3ms placée de façon à englober la région des centres ovales.

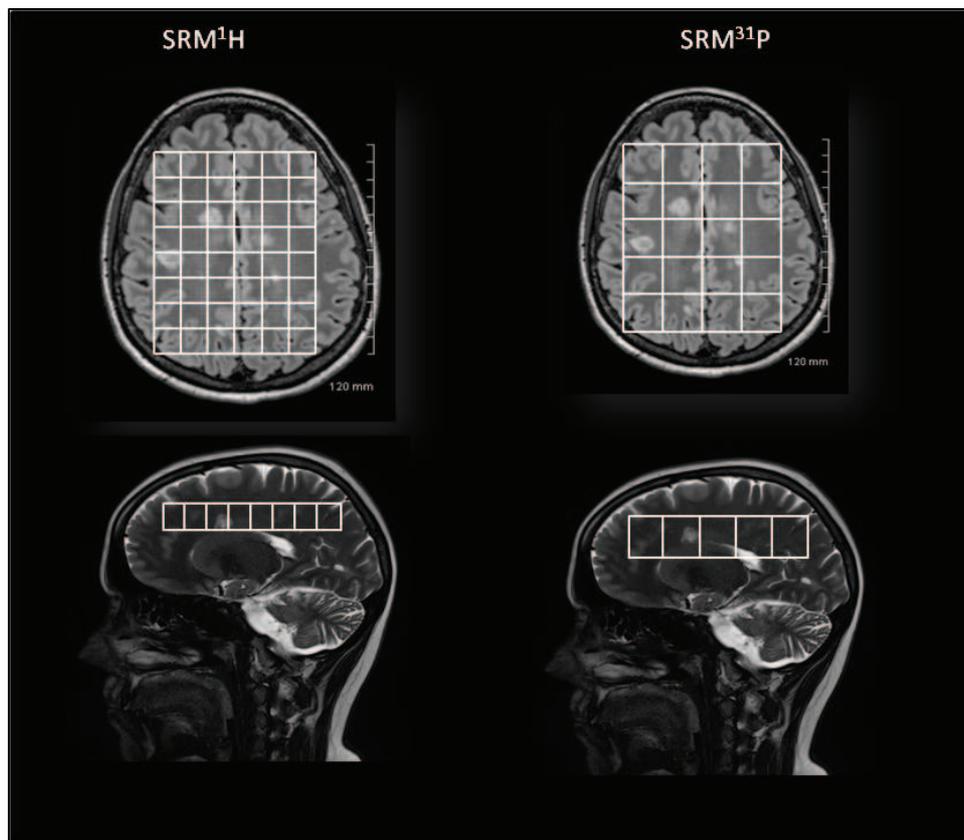


Figure 41: Schémas du positionnement des boîtes de Spectroscopie en proton et phosphore

1.3.2 Analyse des images et quantification SRM

Les séquences morphologiques conventionnelles ont été analysées afin de détecter ou non la présence de plaques sur les séquences T2 et 3D Flair, actives ou non après injection de gadolinium.

Sur les 23 patients inclus, seul un patient ne présentait pas de plaque sur l'IRM conventionnelle (PA22). Les mesures de spectroscopie ont donc été réalisées uniquement au niveau de la SBAN pour ce patient.

Enfin pour quatre patients il n'existait pas de SBAN (charge lésionnelle trop importante) : PA15, PA20, PA19 et PA23.

La quantification est un point délicat en spectroscopie, et ceci quelque soit le noyau utilisé. Elle repose sur la corrélation entre l'intensité du signal et la concentration du métabolite d'intérêt (pic repéré par sa position en fréquence). Dans cette étude, le post-traitement des données SRM-¹H et ³¹P a été réalisé à l'aide du logiciel JMRUI (*Nasseri et al. 2001, Stefan et al. 2009*). Ceci nous a permis de réaliser une correction de phase et de la ligne de base nécessaire pour déterminer les aires sous les pics des métabolites considérés et permettant une quantification qualitative avec l'algorithme AMARES (*Vanhamme et al. 1997*).

1.3.3. Métabolites analysés :

- pour la spectroscopie proton :

- *taux de NAA, choline, créatine, myoinositol, lipides et lactates*
- *rappports NAA/Cr et NAA/Cho*
- *rapport Cho/Cr*
- *rapport Myo/Cr*
- *rapport Lip/Cr*
- *rapport Myo/NAA*

- pour la spectroscopie phosphore :

- *taux de phosphocréatine (PCr),*
- *taux de PE, PC, PDE et PME,*
- *taux de phosphate inorganique (Pi),*
- *taux de GPE et GPC*
- *taux de rCho (choline résiduelle)*
- *taux de α , β et γ -ATP*
- *rapport Cho/(PME+PDE)*
- *rapport Cho/(PC+GPC)*
- *rapport PCr/Cr*
- *rapport PME/PDE*
- *mesure du pH intracellulaire (pHi)*

1.4. Analyse statistique de la population :

L'analyse statistique a été réalisée dans l'unité de Méthodologie-Biostatistiques du Centre d'Investigation Clinique, Inserm CIC 1402 (CHU de Poitiers), à l'aide du logiciel SAS 9.3[®] (Cary NC, USA).

1.4.1 Analyse descriptive :

Une analyse descriptive simple a été réalisée afin de représenter les caractéristiques sociodémographiques et cliniques ainsi que les métabolites étudiés chez l'ensemble des patients et des témoins, selon leur groupe. Les variables continues ont été résumées par les paramètres classiques de la statistique descriptive : médiane et valeurs extrêmes et moyenne et écart-type. Les variables qualitatives ont été résumées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

En préalable aux différents tests statistiques, une analyse des distributions a été conduite sur l'ensemble des variables continues, afin d'identifier leur niveau d'adéquation à une loi normale et choisir ainsi le type de test statistique le plus adéquat.

La distribution gaussienne ou non des variables a été vérifiée simultanément à l'aide du test de normalité de Shapiro-Wilk. L'hypothèse de normalité n'étant pas vérifiée pour la grande majorité des variables étudiées, nous avons fait le choix d'utiliser des tests non paramétriques, qu'il s'agisse d'analyses comparatives ou de recherche de corrélations entre les paramètres d'intérêt.

Il en a été de même pour les variables qualitatives dès lors que l'effectif d'un groupe ou sous-groupe considéré était inférieur à 5.

L'étude est exploratoire. Une valeur de p inférieure à 0,05 (risque d'erreur de première espèce) a été considérée comme significative.

1.4.2. Analyses comparatives :

La comparabilité des groupes à l'inclusion a été testée par le test non paramétrique de l'ordre des rangs de Wilcoxon pour les données quantitatives et un test de Chi-deux ou un test exact de Fisher pour les données qualitatives.

Les comparaisons des concentrations des métabolites entre les patients et les témoins d'une part, et après catégorisation en deux classes, selon la durée de SEP (<10 ans, ≥10 ans), et l'EDSS (<6 et ≥6) d'autre part, ont également été effectuées par le test de Wilcoxon.

L'analyse comparative de ces métabolites selon les différentes formes de SEP, variable classe à trois catégories, a été effectuée par un test de Kruskal-Wallis (non paramétrique).

1.4.3. Analyses corrélatives :

Les corrélations entre deux variables quantitatives ont été recherchées par la méthode du coefficient de corrélation de Spearman. Le coefficient de corrélation a ensuite été calculé pour chaque couple de variables. Un coefficient de corrélation compris entre 0.5 et 0.69 a été jugé modéré, un coefficient de corrélation supérieur à 0.7 a été jugé bon voire très bon.

2. Résultats

2.1. Analyse descriptive

Les statistiques descriptives démographiques et cliniques sont présentées dans le **Tableau I**:

		Patients n=23	Témoins n=20
Age (année)	Médiane [min max]	47 [27 77]	29,5 [21 50]
	Moyenne \pm SD	46,7 \pm 12	31,7 \pm 7,9
Sexe (nombre)	Femme	16	9
	Homme	7	11
Durée de la maladie (années)	Médiane [min max]	9 [0 34]	/
Forme de SEP (n)	RR	10	/
	SP	7	
	PP	6	
EDSS	Médiane [min max]	5,5 [0 7,5]	/
Traitement au moment de l'IRM (n)	Rebif	3	/
	Avonex	4	
	Solumedrol	2	
	Endoxan	4	
	Fampyra	2	
	Fampyra+solumedrol	3	
	Copaxone	1	
	Tysabry	2	
Sans traitement	2		

Tableau I : Caractéristiques cliniques et démographiques des sujets

2.1.1. Caractéristiques des sujets :

Notre travail a étudié un échantillon de 44 sujets. Parmi les sujets, 24 patients atteints de sclérose en plaques dont 17 femmes (70,8%) et 7 hommes (29,2%). Une patiente a été exclue de l'étude en raison d'importants artefacts sur les séquences de SRM empêchant leur interprétation. Au final, vingt trois patients ont été admis dans cette étude dont 16 femmes (69,5%) et 7 hommes (30,5%) (**Fig. 42**). La moyenne d'âge était de 46,7 \pm 11,98ans (**Fig. 43**).

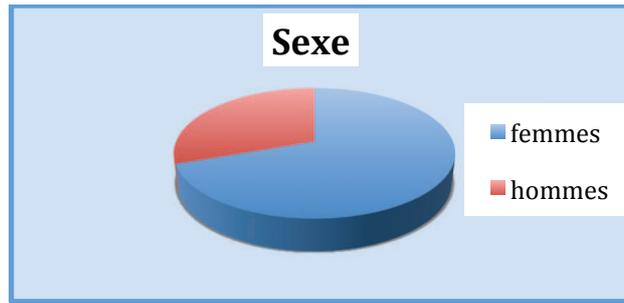


Figure 42: Répartition des patients de l'étude en fonction du sexe

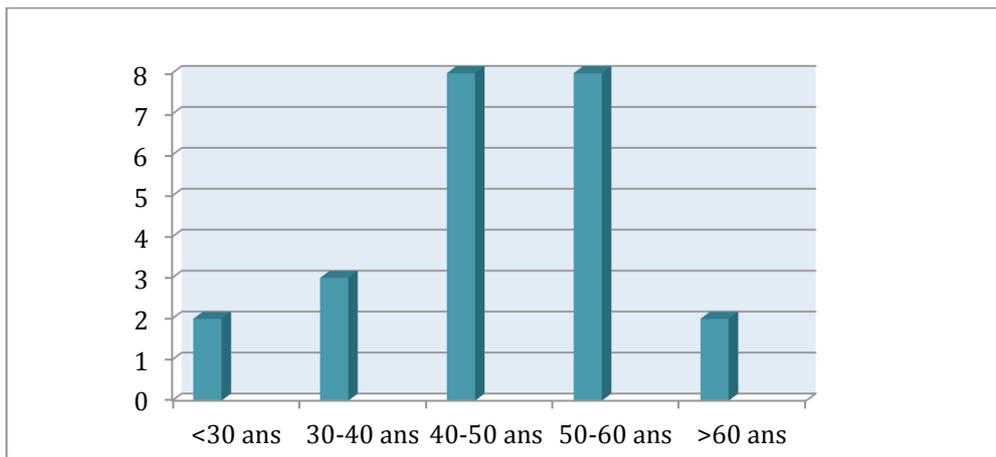


Figure 43: Répartition des patients de l'étude selon leur âge au moment de l'examen IRM. L'âge moyen est de 46,65 ans.

Le groupe patient est par ailleurs caractérisé par une moyenne de score de l'échelle EDSS à $4,39 \pm 2,33$. Les patients se répartissent en 3 sous groupes, correspondant aux trois formes de la maladie : RR (43,48%), SP (30,43%) et PP (26,09%) (Fig. 44).

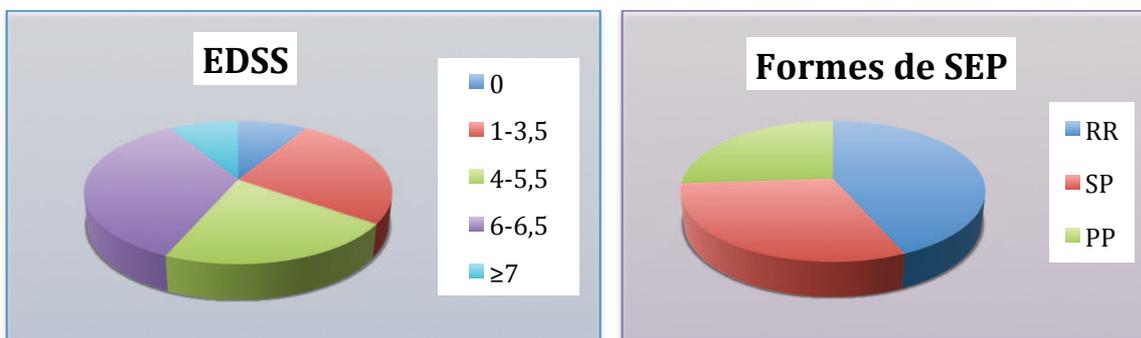


Figure 44: Répartition des patients en fonction de leur EDSS et de la forme de SEP

Au moment de l'apparition des premiers symptômes, l'âge moyen est de 33,9 ans. La répartition de la population est représentée par la **Figure 45** ci-dessous.

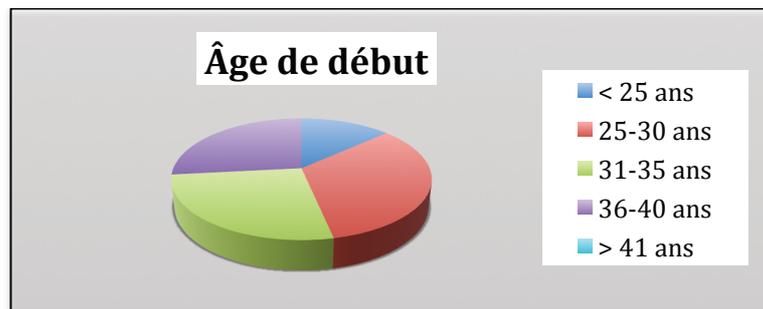


Figure 45: Répartition des patients en fonction de l'âge des premiers symptômes

L'année de début des symptômes s'échelonnait entre 1980 et 2014. Au moment de l'IRM, la durée moyenne d'évolution était de $10,91 \pm 8,42$ ans (de 0 à 34 ans) (**Fig. 46**). Cette moyenne était de 7,1 ans dans le groupe RR, de 17,8 ans dans le groupe SP et de 10,4 ans dans le groupe PP.



Figure 46: durée d'évolution de la maladie au moment de l'examen IRM.

2.1.2. Caractéristiques des trois groupes :

Le groupe de patients atteints de la forme RR comprenait 10 sujets (2 hommes soit 20% et 8 femmes soit 80%) avec une moyenne d'âge de 37,3 années (27-54 ans). La patiente exclue appartenait à ce groupe et avait 51 ans.

Pour les 10 patients du groupe RR, l'EDSS se situait entre 0 et 5 avec une moyenne à 2,35. Neuf étaient sous traitement dont 4 sous Avonex, 2 sous Rebif, 2 sous Tysabri et un sous Copaxone. Le début de la maladie s'échelonnait entre 1998 et 2013 soit une moyenne d'évolution à 7,1 années.

Le groupe de patients atteints des formes SP et PP comprenait 13 patients (5 hommes soit 38,5% et 8 femmes soit 61,5 %) dont 7 dans le groupe SP (2 hommes soit 28,5%) et 6 dans le groupe PP (3 hommes soit 50%) avec une moyenne d'âge de 53,8 années (46-77ans).

Pour les 13 patients inclus du groupe SP+PP, l'EDSS se situait entre 2,5 et 7,5 avec une moyenne à 5,96. Douze étaient sous traitement dont 4 sous Endoxan, 2 sous Fampyra, 1 sous

Rebif, et 2 sous Solumedrol. Trois patients présentaient une association de ces médicaments. Le début de la maladie s'échelonnait entre 1980 et 2011.

Le groupe contrôle était composé de 20 témoins dont 9 femmes (45%) et 11 hommes (55%). Leur âge s'échelonnait entre 21 et 50 ans avec une moyenne à $31,7 \pm 7,95$ ans. L'EDSS était à 0 puisqu'il s'agissait de volontaires sains. Aucun ne prenait de traitement au moment de l'examen

L'ANNEXE C représente les données des 23 patients et correspondant aux critères d'inclusion. Il donne les informations suivantes :

- le sexe et l'âge au moment de l'examen IRM
- la forme de la SEP
- le score EDSS correspondant à l'évaluation du handicap des patients lors de la dernière consultation de neurologie avant l'examen IRM
- le traitement pris par le patient au moment de l'examen IRM

2.2 Analyses comparatives

Les trois groupes ne présentaient pas de différence significative concernant le sexe (**Tableau II**). En revanche l'âge apparaissait plus élevé chez les patients que dans le groupe témoin ($p=0,0003$).

	Formes rémittentes : n= 10	Formes progressives : n= 13	Groupe témoin : n= 20
Age : ans (moyenne)	37,3	53,8	31,7
Sexe : hommes (%)	30,5%	38,5%	55%

Tableau II : Caractéristiques des trois groupes selon l'âge et le sexe

Nous avons comparé les concentrations des métabolites en SRM ^1H et en SRM ^{31}P entre le groupe de patients atteints de SEP (toutes formes confondues) et le groupe témoin au niveau des plaques et de la SBAN. Puis, nous avons comparé les différentes formes de SEP entre elles. Les analyses de ces données ont mis en évidence plusieurs résultats significatifs (**Tableaux III-VIII**).

L'ensemble des analyses à droite et à gauche ne montre aucune différence significative pour les témoins et pour les patients.

L' ANNEXE D représente les taux et ratios des métabolites dans les 3 formes de SEP.

2.2.1. SRM ¹H

A) Au niveau des plaques

Plusieurs métabolites présentent des modifications significatives de leurs concentrations entre les patients atteints de SEP et les sujets témoins. En effet, nous observons une baisse significative du taux de NAA ainsi qu'une augmentation des taux de Cr, Myo et Cho chez les patients (**Fig. 47, 48 et 49**). Par conséquent il existe une diminution significative des ratios NAA/Cr et NAA/Cho avec $p < 0,0001$ et une augmentation significative des ratios Myo/NAA, Myo/Cr et Cho/Cr. On observe également la présence de lipides libres au niveau des plaques. (**Tableau III**)

Métabolites	Patients n=23	Témoins n=20	p-valeur
	Plaques	SB	
	Médiane (étendue)	Médiane (étendue)	
Myo	549,93 (308,76-1307)	273,7 (212-337,6)	<0,0001
Cr	375,93 (257,06-432,34)	302,1 (234,7-468,4)	0,0006
Cho	487,09 (409,16-622,43)	366 (224,6-449,8)	<0,0001
NAA	693,96 (356,39-834,50)	882,4 (622-998,6)	<0,0001
NAA/Cho	1,42 (0,62-1,94)	2,5 (1,7-4,4)	<0,0001
NAA/Cr	1,81 (0,89-2,45)	2,8 (1,7-4,3)	<0,0001
Cho/Cr	1,30 (1,01-1,93)	1,1 (0,8-1,5)	0,0016
Myo/Cr	0,87 (0,53-1,82)	0,5 (0,4-0,8)	<0,0001
Lip/Cr	1,06 (0,00-4,01)	/	
Myo/NAA	0,54 (0,30-1,28)	0,3 (0,2-0,4)	<0,0001

Tableau III: Analyse comparative des valeurs de métabolites en SRM ¹H en fonction des groupes de sujets au niveau des plaques.

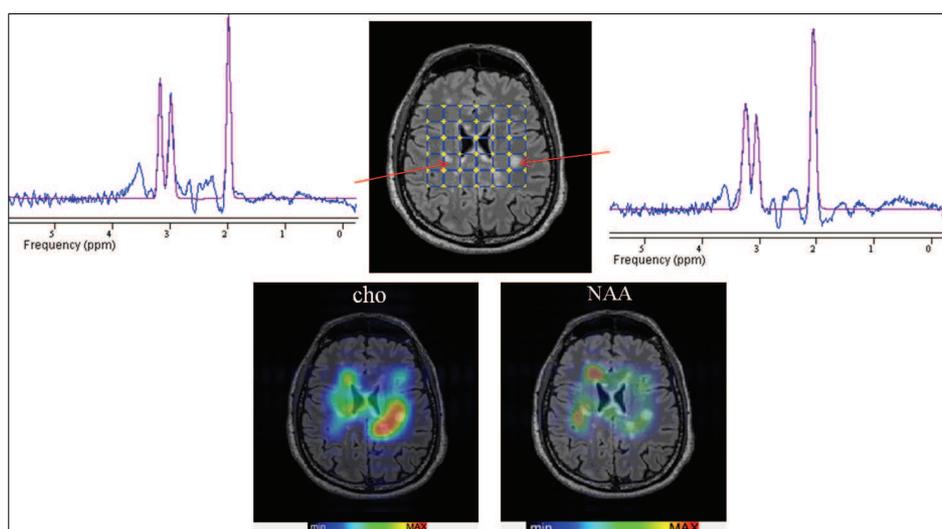


Figure 47: Analyse sous JMRUI d'un patient au niveau des plaques. On note sur les cartographies une forte concentration de Choline et une présence plutôt modérée de NAA au niveau des plaques.

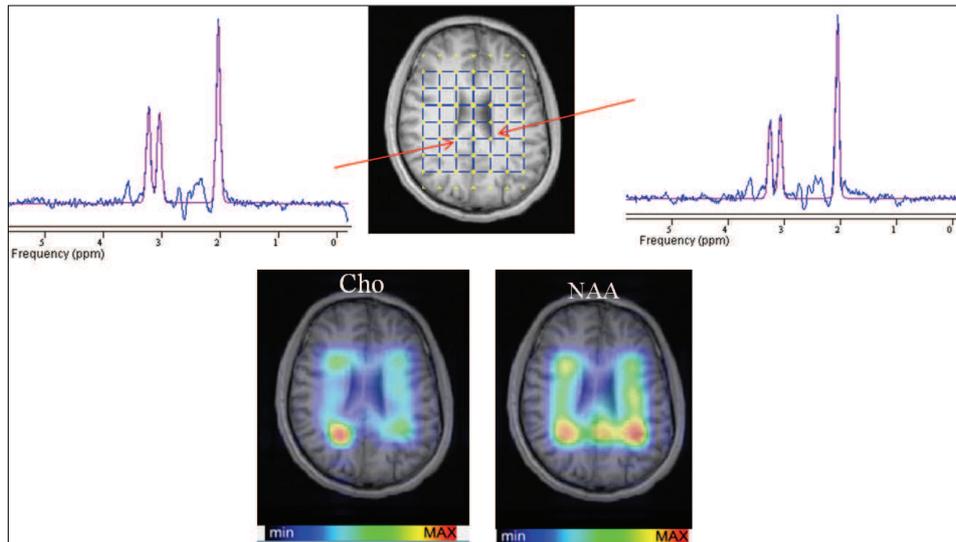


Figure 48: Analyse sous JMRUI d'un témoin au niveau du centre ovale. Cartographies de distribution du NAA et de la choline.

L'analyse comparative des trois formes RR, SP et PP montre principalement une modification significative des concentrations de NAA, Cr, Myo et Lip-Lac ainsi que des ratios NAA/Cho, Myo/Cr et Myo/NAA. En effet les taux de NAA et Cr apparaissent plus bas en cas de forme SP ou PP qu'en cas de forme RR, et les taux de Myo et Lip-Lac plus élevés dans les formes PP et SP respectivement. De même les ratios Myo/Cr et Myo/NAA apparaissent plus élevés dans les formes les plus graves de la maladie et le taux de NAA/Cho plus bas.

En comparant la forme RR aux formes SP+PP (**Tableau IV**), nous retrouvons à nouveau des modifications métaboliques significatives des taux de NAA, Lip-Lac et Cho. En effet dans le groupe SP+PP le taux de NAA apparait plus bas et les taux de Cho, Myo, Cr et Lip-Lac plus élevés. Les ratios NAA/Cho, NAA/Cr, Cho/Cr et Myo/NAA se retrouvent également modifiés.

Médiane	NAA	Cho	Myo	Cr	Lip-Lac	NAA/Cho	Cho/Cr	Myo/NAA	NAA/Cr
RR	761,8	459,4	531	382,7	365,3	1,633	1,199	0,475	1,925
SP+PP	577,3	509,6	552	352,7	1294,5	1,095	1,422	0,598	1,775
p-valeur	0,029	0,05	0,419	0,2125	0,011	0,022	0,05	0,044	0,0742

Tableau IV: Comparaison des taux de métabolites au sein des différentes formes de SEP au niveau des plaques en SRM-¹H

B) Au niveau de la substance blanche d'apparence normale

Plusieurs modifications métaboliques sont mises en évidence entre la SBAN des patients atteints de SEP et la SB des témoins. La concentration de NAA est diminuée chez les patients ($p=0,0068$), et les concentrations de Myo ($p<0,0001$) et Cho ($p=0,0068$) augmentées. Les ratios NAA/Cr, et NAA/Cho sont diminués chez les patients et les ratios Myo/Cr et Myo/NAA augmentés. (**Tableau V**) (**Fig. 49**)

Métabolites	Patients n=23	Témoins n=20	p-valeur
	SBAN	SB	
	<i>Médiane (étendue)</i>	<i>Médiane (étendue)</i>	
Myo	506,89 (430,48-1417)	273,7 (212-337,6)	<0,0001
Cr	374,04 (195,70-489,09)	302,1 (234,7-468,4)	0,0748
Cho	443,85 (279,19-569,95)	366 (224,6-449,8)	0,0068
NAA	704,56 (336,78-959,71)	882,4 (622-998,6)	0,0068
NAA/Cho	1,56 (0,68-2,16)	2,5 (1,7-4,4)	<0,0001
NAA/Cr	1,72 (1,40-2,42)	2,8 (1,7-4,3)	0,0005
Cho/Cr	1,17 (0,85-2,49)	1,1 (0,8-1,5)	0,3012
Myo/Cr	0,99 (0,64-1,71)	0,5 (0,4-0,8)	<0,0001
Lip/Cr	0,64 (0,20-1,36)	/	
Myo/NAA	0,56 (0,31-1,56)	0,3 (0,2-0,4)	<0,0001

Tableau V: Analyse comparative des valeurs de métabolites en SRM 1H en fonction des groupes de sujets au niveau de la SBAN.

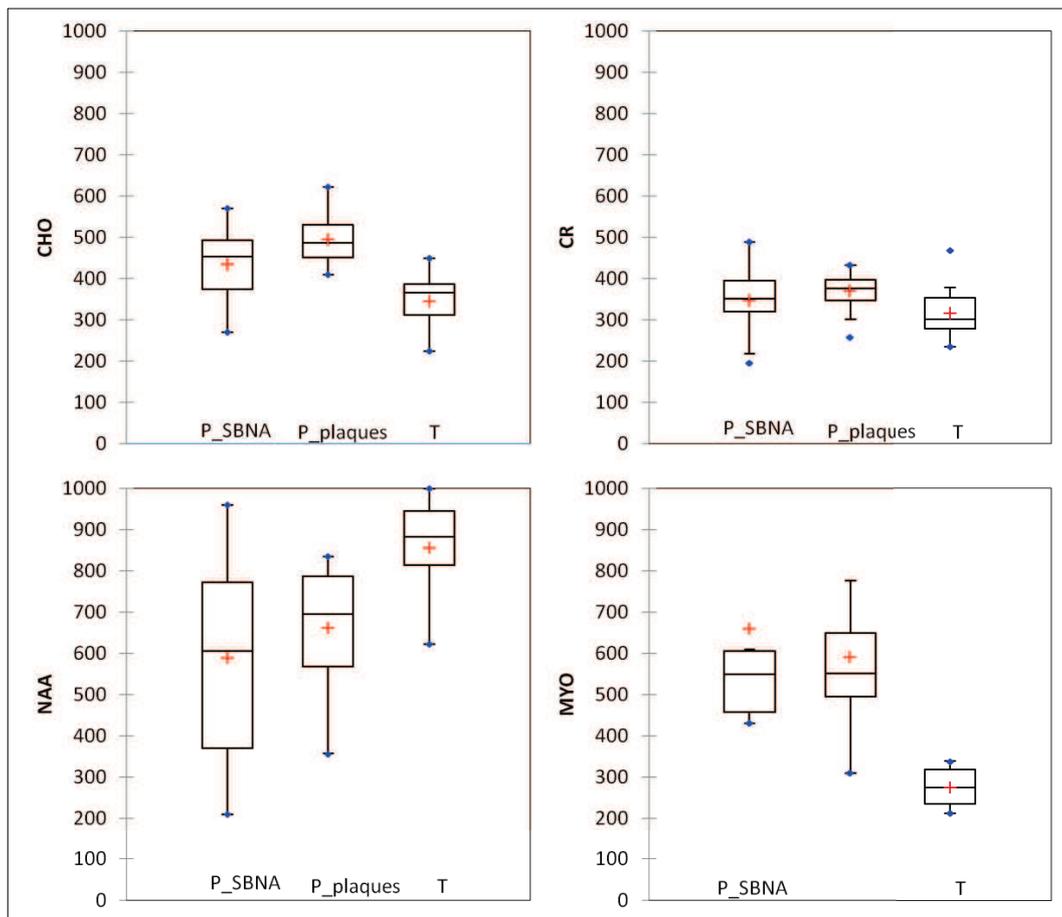


Figure 49: Box plots représentant les taux de NAA, Cho, Cr et Myo entre les patients (plaques et SBAN) et les témoins.

Cependant aucune différence significative n'est mise en évidence concernant les concentrations ou ratios de métabolites entre les différentes formes de SEP.

De même aucune différence n'a pu être mise en évidence en spectroscopie proton en comparant les formes RR aux formes SP+PP.

2.2.2 SRM ³¹P

A) Au niveau des plaques

L'analyse en SRM ³¹P montre également différentes modifications avec une augmentation significative de plusieurs métabolites au sein des plaques : PC et PCr, GPC, PDE et PME. Certains isotopomères de l'ATP voient également leurs concentrations varier avec une diminution significative du taux de β-ATP (**Fig. 50 et 51**). La choline résiduelle est augmentée au niveau des plaques avec p<0,0001 (**Tableau VI**).

Métabolites	Patients n=23	Témoins n=20	p-valeur
	plaques	SB	
	<i>Médiane (étendue)</i>	<i>Médiane (étendue)</i>	
PE	1,85 (0,95-2,97)	2,0 (1,0-2,6)	0,6022
PC	3,53 (1,16-6,23)	2,0 (0,5-4,6)	0,0092
Pi	1,25 (0,78-2,57)	1,1 (0,1-1,6)	0,1723
GPC	4,53 (2,95-8,35)	3,3 (2,7-3,7)	<0,0001
GPE	0,03 (0-5,70)	0,1 (0,0-0,7)	0,2000
PME	5,47 (2,25-8,28)	3,9 (3,0-6,4)	0,0148
PDE	4,72 (3,07-8,65)	3,4 (2,8-4,0)	<0,0001
PCr	4,17 (3,11-5,41)	3,7 (2,7-4,5)	0,0092
β-ATP	3,11 (1,84-5,22)	4,2 (2,1-5,5)	0,0061
α-ATP	5,09 (4,00-8,19)	5,3 (4,4-7,2)	0,2144
γ-ATP	5,32 (3,77-8,17)	5,3 (4,4-7,7)	0,7129
rCho	472,33 (404,93-584,77)	345,5 (216,3-444,8)	<0,0001
pH	7,05 (7,02-7,10)	7,0 (7,0-7,1)	0,2541

Tableau VI : Analyse comparative des valeurs de métabolites en SRM ³¹P en fonction des groupes de sujets au niveau des plaques.

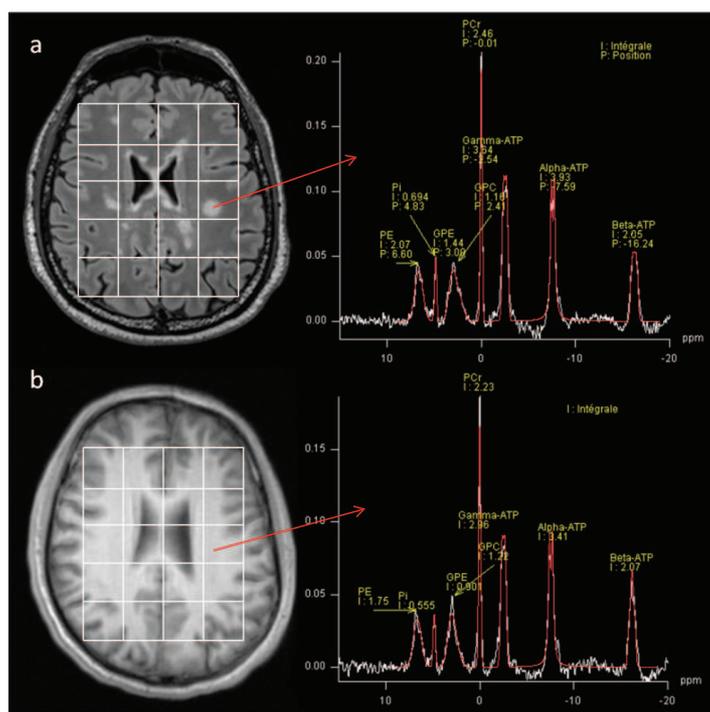


Figure 50: Exemple de spectres phosphore au niveau des plaques pour un patient (a) et dans la SB pour un témoin (b).

En SRM-³¹P, il existe des variations significatives entre les différentes formes de SEP concernant les taux de Pi, GPC, α -ATP et du rapport PME/PDE. En effet les taux de Pi, GPC et α -ATP sont plus élevés dans les formes RR, et le ratio PME/PDE plus bas dans ces mêmes formes.

La comparaison de la forme RR aux formes SP+ PP, montre des variations des concentrations de Pi, PC, GPC, Cr et α -ATP, ainsi que du ratio PME/PDE. Dans le groupe SP+PP les taux de Pi, GPC et α -ATP apparaissent plus bas que dans le groupe RR. Le rapport PME/PDE est augmenté dans les formes progressives de la maladie.

Médiane	Pi	GPC	α -ATP	Cho /(PC+GPC)	PME/PDE
RR	1,435	5,605	5,340	51,673	0,940
SP+PP	1,210	3,750	4,830	63,095	1,223
p	0,0286	0,0247	0,0157	0,0331	0,0183

Tableau VII: Comparaison des taux de métabolites au sein des différentes formes de SEP au niveau des plaques en SRM-³¹P

B) Au niveau de la substance blanche d'apparence normale

Comparés aux volontaires sains, les patients présentent une augmentation des taux de PC, GPC, PDE et PME, et du Pi au niveau de la SBAN. (**Tableau VIII**) (**Fig. 51**)

Métabolites	Patients n=23	Témoins n=20	p-valeur
	SBAN	SB	
	<i>Médiane (étendue)</i>	<i>Médiane (étendue)</i>	
PE	1,89 (1,38-3,22)	2,0 (1,0-2,6)	0,3426
PC	3,79 (1,81-7,00)	2,0 (0,5-4,6)	0,0061
Pi	1,40 (0,75-2,35)	1,1 (0,1-1,6)	0,0451
GPC	5,35 ((3,72-7,81)	3,3 (2,7-3,7)	<0,0001
GPE	0,01 (0-0,14)	0,1 (0,0-0,7)	0,0405
PME	5,83 (3,23-9,19)	3,9 (3,0-6,4)	0,0190
PDE	5,36 (3,78-7,81)	3,4 (2,8-4,0)	<0,0001
PCr	3,72 (2,79-5,47)	3,7 (2,7-4,5)	0,3427
β-ATP	4,29 (1,98-5,47)	4,2 (2,1-5,5)	0,8536
α-ATP	5,86 (4,03-7,71)	5,3 (4,4-7,2)	0,5160
γ-ATP	6,75 (3,77-8,64)	5,3 (4,4-7,7)	0,0867
rCho	434,61 (273,54-560,99)	345,5 (216,3-444,8)	0,0106
pH	7,05 (7,02-7,08)	7,0 (7,0-7,1)	0,3211

Tableau VIII: Analyse comparative des valeurs de métabolites en SRM ³¹P en fonction des groupes de sujets au niveau de la SBAN.

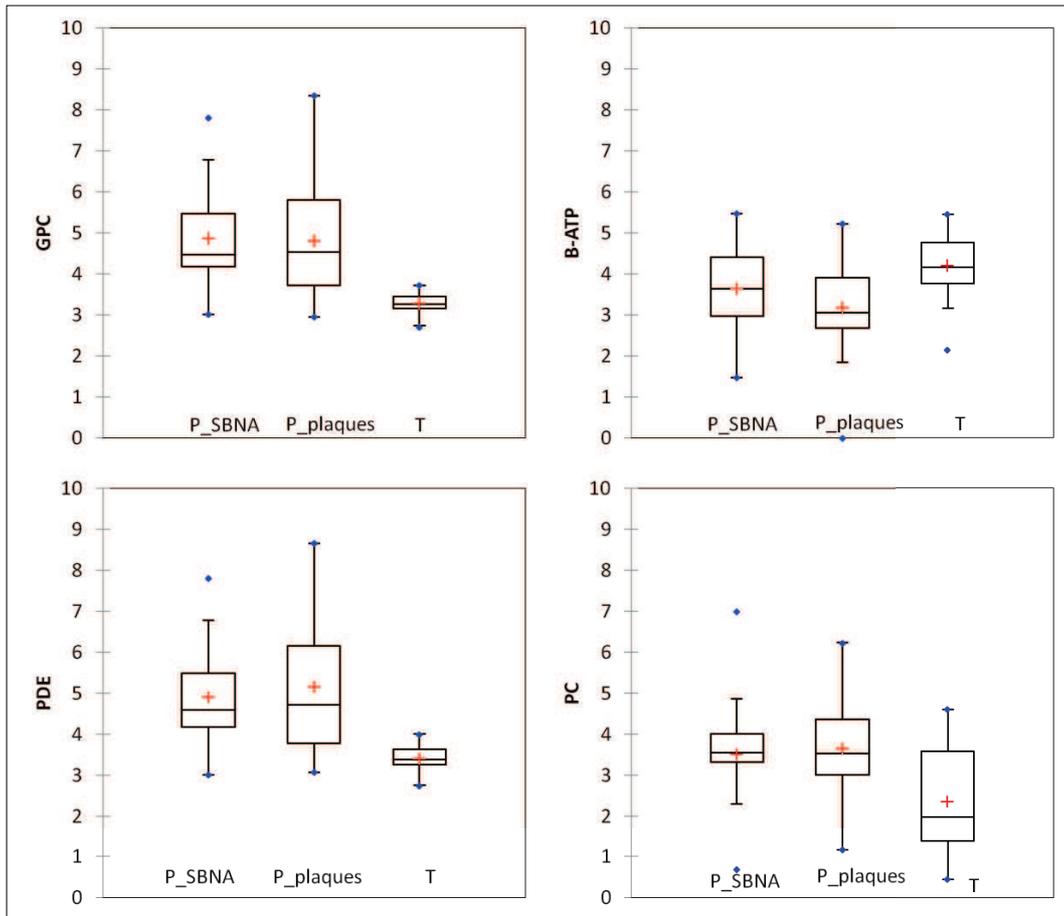


Figure 51: Box-plots représentant les taux de GPC, PDE, PC et β -ATP au niveau des plaques et de la SBAN chez les patients (tous groupes confondus) et les témoins.

Aucune différence significative n'est mise en évidence concernant les taux ou ratios de métabolites entre les différentes formes de SEP.

En comparant les formes RR aux formes SP+PP, seule une différence sur le taux de PCr est détectée en SRM-³¹P ($p=0,0486$), avec une augmentation plus marquée dans les formes évolutives de la maladie.

2.2.3 SRM¹H -SRM³¹P

L'étude combinée des métabolites proton et phosphore permet de mettre en évidence une diminution non significative du rapport Cho/(PC+GPC) au niveau des plaques ($p>0,20$) et à la limite de la significativité au niveau de la SBAN ($p=0,0592$) chez les patients atteints de SEP. Entre les différentes formes de SEP, le rapport Cho/(PC+GPC) est augmenté dans les formes progressives de la maladie ($p=0,0331$) (**Tableau VII**).

Le taux de choline résiduelle (rCho) est augmenté chez les patients au niveau des plaques avec $p<0,0001$, et au niveau de la SBAN ($p=0,0106$), comparé aux volontaires sains (**Tableau VI et VIII**).

2.3. Analyses corrélatives

Grâce au test de Spearman, nous avons étudié, dans chaque groupe, les corrélations entre les métabolites et les paramètres cliniques : l'âge, l'EDSS et la durée d'évolution de la maladie.

A) Au niveau des plaques

2.3.1. Métabolites selon l'âge

Plusieurs métabolites apparaissent corrélés à l'âge des patients :

Corrélations négatives avec le NAA, le rapport NAA/Cho, les PI, PDE et GPC.

Corrélations positives avec les Lip-Lac, la Cho et les rapports Cho/Cr, Cho/(PC+GPC) et PME/PDE.

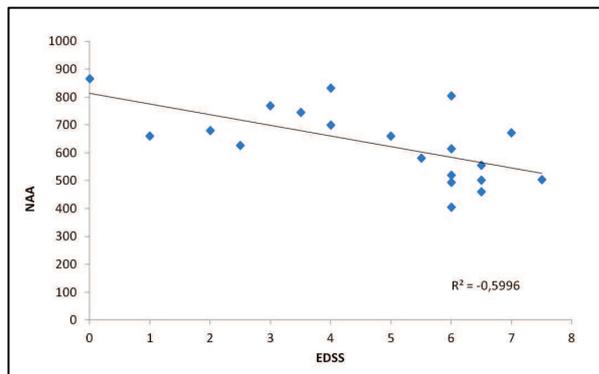
2.3.2. Métabolites selon EDSS

Nous avons trouvé plusieurs corrélations entre l'EDSS et les différents métabolites étudiés en SRM ^1H et ^{31}P au niveau des plaques :

EDSS vs SRM ^1H :

Corrélations négatives avec le NAA, NAA/Cho, NAA/Cr : plus l'EDSS augmente plus le NAA et les ratios diminuent.

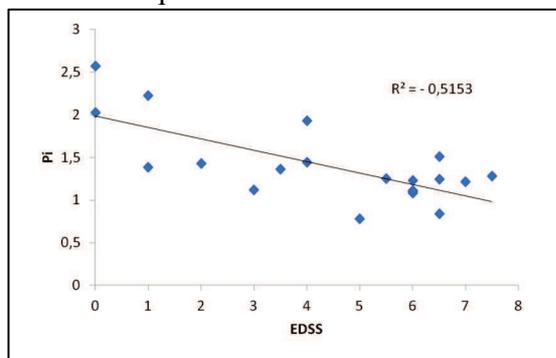
Corrélations positives avec l'âge, la Cho, les Lip-Lac, les rapports Cho/Cr et Myo/NAA.



EDSS Vs SRM ^{31}P

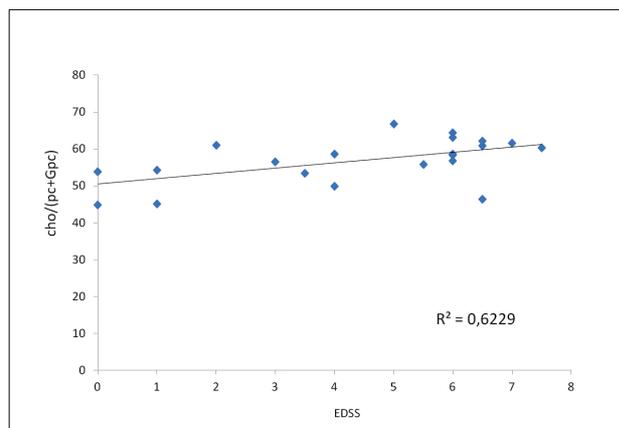
Corrélations négatives avec le Pi, la GPC, et l' α -ATP.

Corrélation positive avec PE.



EDSS vs Analyse combinée SRM ^{31}P ^1H

Corrélations positives avec Cho/(PC+GPC), rCho.



	NAA	Cho	GPC	Pi	Cho/(PC+GPC)	α -ATP
R ²	-0,59	0,52	-0,58	-0,53	0,62	-0,52
p-valeur	0,009	0,0262	0,0091	0,0183	0,0043	0,042

Tableau IX: Corrélations significatives entre les métabolites et l'EDSS dans les plaques

2.3.3. Métabolites entre eux

NAA :

Corrélations positives avec la Cr, la GPC, et le rapport NAA/Cho.

Corrélations négatives avec les Lip-Lac, la Cho et les rapports Lip/Cr, PCr/Cr et Cho/Cr.

Cho :

Corrélations positives avec les rapports Cho/Cr et Lip/Cr.

Corrélations négatives avec le NAA et le rapport NAA/Cho.

2.3.4. Patients selon l'EDSS : < ou \geq 6

Concernant la SRM- ^1H , il existe des modifications significatives des concentrations de NAA et de Cho, avec un taux de NAA diminuant si l'EDSS est ≥ 6 ($p=0,0165$) et un taux de Cho plus élevé ($p=0,0155$) (**Fig. 52**). Les rapports NAA/Cho ($p=0,0080$), NAA/Cr ($p=0,0132$) et Myo/NAA ($p=0,053$) se retrouvent ainsi modifiés. Enfin le taux de choline résiduelle apparaît plus élevé ($p=0,0228$) en cas d'EDSS ≥ 6 .

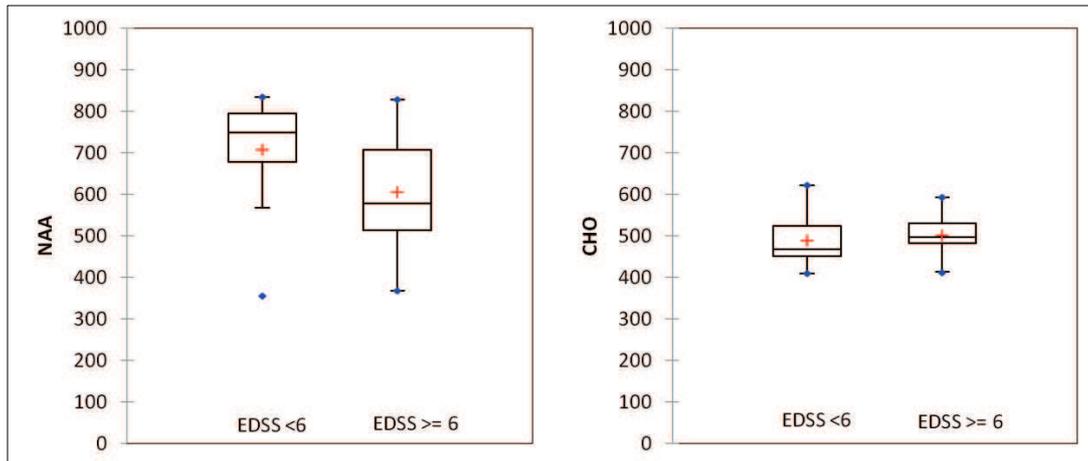


Figure 52 : Box plot représentant les taux de NAA et Cho en fonction de l'EDSS (<6 ou ≥6)

En SRM-³¹P, les taux de PI (p=0,0367) et du pH (p=0,0411) diminuent significativement si l'EDSS est ≥ à 6. La diminution de la concentration d'α-ATP (p=0.0564) est en limite de significativité (Fig. 53).

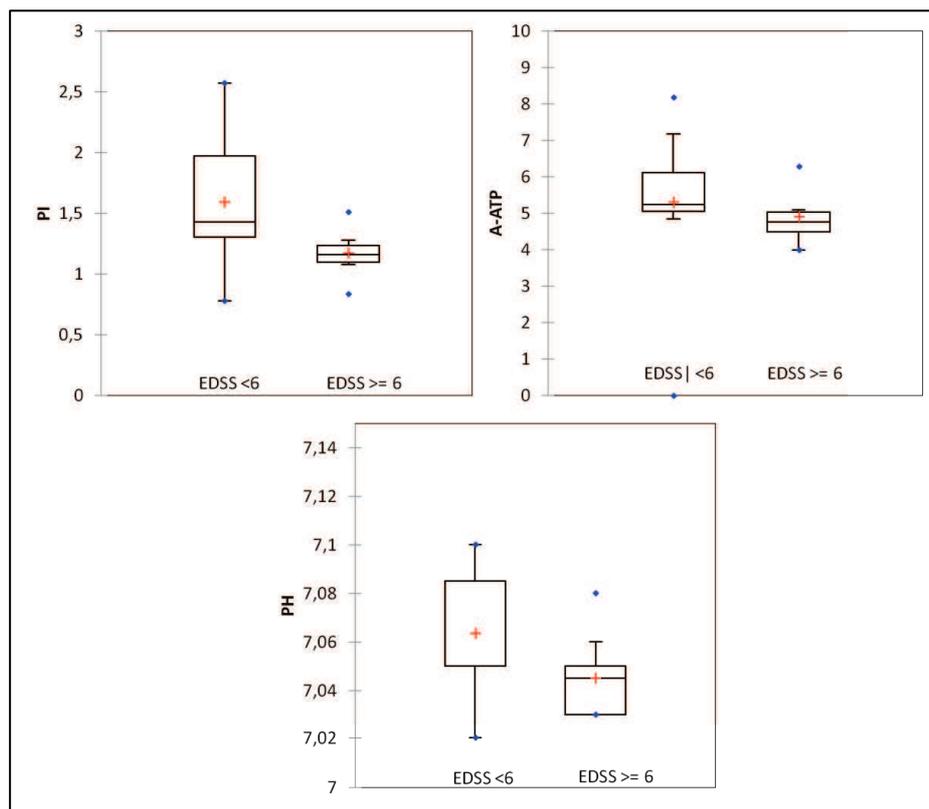


Figure 53: Box plot représentant les taux de Pi, α-ATP et pH en fonction du degré de handicap (EDSS< ou ≥6) des patients

2.3.5. Patients selon la durée d'évolution de la maladie : < ou ≥ 10 ans

En SRM¹H, il n'existe pas de modification significative en fonction de la durée d'évolution de la maladie avec un cut-off à 10 ans.

En revanche en SRM-³¹P, plusieurs modifications métaboliques sont mises en évidence avec une diminution significative des concentrations de GPC ($p=0,0383$), de PDE ($p=0,0099$), d' α -ATP ($p=0,0383$) et β -ATP ($p=0,0061$) si la maladie évolue depuis plus de 10 ans. Les rapports Cho/(PC+GPC) et Cho/(PME+PDE) se voient ainsi augmentés significativement chez les patients atteints de SEP depuis plus de 10 ans, avec $p=0,0442$ et $p=0,0286$ respectivement (**Fig. 54**).

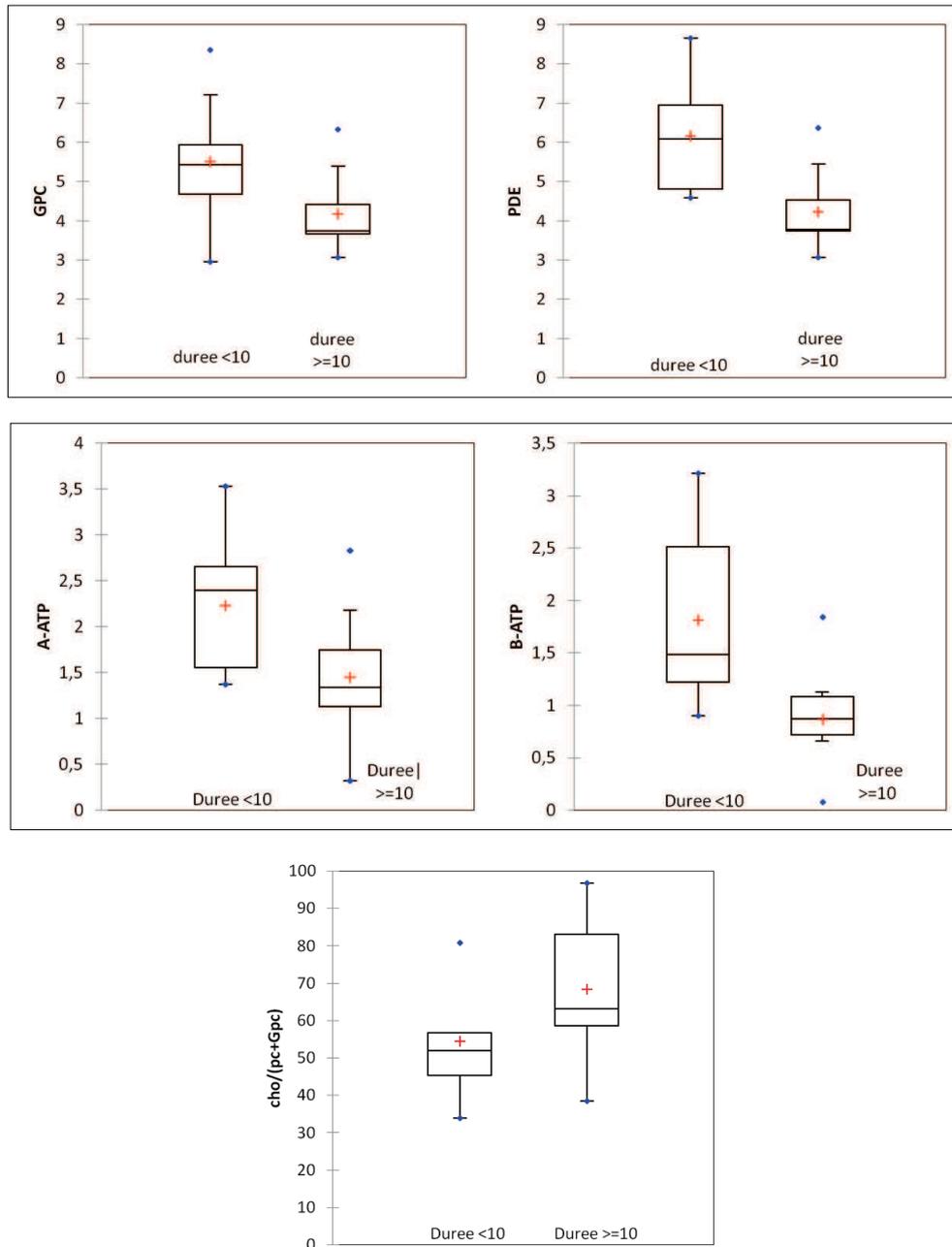


Figure 54: Box plot représentant les taux de GPC, PDE, α -ATP, β -ATP et Cho/(PC+GPC) en fonction de la durée d'évolution de la maladie chez les patients (< ou ≥10 ans).

B) Au niveau de la substance blanche d'apparence normale

2.3.1. Métabolites selon l'EDSS

Au niveau de la SBAN nous avons pu mettre en évidence quelques corrélations.

Le rapport NAA/Cho est corrélé négativement à l'EDSS ($p=0.0525$, limite significativité).

En revanche, nous avons relevé des corrélations négatives de l'EDSS avec PC, PME, GPC, PDE, Pi, α -ATP et β -ATP, ainsi que des corrélations positives entre l'EDSS et le γ -ATP, le rapport Cho/(PME+PDE) et Cho/(PC+GPC).

	NAA/Cho	Pi	GPC	PC	Cho/ (PC+GPC)	α -ATP	γ -ATP	Cho/(PME+PDE)
R ²	-0,50	-0,71	-0,67	-0,83	0,75	-0,64	0,81	0,72
P- valeur	0,0223	0,0314	0,045	0,005	0,019	0,050	0,0076	0,0262

Tableau X: Corrélations significatives entre les métabolites et l'EDSS dans la SBAN

2.3.2. Patients selon l'EDSS : <ou ≥ 6

En SRM-¹H et SRM-³¹P aucune différence significative n'a pu être mise en évidence en fonction du degré de handicap du patient au niveau de la SBAN.

2.3.3. Patients selon la durée d'évolution de la maladie : < ou ≥ 10 ans

De même, ni la spectroscopie du proton ni celle du phosphore n'ont permis de mettre en évidence de différence métabolique significative en fonction de la durée d'évolution de la maladie au niveau de la SBAN chez les patients atteints de SEP.

3. Discussion

Présentation des patients

Dans un premier temps, la répartition majoritaire de la maladie dans la population féminine a pu être confirmée par notre étude. En effet sur notre échantillon de 23 patients, pas loin de 70% sont des femmes. Ceci est en concordance avec les données épidémiologiques de la pathologie qui nous indiquent que globalement 2 femmes sont généralement atteintes pour 1 homme (*Compston A and Coles 2002*).

La grande majorité des patients ont débuté leur maladie après 25 ans (91%), et 65% des patients ont débuté leur maladie avant 40 ans. L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes calculé est de 33,9 ans (20-52 ans). Notre échantillon est en accord avec les données épidémiologiques qui déclarent que la population jeune est la population la plus atteinte par cette maladie, avec un âge d'apparition moyen calculé à 33 ans (*Bronnum-Hansen H et al. 2004*).

L'âge moyen au sein du groupe RR a été calculé à 37,3 ans et 53,8 ans dans le groupe SP+PP, ce qui confirme également les données épidémiologiques disant que les patients débutent leur maladie par la forme RR dans 85 à 90% des cas, d'où un âge plus jeune retrouvé dans ce groupe. Les formes primaires progressives surviennent souvent plus tard que les formes à poussées (au-delà de 40 ans).

La durée d'évolution de la maladie au moment de l'examen IRM était plus faible dans la forme RR (7,1ans), que dans les formes SP (17,8ans) et PP (10,4ans), confirmant l'évolution de la maladie dans le temps, avec une transformation de la forme RR en SP en moyenne au bout d'une dizaine d'années d'évolution, et ce dans environ 50% des cas (*Lublin and Reingold, 1996*).

Enfin, environ un tiers des patients (34,7%) possédait un score EDSS compris entre 0 et 3,5. Leur déficit semblait minime et correspondait à une marche normale. Une faible partie des patients (21%) avait un score compris entre 4 et 5,5 ce qui signifiait un déficit modéré avec quelques difficultés à la marche. Enfin plus d'un tiers (43%) des patients avait un score EDSS supérieur à 6, traduisant un handicap plus sévère avec nécessité d'une aide à la marche. Ceci est en corrélation avec l'échantillonnage de nos patients qui appartiennent aux trois sous-types cliniques évolutifs de la maladie : formes RR, SP et PP, respectivement de gravité croissante.

Données spectroscopiques

Notre étude retrouve des anomalies biochimiques au sein des plaques et de la SBAN chez les patients atteints de SEP, comparativement aux témoins sains. Celles-ci sont cohérentes avec les données de la littérature (*Hattingen et al. 2011, Sijens et al. 2006, Suhy et al. 2000, Narayana PA 2005*) concernant la SRM-¹H.

En effet, en SRM-¹H le taux de NAA voit son taux chuter, notamment au niveau des plaques, en rapport avec des modifications globales du tissu cérébral (perte axonale) chez les patients atteints de SEP (*Gonen O et al. 2000*). D'autre part, de nombreuses études (*Chard DT et al. 2002, Inglese M et al. 2003, He J et al 2005, Kapeller P et al. 2005*) ont retrouvé, comme la nôtre, une augmentation des taux de Cho et de myoinositol (Myo) au sein des lésions de la substance blanche (plaques) et de la SBAN chez les patients atteints de SEP, par rapport à des témoins sains. L'augmentation de concentration des taux de Cho et Myo au sein des lésions de la substance blanche est associée sur le plan histopathologique au phénomène de prolifération gliale rencontré dans ces lésions (*Bitsch A et al. 1999*). Ce phénomène, se traduisant notamment par l'augmentation du taux de Myo, pourrait devenir un marqueur potentiel de la progression de la maladie. En effet ces variations seraient plus en rapport avec des phénomènes d'inflammation qu'avec la démyélinisation car retrouvées également au sein de la SBAN (*Brenner RE et al. 1993*). A ce stade il s'agirait de lésions inflammatoires microscopiques invisibles sur les séquences d'IRM conventionnelle. Enfin, la diminution retrouvée des rapports NAA/Cho et NAA/Cr sous-entend une diminution du NAA (traduisant des dommages axonaux), et/ou une augmentation de la Cho et de la Cr (traduisant des phénomènes de gliose), au sein des plaques mais aussi au sein de la SBAN chez les patients atteints de SEP

La SRM-³¹P a également permis de mettre en évidence de nombreuses variations intéressant le métabolisme phosphorylé. En effet, il existe une augmentation significative de la phosphocréatine (métabolite impliqué dans le métabolisme énergétique cellulaire) chez les patients atteints de SEP au sein des plaques: son augmentation pourrait traduire une augmentation des besoins énergétiques liés au phénomène de démyélinisation au sein des plaques. Ces données ont été retrouvées dans l'étude de Créteil de 2011. En revanche, à contrario de cette même étude, nous retrouvons chez les patients une augmentation significative de la glycérophosphorylcholine (GPC) de façon diffuse, au sein des plaques et de la SBAN. Il en est de même pour le taux de PC. L'augmentation de ces deux métabolites traduit des phénomènes de turn-over membranaire avec augmentation du catabolisme (GPC) et de l'anabolisme (PC), chez les patients atteints de SEP. Il existe également une augmentation significative des phosphodiesteres (PDE), métabolites impliqués dans les phospholipides membranaires, au sein des plaques et de la SBAN chez les patients versus les témoins sains. En reflétant le catabolisme membranaire, le taux de PDE pourrait être un marqueur de la démyélinisation. Comme le retrouvait l'étude de l'équipe d'Hattingen (*Hattingen E et al. 2011*) une augmentation du taux de Cho résiduelle (rCho) a aussi été retrouvée chez les patients au sein des plaques et de la SBAN, traduisant une accélération du turn-over membranaire en lien avec une augmentation de PC et/ou de GPC.

Ces données suggèrent qu'en cas de difficulté diagnostique (SCI ne remplissant pas les critères de Mac Donald, doute avec un diagnostic différentiel, données de l'IRM conventionnelle peu spécifiques), l'apport de la spectroscopie pourrait apporter une aide diagnostique précieuse dans la perspective de pouvoir débiter ou adapter au mieux la prise en

charge thérapeutique des patients. En effet, des études ont montré que le traitement précoce diminuait la probabilité d'incapacité-progression sur l'échelle EDSS de 40 % ($p=0,022$) (*Kappos et al. 2007*). Chez les patients qui étaient dans le groupe placebo au départ, le report du traitement a entraîné des lésions irréversibles qui se sont traduites par une progression de l'incapacité après trois ans. La première année est ainsi capitale, car la suite en dépend. Le dépistage des SCI à risque de SEP est donc un enjeu majeur. Néanmoins un suivi à long terme est nécessaire pour (i) comparer ces techniques entre patients restés SCI et ceux convertis en SEP, (ii) affirmer si la spectroscopie fournit des marqueurs plus précoces et plus sensibles que les critères de Mac Donald.

Actuellement l'IRM conventionnelle ne permet pas de discriminer les différents sous-types de la maladie. Comparer la concentration des métabolites cérébraux grâce à la spectroscopie, avec calculs de ratios, apparaît comme être une aide précieuse pour tenter de différencier ces 3 formes dès le début de la maladie. En effet, l'association des données de SRM¹H et ³¹P a permis une approche plus spécifique de ces changements métaboliques en mettant en évidence des variations entre les différentes formes. En cas de formes progressives (SP ou PP), les taux de NAA, Pi, GPC et α -ATP étaient significativement plus bas que dans les formes RR de la maladie, et les taux de Myo, Cr et Lip-Lac plus élevés. Nous retrouvons notamment dans notre étude les variations connues du NAA qui présente un taux plus bas dans les formes SP et PP, en rapport avec la perte de l'intégrité axonale. (*Sijens PE et al. 2006*). Cependant cette différence n'a pu être mise en évidence qu'au sein des plaques. Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative concernant le taux de Cho qui paraissait plus bas dans les formes progressives de la maladie dans cette même étude. D'autres études retrouvent ces données, comme celle de Suhy et al. (*Suhy J et al. 2000*) mettant en évidence un taux plus élevé de Cr au sein des plaques et de la SBAN chez les patients de forme PP comparés aux patients de forme RR, ceci traduisant que le handicap serait plus attribué à des phénomènes de gliose et de perte axonale dans les formes PP et à des phénomènes inflammatoires aigus et une perte axonale dans les formes RR.

On peut alors imaginer qu'en établissant des valeurs moyennes de métabolites, et notamment du NAA, rencontrées dans chaque sous-type de la maladie, il serait alors possible d'identifier à quelle forme appartient un patient lorsqu'il débute la maladie, avant même d'en observer son évolution clinique, et ainsi de pouvoir en adapter sa prise en charge thérapeutique le plus précocement possible.

D'autre part, les corrélations entre les anomalies de l'IRM conventionnelle et le handicap apparaissent aujourd'hui insuffisantes, en particulier car celles-ci ne traduisent pas les altérations diffuses existant au sein du tissu d'apparence normal. Grâce aux données spectroscopiques, notre étude a permis de montrer des variations métaboliques en fonction du degré de handicap du patient

En effet, au sein des plaques, des corrélations entre plusieurs métabolites et le score EDSS clinique ont été mises en évidence, avec notamment en SRM-¹H une baisse du NAA et une augmentation des Lip-Lac et de la Cho en cas d'EDSS \geq 6. Ces éléments traduisent une perte axonale et une gliose majorées en cas de handicap plus sévère, en faveur d'un spectre de démyélinisation. Notre étude retrouve également une corrélation négative au sein des plaques entre l'EDSS et le rapport NAA/Cr, comme déjà démontrée dans la littérature (*De Stefano et al. 2001, Ruiz-Pena et al. 2004*). Le métabolisme phosphorylé variait également au sein des

plaques en fonction du handicap puisque des taux de Pi, d' α -ATP et de GPC apparaissent plus bas en cas d'EDSS \geq 6, traduisant un « épuisement » des capacités de réparation cellulaire. Ces variations ont aussi été retrouvées au sein de la SBAN mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. Concernant le Pi, l'équipe de Créteil retrouvait, à l'inverse de nos résultats, une augmentation de son taux avec l'aggravation du handicap. D'autre part aucune différence concernant le β -ATP n'est apparue en fonction de l'EDSS, comme avait pu le montrer cette même équipe. Ces résultats discordants peuvent s'expliquer par la différence de méthodologie : spectroscopie monovoxel dans leur étude vs multivoxel dans la nôtre et antenne de surface dans leur étude vs antenne volumique dans la nôtre.

Au niveau de la SBAN, des corrélations métaboliques avec l'EDSS ont été retrouvées avec des corrélations négatives de la GPC et des PDE et une corrélation positive du rapport Cho/(PME+PDE) suggérant une voie catabolique existante prédominante à l'apparition des plaques. De même, il existait une corrélation négative avec l' α -ATP et le β -ATP renvoyant aux altérations précliniques de la réaction de la créatine kinase établies dans les études expérimentales (*Steen et al. 2010*).

Enfin, l'analyse combinée de la SRM¹H et ³¹P a permis d'isoler un paramètre commun corrélé positivement à l'EDSS : le rapport Cho/(PC+GPC). Notre étude retrouvait aussi un taux de choline résiduelle plus élevé en cas d'EDSS \geq 6 au sein des plaques, traduisant une accélération du turn-over membranaire en cas d'handicap plus sévère.

L'ensemble de ces données suggère alors que les mesures des métabolites cérébraux par SRM seraient de meilleurs prédicteurs du handicap clinique que les lésions visibles en IRM conventionnelle.

Par ailleurs, peu de données dans la littérature concernent de possibles variations métaboliques en fonction de la durée d'évolution de la maladie. Certaines études ont montré que le taux de NAA décroissait de façon linéaire lors de l'évolution de la maladie, et que cette décroissance était 3,6 fois plus rapide que l'atrophie cérébrale (*Ge Y et al. 2004*). Ces recherches ont conclu que la dysfonction neuronale, représentée par la décroissance du NAA, précède l'atrophie parenchymateuse et pourrait être un marqueur plus sensible et plus précoce de la progression de la maladie. La cinétique du taux de NAA a aussi été évaluée comme un facteur pronostique de la maladie (*Gonen O et al. 2002*).

Notre étude a permis de montrer une altération exclusive du métabolisme phosphorylé en cas de maladie évoluant depuis au moins 10 ans avec une diminution des taux de GPC, PDE, d' α et β -ATP. Cela laisse supposer l'existence d'un « épuisement » progressif des capacités énergétiques nécessaires à la repolarisation lors de l'évolution de la SEP dans le temps (baisse des isotopomères de l'ATP) et la présence d'un catabolisme membranaire réduit (baisse des GPC et PDE), faisant penser que ce phénomène prédomine à la phase initiale de la maladie. Ces éléments vont dans le sens des conjectures de Steen et al. (*Steen et al. 2010*) : la phosphorylation oxydative (OxPhos), après avoir été augmentée initialement dans le cadre d'une transition de la glycolyse vers l'OxPhos (phase initiale de la maladie), revient à un état plus « basal ». Comme évoqué plus haut, l'activité réduite de l'ATPase Na⁺/K⁺ des astrocytes conduit, par des concentrations élevées de K⁺, à une accumulation de glutamate, dont le rôle dans l'apoptose des oligodendrocytes a été largement évoquée (*Domercq M et al. 2005, Xu GY et al. 2008*), de même que dans la dégénérescence axonale diffuse (*Domercq M et al. 2005, Werner P et al. 2000*). Enfin, le rôle de la PCr dans la recapture du glutamate rend compte de son augmentation relevée dans notre étude. L'absence de corrélation nette entre

d'une part les ratios NAA/Cr et d'autre part les ratios PCr/ATP appelle par ailleurs une remarque : l'augmentation de la PCr n'est pas secondaire directement à une dysfonction ou une perte axonale. Plus généralement, cette constatation rejoint une conception largement développée ces dernières années par les neurobiologistes spécialisés dans les processus métaboliques conduisant à une dégénérescence de certains types cellulaires. Ceux-ci ont proposé une série de processus dynamiques susceptibles d'induire les changements cellulaires décrits dans plusieurs cadres nosologiques. Ce sont successivement une dysrégulation métabolique induite par des dommages sur les composants cellulaires nécessaires à la production énergétique ; une altération métabolique compensatoire de la production énergétique, et tout particulièrement une augmentation de la phosphorylation oxydative par les neurones altérés ; une sélection naturelle par compétition entre les neurones « sains » et ceux présentant une altération OxPhos ; une propagation résultant d'un appauvrissement en substrat des premiers par les seconds qui finalement meurent (*Demetrius LA, Simon DK, 2012*). Cette approche théorisée notamment par Lloyd Démetrius est celle de l'effet appelé « anti-Warburg », en miroir de celui lié à l'augmentation de l'activité glycolytique au sein des cellules cancéreuses théorisé par Otto Warburg. Comme mentionné plus haut, notre étude est un « instantané » de la pathologie et donc du statut biologique de chaque patient. Il manque cette composante dynamique indispensable à la compréhension de la maladie. C'est précisément ce que pourrait permettre de réaliser cet outil qu'est l'imagerie métabolique par résonance magnétique. Ceci suggère l'intérêt d'un suivi longitudinal métabolique des patients atteints de SEP, notamment au stade précoce de la maladie, avant même l'installation des déficits neurologiques. Ainsi, un suivi longitudinal précoce, dès les formes les plus frustrées de la maladie, pourrait permettre d'établir des profils métaboliques prédictifs des évolutions cliniques ultérieures.

Enfin, notre étude est limitée par le faible effectif de patients (23 au total), appartenant aux 3 formes existantes de la maladie. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de regrouper les formes progressives de la maladie pour la comparaison inter groupes, afin de donner plus de puissance à l'étude. Cependant la plupart des études rapportées dans la littérature possédaient des effectifs identiques avec en moyenne une vingtaine de patients.

4. Conclusion

La sclérose en plaques est une maladie du système nerveux central incluant des processus inflammatoires et neurodégénératifs, dont l'évolution ultime est une atteinte neurologique irréversible et un déficit clinique. Bien que la maladie puisse être décrite par différents phénotypes selon la course clinique, la compréhension et le traitement de la maladie sont cependant rendus difficiles par la longue durée de son histoire naturelle, l'hétérogénéité des manifestations cliniques, ainsi que par la complexité des mécanismes physiopathologiques.

L'IRM s'est imposée comme l'outil paraclinique le plus utilisé pour le diagnostic et le suivi de la sclérose en plaques. Toutefois, les données issues des examens « conventionnels » souffrent d'une faible association avec le handicap mesuré par des index cliniques, menant à un paradoxe clinico-radiologique. D'autres modalités d'imagerie comme l'imagerie de diffusion, de transfert d'aimantation, et la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), ont ainsi été développées pour tenter de détecter précocement les aspects métaboliques des processus pathologiques sous-jacents. Parallèlement, les progrès heuristiques relatifs au métabolisme cérébral, et notamment aux aspects énergétiques de celui-ci, ont considérablement évolué au cours de cette dernière décennie. Les possibilités techniques (spectroscopie multinoyaux) du plateau d'imagerie de Poitiers nous ont donc permis d'envisager, au sein du laboratoire DACTIM, d'explorer in vivo les altérations métaboliques de la SEP, dans l'espoir d'obtenir une information plus spécifique sur le métabolisme tissulaire, potentiellement mieux corrélée avec les index de handicap clinique que l'IRM conventionnelle.

Les résultats de notre étude sont importants. Tout d'abord ils apparaissent cohérents avec ceux de la littérature concernant la spectroscopie du proton (SRM-¹H). Ils caractérisent des modifications biochimiques dans les plaques mais aussi dans la SBAN, traduisant une atteinte plus diffuse que ce que l'IRM conventionnelle révèle. De plus, ces modifications se majorent dans les formes progressives de la maladie, et pour certaines, en cas de handicap plus sévère.

Ensuite, ce travail a permis de retrouver, notamment en spectroscopie du phosphore, des résultats qui jusqu'à présent n'avaient été établis qu'en expérimentation animale ou in vitro, s'agissant notamment de la PCr et de l'ATP.

Enfin, ce travail contribue à élargir une nouvelle voie apparue voici une décennie : celle de l'imagerie métabolique in vivo par résonance magnétique. Paul Lauterbur, inventeur des imageurs par résonance magnétique, parlait dès 1973 de zeugmatographie. Cette dénomination a été longtemps réservée à l'imagerie isotopique. Or l'IRM, par son innocuité, nous permet d'itérer la mesure et donc d'établir un profil dynamique susceptible de devenir un biomarqueur de la maladie. Voici l'objet d'une future étude.

BIBLIOGRAPHIE

- Aksenov M, Aksenova M, Butterfield DA, Markesbery WR **Oxidative modification of creatine kinase B in Alzheimer's disease brain.** *J Neurochem* 74: 2520–2527 (2000).
- Arnold DL, Matthews PM, Francis G, Antel J. **Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis : assessment of the load of disease.** *Magn Reson Med* 14(1) :154-159 (Apr 1990).
- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. **Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis.** *N Engl J Med*, 344:327-32 (2001).
- Ascherio, A. and K. L. Munger **Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection.** *Ann Neurol* 61(4): 288-299 (2007).
- Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH et al. **Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis.** *Brain* 120, 2059-69 (1997).
- Barkhof F. **Assessing treatment effects on axonal loss : evidence from MRI monitored clinical trials.** *J Neurol* 251 : IV6-IV12 (2004)
- Barnett, M.H. et al. **Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia : a 35-year study.** *Journal of the Neurological Sciences* 213, 1-6 (2003).
- Bertrand A., Epelbaum S. **Sclérose en plaques**, Ed Masson 92-101
- Bitsch A, Bruhn H, Vougioukas V, V, et al. **Inflammatory CNS demyelination : histopathologic correlation with in vivo quantitative proton MR spectroscopy.** *J Neuroradiology* 20, 1619-1627 (1999).
- Bo L et al. **Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients.** *Journal of neuropathology and Experimental Neurology* 62, 723-732 (2003).
- Bottomley PA. **Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo.** *Ann N Y Acad Sci* volume: 333-48 (1987).
- Boulanger Y, Labelle M, Khiat A. **Role of phospholipase A(2) on the variations of the choline signal intensity observed by ¹H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases.** *Brain Res Rev* 33(2-3):380-389 (Sep 2000).
- Brenner RE, Munro PM, Williams SC, et al. **The proton NMR spectrum in acute EAE: the significance of the change in the Cho/Cr ratio.** *Magn. Reson. Med.* 29: 737-745 (1993).
- Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI et al. **A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis.** *N Engl J Med* (2002).
- Bronnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N. and Stenager, E. **Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis.** *Brain* 127, 844-850 (2004).
- Cadoux-Hudson TA, Kermode A, Rajagopalan B, Taylor D, et al. **Biochemical changes within a multiple sclerosis plaque in vivo.** *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 54: 1004-1006 (1991).

Chard DT, Griffin CM, McLean MA, Kapeller P, Kapoor R, Thompson AJ, Miller DH. **Brain metabolite changes in cortical grey and normal-appearing white matter in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis.** *Brain* 125 : 2342-2352 (2002).

Chardain A, Freeman L, Galanaud D et al. **Etude de la démyélinisation et de la remyélinisation au cours de la sclérose en plaques en tomographie à émissions de positons (TEP) au [11C]-PIB combinée à l'IRM multimodale, JNFL Paris 2011**

Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. **Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis.** *Ann Neurol* 52:650-3 (2002).

Compton A. and Coles, A. **Multiple Sclerosis.** *The Lancet* 359, 1221-1231 (2002).

Compston, A. **McAlpine's multiple sclerosis.** Philadelphia, Churchill Livingstone Elsevier (2005).

Compton, A. and Coles, A. **Multiple sclerosis.** *Lancet* 372, 1502-1517 (2008).

Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. **Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis.** *N Engl J Med* 344:319-26 (2001).

Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ et al. **Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions.** *Brain* 117, 49-58 (1994).

Demetrius LA, Simon DK. **An inverse-Warburg effect and the origin of Alzheimer's disease.** *Biogerontology* 13(6):585-594 (Dec 2012).

De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. **Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability.** *Ann Neurol* 38: 901-909 (1995).

De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, et al. **Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study.** *Brain* 121, 1469-1477 (1998).

De Stefano N, Narayanan S, Francis GS et al. **Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability.** *Arch Neurol* 58: 65-70 (2001).

De Stefano N, Bartolozzi ML, Guidi L, Stromillo ML, Federico A. **Magnetic resonance spectroscopy as a measure of brain damage in multiple sclerosis.** *J Neurol* 233: 203-208 (2005).

Domercq M, Etxebarria E, Perez-Samartin A, Matute C **Excitotoxic oligodendrocyte death and axonal damage induced by glutamate transporter inhibition.** *Glia* 52: 36-46 (2005).

Fernando KTM, McLean MA, Chard DT et al. **Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.** *Brain* 127: 1361-1369 (2004).

Filippi, M ; and Grossman, R.I. **MRI techniques to monitor MS evolution : The present and the future.** *Neurology* 58 : 1147-1153 (2002).

Filippini G, Murani L, Incorvaia B et al. **Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis.** *Lancet* 361: 1823-1825 (2003).

Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R et al. **Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset multiple sclerosis.** *Brain* 131, 808-17 (2008).

Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, Anderson VM, Altmann DR, Miszkiel KA et al. **Gray matter atrophy is related to long term disability in multiple sclerosis.** *Ann Neurol* 64, 247-54 (2008).

Frahm J. **Rapid FLASH NMR imaging.** *Naturwissenschaften* volume (9): 415-22 (1987).

Franklin, R.J.M and french-Constant, C. **Remyelination in the CNS: from biology to therapy.** *Nature Review Neurosciences* 9, 839-855 (2008).

Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Mannon LJ, McGowan JC. **Magnetization transfer ratio histogram analysis of grey matter in relapsing remitting multiple sclerosis.** *AJNR* 22, 470-5 (2001).

Ge Y, Gonen O, Inglese M, Babb JS, Markowitz CE, Grossman RI. **Neuronal cell injury precedes brain atrophy in multiple sclerosis.** *Neurology* 62 : 624-627 (2004).

Geurts JJ, Pouwels PJ, Uitdehaag BM, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. **Intracortical lesions in multiple sclerosis: improved detection with double inversion-recovery MR Imaging.** *Radiology* 236,254-60 (2005).

Gonen O, Moriarty DM ; Li BS et al. **Relapsing-remitting multiple sclerosis and whole-brain N-acetylaspartate measurement : evidence for different clinical cohorts-initial observations.** *Radiology* 225 : 261-268 (2002).

Gourraud, P. A., H. F. Harbo, S. L. Hauser and S. E. Baranzini **The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review.** *Immunol Rev* 248(1): 87-103 (2012).

Hattingen E, Magerkurth J, Pilatus U, Hübers A, Wahl M, Ziemann U. **Combined ^1H and ^{31}P spectroscopy provides new insights into the pathobiochemistry of brain damage in multiple sclerosis.** *NMR Biomed* 24 : 536-546 (2011).

He J, Inglese M, Li BS, Babb JS, Grossman RI, Gonen O. **Relapsing-remitting multiple sclerosis metabolic abnormality in nonenhancing lesions and normal-appearing white matter at MR imaging : initial experience.** *Radiology* 234 : 211-217 (2005).

Husted CA, Goodin DS, Hugg JW, Maudsley AA, Tsuruda JS, de Bie SH, Fein G, Matson GB, Weiner MW. **Biochemical alterations in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter detected by in vivo ^{31}P and ^1H spectroscopic imaging.** *Ann. Neurol.* 36: 157-165 (1994).

Iles, R.A., A.N. Stevens, J.R. Griffiths, and P.G. Morris, **Phosphorylation status of liver by ^{31}P -n.m.r. spectroscopy, and its implications for metabolic control. A comparison of ^{31}P -n.m.r. spectroscopy (in vivo and in vitro) with chemical and enzymic determinations of ATP, ADP and Pi.** *Biochem J.* 229(1): p. 141-51.(1985).

Inglese M, Li BS, Rusinek H, Babb JS, Grossman RI, Gonen O. **Difusely elevated cerebral choline and creatine in relapsing-remitting multiple sclerosis.** *Magn. Reson. Med* 50: 190-195 (2003).

Jensen JE, Drost DJ, Williamson PC. **In vivo brain ^{31}P -MRS: measuring the phospholipid resonances at 4 Tesla from small voxels.** *NMR Biomed* 15: 338-347 (2002).

Kapeller P, Brex PA, Chard D et al. **Quantitative ^1H MRS imaging 14 years after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis.** *Mult Scler* 8 : 207-210 (2002).

Kapeller P, Ropele S, Enzinger C, Lahousen T, Strasser-Fuch S, Schmidt R, Fazekas F. **Discrimination of white matter lesions and multiple sclerosis plaques by short echo quantitative ^1H -magnetic resonance spectroscopy.** *J. Neurol.* 252 : 1229-1234 (2005).

Kappos L et al., **Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study.** *Lancet* 370:389-397 (2007).

Kappos, L., E. W. Radue, P. O'Connor, C. Polman, R. Hohlfeld, P. Calabresi, K. Selmaj, C. Agoropoulou, M. **A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis.** *N Engl J Med* 362 : 387-401. (2010).

Kasper D, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. **Atlas of MS** *Principes de médecine interne* 16^{ème} édition. Flammarion médecine (2006).

Kernbaum S. **Dictionnaire de médecine**, 7^{ème} édition. Flammarion Médecine-Sciences, (2001).

Kirov I, Patil V, Babb JS, Rusinek H, Herbert J, Gonen O. **MR spectroscopy indicates diffuse multiple sclerosis activity during remission.** *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 80 : 1330-1336 (2009).

Kurtzke JF. **Epidemiologic contributions to multiple sclerosis : An overview.** *Neurology*, 30(7): 61–79, (juillet 1980).

Kurtzke, J.F. **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : An expanded disability status scale (EDSS).** *Neurology* 33, 1444-1452 (1983).

Kurtzke J.F., Heltberg A. **Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome.** *J Clin Epidemiol.* 54, 1-22, (2001).

Lauer, K. **Ecologic studies of multiple sclerosis.** *Neurology* 49(2 Suppl 2): S18-26 (1997).

Leray E, Yaouanq J, Le Page E et al. **Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis.** *Brain* 133, 1900-1913 (2010).

Leyk, L. Zhang-Auberson, P. Burtin and F. S. Group **"A placebo- controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis."** *N Engl J Med* 362(5): 387- 401 (2010).

Lin A, Ross BD, Harris K, Wong W. **Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in neurological diagnosis and neurotherapeutic decision making.** *NeuroRadiol.* 2 : 197-214 (2005).

Lublin FD, Reingold SC. **Defining the clinical course of multiple sclerosis : results of an international survey.** *Neurology* ; 46 : 906-11 (1996).

McAlpine D, Compston ND. **Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis.** *Quart J Med.* 21 : 135-167 (1952).

McDonald, W.I. et al. **Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis.** *Annals of neurology* 50, 121-127 (2001).

McFarland HF, Martin R. **Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity.** *Nat. Immunol.* 8: 913-919 (2007).

Mikaeloff Y., Caridade G., Rossier M., Suissa S., Tardieu M. **Hepatitis B vaccination and the risk of childhood onset multiple sclerosis.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 161 (12) : p. 1176-1182 (2007).

Miller, D.H. **Guidelines for MRI monitoring of the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the US Multiple Sclerosis Society's task force.** *Multiple sclerosis* 1, 335-338 (1996).

Milo R, and Kahana E. **Multiple sclerosis : geoepidemiology, genetics and the environment.** *Autoimmun Rev* 9, 387-394 (2010).

Minderhoud JM, Mooyaart EL, Kamman RL, Teelken AW, Hoogstraten MC, Vencken LM, Gravenmade EJ, van den Burg W. **In vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis.** *Arch. Neurol.* 49: 161-165 (1992).

Moffett JR, Ross B, Peethambaran A, Chikkathur N et al. **N-acetylaspartate in the CNS : from neurodiagnostics to neurobiology.** *Prog Neurobiol* 81(2) : 89-131 (2007).

Müller R. **Studies on disseminated sclerosis. With special reference to symptomatology, course and prognosis.** *Acta Medica Scand*, 133 (Suppl 222): 1-214 (1949).

Munger KL, et al. **Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis.** *Neurology*, Vol. 62, no.1,(janv 2004).

Narayana PA, Doyle TJ, Lai D, Wolinsky JS. **Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis.** *Ann Neurol* 43, 56-71 (1998).

Narayana PA. **Magnetic resonance spectroscopy in the monitoring of multiple sclerosis.** *J neuroimaging* 15, 46-57 (2005).

Nasseri, A., Couturier, C., Castang, I., de Beer, R. Graveron-Demilly, D. **Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals.** *Computers in Biology and Medicine* 31: 269-86, (2001).

Orton, S.M. et al. **Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study.** *The Lancet Neurology* 5, 932-936 (2006).

Pantano P, Mainero C, Caramia F. **Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies.** *Neurology* 69, 1942-52 (2007).

Patrikios, P. et al. **Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients.** *Brain* 129, 3165-3172 (2006).

Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria".** *Ann Neurol* 58, 840-6 (2005).

Potwarka JJ, Drost DJ, Williamson PC. **Quantifying ^1H decoupled in vivo ^{31}P Brain spectra.** *NMR Biomed.* 12: 8-14 (1999).

Rahimian N, Saligheh RH, Firouznia K, Ebrahimzadeh SA, Meysamie A, Vafaiean H, Harirchian MH. **Magnetic resonance spectroscopic findings of chronic lesions in two subtypes of multiple sclerosis : primary progressive versus relapsing-remitting.** *Iran J Radiol* 10(3) : 128-132 (Sep 2013).

Ranjeva JP, Pelletier J, Confort-Gouny S, Ibarrola D, Audouin B et al. **MRI/MRS of corpus callosum in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis.** *Mult Scler* 9, 554-565 (2003).

Rashid W, Davies GR, Chard DT, Griffin CM, Altmann DR, Gordon R et al. **Increasing cord atrophy in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3 year study.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 51-5 (2006).

Rovaris, M. and Filippi, M. **Magnetic resonance techniques to monitor disease evolution and**

treatment trial outcomes in multiple sclerosis. Current Opinion Neurology 12, 337-344 (1999).

Rovaris M, Gass A, Bammer R, Hickman SJ, Ciccarelli O, Miller DH et al. **Diffusion MRI in multiple sclerosis.** *Neurology* 65,1526-32 (2005).

Ruiz Pena JL, Pinero P, Sellers G, Argente J, Casado A, Foronda J et al. **Magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in early relapsing-remitting multiple sclerosis: correlations between disability and spectroscopy.** *BMC Neurol* 10, 4-8 (2004).

Sanfilippo, M.P. et al. **Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis.** *Neurology* 66, 685-692 (2006).

Sastre-Garriga J, Ingle GT, Chard DT, Ramio-Torrenta L, McLean MA, Miller DH, Thompson AJ. **Metabolite changes in normal-appearing gray and white matter are linked with disability in early primary progressive multiple sclerosis.** *Arch. Neurol.* 62 : 569-573 (2005).

Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K, Hviid A. **Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system.** *JAMA* 6 ;313(1) :54-61 (Jan 2015).

Schiermer K, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Miller DH. **Magnetization transfer ratio and myelin in post-mortem multiple sclerosis brain.** *Ann Neurol* 56, 407-15 (2004).

Sharrack , B. and Hughes, R.A.C. **Clinical scales for multiple sclerosis.** *Journal of the Neurological Sciences* 135, 1-9 (1996).

Sharrack B, Hughes RA, Soudain S, Dunn G. **The psychometric properties of clinical rating scales used in multiple sclerosis.** *Brain*,122: 141–59 (1999).

Sijens PE, Mostert JP, Oudkerk M, De Keyser J. **¹H MR spectroscopy of the brain in multiple sclerosis subtypes with analysis of the metabolite concentrations in gray and white matter : initial findings.** *Eur Radiol* 16 : 489-495 (2006).

Simon JH, Lull J, Jacobs LD, et al. **A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS : MSCRG trial of interferon beta-1a.** *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology* 55 : 185-192 (2000).

Simon JH, Li D, Traboulsee A, Coyle PK, Arnold DL, Barkhof F et al. **Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: Consortium of MS centers consensus guidelines.** *Am J Neuroradiol* 27, 455-61 (2006).

Sobocki P, Pugliatti K, Lauer and G Kobelt. **Estimation of the cost of MS in Europe : extrapolations from a multinational cost study.** *Multiple sclerosis* 13, 1054-1064 (2007).

Stankoff B, Freeman L, Aigrot MS, et al. **Imaging central nervous system myelin by positron emission tomography in multiple sclerosis using [methyl-¹¹C]-2-(4'-methylaminophenyl)- 6-hydroxybenzothiazole.** *Ann Neurol* 69, 673-680 (2011).

Steen C, Wilcaz N, Hoogduin JM, Koch M, De Keyser J. **Reduced creatine kinase B activity in multiple sclerosis normal appearing white matter.** *PLoS One* 25 ; 5(5) (May 2010).

Stefan, D., Di Cesare, F., Andrasescu, A., Popa, E., Lazariev, A., Vescovo, E., Strbak, O., Williams, S., Starcuk, Z., Cabanas, M., van Ormondt, D., Graveron-Demilly. D. **Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package.** *Measurement Science and Technology*

20:104035 (9 pp), (2009)

Suhy J, Rooney WD, Goodkin DE, et al. **¹H MRSI comparison of white matter and lesions in primary progressive and relapsing-remitting MS.** *Multiple sclerosis* 6, 148-155 (2000).

Tachikawa M, Fukaya M, Terasaki T, Ohtsuki S, Watanabe M. **Distinct cellular expressions of creatine synthetic enzyme GAMT and creatine kinases uCK-Mi and CK-B suggest a novel neuronal-glial relationship for brain energy homeostasis.** *Eur J Neurosci* 20: 144–160 (2004).

Thompson RJ, Kynoch PA, Sarjant J. **Immunohistochemical localization of creatine kinase-B isoenzyme to astrocytes in human brain.** *Brain Res* 201:423–426 (1980).

Thompson AJ, Hobart J **Multiple sclerosis : assessment of disability and disability scales.** *J Neurol* 245 : 189-196 (1998).

Van der Knaap MS, Van der Grond J, Luyten PR, den Hollander JA, Nauta JJ, Valk J. **¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy of the brain cerebral disorders.** *Ann. Neurol.* 31: 202-211 (1992).

Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. **Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study.** *BMJ*, 327: 316 (2003).

Vanhamme, L., van den Boogaart, A., Van Huffel, S. **Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge.** *Journal of Magnetic Resonance* 129: 35-43, (1997).

Van Walderveen MAA, Kamphorst W, Scheltens P, Van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J et al. **Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis.** *Neurology* 50, 1282-8 (1998).

Wallin, M.T., Page, W.F. and Kurtzke, J.F. **Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: Race, sex and geography.** *Annals of neurology* 55, 65-71 (2004).

Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, Bogdanow M, Schmidt S et al. **Prognostic value of high-field proton magnetic resonance spectroscopy in patients presenting with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.** *Neuroradiology* 50(2): 123-129 (2008)

Werner P, Pitt D, Raine CS. **Glutamate excitotoxicity : a mechanism for axonal damage and oligodendrocyte death in Multiple Sclerosis ?** *J Neural Transm Suppl.* pp 375–385 (2000).

Whitacre, C. C. **Sex differences in autoimmune disease.** *Nat Immunol* 2(9): 777- 780 (2001).

Wolinsky JS, Narayana PA, Fenstermacher MJ. **Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis.** *Neurology* 40(11) :1764-1769 (Nov 1990).

Xu GY, Liu S, Hughes MG, McAdoo DJ. **Glutamate-induced losses of oligodendrocytes and neurons and activation of caspase-3 in the rat spinal cord.** *Neuroscience* 153: 1034–1047 (2008).

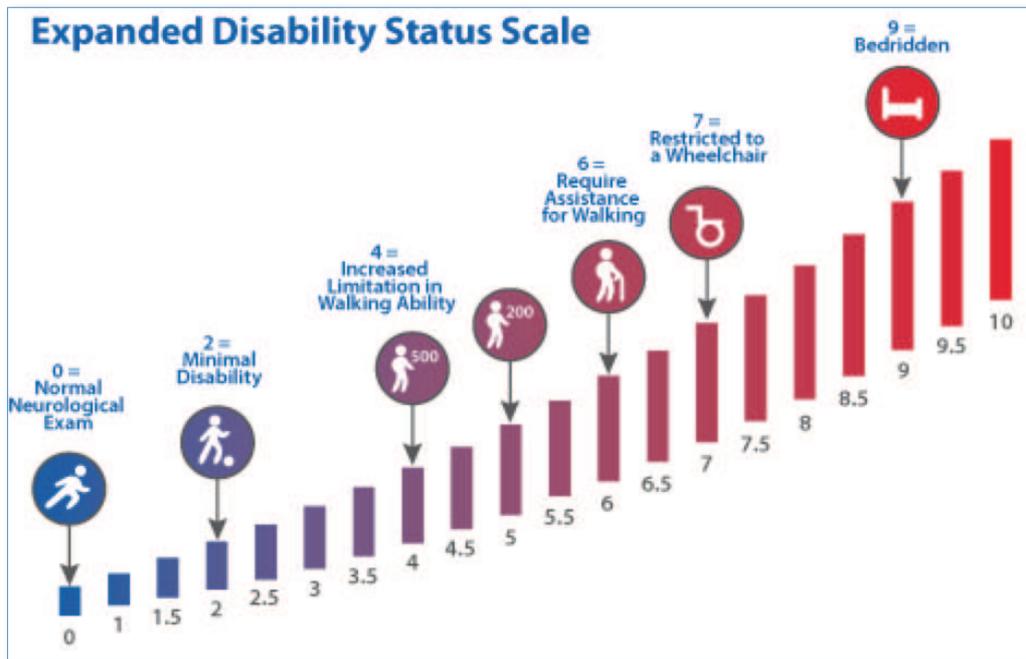
Yoshimine T, Morimoto K, Homburger HA, Yanagihara T **Immuno-histochemical localization of creatine kinase B-isoenzyme in human brain: comparison with tubulin and astroprotein.** *Brain Res* 265: 101–108 (1983).

Zivadinov R, Leist TP. **Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis.** *J Neuroimaging* 15 : 10S-21S (2005)

ANNEXES

Annexe A – Echelle EDSS

Expanded Disability Status Scale	
0.0 - Normal neurological exam	7.0 - Unable to walk beyond 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair, wheels self, transfers alone; active in wheelchair about 12 hours a day
1.0 - No disability, minimal signs on exam	7.5 - Unable to take more than a few steps, restricted to wheelchair, may need aid to transfer; wheels self, but may require motorized chair for full day's activities
2.0 - Minimal disability	8.0 - Essentially restricted to bed, chair or wheelchair, but may be out of bed much of day; retains self care functions, generally effective use of arms
3.0 - Moderate disability, yet fully ambulatory	8.5 - Essentially restricted to bed much of day, some effective use of arms, retains some self care functions
4.0 - Fully ambulatory without aid, up and about 12 hrs a day despite relatively severe disability. Able to walk without aid 500 meters.	9.0 - Helpless bed patient, can communicate and eat
4.5 - Fully ambulatory without aid, up and about much of day, able to work a fully day, may otherwise have some limitations of full activity or require minimal assistance. Relatively severe disability. Able to walk without aid 300 meters.	9.5 - Unable to communicate effectively or eat/swallow
5.0 - Ambulatory without aid for about 200 meters. Disability impairs full day activities	10.0 - Death
5.5 - Ambulatory for 100 meters, disability precludes full daily activities	
6.0 - Intermittent or unilateral constant assistance (cane, crutch or brace) required to walk 100 meters with or without resting	
6.5 - Constant bilateral support (cane, crutch or braces) required to walk 20 meters without resting.	



Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale. *Neurology* 1983 ; 33 : 1444-1452

Note d'Information et de consentement éclairé

ETUDE SPECTROSEP

« Evaluation de la spectroscopie multi-noyaux dans la Sclérose En Plaques dans les formes rémittente et progressive »

Madame, Monsieur,

Cette note est destinée à vous donner des informations générales sur les études cliniques et plus particulièrement sur cette étude relative à l'IRM fonctionnelle pour laquelle votre médecin sollicite votre participation.

Qu'est-ce qu'une étude clinique ?

Avant de pouvoir utiliser une nouvelle technique, il faut montrer qu'elle est efficace et sûre. Une étude clinique est un travail de recherche mené à l'aide de volontaires sains ou de patients pour évaluer l'utilité et la sécurité d'emploi d'une nouvelle technique ou de nouveaux médicaments.

Quel est le but de cette étude ?

Vous êtes invité(e) à participer à cette étude car vous avez une maladie démyélinisante appelée sclérose en plaques (SEP). La SEP est définie par une atteinte de la myéline du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Cette dernière sert à isoler et protéger les fibres nerveuses et permet la propagation de l'influx nerveux (transport de l'information le long des neurones).

Le diagnostic de SEP est difficile. En effet les symptômes varient beaucoup d'une personne à l'autre et d'un moment à l'autre chez une même personne.

On estime que cette maladie atteint environ 2 millions de personnes dans le monde dont 50000 en France, de préférence des sujets jeunes (âge de début entre 20 et 40 ans en moyenne).

C'est la 1^{ère} cause de handicap non traumatique de l'adulte jeune. Mieux connaître cette maladie est donc un réel enjeu pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

Différents modes évolutifs existent (formes rémittentes, formes progressives) et il est très difficile de prédire la gravité de la pathologie pour un individu qui débute la maladie. Il faut parfois attendre plusieurs mois voire plusieurs années avant de pouvoir apprécier la forme évolutive.

L'étude que nous réalisons pourrait permettre grâce à la spectroscopie de détecter d'éventuelles modifications métaboliques au niveau du cerveau qui permettraient de différencier ces formes évolutives. A l'avenir ces nouvelles séquences d'IRM (spectroscopie) pourraient faire partie intégrante de votre suivi afin d'améliorer votre prise en charge.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer l'intérêt de la spectroscopie multi-noyaux (IRM fonctionnelle métabolique) chez les malades atteints de sclérose en plaques dans la forme rémittente ou progressive.

La durée totale de l'étude prévue est de 12 mois.

Les modalités de prise en charge

Votre prise en charge est la prise en charge classique de votre maladie.

Tous les examens et les bilans qui seront effectués sont ceux habituellement pratiqués pour votre suivi et votre traitement.

Ce qui est à l'étude, c'est la réalisation de séquences supplémentaires (spectroscopie) lors de l'examen IRM standard.

Pour vous, cela représente un prolongement de l'examen de 20 minutes environ.

Cet examen sera à réaliser une seule fois, dans le cadre de votre suivi pour l'année 2013/2014.

Durant cette étude, votre médecin vous demandera :

De ne pas participer à une autre étude clinique pendant votre participation à celle-ci.

Les risques éventuels

Aucun risque n'est surajouté. Le seul risque étant lié à l'injection du produit de contraste gadoliné, comme vous l'avez déjà eu lors des examens IRM précédents.

Les bénéfices

Il n'est pas possible de garantir un bénéfice direct pour vous même si vous participez à cette étude.

Cependant dans la mesure où nous cherchons à mettre en évidence des modifications précoces métaboliques au niveau cérébral, cela nous permettra de mieux comprendre les mécanismes lésionnels et par la suite d'améliorer la prise en charge thérapeutique. Votre prise en charge ne pourrait donc qu'en être améliorée.

De plus, les résultats de cette étude serviront ultérieurement à la prise en charge des patients ayant de la même pathologie que vous.

Devez-vous participer à cette étude ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. Votre médecin vous laissera le temps nécessaire pour prendre votre décision. Si vous décidez de participer, il vous sera demandé de dater et de signer cette note conformément à la loi n°88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée. Cela ne vous prive d'aucun de vos droits. Votre participation n'entraînera pour vous aucun coût supplémentaire.

Si vous le souhaitez, vous pourrez arrêter de participer à l'étude à tout moment, sans avoir à vous justifier. Dans ce cas, nous vous demanderons de bien vouloir informer votre médecin des raisons de l'arrêt afin de savoir si cette raison est liée au protocole étudié. Votre refus ou votre arrêt de participation n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins que continuera à vous donner votre médecin.

Votre médecin hospitalier pourra, par ailleurs, arrêter votre participation à l'étude s'il estime que c'est dans votre intérêt, si vous ne respectez pas les consignes de l'étude ou si le promoteur annule l'étude.

Est-ce que votre médecin généraliste sera informé ?

Votre médecin hospitalier pourra contacter votre médecin traitant (médecin de famille) afin de l'informer que vous participez à cette étude et lui fournira si vous l'acceptez tous les détails relatifs au traitement et aux examens complémentaires.

La protection des personnes participant à l'étude.

Si des informations nouvelles apparaissaient en cours d'étude, pouvant remettre en cause votre accord de participation, votre médecin et vous en seriez immédiatement informés.

Les informations enregistrées à l'occasion de l'étude feront l'objet d'un traitement informatique. Elles pourront être transmises au promoteur et aux autorités de Santé françaises ou étrangères. Votre nom ne figurera dans aucun rapport et les données vous

concernant resteront confidentielles. Votre droit d'accès et de rectification, prévu par la loi « Informatique et Liberté » du 6 janvier 1978 modifiée, s'exerce à tout moment auprès du médecin qui vous a proposé l'étude. Cette étude fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté).

Les résultats de l'étude à laquelle il vous est proposé de participer pourront être communiqués à la communauté scientifique lors de séminaires, de congrès ou publiés dans la presse scientifique, en garantissant la confidentialité des données vous concernant, ainsi que votre anonymat.

L'assurance Responsabilité Civile contractée par le promoteur est conforme à la Loi. Elle couvre toute responsabilité en cas de préjudice qui pourrait être lié à l'étude.

Pour toute question relative à cette étude, vous pouvez contacter :

Professeur GUILLEVIN Rémy, chef de service de Radiologie.....

Tel :0549443911.....

Formulaire de consentement

Etude Spectro SEP

« EVALUATION DE LA SPECTROSCOPIE MULTI-NOYAUX DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES DANS LES FORMES REMITTENTE ET PROGRESSIVE » (original pour l'investigateur, copie à remettre au patient, copie pour archivage)

Je reconnais que : J'ai eu la possibilité de lire et de comprendre la note d'information et de poser toutes les questions concernant cette étude. Il m'a été laissé suffisamment de temps pour réfléchir à ma participation. Je suis libre d'accepter ou de refuser.

Je comprends le but, les bénéfices et les risques potentiels de cette étude clinique et j'accepte volontairement d'y participer.

Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Je garde la possibilité de me retirer de l'étude à tout moment sans que cela porte préjudice à mon traitement.

Je serai tenu(e) informé des résultats de l'étude.

J'autorise l'accès direct à mon dossier médical lié à l'étude aux autorités de santé françaises et étrangères, au promoteur, sous couvert d'une totale confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude, fassent l'objet d'un traitement informatisé.

J'accepte que mon médecin de famille soit informé de ma participation.

Je reconnais que l'on m'a remis une copie de ce document.

NOM et Prénom du patient :

NOM du Médecin :

.....
date :

.....
date :

signature :

signature

Annexe C – Tableau représentant les données des 23 patients admis dans l'étude (Sexe, âge, date de début de la maladie, forme de SEP, score EDSS et traitement)

Numéro des patients	Sexe	Age (ans) à l'IRM	Début de la maladie	Forme de SEP	Score EDSS	Traitement
PA1	F	27	2006	RR	2	Rebif 44
PA2	F	33	2011	RR	1	0
PA3	F	54	2006	RR	4	Avonex
PA4	F	32	2004	RR	0	Avonex
PA5	F	45	1998	RR	5	Tysabri
PA6	F	41	1999	RR	3,5	Avonex
PA7	F	31	2013	RR	1	Copaxone
PA8	F	40	1999	RR	4	Tysabri
PA9	H	50	2009	PP	6,5	Fampyra+ Solumédrol
PA10	F	47	2009	PP	6,5	Endoxan
PA11	H	52	1998	SP	5,5	Endoxan
PA12	H	52	2000	SP	7,5	Endoxan
PA13	F	51	1993	SP	6	Fampyra
PA14	F	48	2006	SP	6	Endoxan
PA15	F	66	1980	SP	6	0
PA16	H	43	2012	RR	3	Rebif
PA17	H	27	2011	RR	0	Avonex
PA18	F	58	1997	SP	7	Fampyra+ Solumedrol
PA19	F	54	2009	PP	2,5	Solumedrol
PA20	F	52	2000	SP	6	Rebif44
PA21	H	46	2000	PP	6- 6,5	Solumedrol
PA22	F	47	2011	PP	5,5	Fampyra
PA23	H	77	1990	PP	6,5	Fampyra+ Solumedrol

Annexe D – Tableau des valeurs de l'ensemble des métabolites étudiés en SRM-¹H et ³¹p au niveau des plaques dans les différentes formes de la maladie (RR, SP et PP)

Métabolites	Formes de SEP		
	Moyenne ± écart type		
	RR	SP	PP
Myo	526.6 ±147.8	511.8 ±50.3	831.3±301.4
Cr	384.1 ±36.4	357.9 ±58.6	358.2± 22.3
Cho	468.0 ±39.3	509.4 ±49.5	527.7±83.4
NAA	744.5 ±84.0	560.4 ±173.4	635.0 ±131.8
NAA/Cho	1.6 ±0.2	1.1 ±0.4	1.3 ±0.4
NAA/Cr	2.0 ±0.3	1.6 ±0.4	1.8 ±0.3
Cho/Cr	1.2 ±0.2	1.5 ±0.3	1.5± 0.3
Myo/Cr	0.9 ±0.3	0.9 ±0.2	1.4 ±0.3
Lip/Cr	0.9 ±0.5	2.1 ±1.6	1.1± 0.8
Myo/NAA	0.5 ±0.1	0.5 ±0.1	0.9 ±0.3
PE	1.7 ±0.7	1.9 ±0.4	2.0 ±0.7
PC	3.8 ±1.6	3.1 ±0.4	4.3 ±0.8
Pi	1.6 ±0.5	1.2 ±0.1	1.2 ±0.3
GPC	5.6 ±1.5	4.1 ±0.5	4.1 ±1.3
GPE	0.1 ±0.1	0.1 ±0.1	1.4 ±2.8
PME	5.5 ±1.6	5.1 ±0.7	6.3 ±1.2
PDE	5.7 ±1.5	4.2 ±0.5	5.5 ±2.4
PCr	4.3 ±0.6	4.0 ±0.2	4.0 ±0.8
β-ATP	3.5 ±1.1	3.0 ±0.5	3.6± 0.5
α-ATP	5.9 ±1.1	5.0 ±0.6	4.8 ±0.9
γ-ATP	6.0 ±1.5	5.3 ±0.8	4.9 ±1.0
rCho	458.7 ±37.8	502.2 ±49.8	495.7 ±74.1
pH	7.1 ±0.0	7.1 ±0.0	7.0 ±0.0

RESUME et MOTS-CLES

Introduction : La Sclérose en Plaques (SEP) est une affection du système nerveux central de l'adulte jeune, d'étiologie inconnue, due à la formation de plaques de démyélinisation. L'IRM associée aux données métaboliques de la spectroscopie multinoyaux par résonance magnétique (SRM) ^1H - ^{31}P apporte des renseignements précieux sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie au sein des lésions et de la substance blanche d'apparence normale (SBAN).

Matériels et méthodes : Les données de SRM ^1H - ^{31}P ont été recueillies chez 23 patients atteints de SEP et 20 sujets témoins. Les patients appartenaient aux trois formes de la maladie : 10 récurrente-rémittentes (RR), 7 secondairement progressives (SP) et 6 primaire progressives (PP). Une étude corrélative a ensuite été réalisée entre les données métaboliques et le score EDSS, l'âge des patients et la durée d'évolution de la maladie.

Résultats : En SRM- ^1H , il existe une baisse du NAA au sein des plaques ($p=0,0003$) et de la SBAN ($p=0,0113$), et une augmentation de la Cho ($p<0,0001$), du Myo ($p<0,0001$) et de la Cr ($p=0,0015$) au sein des plaques chez les patients comparé au groupe contrôle. Il existe des variations en fonction du groupe avec un taux de NAA plus bas en cas de formes progressives ($p=0,0292$). En SRM- ^{31}P il existe une augmentation des taux de PC ($p=0,0132$), PDE ($p=0,0002$), GPC ($p=0,0003$) et du taux de PCR ($p=0,0132$) au sein des plaques chez les patients atteints de SEP. Une augmentation des taux de PC, GPC et PDE est également retrouvée dans la SBAN. Des modifications métaboliques ont été retrouvées en SRM multinoyaux concernant l'EDSS ($<$ ou ≥ 6) et l'âge des patients, et en SRM- ^{31}P concernant la durée d'évolution de la maladie ($<$ ou ≥ 10 ans).

Conclusion : Des modifications biochimiques ont été mises en évidence au sein des plaques et de la SBAN chez les patients atteints de SEP en SRM ^1H et ^{31}P , traduisant des phénomènes de gliose et de perte axonale ainsi qu'une altération du métabolisme énergétique. Des études de plus grand effectif et un suivi longitudinal des patients apparaissent néanmoins nécessaires pour confirmer ces données.

Mots-clés : *sclérose en plaques, IRM, spectroscopie par résonance magnétique*

SERMENT



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!



Résumé et mots-clés

Introduction : La Sclérose en Plaques (SEP) est une affection du système nerveux central de l'adulte jeune, d'étiologie inconnue, due à la formation de plaques de démyélinisation. L'IRM associée aux données métaboliques de la spectroscopie multinoyaux par résonance magnétique (SRM) ^1H - ^{31}P apporte des renseignements précieux sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie au sein des lésions et de la substance blanche d'apparence normale (SBAN).

Matériels et méthodes : Les données de SRM ^1H - ^{31}P ont été recueillies chez 23 patients atteints de SEP et 20 sujets témoins. Les patients appartenaient aux trois formes de la maladie : 10 récurrente-rémittentes (RR), 7 secondairement progressives (SP) et 6 primaire progressives (PP). Une étude corrélative a ensuite été réalisée entre les données métaboliques et le score EDSS, l'âge et la durée d'évolution de la maladie.

Résultats : En SRM- ^1H , il existe une baisse du NAA au sein des plaques ($p=0,0003$) et de la SBAN ($p=0,0113$), et une augmentation de la Cho ($p<0,0001$), du Myo ($p<0,0001$) et de la Cr ($p=0,0015$) au sein des plaques chez les patients comparé au groupe contrôle. Il existe des variations en fonction du groupe avec un taux de NAA plus bas en cas de formes progressives ($p=0,0292$). En SRM- ^{31}P il existe une augmentation des taux de PC ($p=0,0132$), PDE ($p=0,0002$), GPC ($p=0,0003$) et du taux de PCR ($p=0,0132$) au sein des plaques chez les patients atteints de SEP. Une augmentation des taux de PC, GPC et PDE est également retrouvée dans la SBAN. Des modifications métaboliques ont été retrouvées en SRM multinoyaux concernant l'EDSS ($<$ ou ≥ 6) et l'âge des patients, et en SRM- ^{31}P concernant la durée d'évolution de la maladie ($<$ ou ≥ 10 ans).

Conclusion : Des modifications biochimiques ont été mises en évidence au sein des plaques et de la SBAN chez les patients atteints de SEP en SRM ^1H et ^{31}P , traduisant des phénomènes de gliose et de perte axonale ainsi qu'une altération du métabolisme énergétique. Des études de plus grand effectif et un suivi longitudinal des patients apparaissent néanmoins nécessaires pour confirmer ces données.

Mots-clés : *sclérose en plaques, IRM, spectroscopie par résonance magnétique*