

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Sandra RAINERO

Né(e) le 19 novembre 1996 à LYON (69)

Evaluation du potentiel diagnostique de la radiomique en cas d'encéphalite sans lésion visible en IRM

Présentée et soutenue publiquement le **10 octobre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et Imagerie médicale, Faculté de Médecine-Tours

Membres du Jury :

Professeur Baptiste MOREL, Radiologie pédiatrique, faculté de Médecine – Tours

Docteur Sandra MEME, Chargée de recherche CNRS, CNRS – Orléans

Docteur Clara COHEN, Neuro-radiologie, PHC, CHU – Orléans

RESUME

ÉVALUATION DU POTENTIEL DIAGNOSTIQUE DE LA RADIOMIQUE EN CAS D'ENCEPHALITE SANS LESION VISIBLE EN IRM

Introduction : L'encéphalite est une atteinte inflammatoire de l'encéphale associée à une dysfonction neurologique. C'est une urgence diagnostique du fait de sa létalité et des potentielles séquelles sévères, dont la survenue est liée à la rapidité de prise en charge. L'IRM est la modalité d'imagerie de choix, mais elle n'objective pas toujours d'anomalies visibles à l'œil nu et/ou de manière précoce. La radiomique, appelée aussi analyse de texture, est une étude de paramètres quantitatifs issus des images grâce à des descripteurs mathématiques. L'analyse de texture (AT) fait partie des techniques de radiomique. Celle-ci a fait ses preuves pour ses capacités diagnostiques et de prédiction du pronostic, notamment dans le domaine oncologique. L'objectif du travail était d'étudier la capacité diagnostique voire pronostique de la radiomique chez les patients atteints d'encéphalite.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective bi-centrique (CHU d'Orléans et de Tours), de 2011 à 2023. Les patients inclus avaient une encéphalite confirmée biologiquement et au moins une IRM lors de l'hospitalisation (Magnetom Avanto 1.5T (deux machines) et Vida 3T (deux machines), Siemens Healthineers, Erlangen, Allemagne). Chaque patient était apparié sur 2 à 4 témoins sur l'âge (± 2 ans), le sexe et la machine IRM. Les images IRM incluses étaient sélectionnées selon 6 régions anatomiques : centre semi-ovale, thalamus, noyau caudé, noyau lenticulaire, pont, cervelet. Seules les coupes sans anomalie visible sur les séquences FLAIR, Diffusion (DWI), T1 et T2 étaient incluses. Les images ont été analysées au CNRS par le logiciel MAZDA (version 3.20, by Piotr M.Szczypinski). 96 sous-groupes associant machine, localisation anatomique et séquence ont été créés pour l'analyse. Trois méthodes radiomiques ont été utilisées : l'histogramme des niveaux de gris, la matrice de cooccurrence et la matrice des longueurs de plages. A partir de ces données, 77 paramètres de textures ont été isolés, donnant lieu à une première analyse statistique multiparamétrique (xlstat 19.02), avec réalisation d'une analyse factorielle des correspondances et d'une classification ascendante hiérarchique pour classer les sujets en deux groupes : témoins et patients. Il a ensuite été réalisé une seconde analyse après avoir retiré les paramètres non discriminants, réduisant les paramètres d'intérêt au nombre de 15. La sensibilité (Se), spécificité (Sp) et valeur globale (VG) de l'AT pour distinguer les patients des témoins ont été calculées. Pour les patients uniquement, la capacité des paramètres radiomiques pour prédire le pronostic (selon le score modifié de Rankin, mRS) a été étudiée.

Résultats : 31 patients et 109 témoins ont été inclus. Douze étiologies d'encéphalite ont été identifiées, majoritairement immunologiques (n=12, 38%) et virologiques par HSV1 et 2 (n=7, 22%). Les paramètres radiomiques variaient significativement entre patients et témoins en fonction des séquences, des machines et des régions analysées. Parmi les séquences IRM, la DWI objectivait le maximum de différences (pour n=14/24 (58%) sous-groupes, avec une VG maximale de 66%, Se=77%, Sp=63%). Concernant les localisations anatomiques, le centre semi-ovale et cervelet étaient les plus discriminants (respectivement n=9/16 sous-groupes (56%), VG maximale= 76%, Se=100%, Sp=63% et n=9/16 (56%), VG maximale= 65%, Se=100%, Sp=50%). L'IRM 1.5T Avanto regroupait n=17/96 (18%) sous-groupes discriminants, contre n=16/96 (17%) pour l'IRM 3T Vida. Par ailleurs, l'étude de la capacité de la radiomique pour prédire le pronostic n'a pas objectivé de résultat significatif.

Conclusion : Nous objectivons une capacité discriminante de la radiomique pour l'identification des patients atteints d'encéphalite avec IRM visuellement normale, en fonction du type de séquence, de machine et de localisation anatomique. La valeur pronostique de la radiomique en cas d'encéphalite à imagerie normale n'a pu être objectivée. Un travail similaire sur une cohorte plus large et homogène permettra éventuellement de répondre à cette question et de renforcer nos conclusions.

Mots clefs : Encéphalite, IRM, Radiomique, Région d'intérêt, Valeur globale, Pronostique

ABSTRACT

RADIOMICS AS A DIAGNOSTIC TOOL IN ENCEPHALITIS PATIENTS WITH NORMAL-APPEARING MRI

Introduction: Encephalitis is a neurological emergency requiring rapid diagnosis due to its potentially severe outcomes. While MRI is the preferred imaging method, it may not always reveal abnormalities, or in a late phase. We investigated the potential of radiomics for both diagnosis and prognosis in encephalitis patients with normal-appearing MRI.

Methods: A retrospective, bicentric study was conducted (2011-2023) involving patients with biologically confirmed encephalitis who had undergone MRI (Magnetom-Avanto 1.5T or Vida 3T, both Siemens, Germany), comprising FLAIR, Diffusion-Weighted-Imaging (DWI), T2 and T1 sequences. MRI images from six brain regions (centrum semioval, thalamus, caudate and lenticular nuclei, cerebellum and pons) were analyzed using MAZDA-software (version 3.20). 96 subgroups were created based on MRI machines, sequences and anatomical regions. Radiomic analysis involved three techniques: gray-level histogram, co-occurrence matrix, and run-length matrix, resulting in 77 texture parameters. A multiparametric analysis was performed to distinguish patients from controls, by evaluating sensitivity, specificity, and global value (GV) of the discriminative parameters. The study also evaluated the ability of radiomics to predict patient outcomes using the modified Rankin score.

Results: Among 31 patients and 109 controls, radiomic parameters were significantly discriminant for some subgroups depending on sequences, anatomical locations and MRI machines. Especially, Diffusion-Weighted-Imaging had the maximum proportion of discriminative cases (n=14/24, 58%, maximal GV=66%, Se=77%, Sp=63%), as well as centrum semioval and cerebellum (respectively n=9/16 (56%), maximal GV=76%, Se=100%, Sp=63% and n=9/16 (56%), maximal GV=65%, Se=100%, Sp=50%). However, radiomics did not significantly predict prognosis.

Conclusion: Radiomics showed discriminative capability in identifying encephalitis patients with visually normal MRIs based on the sequence type, machine, and anatomical location. Its prognostic value remains inconclusive in our cohort.

Key words : Encephalitis, MRI, Radiomic, Region of interest, Global value, Pronostic

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle.....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire.....	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée.....	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophthalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLIOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....	Orthophoniste
SIZARET Eva.....	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

**En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.**

**Admise 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.**

**Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.**

**Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre
et méprisée de mes confrères et consœurs
si j'y manque.**

REMERCIEMENTS

A mon maître et président de thèse, Monsieur le Professeur Jean-Philippe Cottier

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Neuro-radiologie

Tout d'abord merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci également pour le dévouement que vous portez au service et aux internes de radiologie de Tours.

A mon maître et directeur de thèse, Madame le Docteur Clara Cohen,

Praticien hospitalier de Neuro-radiologie

Merci pour ta confiance dans ce travail, mais surtout merci pour ta bienveillance quotidienne. Tu es une personne brillante et inspirante, travailler avec toi à Orléans a été un plaisir.

A mon maître et juge, monsieur le Professeur Baptiste Morel

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de radiologie pédiatrique

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et merci pour tout l'intérêt que vous accordez à ce travail et à la recherche en générale.

A mon maître et juge, Madame le Docteur Sandra Mème,

Chercheuse du CNRS

Merci pour ton aide précieuse, ta disponibilité et ta motivation, sans quoi ce travail n'aurait pas été faisable.

-

A ma famille, pionniers de ma vie, qui avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci, merci de m'avoir éduquée comme vous l'avez fait, merci de m'avoir toujours soutenue, supportée (chose difficile j'en conviens) et de m'avoir porté tant d'amour. Je vous admire, chacun pour vos qualités à part entière et j'espère vous rendre fiers à mon tour.

A vous, mes amis, aux nouveaux et aux anciens, à ceux qui ont perduré durant ses années tumultueuses. Si vous lisez ces quelques lignes c'est que nous avons partagé des rires, des émotions, de la complicité, que vous avez fait, chacun, partie intégrante de mon voyage et que vous l'avez rendu plus doux. Alors je vous dis merci pour avoir éclairé ma vie.

A toi, ma sœur, ma moitié, sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Tu es paradoxalement ma plus grande force comme ma plus grande faiblesse. Poser des mots n'est jamais chose facile, surtout pour moi, tu le sais et aucun mot ne serait assez fort pour te dire à quel point je te remercie de donner un sens à ma vie. Je t'aime.

ENGLISH ABBREVIATIONS

MRI : Magnetic resonance imaging
DWI : Diffusion-Weighted-Imaging
CSF : Cerebrospinal Fluid
EEG : Electroencephalogramm
HSV : Herpes simplex virus
VZV : Varicella zoster virus
TBEV : European tick-borne encephalitis virus
JEV : Japanese encephalitis virus
VNO = WNV : West Nil virus
SLEV : Saint louis encephalitis virus
ABLV : Australian bat lyssavirus
VSB1 : Variegated squirrel bornavirus 1
CMV : Cytomegalovirus
ADEM : Acute Disseminated Encephalomyelitis
CNS : Central Nervous system
LP : Lumbar Puncture
VIH : Human Immunodeficiency Virus
PCR : Polymerase Chain Reaction
ROI : Region Of Interest
HCC : Hepatocellular Carcinoma
CHU : University Hospital Center
CNRS : National Scientific Research Center
CFA : Correspondence Factorial Analysis
HAC : Hierarchical Ascending Classification
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
SWI : Susceptibility-Weighted-Imaging
CT : Computed Tomography

PET : Positron Emission Tomography

FOV : Field Of View

mRS : modified Rankin Scale

ABREVIATIONS EN FRANÇAIS

IRM : Imagerie par résonnance magnétique
DWI : Imagerie pondérée en diffusion
LCR : Liquide céphalorachidien
EEG : Électro-encéphalogramme
HSV : Virus herpes simplex
VZV : Virus varicelle Zona
TBEV : Virus encéphalite à Tiques
JEV : virus de l'encéphalite Japonaise
VNO = WNV : virus du Nil Occidental
SLEV : virus de Saint-Louis
ABLV : Lyssavirus de la chauve souris australienne
VSB1 : Bornavirus de l'écureuil panaché
CMV : Cytomégalovirus
ADEM : encéphalomyélite aigue disséminée
SNC : système nerveux central
PL : ponction lombaire
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
PCR : Réaction en chaine de polymérase
TDM : Tomodensitométrie
ROI : zone d'intérêt
CHC : Carcinome hépato-cellulaire
CHU : Centre hospitalo-universitaire
CNRS : Centre national de recherche scientifique
AFC : Analyse factorielle des correspondances
CAH : classification ascendante hiérarchique
HTA : Hyper Tension Artérielle

FLAIR : Récupération d'inversion atténuée par les fluides

SWI : Imagerie de susceptibilité magnétique

TEP : Tomographie par émission de positon

FOV : Champ de vision

mRS : Score modifié de Rankin

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	16
ARTICLE.....	28
INTRODUCTION	28
METHODS	28
Eligibility criteria	28
MRI sequences selection for analysis:	29
Data extraction:	29
Radiomics analysis:	30
Statistical analysis:	30
RESULTS	31
Population:	31
Primary outcome: discrimination of patients <i>versus</i> controls	33
Secondary outcome: radiomics' capacity for prognosis prediction	34
DISCUSSION	34
CONCLUSION	36
BIBLIOGRAPHY.....	37
APPENDIX	40

INTRODUCTION GENERALE

I) L'encéphalite

1) Définition de l'encéphalite

L'encéphalite est une atteinte inflammatoire de l'encéphale associée à une dysfonction neurologique.

Elle est à différencier de l'encéphalopathie qui désigne, elle, une dysfonction neurologique isolée durant plus de 24h. Celle-ci peut se manifester par une désorientation, une confusion, des troubles cognitifs et/ou un changement comportemental. Ces deux termes sont souvent utilisés de manière interchangeable dans la littérature, ce qui complique la définition de l'encéphalite.

La présence de l'atteinte inflammatoire est donc primordiale pour pouvoir parler d'encéphalite. Celle-ci est définie par la concomitance d'au moins deux de ces éléments :

- fièvre
- crise d'épilepsie ou signes neurologiques focaux attribuables au parenchyme cérébral
- pléiocytose du LCR (>4 globules blancs par μ l)
- signe évocateur d'encéphalite à l'EEG
- signe évocateur d'encéphalite à l'IRM (1)

Le plus souvent, les encéphalites sont associées à une atteinte méningée, et sont alors nommées méningo-encéphalites.

A noter que l'atteinte médullaire est également possible, on parlera alors d'encéphalomyélite.

Il existe deux grands mécanismes d'atteinte de l'encéphale : une atteinte directe par l'agent pathogène définissant l'encéphalite dite aiguë, et une atteinte indirecte par réaction immunologique secondaire à l'infection qui peut se développer une à trois semaines après la primo-infection, appelée encéphalite post-infectieuse.

Dans le cas de l'atteinte directe, l'agent pathogène infecte directement le tissu cérébral soit par voie neuronale soit par voie hématogène et va atteindre majoritairement la substance grise, avec destruction du parenchyme cérébral. La mise en évidence de l'agent pathogène ou de l'un de ses composants dans le tissu cérébral est possible, on parle alors de diagnostic direct.

A l'inverse, dans le cas de l'atteinte indirecte, il n'y a pas d'infection du parenchyme cérébral à proprement parlé, et l'agent pathogène n'est pas retrouvé dans le tissu cérébral. Celle-ci est caractérisée par une atteinte de la substance blanche avec des lésions de démyélinisation par « mimétisme moléculaire ». En effet, il existerait une communauté antigénique entre un composant du virus et la protéine basique de la myéline. L'hôte pour se défendre face à l'infection va alors créer une réponse immunitaire inappropriée contre son propre tissu. (2)

2) Les grandes étiologies :

L'encéphalite est une urgence diagnostique du fait de sa létalité et de ses possibles séquelles, dont la prévalence est liée à la rapidité de prise en charge et à l'administration du traitement adapté au pathogène. Il est donc primordial de poser un diagnostic étiologique à celle-ci.

Nous recensons ci-dessous les grandes étiologies d'encéphalite (liste non exhaustive) (3) :

a) Virale :

- Les virus fréquents retrouvés en France sont HSV, VZV, Arbovirus (TBEV) et Enterovirus
- Les virus fréquents hors France sont le virus de l'encéphalite Japonaise (JEV) retrouvé essentiellement en Asie, la Rage appartenant à la famille des Rhabdoviridae retrouvée en Asie et en Afrique, le virus du Nil Occidental

(VNO), le Bunyavirus du séroroupe California essentiellement retrouvé aux Etats-Unis et le virus de l'encéphalite de Saint-Louis (SLEV) qui était le virus le plus fréquemment observé aux Etats-Unis avant l'arrivée du WNV.

- Les nouveaux virus émergents sont le virus Powassan, le virus Nipah, le virus Hendra, le Lyssavirus australien de la chauve-souris (ABLV) et le virus du bornavirus 1 de l'écureuil panaché (VSB1).
- Les pathogènes spécifiques à l'immunodéprimé sont HHV6 appartenant à la famille des herpesviridae, CMV et le virus JC.

A noter, que le cryptococcus sp est lui plus fréquemment retrouvé chez l'immunodéprimé mais peut donner une encéphalite également chez l'immunocompétent.

- Plus récemment, l'infection au COVID-19 a elle aussi été responsable d'encéphalopathies et d'encéphalites, dont les mécanismes (lésions directes ou auto-immunité) sont toujours en cours d'exploration (4)

b) infectieuse

- Mycobacterium tuberculosis, qui est la première cause d'encéphalite bactérienne dans le monde.
- Listeria monocytogene et mycoplasme pneumoniae qui sont également des causes fréquentes d'encéphalite bactérienne
- Chez les immunodéprimés on peut retrouver l'infection à cryptocoque, toxoplasme et cytomégalovirus

c) Auto-immune (principale association tumorale entre parenthèse)

Anticorps contre l'encéphalite NMDAR (tératome ovarien), Anticorps contre l'encéphalite LGI-1 (thymome), Anticorps contre les antigènes anti-HU (tumeur du poumon à petite cellule), anti-Ma (tumeurs testiculaires), anti-TAG, Encéphalomyélite aiguë disséminée dite ADEM (acute demyelinating encephalomyelitis), encéphalite de Bickerstaff

d) Inflammatoire

Vascularite, lupus érythémateux disséminé avec atteinte du SNC, maladie de Behçet, Neurosarcoïdose

e) Métabolique

Hypoglycémie, hyponatrémie, encéphalite hépatique, toxines (médicaments, alcool)

f) Néoplasique

Tumeur cérébrale primitive (surtout gliome de bas grade qui imite une inflammation du SNC) et les métastases. (1)

3) Épidémiologie

L'épidémiologie de l'encéphalite infectieuse s'est modifiée depuis quelques années. En effet, certaines causes tendent à disparaître du fait de l'augmentation de l'incidence des vaccinations par exemple, d'autres à augmenter par notamment la montée des infections opportunistes par multiplication de l'utilisation des traitements immunosuppresseurs. Certains agents pathogènes sont également réapparus tels que le virus du Nil occidental, le virus Nipah et l'entérovirus.

La prévalence des étiologies diffère principalement selon les pays et selon l'âge. (5)

En Angleterre, la déclaration obligatoire des encéphalites aide grandement le recensement des cas et la création de nombreuses études pour analyser la prévalence des étiologies de celles-ci, notamment l'étude prospective Causes of Encephalitis and Differences in their clinical Presentations in England, qui nous donne un aperçu de la répartition des différentes étiologies selon l'âge. (5)

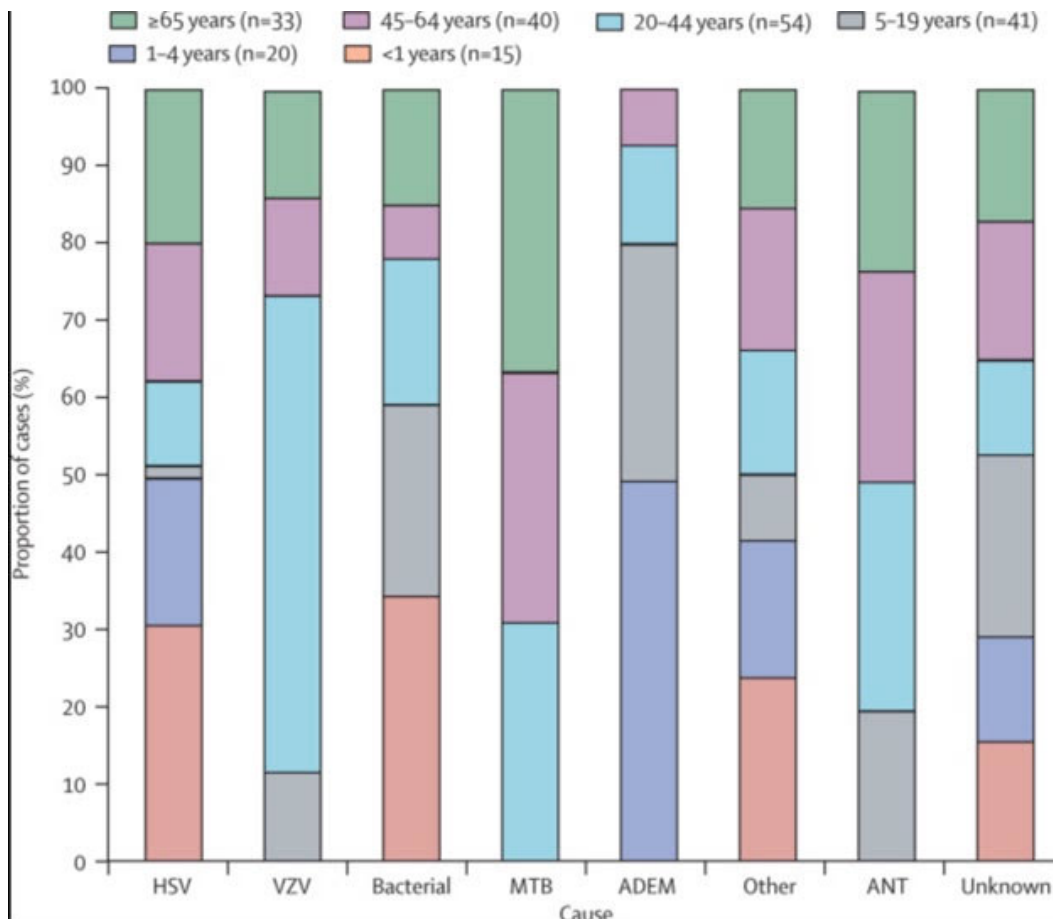


Figure 1. Répartition des causes d'encéphalite en fonction de l'âge, Granerod *et al.* (4)

L'étude Epidémiologie des causes d'encéphalite infectieuse en 2016 a recensé 25 études transversales publiées entre 2000 et 2015 dans différents pays afin d'étudier la prévalence des étiologies selon le pays d'origine. (6)

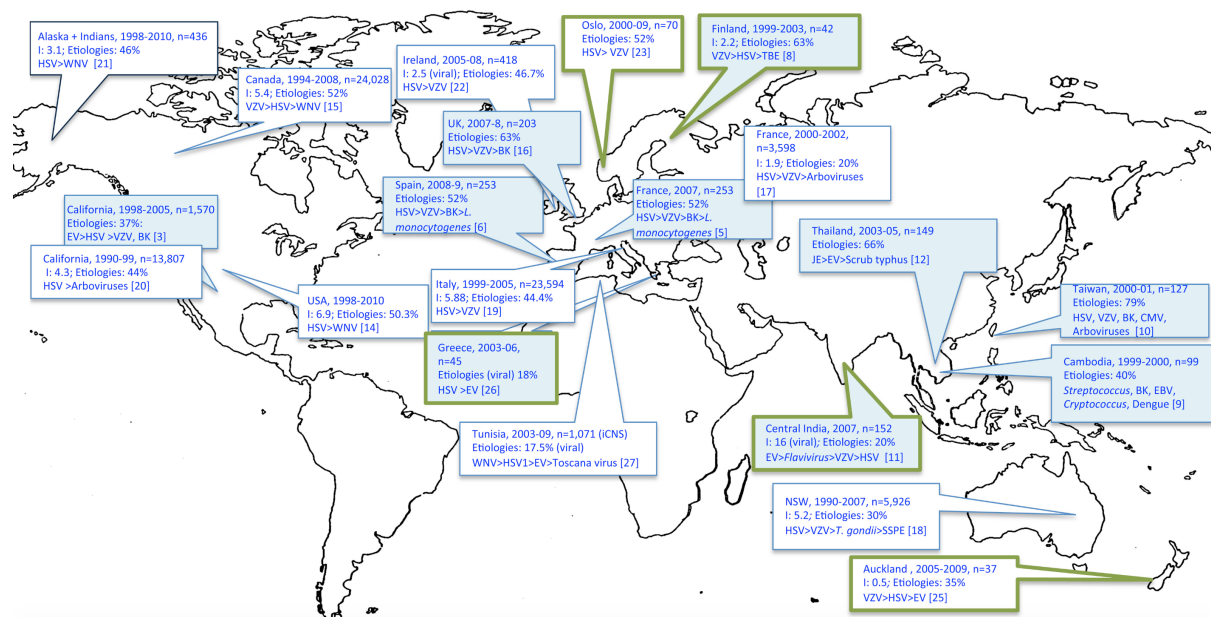


Figure 2. Carte des études épidémiologiques sur les étiologies des encéphalites, Boucher *et al.*, 2016 (3) *Fond bleu* : études prospectives ; *fond blanc* : études rétrospectives. *Texte encadré en vert* : études incluant des adultes ; *texte encadré en noir* : études incluant des enfants et des adultes. *N* : nombre de patients inclus ; *I* : incidence ; *iCNS* : infections du système nerveux central.

Il ressort de ces nombreuses études que l'encéphalite herpétique prédomine largement par sa fréquence dans tous les pays industrialisés, notamment aux Etats-Unis où elle représenterait un tiers des encéphalites. La plupart de ces encéphalites sont causées par HSV1, seulement 10 % seraient attribuables à HSV2. La deuxième cause d'encéphalite à l'échelle mondiale est le VZV.

Concernant les bactéries chez l'immunocompétent, nous retrouvons en premier plan le mycobacterium tuberculosis, la listeria et le mycoplasma pneumoniae.

Le virus de l'encéphalite Japonaise (JEV) a lui été fréquemment rapporté dans les études asiatiques. Contrairement au virus de l'encéphalite à tiques (TBEV) que l'on retrouve surtout dans les pays de l'Europe de l'Est et du Nord ainsi qu'en Russie.

En France, la déclaration aux autorités de santé publique des cas d'encéphalite infectieuse n'est pas obligatoire, ce qui rend difficile le recensement strict de la prévalence des étiologies des encéphalites. Dans les bases de données nationales françaises, 80% des causes des encéphalites sont inconnues, ce qui est le cas également dans les autres pays.(7)

Il est à différencier également l'encéphalite épidémique et l'encéphalite sporadique.

4) Diagnostic

Le diagnostic d'une encéphalite se définit selon des critères diagnostiques précis publiés dans la conférence de consensus internationale de 2013. (8)

Table 1. Diagnostic Criteria for Encephalitis and Encephalopathy of Presumed Infectious or Autoimmune Etiology
Major Criterion (required):
Patients presenting to medical attention with altered mental status (defined as decreased or altered level of consciousness, lethargy or personality change) lasting ≥24 h with no alternative cause identified.
Minor Criteria (2 required for possible encephalitis; ≥3 required for probable or confirmed encephalitis):
Documented fever ≥38° C (100.4°F) within the 72 h before or after presentation
Generalized or partial seizures not fully attributable to a preexisting seizure disorder
New onset of focal neurologic findings
CSF WBC count ≥5/cubic mm
Abnormality of brain parenchyma on neuroimaging suggestive of encephalitis that is either new from prior studies or appears acute in onset
Abnormality on electroencephalography that is consistent with encephalitis and not attributable to another cause.

Tableau 1. Diagnostic criteria for encephalitis and encephalopathy of presumed infectious or autoimmune etiology, Conférence de consensus internationale de 2013 (7)

Chaque critère mineur a été redéfini précisément afin de réduire au maximum les mauvais diagnostics.

- Les convulsions par exemple sont fréquentes lors des températures élevées, surtout chez l'enfant. Il a donc été décidé qu'elles ne pouvaient compter dans les critères mineurs si elles n'étaient pas associées à au moins 24h d'état mental altéré (critère majeur de l'encéphalite). Ceci nous permet d'exclure les états postcritiques.
- Dans la majorité des cas d'encéphalite, le nombre absolu de leucocyte est <1000/mm3 et les lymphocytes prédominent. Il a été choisi le seuil de pléocytose à 5GB/mm3 pour permettre une sensibilité adéquate.

A noter néanmoins que l'absence de pléocytose n'exclut pas l'encéphalite ; en effet celle-ci n'est pas toujours existante chez les immunodéprimés ou au début de l'infection chez l'immunocompétent. Il est conseillé dans les fortes suspicions cliniques d'encéphalite à HSV avec une PL négative, de la traiter comme telle et de répéter la PL qui se positive dans la majorité des cas. (1)

Lors de la PL, il est nécessaire de recueillir au moins 20 cc de liquide (avec congélation si possible de 5 à 10 cc) sur lequel il sera réalisé de manière systématique un examen bactériologique standard, une hémoculture, une

sérologie VIH rapide, une amplification par PCR de HSV1-2, VZV et *Mycoplasma pneumoniae*. Selon le contexte et les symptômes, des tests complémentaires seront réalisés. (9)

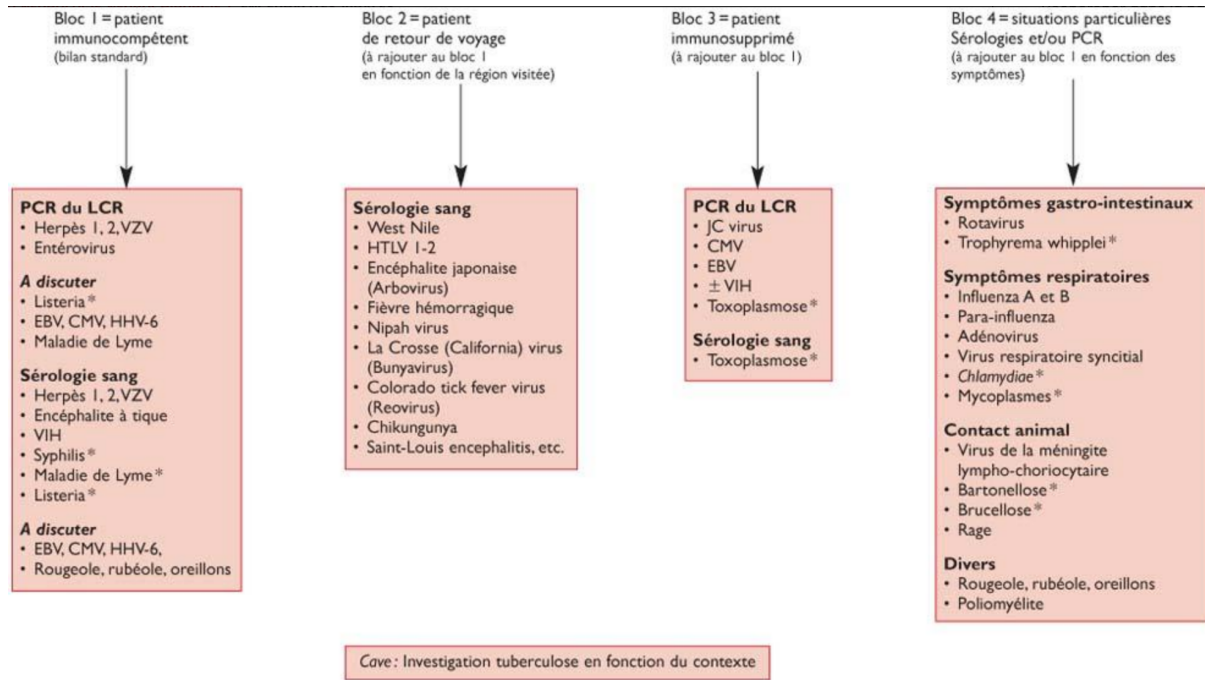


Figure 3. Algorithme de prise en charge pour le diagnostic étiologique de l'encéphalite, Du Pasquier *et al.* (9)

a) Imagerie des encéphalites

La neuro-imagerie par IRM a plusieurs rôles à jouer dans le diagnostic. En effet, elle peut montrer certains patterns spécifiques pouvant orienter sur une étiologie d'encéphalite. Elle peut aussi identifier d'autres atteintes éliminant l'encéphalite.

A noter que si l'imagerie n'est pas disponible, elle ne doit en aucun cas retarder le diagnostic. L'IRM avec injection de gadolinium est la modalité de choix pour le diagnostic de l'encéphalite, la TDM pouvant néanmoins être utilisée pour éliminer les contre-indications à la PL.

Dans l'encéphalite infectieuse, l'IRM sera anormale dans 80 à 90% des cas selon les études, ce qui n'est pas le cas dans l'encéphalite auto-immune où l'IRM peut être normale.

Nous évoquerons ci-dessous quelques patterns IRM classiques d'encéphalite selon leur étiologie.

Par ordre de fréquence, nous commencerons par le pattern IRM de **l'encéphalite à HSV**. (10) (11)

Celle-ci atteint le système limbique, c'est à dire le plus souvent les lobes temporaux, mais aussi le cortex insulaire, cingulaire et fronto-basal. Ces anomalies sont le plus souvent unilatérales (dans 60 à 68% des cas) et se traduisent essentiellement par un hypersignal FLAIR et T2 ainsi qu'un hypersignal diffusion avec un coefficient de diffusion apparent restreint, au niveau du cortex ainsi que de la substance blanche.

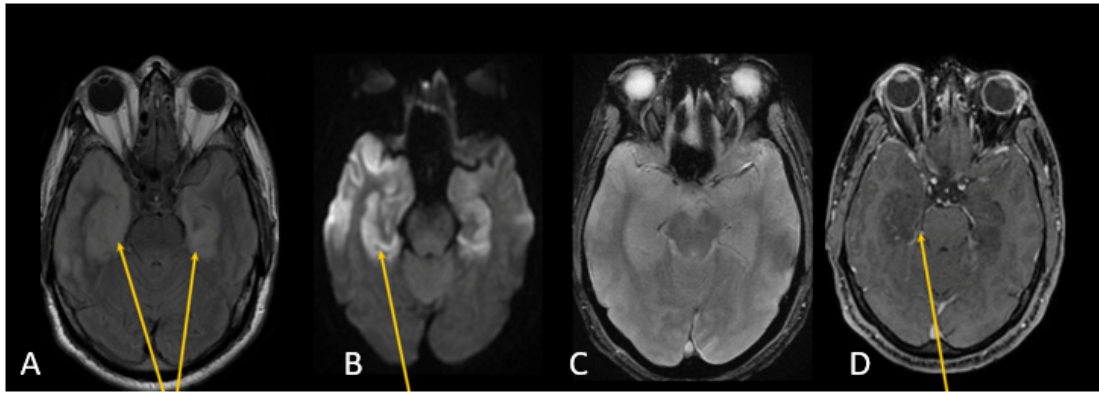


Image 1. Encephalite à HSV. Séquences axiales FLAIR (A) – DWI (B)– SWI (C)– T1 après injection (D). Atteinte des lobes temporaux, asymétrique, à prédominance droite. Source : CHU d'Orléans.

L'encéphalite à JC virus, appelée également LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive que l'on retrouve chez les patients immunodéprimés (VIH ou SEP sous anticorps). Elle atteint les fibres en U de la substance blanche, principalement dans les régions pariéto-occipitales. Ses lésions sont bilatérales, asymétriques et confluentes en hypersignal FLAIR, hyposignal T1 avec front de démyélinisation en diffusion. Il n'existe classiquement pas de prise de contraste après injection.

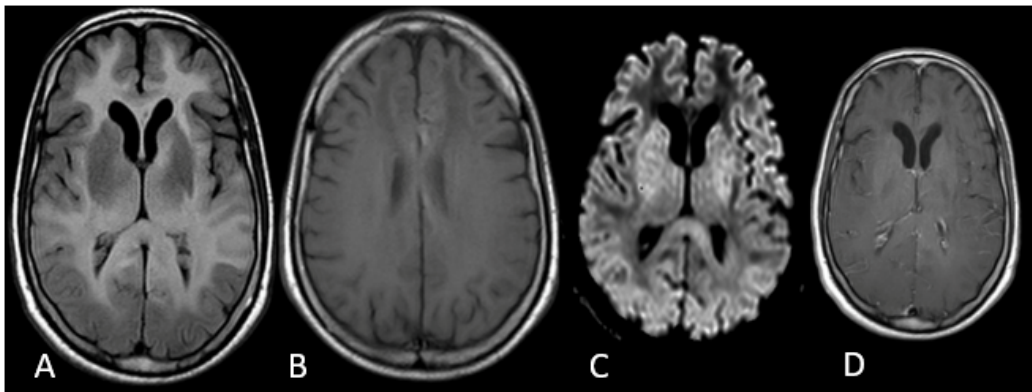


Image 2. LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive. Séquences axial FLAIR (A) – T1 (B) – DWI (C) – T1 avec injection (D). Atteinte frontale et confluyente de la substance blanche. Source : CHU d'Orléans.

L'ADEM (Acute Disseminated EncephaloMyelitis) qui apparaît dans un contexte post-infection/vaccinal/immunothérapie. Elle atteint la substance blanche comme la substance grise, sans zone de prédominance de région, avec possible extension médullaire. Son atteinte est en général bilatérale et asymétrique, avec prise de contraste du front de démyélinisation.

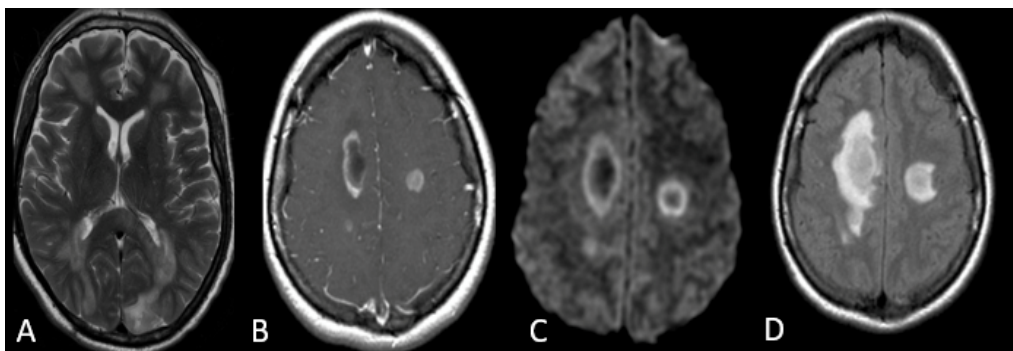


Image 3. Acute Disseminated EncephaloMyelitis. Séquences axiales T2 (A) – T1 avec injection (B)– DWI (C)– FLAIR (D). Atteinte bilatérale asymétrique des centres semi-ovales et atteinte pariétale gauche, avec prise de contraste périphérique. Source : CHU d'Orléans.

Le **PRES** (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrom), lui même d'étiologies variées (toxique, métabolique, HTA sévère..). Son atteinte est classiquement postérieure et symétrique avec une prédominance pariéto-occipitale. Le rehaussement des lésions est variable ainsi que sa présentation sur les séquences diffusions. A noter qu'il existe régulièrement des micro-bleeds surajoutés, associés à un moins bon pronostic clinique.

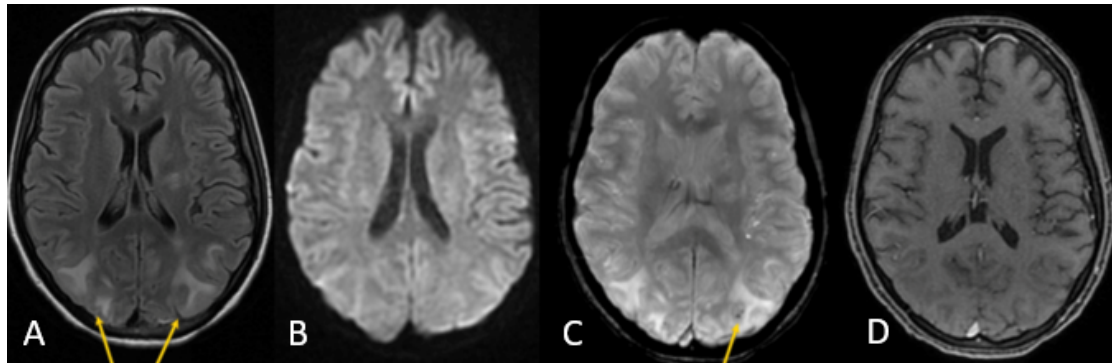


Image 4. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrom. Séquences axiales FLAIR (A) – DWI (B)– GRE (C)– T1 avec injection (D). Atteinte pariétale, bilatérale, symétrique, siège de microbleeds visibles sur la séquence GRE. Source : CHU d'Orléans.

Les encéphalites auto-immunes présentent, comme expliqué ci-dessus, une IRM fréquemment normale (de 70 à 90%). (12) L'Encéphalite auto-immune anti-NMDAR est la plus fréquente des encéphalites auto-immunes. Lorsque l'IRM est pathologique, on retrouve une atteinte limbique avec atteinte du lobe temporal mésial, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral en hypersignal FLAIR et T2, classiquement sans prise de contraste après injection. La TEP-TDM pourra être plus sensible pour détecter les anomalies subtiles. (13)

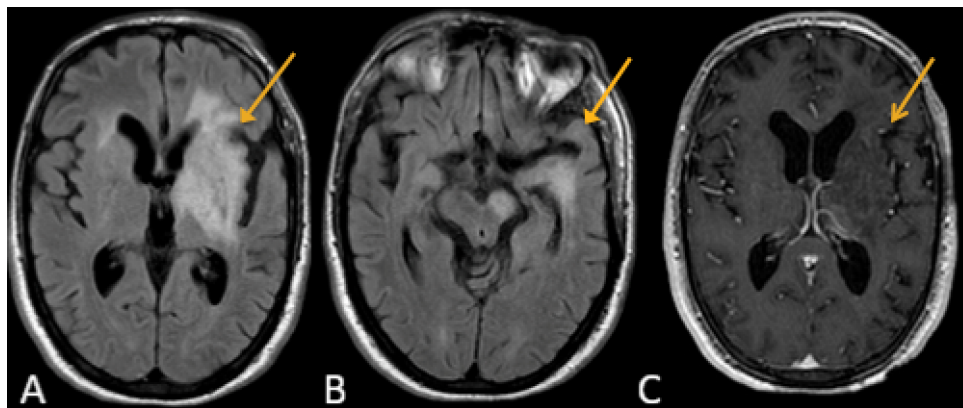


Image 5. Encéphalite auto-immune anti-NMDAR. Séquence axiale FLAIR (A) montrant une atteinte des noyaux gris centraux. Séquence axial FLAIR (B) montrant une atteinte du lobe temporal mésial gauche. Séquence axiale T1 injectée (C). Source : Radiopaedia. (13)

Devant toute encéphalite auto-immune confirmée, un dépistage d'une éventuelle néoplasie causale sera réalisé. Le bilan pour recherche de tumeur primitive nécessite un scanner thoraco-abdomino-pelvien +/- un TEP. Examens qui seront tous deux répétés à 6 mois si non contributifs. (14)

Pour l'encéphalite NMDAR, associée fréquemment au tératome ovarien, il est recommandé d'ajouter à ce bilan, quel que soit l'âge, une IRM pelvienne et une échographie pelvienne chez les femmes. (15)

A noter que pour l'encéphalite aux anticorps anti-Ma2 associée à la tumeur germinale testiculaire, il est recommandé d'ajouter une échographie testiculaire voire une biopsie testiculaire/ orchidectomie pour les tumeurs microscopiques. (14)

Encéphalite par atteinte neurologique de la maladie de Behçet. Celle-ci atteint typiquement la jonction mésodiencephalique (thalamus, mésencéphale et la capsule interne) et réalise dans le plan coronal ce que l'on appelle « le signe de la cascade ». Elle peut également atteindre le pont et les noyaux gris centraux. Elle est visible en

hypersignal FLAIR et T2, hyposignal T1, en léger hypersignal diffusion, avec un rehaussement irrégulier après injection. (16)

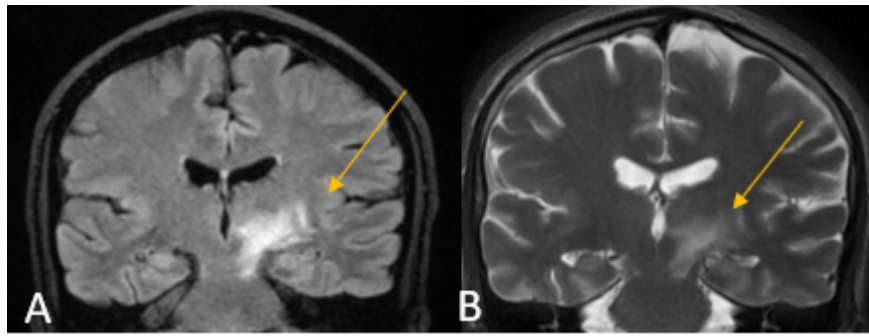


Image 6. Neuro- Behçet. Séquences coronales FLAIR (A) et T2 (B) montrant le signe typique de la cascade, sous la forme d'un hypersignal sous-thalamo-mésencéphalique, sur le trajet du faisceau pyramidal. Source : Radiopaedia (16)

b) Autres moyens d'exploration des encéphalites

- Les anomalies EEG peuvent parfois traduire des schémas d'entité spécifiques comme pour l'HSV avec des complexes d'ondes pointues répétitifs sur les lobes temporaux ou des décharges épileptiformes latéralisées périodiques. Elles sont néanmoins généralement aspécifiques avec un ralentissement généralisé.
- NB : La biopsie cérébrale n'est envisagée qu'en dernier recours.

5) Traitements

Devant une suspicion d'encéphalite et sans orientation diagnostique, il est recommandé de traiter de manière probabiliste par Amoxicilline (200mg/kg/j) et Aciclovir (10mg/kg 3 fois/j), après avoir réalisé la ponction lombaire.

La mise en place d'un traitement corticoïde en probabiliste n'a pas réellement prouvé son efficacité. (17)

Puis lorsque le diagnostic étiologique est posé, il est nécessaire d'adapter le traitement. Nous recensons ci-dessous les traitements pour les étiologies les plus communes en France. (6)

Pour les encéphalites virales, et notamment HSV : l'Aciclovir sera conservé pendant 14 jours chez l'immunocompétent et 21 jours chez l'immunodéprimé.

Même si la première PL est négative à HSV, l'Aciclovir sera conservé jusqu'au résultat de la deuxième PL réalisée à partir du 4^{ème} jour d'apparition des signes neurologiques.

Pour l'encéphalite à Listéria : l'Amoxicilline sera conservée pendant 21 jours+/- Gentamicine pendant 5 jours maximum. Si l'Amoxicilline est contre indiquée il est conseillé d'administrer Triméthoprine/Sulfaméthoxazole.

Pour l'encéphalite tuberculeuse : il sera ajouté de la Dexaméthasone (corticoïdes) au traitement anti-tuberculeux de base (Isoniazide+Rifampicine+Pyrazinamide) qui sera également prolongé sur 12 mois au total.

Pour les encéphalites auto-immunes : corticoïdes (Méthylprednisolone) + plasmaphérèse (qui consiste à retirer les anticorps anormaux du sang) ou injection d'immunoglobuline en IV.

6) Pronostic :

L'encéphalite est une maladie avec un impact sanitaire important puisque la durée moyenne d'hospitalisation est de 11 jours, avec un taux de létalité de 5 à 6%. (6) Les principaux symptômes persistants à distance de l'encéphalite aiguë sont les difficultés de concentration, les troubles du comportement, les troubles de la mémoire et les troubles de la parole. (18)

Le taux de mortalité est corrélé aux complications de l'encéphalite telles que l'intubation, l'insuffisance respiratoire, la septicémie, l'œdème cérébral. (19) C'est pourquoi l'identification d'indicateurs précoces fiables de l'évolution de la maladie et des séquelles est cruciale.

De nombreuses études ont étudié la question, certaines avec des résultats contradictoires. Il ressort néanmoins de ces études 3 principaux éléments : les comorbidités notamment l'immunodépression, la rapidité de la mise en place d'un traitement adapté (20) et l'étendue de l'atteinte des lésions cérébrales sur l'IRM. (21) (11)

En effet il a été démontré que l'atteinte de plus de 3 lobes cérébraux ainsi que l'atteinte thalamique étaient indépendamment associées à des mauvais résultats dans les encéphalites infectieuses.

II) Radiomique

1) Introduction

C'est dans les années 70 que les premières applications de l'analyse de texture en imagerie médicale pour la caractérisation tissulaire sont apparues et dans les années 90 qu'elles ont porté pour la première fois sur des images IRM. (22)

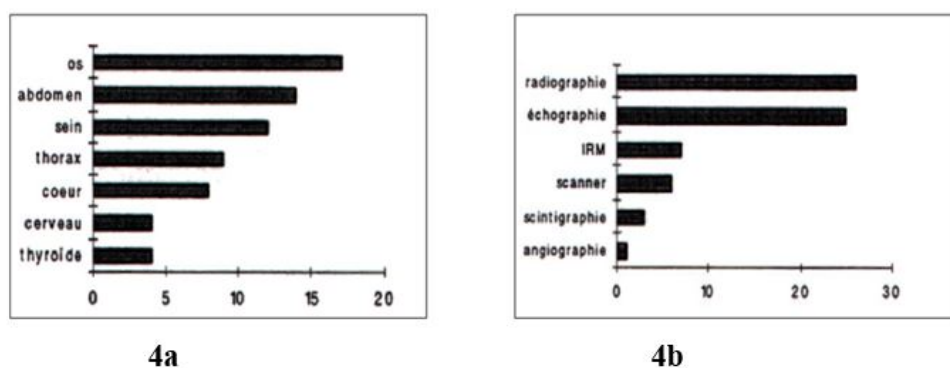


Figure 4. Application de l'analyse de texture par tissu (4a) et par modalité d'imagerie (4b)

Ce n'est néanmoins qu'en 2012 que l'appellation « radiomique » apparaît dans la littérature, plus précisément dans l'article de Lambin et al. où celle-ci est définie comme un nouveau type d'analyse d'images pouvant extraire et exploiter des informations supplémentaires afin de pouvoir déduire des phénotypes ou des signatures génétiques (23). Depuis, il existe un nombre croissant d'études sur le sujet, notamment dans les tumeurs solides avec le cancer du sein, les cancers ORL, le cancer du poumon non à petite cellule, le cancer gastrique, le CHC et le gliome.

Le cerveau est un organe qui se prête très bien aux études quantitatives en IRM, car il n'existe pas d'artéfact lié aux mouvements physiologiques de celui-ci, et qu'il y a un très bon contraste entre les différentes structures parenchymateuses ce qui facilite le bon positionnement des ROI (Region of Interest). (16) Cependant il existe seulement quelques rares études qui portent sur la radiomique et l'encéphalite, et concernent notamment la distinction entre l'atteinte inflammatoire et l'atteinte tumorale. (24) (25) (26) Une seule étude a été faite concernant l'intérêt pronostique de la radiomique dans l'encéphalite et celle-ci n'étudie que l'encéphalite auto-immune à récepteurs anti-N-méthyl-D-aspartate. (27)

Or, l'encéphalite est un problème de santé publique et le retard diagnostique ainsi que l'atteinte IRM étendue sont des facteurs de mauvais pronostic.

2) Définition

La radiomique définit l'étude de paramètres quantitatifs extraits d'images radiologiques grâce à des descripteurs mathématiques corrélés à la réalité biologique. Les « -omics » en science définissent les techniques à haut débit, qui aujourd'hui tentent d'optimiser la découverte de nouveaux marqueurs ou biomarqueurs, notamment en imagerie.(22) L'analyse de texture fait partie des techniques dites de radiomique. Elle permet d'analyser l'aspect général des lésions par leur homogénéité, leur intensité et leur contraste mais aussi d'analyser leurs différents constituants. (22)

« La texture » est définie comme un ensemble de primitives arrangées dans l'espace selon des règles particulières de placement. Ces primitives sont chacune composées d'un certain nombre de pixels.

Le principe de la radiomique est de pouvoir discriminer différentes textures non visibles à l'œil nu. En effet, l'œil humain n'est capable de distinguer environ que 16 niveaux de gris, alors que l'analyse de texture pourra caractériser chaque niveau de gris selon son intensité et sa distribution via des formules mathématiques.

Si deux textures ont une statistique d'ordre 2 différente, l'œil humain peut les distinguer, mais si elles ont le même ordre 2, elles ne seront différenciées que par leur ordre supérieur qui, lui, dépasse l'œil humain.

Il existe deux grands types de texture : la texture périodique où le motif de base (primitive) se répète de façon régulière et la texture aléatoire où il est impossible d'isoler un motif de base. (22) Afin de pouvoir étudier chacun de ces types de textures, il a été conçu deux approches différentes :

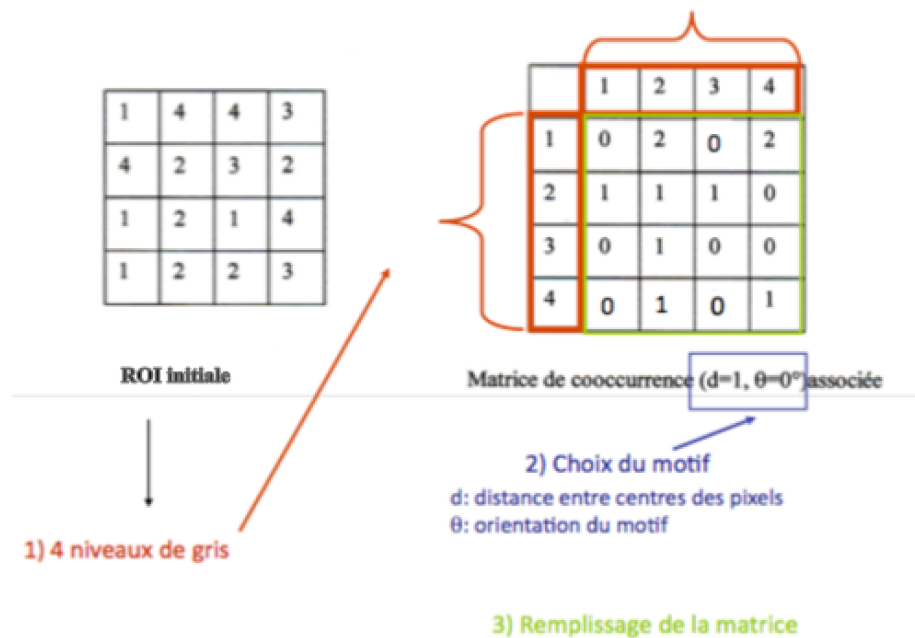
- Les méthodes structurales pour la texture périodique, qui décrivent celle-ci en définissant les « règles » d'arrangements qui relient les primitives entre elles.
- Les méthodes statistiques pour la texture aléatoire qui vont étudier les relations entre un pixel et ses voisins.

En médecine, et plus particulièrement en imagerie médicale, ce sont les méthodes statistiques qui seront privilégiées puisque les tissus sains ou pathologiques du corps humain présentent dans la majorité des cas des textures aléatoires.

Les méthodes statistiques comprennent les méthodes de premier ordre qui correspondent de manière simplifiée à une description de l'histogramme des niveaux de gris dans une ROI donnée.

Les méthodes d'ordre supérieur consistent à définir des motifs formés par un ou plusieurs pixels horizontalement ou dans n'importe quelle direction. L'algorithme d'analyse de texture va alors compter la fréquence d'apparition de chaque motif et remplir une matrice. Un calcul mathématique matriciel permet alors de déterminer des paramètres de texture qui rendent compte de l'intensité de chaque pixel et de la façon dont ses « voisins » sont organisés autour de lui. (22)

L'exemple ci-dessous présente le remplissage d'une matrice de cooccurrence à partir d'une image possédant 4 niveaux de gris. Dans cet exemple le motif choisi est formé de 2 pixels (distance=1 centre à centre) et horizontaux ($\theta=0$)



3) Méthodologie

La radiomique nécessite 6 étapes : (28)

- L'acquisition

La radiomique est le traitement de données d'imagerie. Il faut donc acquérir une image radiologique. Celle-ci pourra être utilisée brute ou après l'utilisation de post-traitement. Il est important de bien caractériser les paramètres initiaux de l'image car ils impacteront les résultats et peuvent donc les biaiser.

Pour exemple, dans notre étude nous avons utilisé des machines IRM 1,5 et 3T dont les données ont été séparées par machine et par caractéristique.

- La segmentation ou délinéation

La segmentation consiste à définir la région anatomique (ROI) des données pour ensuite réaliser l'analyse de texture.

Il existe deux grands types de segmentation : La segmentation manuelle par délimitation de ROI et la segmentation automatique qui utilise des logiciels qui vont détecter le contour des régions d'intérêt.

Aujourd'hui la segmentation tend vers une segmentation dite « semi-automatique » c'est à dire que la région d'intérêt délimitée par le logiciel peut être ajustée à la main dans un second temps. Ceci permet une meilleure reproductibilité entre les résultats mais surtout réduit considérablement le temps humain par rapport à la méthode manuelle, ce qui permet de constituer d'importantes bases de données. Le logiciel Mazda utilisé dans notre étude utilise une segmentation manuelle.

- L'extraction des paramètres

L'extraction des paramètres qui se définissent comme vu plus haut (cf II)2)) en 3 grands types. Premièrement les paramètres de formes qui s'apparentent généralement à la région d'intérêt, c'est une lecture visuelle avec une définition des contours et de la forme. Puis les paramètres de premier ordre qui décrivent l'intensité des niveaux de gris, puis les paramètres de second ordre qui eux définissent la situation des pixels les uns par rapport aux autres.

- La sélection des données et la classification

Il est nécessaire d'analyser dix fois moins de paramètres que d'événements positifs dans les études menées. En effet au-delà de ce nombre de paramètres, on peut induire de fausses découvertes liées au hasard statistique.

Des méthodes ont donc été développées afin de réduire le nombre de paramètres étudiés car les logiciels d'analyse de texture sont responsables de l'extraction d'un nombre de paramètres considérable.

Une fois les paramètres isolés, il faut créer un algorithme capable de déterminer l'appartenance des individus à un groupe et capable de les classer dans les différents groupes selon celle-ci.

Des analyses multiparamétriques sont utilisées afin d'analyser les textures des ROIs avec l'ensemble des paramètres calculés. Dans notre cas nous avons utilisé l'Analyse Factorielle des Correspondances (AFC) ainsi que la Classification Ascendante Hiérarchique (CAH). Ces méthodes permettent non seulement de classer les profils de texture mais aussi d'éliminer les paramètres redondants.

Le principe de l'AFC est de déterminer un profil moyen de texture pour les patients et un profil moyen pour les témoins. On va ensuite comparer les profils de notre population avec le profil moyen. Leur proximité va être évaluée selon le χ^2 . Plus le profil de l'individu est proche du profil moyen plus il appartiendra à la classe définie par l'AFC.

La CAH, elle, se déduit de l'AFC. C'est une méthode plus précise, qui va utiliser l'ensemble des paramètres extraits par le logiciel pour en faire des sous classes et non seulement le profil moyen.

- La validation

La validation est la dernière étape avant de pouvoir homologuer le modèle. Elle permet d'affirmer que le modèle est généralisable à une autre population comparable. Le principe est simple, on sépare dès le début de l'expérience la population en deux groupes similaires, l'un appelé « entraînement » sur lequel le modèle va être déterminé et l'autre appelé « test » sur lequel sera appliqué le modèle préalablement établi pour tester ses performances de classification. A noter, si l'étude dispose d'un effectif réduit, il est possible d'utiliser la « cross validation » qui consiste à couper l'effectif en deux mais chacune sera utilisée tour à tour dans la partie entraînement et test.

III) Problématique et objectifs

1) Problématique

Étant donné que l'IRM peut sembler normale pendant la phase aiguë et subaiguë de l'encéphalite, que les anomalies visuelles apparaissent progressivement et que la confirmation biologique du diagnostic peut prendre des jours, nous avons cherché un moyen d'aller au-delà du visible pour diminuer le retard de prise en charge devant l'impact sanitaire important de l'encéphalite. La radiomique pourrait jouer un rôle crucial dans le diagnostic précoce de l'encéphalite, puisqu'elle permet de détecter des anomalies non visibles à l'imagerie ce qui pourrait accélérer la mise en place d'un traitement approprié.

2) Objectifs

Pour cela nous avons cherché à évaluer si l'analyse de texture peut permettre de distinguer les patients malades de ceux qui ne le sont pas, sur la base d'images qui semblent non pathologiques à l'œil humain. L'objectif secondaire était de déterminer si la radiomique pouvait non seulement diagnostiquer l'encéphalite, mais aussi en évaluer le pronostic.

RADIOMICS AS A DIAGNOSTIC TOOL IN ENCEPHALITIS PATIENTS WITH NORMAL-APPEARING MRI

INTRODUCTION

Encephalitis is an inflammatory brain disease characterized by neurological dysfunction. Its diagnosis is based on the criteria established by the International Encephalitis Consortium in 2013 (7). Encephalitis is a diagnostic emergency because of its high lethality and potential for long-term complications, with outcomes closely tied to the speed of intervention and administration of pathogen-specific treatment (20). Thus, determining the underlying cause is crucial. Although MRI is the preferred diagnostic imaging method, several studies have indicated that it may not always detect abnormalities, even when encephalitis is present (8) (29). This raises the question of whether encephalic damage might go undetected by the naked eye but could be revealed through texture analysis on MRI. Texture analysis, now referred to as radiomics, involves studying quantitative parameters extracted from radiological images using mathematical descriptors (22) (28). These descriptors correlate with biological reality, potentially identifying lesions that are invisible to the naked eye. Moreover, several studies on infectious encephalitis (14) (11) have shown that the extent of MRI involvement is linked to prognosis.

Since MRI can appear normal during the hyperacute phase of encephalitis, with visual abnormalities emerging gradually, and biological confirmation of the diagnosis may take days, radiomics could play a crucial role in the early diagnosis of encephalitis, potentially speeding up the initiation of appropriate treatment. Eventhough Xiang *et al.* proposed a deep learning model using radiomics to efficiently classify acute encephalitis patients based on hippocampus location, they did not focus on whole brain normal-appearing MRI slices (30). Hence, we aimed to evaluate whether texture analysis can distinguish diseased and non-diseased patients based on images that appear non-pathological to the human eye. The secondary objective was to determine whether radiomics could not only diagnose encephalitis but also assess its prognosis.

METHODS

We carried out a retrospective, bi-centric study at Orléans University Hospital and Tours University Hospital.

Eligibility criteria

Patients were defined according to the criteria developed by the International Encephalitis Consortium in 2013 (8) (see appendix), comprising: altered consciousness persisting for longer than 24h AND two signs of the inflammation of the CNS including fever, seizures or focal neurological findings attributable to the brain parenchyma, CSF pleocytosis (>4 white cells/ μ l), EEG finding suggestive of encephalitis, neuroimaging findings suggestive of encephalitis. Included patients had a MRI performed during their hospitalization. Excluded patients were those without brain imaging, CT-scan only, or with MRI performed at a chronic phase of the encephalitis. Each patient was matched to two to four controls according to age (± 2 years), gender and MRI machine, with neuroradiological protocol comprising identical sequences. Controls had a normal neurological examination at the time of MRI (performed for previous headache, isolated neurological episode, without cognitive decline). Patients and controls gave informed consent after being contacted by mail. 3-months prognosis for patients was rated by the mRS score (31). A good prognosis was defined by a score ≤ 2 and a poor prognosis by a score > 2 .

Clinical (main symptoms at admission) and biological data (concerning blood and/or lumbar puncture) were collected.

MRI sequences selection for analysis:

Radiomics analysis was performed on normal-appearing slices only. Six anatomical regions were beforehand reviewed by a radiologist (S. Rainero, 4 years of experience) for each case, based on the most common sites of MRI abnormalities in encephalitis (8) (32) (12) : bilateral corona radiata, thalami, lenticular nucleus, high/low caudate nucleus, cerebellum, and central region of the pons. All abnormal slices were excluded from the analysis: T2/FLAIR hyperintensities corresponding to cerebrovascular white matter disease and/or due to encephalitis, all bleeding, lacunar and gliotic sequelae, and any diffusion-weighted-imaging (DWI, b=1000) hyperintensity.

Data extraction:

Images (DICOM format) were analyzed using MAZDA software (version 3.20, copyright 1998-2002 by Piotr M.Szczypinski). Regions of interest (ROIs) were manually segmented on each analyzed image by 5 CNRS researchers. ROIs had a minimal surface of 200 pixels according to the chosen brain structure. Eleven ROIs were sequentially traced in regions of normal MRI appearance for all cases and controls on axial DWI (b=1000), FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery), T2, T1 injection-free sequences on 4 different machines: two using a 1.5T system, named MRI 1 and MRI 2 (Magnetom Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) and two using a 3T system, named MRI 3 and MRI 4 (Vida, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), whose characteristics per sequence have been grouped below.

Machine 1 and 2

Siemens AVANTO 1,5T	axial FLAIR	B1000	Axial T2	Axial T1	Axial T1 gadolinium
TR	9000ms	3723 ms	3550 ms	502 ms	502 ms
TE	96 ms	102 ms	86 ms	8 ms	8 ms
TI	2500 ms	-	-	-	-
Matrix	320 x 280	192 x 192	384 x 384	320 x 288	320 x 288
Slice thickness	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm	5 mm
FOV	38,5 x 24 cm	37,1 x 23 cm	38,5 x 24 cm	37,4 x 23 cm	37,4 x 23 cm
Number of slices	21	21	21	21	21

Machine 3

Siemens VIDA 3T	axial FLAIR	B1000	SWI	Axial T1	Axial T1 gadolinium
TR	9000ms	2980 ms	30 ms	600 ms	600 ms
TE	87 ms	64 ms	20 ms	19 ms	19 ms
TI	2500 ms	-	-	-	-
Matrix	256 x 228	144 x 144	384 X 326	256 x 205	256 x 205
Slice thickness	4 mm	4 mm	2 mm	0,56 mm	0,56 mm
FOV	24,5 x 20,6 cm	22 x 22 cm	22 x 18,6 cm	24,0 x 19,9 cm	24,0 x 19,9 cm
Number of slices	30	30	30	30	30

Machine 4

Siemens VIDA 3T	axial FLAIR	B1000	SWI	Axial T1	Axial T1 gadolinium
TR	9000ms	4230 ms	27 ms	600 ms	1630 ms
TE	133 ms	51 ms	20 ms	11 ms	2,59 ms
TI	-	-	-	-	-
Matrix	-	-	-	-	-
Slice thickness	4 mm	4 mm	2 mm	0,60 mm	1 mm
FOV	24 x 19,5 cm	24 x 24 cm	24 x 24 cm	23 x 17, 9 cm	23 x 23 cm
Number of slices	34	34	72	288	192

Radiomics analysis:

Acquired MR images were transferred onto an external computer for data processing on the MAZDA software. ROIs were then analyzed with a home-made software which includes several image TA methods: gray level histogram (order 1), co-occurrence matrix (order 2), and run length matrix (superior order). These three methods consisted of selecting patterns on the images. They are formed by one or several pixels and in a particular direction. The order of the method corresponds to the length of the pattern. In our study, patterns formed by two pixels (for the co-occurrence matrix) and in 0°, 45°, 90°, and 135° from the horizontal axis, were chosen. For each ROI, 77 parameters were thus calculated. Following image analyses, each ROI was characterized with its own texture profile defined with the 77 calculated texture parameters.

Statistical analysis:

The next step was the establishment of the multiparametric statistical HAC and CFA analyses to compare the different texture profiles of control persons and patients with Xlstat software (Xlstat 19.02 ©_1995–2004, Addinsoft, Paris, France). Multiparametric analyzes were performed in two steps: first, two-classes CFA were performed with all of the texture parameters to compare in pairs control from patient profiles. χ^2 tests were then performed to evaluate the robustness of the method in order to compare the number of well classified ROIs (each ROI corresponds to the texture profile of one mouse) in those two classes, and χ^2 tests of independence were performed to compare proportions between the different categories (MRI sequences, anatomical locations, MRI machines). This was repeated for the different cerebral structures. The statistical significance level was set to 0.05 (5%). This step was also used to choose the most discriminating texture parameters. Indeed, among all the calculated parameters some of them were redundant. Only 19 of the 77 texture parameters were retained (mean, variance, percentiles 1%, 10%, 50%, 90%, 99% contrast in direction 0° , 45° , 90°, 135°, runlength and grey level non uniformity in the four directions).

RESULTS

Population:

We initially included 57 patients and 168 controls over a period from June 2011 to August 2023. 26 patients were excluded during the course of the study: 5 for misdiagnosis, 6 for lack of sufficient controls in the database, 2 for lack of follow-up after the disease, 1 for diagnosis on an out-of-center machine, 12 due to a different MRI constructor (General Electric Healthcare USA).

59 controls were excluded by excluding the patient matched to them and 1 control was excluded because he waived consent for the study. A total of 108 controls were matched to the 31 patients included (see Appendix). Of the 108 controls, 16% came for headaches, 6% for cognitive impairment, 12% for dizziness, 8% for aneurysm follow-up, 33% for vascular assessment, 24% for other causes (secondary lesion detection, tinnitus, faintness, etc.).

Median (IQR) age was 53 (3 -80) years, and 33% patients were males.

Variable	Total (n = 31)
Demographic characteristics	
Age, years; median (IQR)	53 (3-85)
Male, n (%)	10 (32%)
Cause of encephalitis, n (%)	
Immunological	12 (38%)
HSV1	6 (19%)
VIH	2 (6%)
Gayet Wernicke	2 (6%)
VZV	1 (3%)
Listeria	2 (6%)
Hepatitis	1 (3%)
Lyme	1 (3%)
HSV2	1 (3%)
PRES	1 (3%)
Maligne HTA	1 (3%)
Unknown	1 (3%)
Clinic characteristics (symptoms at admission)	
Coma	5 (16%)
Confusion	5 (16%)
Epileptic seizure and/or focal neurological deficitis	16 (51%)
Fever	12 (31%)
Biologic characteristics	
Antibodies positive on lumbar puncture	14/28 (50%)

Table 1. Baseline characteristics of the encephalitis patients

The “immunological” subgroup included ADEM, encephalitis anti SSA-ab, anti NMDA-ab, anti MA2-ab, anti MOG-ab, anti GM2-ab.

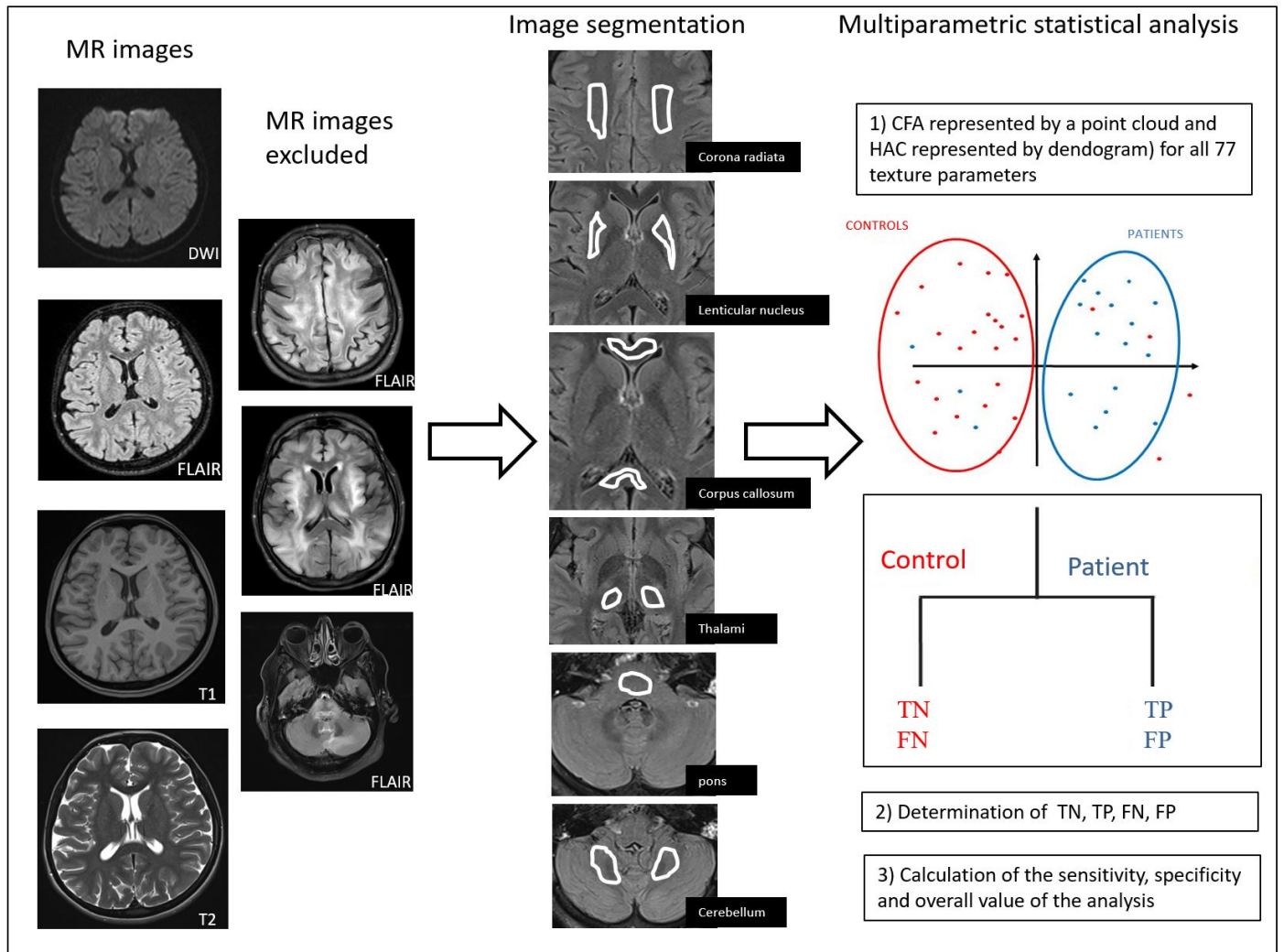


Figure 1: Methodology; CFA : Correspondence Factorial Analysis; HAC : Hierarchical Ascending Classification ; TN : true negative ; TP : true positive ; FN : false negative ; FP : false positive

Primary outcome: discrimination of patients *versus* controls

Results on primary outcome are gathered in Table 2.

		Flair	Diffusion	T1	T2
Centrum semi-ovale	Machine 1	/	Se=75% Sp=55% GV=59%	Se=100% Sp=63% GV=76%	/
	Machine 2	Se=82% Sp=50% GV=60%	Se=68% Sp=51% GV=55%	Se=83% Sp=38% GV=51%	/
	Machine 3	/	Se=77% Sp=63% GV=66%	Se=82% Sp=46% GV=58%	/
	Machine 4	/	Se=77% Sp=63% GV=66%	Se=72% Sp=55% GV=60%	/
Thalami	Machine 1	/	/	/	/
	Machine 2	/	/	/	/
	Machine 3	/	/	/	/
	Machine 4	/	/	/	/
Striatum	Machine 1	/	/	/	Se=87% Sp=66% GV=72%
	Machine 2	/	/	/	Se=76% Sp=48% GV=55%
	Machine 3	/	/	/	/
	Machine 4	/	Se=75% Sp=62% GV=65%	Se=62% Sp=62% GV=64%	/
Pons	Machine 1	/	Se=80% Sp=71% GV=75%	Se=83% Sp=65% GV=73%	Se=80% Sp=57% GV=67%
	Machine 2	/	Se=82% Sp=42% VG=56%	/	Se=60% Sp=56% GV=58%
	Machine 3	Se=62% Sp=60% GV=60%	/	Se=100% Sp=46% GV=57%	/
	Machine 4	/	Se=75% Sp=60% GV=52%	/	/
Cerebellum	Machine 1	Se=40% Sp=87% GV=63%	Se=100% Sp=50% GV=65%	/	/
	Machine 2	Se=73% Sp=47% GV=57%	Se=74% Sp=47% GV=58%	/	Se=50% Sp=64% GV=60%
	Machine 3	Se=63% Sp=64% GV=64%	Se=75% Sp=47% GV=54%	/	/
	Machine 4	Se=75% Sp=35% GV=47%	Se=69% Sp=45% GV=52%	/	/
Corpus callosum	Machine 1	/	/	/	/
	Machine 2	/	/	/	/
	Machine 3	/	Se=81% Sp=45% GV=53%	Se=100% Sp=52% GV=62%	/
	Machine 4	/	Se=75% Sp=60% GV=57%	/	/

Table 2 : Radiomics results for discrimination of encephalitis patients from controls based on normal-appearing MRI images. Machine 1 corresponds to Siemens Avanto 1,5T, Machine 2 corresponds to Siemens Avanto 1,5T, Machine 3 corresponds to Siemens Vida 3T, Machine 4 corresponds to another Siemens Vida 3T. Empty cells mean that there was no significant control/patient difference with sensitivity and/or specificity <50%.

Se=Sensitivity, Sp=specificity, GV=Global value, /=not significant

Among those 96 subgroups, 33 (34.4%) revealed a significant difference in radiomics parameters for distinction between patients and controls. Concerning the MRI sequences, DWI presented n=14/24 (58.3%) discriminating subgroups, T1 n=8 (33.3%), FLAIR n=6 (25%) and T2 n=5 (20.8%), with a significant difference (p=0.029). About the anatomical locations, centrum semi-ovale and cerebellum had the most discriminating subgroups (both n=9/16, 56.3%), followed by pons (n=8, 50%), striatum (n=4, 25%) and corpus callosum (n=3, 18.8%). Thalamic location had no discriminative subgroup, and proportions were significantly different among those six anatomical locations (p=0.002). MRI machines 1.5T (Avanto, Siemens, Germany) had n=17/96 (17.7%) discriminative subgroups (machine 1: n=8, machine 2: n=9) and 3T MRI (Vida, Siemens, Germany) n=16/96 (16.7%, both machines 3 and 4: n=8), with no difference between machines (p=0.848).

Secondary outcome: radiomics' capacity for prognosis prediction

In addition to its diagnostic capacity, we sought to evaluate the predictive capacity of texture analysis for the prognosis of encephalitis.

To this end, we selected the true positive patients and compared the classification by radiomics with the clinical grading by mRS. No significant results were found, with as much agreement as disagreement.

DISCUSSION

We aimed to investigate the role of radiomics in diagnosing encephalitis in cases where MRI images appear normal. The results are promising, with one-third of the subgroups exhibiting discriminative radiomics parameters. Notably, DWI texture analysis emerged as the most effective sequence for accurate patient classification, with the centrum semiovale and cerebellum being the most discriminative anatomical locations. We found no significant performance differences between 1.5T and 3T machines, and radiomics in our cohort was not able to predict clinical prognosis. While our model remains incomplete, with a notable misclassification rate among control cases, radiomics applied to encephalitis holds growing potential.

Our population presented various causes of encephalitis, dominated by viral and immunological etiologies, in line with epidemiological data (3,4). Seizure and focal neurological impairment at admission were common findings, as usual in encephalitis (1).

Radiomics techniques have been extensively utilized to develop diagnostic and prognostic biomarkers for neurological disorders due to their ability to evaluate and quantify a broad range of imaging parameters, allowing for the extraction of highly predictive imaging features. We chose to focus on acute encephalitis due to the seriousness of this condition and the relatively limited research on the application of radiomics in these patients.

Our results to classify patients and controls varied across machines, sequences and regions, demonstrated generally good sensitivity when significant, but often lower specificity. This indicates that a substantial proportion of control cases were misclassified as pathological. These findings suggest that texture analyses were more effective at detecting pathology than at excluding non-pathological cases. Despite this, the overall values were significant and performed well.

DWI sequences appeared to have higher sensitivity and specificity values than other sequences, although certain combinations of machine and sequence did not allow significant discrimination between groups and controls. This is possibly linked to the fact that the DWI sequence is frequently pathological at a visual level in encephalitis. (10) Although radiomics specifically applied to DWI is not common. This sequence has recently been shown to distinguish between HSV encephalitis and autoimmune encephalitis. (33) Variations in ADC depending on location and time to onset of symptoms in encephalitis have already been observed. (34) If our results concerning DWI are confirmed by a larger cohort, this will contribute to a better understanding of the pathophysiological substrate of encephalitis.

The relatively strong performance of the T1 sequence in identifying encephalitis is particularly noteworthy, given that imaging abnormalities in encephalitis can often be subtle or delayed (in cases involving demyelination). In contrast, the FLAIR and T2 sequences, which are typically more sensitive in detecting encephalitic changes on imaging, were less effective in distinguishing cases from controls. This discrepancy is surprising, as these sequences are generally expected to show clear abnormalities in encephalitis.

Some causes of encephalitis have no specific MRI involvement pattern, while a few subtypes show some anatomical predominance. Notably in order of frequency : HSV encephalitis predominantly affects the medial temporal lobes and CSO (10) ; acute disseminated encephalomyelitis more frequently affects the CSO, thalamus and basal ganglia (32). In contrast, autoimmune encephalitis, notably those with anti-NMDAR antibodies, usually have no MRI translation. (12)

Radiomics demonstrated greater discriminative power when the ROIs were located in the centrum semiovale and cerebellum, likely due to the higher frequency of involvement in these regions. Our cohort, however, was too small to perform a subgroup analysis based on encephalitis etiology. It would be more appropriate to conduct radiomics analysis according to the typical anatomical locations associated with each etiology.

These results suggest that texture analysis, while promising, requires specific optimization and adaptation according to anatomical structures and acquisition conditions to improve its robustness and reliability in detecting lesions not visible to the naked eye.

Although there is little research on encephalitis and radiomics, our study's findings are in line with the existing literature.

A few studies have been carried out on the diagnostic contribution of radiomics in the neuroradiological field, mainly seeking to discriminate encephalitis from tumor lesions (24) (25) (26). All three studies showed significant results in terms of radiomic's ability to discriminate between the two pathologies.

Stake *et al.* also investigated the ability of radiomic to predict seropositivity in autoimmune encephalitis, with significant results. (35)

Xiang *et al.* showed a good capacity of radiomics to predict poor prognosis in adults presenting Anti-NMDAR encephalitis (20). Radiomics was performed with a larger cohort than ours, homogeneous concerning the type of encephalitis. In addition, they chose to study a single type of region of interest, hippocampus, without distinction between pathological and normal-appearing MRI images, and with a single analysis for two different types of machines (e.g. MRI 3T, GE healthcare and Siemens Healthcare).

Several studies have been carried out in the field of oncology, mainly on ENT cancer (36) (37) (38) (39) and breast cancer (40) (41) (42), but also (non-exhaustive list) pulmonary carcinoma (43) , ovarian cancer (44), endometrial cancer (45), HCC (46) which also showed significant results in terms of the ability of radiomics to predict prognosis.

However, our study has several limitations. Although it was conducted across two centers, the resulting database was small.

The second limitation was the heterogeneity of the data, as the study involved four different machines with varying fields and parameters, as well as different etiologies of encephalitis. This lack of a larger patient sample and the data's heterogeneity prevented us from achieving our secondary objective: demonstrating the potential of radiomics in predicting the prognosis of encephalitis in normal-appearing MRI cases. Since the prognostic analysis could only be conducted on patients' data and processed separately for each machine, the dataset was too small to yield significant statistical results.

A follow-up study with a larger cohort would be beneficial, allowing for greater harmonization of machines and etiologies, and potentially demonstrating the predictive value of radiomics for prognosis, as suggested by the literature. Additionally, with a larger cohort, it would be useful to perform further analyses to assess whether the diagnostic ability of radiomics varies according to the subtype of encephalitis, which could clarify the impact of these variations on texture analysis.

CONCLUSION

We have demonstrated that radiomics can detect encephalitis not visible to the naked eye on MRI compared to controls, offering potentially significant diagnostic advantages in the future by reducing delays and improving patient management. DWI proved to be the most effective in accurately classifying patients.

However, we also found that this method is not yet fully optimized. Further research is needed to determine the most effective sequences, anatomical regions, and machine types to enhance the robustness and reliability of radiomics in diagnosing encephalitis.

Due to the small size of the cohort and the heterogeneous nature of the data, we were unable to draw conclusions about the ability of texture analysis to predict prognosis. However, the existing literature suggests that further research with a larger cohort is warranted. Notably, only one study has explored this topic for a specific subtype of encephalitis, yielding significant results. While radiomics has been extensively studied in oncology, its application in encephalitis remains limited, making our current study, and any future research, promising in this field.

BIBLIOGRAPHY

1. Ellul M, Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management. *Clin Med.* avr 2018;18(2):155.
2. Stahl J, Mailles A, Vaillant V, Floret D. Les encéphalites infectieuses aiguës : recommandations pour un diagnostic étiologique. *Réanimation.* oct 2007;16(6):485-9.
3. Boucher A, Herrmann JL, Morand P, Buzelé R, Crabol Y, Stahl JP, et al. Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. *Médecine Mal Infect.* 1 mai 2017;47(3):221-35.
4. Vengalil A, Nizamutdinov D, Su M, Huang JH. Mechanisms of SARS-CoV-2-induced Encephalopathy and Encephalitis in COVID-19 Cases. *Neurosci Insights.* 27 mai 2023;18:26331055231172520.
5. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis.* 1 déc 2010;10(12):835-44.
6. Bloch KC, Glaser C, Gaston D, Venkatesan A. State of the Art: Acute Encephalitis. *Clin Infect Dis.* 1 sept 2023;77(5):e14-33.
7. Mailles A, Stahl JP, behalf of the Steering Committee and the Investigators Group. Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study. *Clin Infect Dis.* 15 déc 2009;49(12):1838-47.
8. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Luring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis.* 15 oct 2013;57(8):1114-28.
9. Du Pasquier R, Meylan P, Kaiser L, Lalive PH. Encéphalites virales. *Rev Med Suisse.* 29 avr 2009;201(17):968-73.
10. Bertrand A, Leclercq D, Martinez-Almoyna L, Girard N, Stahl JP, De-Broucker T. MR imaging of adult acute infectious encephalitis. *Med Mal Infect.* mai 2017;47(3):195-205.
11. Sarton B, Jaquet P, Belkacemi D, de Montmollin E, Bonneville F, Sazio C, et al. Assessment of Magnetic Resonance Imaging Changes and Functional Outcomes Among Adults With Severe Herpes Simplex Encephalitis. *JAMA Netw Open.* 27 juill 2021;4(7):e2114328.
12. Muñiz-Castrillo S, Joubert B, Vogrig A, Honnorat J. Diagnostic des encéphalites auto-immunes. *Prat Neurol - FMC.* 1 déc 2020;11(4):227-37.
13. Hsu CCT. Radiopaedia. [cité 26 août 2024]. Anti-N-methyl-D-aspartic acid receptor encephalitis | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/anti-n-methyl-d-aspartic-acid-receptor-encephalitis>
14. Broucker T de. Encéphalites paranéoplasiques et auto-immunes : quand y penser, comment en faire le diagnostic. *Médecine Intensive Réanimation.* 1 avr 2011;20(3):242-50.
15. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 août 2024]. Encéphalites à anticorps anti-NMDAr. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3310384/fr/encephalites-a-anticorps-anti-nmdar
16. Gaillard F. Radiopaedia. [cité 26 août 2024]. Behçet disease (CNS manifestations) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/behcet-disease-cns-manifestations-1>
17. Allana A, Samannodi M, Hansen MA, DeSantis S, Ho LT, Hasbun R. Adjunctive steroids in adults with encephalitis: a propensity score analysis. *J Neurol.* 1 juin 2021;268(6):2151-60.

18. Mailles A, De Broucker T, Costanzo P, Martinez-Almoyna L, Vaillant V, Stahl JP, et al. Long-term Outcome of Patients Presenting With Acute Infectious Encephalitis of Various Causes in France. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2012;54(10):1455-64.
19. George BP, Schneider EB, Venkatesan A. Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States, 2000-2010. *PloS One*. 2014;9(9):e104169.
20. Qiu X, Zhang H, Li D, Wang J, Jiang Z, Zhou Y, et al. Analysis of Clinical Characteristics and Poor Prognostic Predictors in Patients With an Initial Diagnosis of Autoimmune Encephalitis. *Front Immunol*. 2019;10:1286.
21. Abbuehl LS, Hofmann E, Hakim A, Dietmann A. Can we forecast poor outcome in herpes simplex and varicella zoster encephalitis? A narrative review. *Front Neurol* [Internet]. 26 juin 2023 [cité 24 mai 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1130090/full>
22. Mème S. Caractérisation tissulaire en irm par l'analyse de texture : étude du tissu musculaire et de tumeurs intracrâniennes [Internet] [Thèse de doctorat]. Rennes 1; 1999 [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://theses.fr/1999REN1B039>
23. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 1 mars 2012;48(4):441-6.
24. Han Y, Yang Y, Shi ZS, Zhang AD, Yan LF, Hu YC, et al. Distinguishing brain inflammation from grade II glioma in population without contrast enhancement: a radiomics analysis based on conventional MRI. *Eur J Radiol*. janv 2021;134:109467.
25. Piao S, Luo X, Bao Y, Hu B, Liu X, Zhu Y, et al. An MRI-based joint model of radiomics and spatial distribution differentiates autoimmune encephalitis from low-grade diffuse astrocytoma. *Front Neurol*. 2022;13:998279.
26. Zheng F, Yin P, Yang L, Wang Y, Hao W, Hao Q, et al. MRI-Based Machine Learning Fusion Models to Distinguish Encephalitis and Gliomas. *J Imaging Inform Med*. avr 2024;37(2):653-65.
27. Xiang Y, Dong X, Zeng C, Liu J, Liu H, Hu X, et al. Clinical Variables, Deep Learning and Radiomics Features Help Predict the Prognosis of Adult Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Early: A Two-Center Study in Southwest China. *Front Immunol*. 2022;13:913703.
28. Vande Perre S, Duron L, Milon A, Nougaret S, Fournier L, Thomassin-Naggara I. Radiomique : mode d'emploi. Méthodologie et exemples d'application en imagerie de la femme. *Imag Femme*. 1 mars 2019;29(1):25-33.
29. Riera-Mestre A, Gubieras L, Martínez-Yelamos S, Cabellos C, Fernández-Viladrich P. Adult herpes simplex encephalitis: Fifteen years' experience. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 mars 2009;27(3):143-7.
30. Xiang Y, Zeng C, Liu B, Tan W, Wu J, Hu X, et al. Deep Learning-Enabled Identification of Autoimmune Encephalitis on 3D Multi-Sequence MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2022;55(4):1082-92.
31. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. mai 1957;2(5):200-15.
32. Sonnevile R, Wolff M. Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves Acute disseminated encephalomyelitis and severe post-infectious encephalitis.
33. Bani-Sadr A, Ruitton-Allinieu MC, Brisset JC, Ducray F, Joubert B, Picard G, et al. Contribution of diffusion-weighted imaging to distinguish herpetic encephalitis from auto-immune encephalitis at an early stage. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. mai 2023;50(3):288-92.

34. Katirag A, Beker-Acay M, Unlu E, Demirbas H, Demirturk N. Apparent Diffusion Coefficient analysis of encephalitis: A comparative study with topographic evaluation and conventional MRI findings. *Pak J Med Sci.* 2016;32(3):725-30.
35. Stake J, Spiekens C, Akkurt BH, Heindel W, Brix T, Mannil M, et al. Prediction of Seropositivity in Suspected Autoimmune Encephalitis by Use of Radiomics: A Radiological Proof-of-Concept Study. *Diagn Basel Switz.* 21 mai 2024;14(11):1070.
36. Wang G, He L, Yuan C, Huang Y, Liu Z, Liang C. Pretreatment MR imaging radiomics signatures for response prediction to induction chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Radiol.* janv 2018;98:100-6.
37. Jinnouchi H, Yamashita H, Nozawa Y, Nakamoto T, Sawayanagi S, Katano A. Prognostic value of radiomic features in patients with esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. *J Cancer Res Ther.* mars 2024;20(1):243.
38. Gu B, Meng M, Xu M, Feng DD, Bi L, Kim J, et al. Multi-task deep learning-based radiomic nomogram for prognostic prediction in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2023;50(13):3996-4009.
39. Bologna M, Corino V, Cavalieri S, Calareso G, Gazzani SE, Poli T, et al. Prognostic radiomic signature for head and neck cancer: Development and validation on a multi-centric MRI dataset. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juin 2023;183:109638.
40. Lin G, Wang X, Ye H, Cao W. Radiomic Models Predict Tumor Microenvironment Using Artificial Intelligence-the Novel Biomarkers in Breast Cancer Immune Microenvironment. *Technol Cancer Res Treat.* 2023;22:15330338231218228.
41. Tagliafico AS, Piana M, Schenone D, Lai R, Massone AM, Houssami N. Overview of radiomics in breast cancer diagnosis and prognostication. *The Breast.* 1 févr 2020;49:74-80.
42. Yu Y, Tan Y, Xie C, Hu Q, Ouyang J, Chen Y, et al. Development and Validation of a Preoperative Magnetic Resonance Imaging Radiomics-Based Signature to Predict Axillary Lymph Node Metastasis and Disease-Free Survival in Patients With Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* 1 déc 2020;3(12):e2028086.
43. Parmar C, Leijenaar RTH, Grossmann P, Rios Velazquez E, Bussink J, Rietveld D, et al. Radiomic feature clusters and Prognostic Signatures specific for Lung and Head & Neck cancer. *Sci Rep.* 5 juin 2015;5(1):11044.
44. Yao F, Ding J, Hu Z, Cai M, Liu J, Huang X, et al. Ultrasound-based radiomics score: a potential biomarker for the prediction of progression-free survival in ovarian epithelial cancer. *Abdom Radiol N Y.* oct 2021;46(10):4936-45.
45. Jacob H, Dybvik JA, Ytre-Hauge S, Fasmer KE, Hoivik EA, Trovik J, et al. An MRI-Based Radiomic Prognostic Index Predicts Poor Outcome and Specific Genetic Alterations in Endometrial Cancer. *J Clin Med.* janv 2021;10(3):538.
46. Harding-Theobald E, Louissaint J, Maraj B, Cuaresma E, Townsend W, Mendiratta-Lala M, et al. Systematic review: radiomics for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2021;54(7):890-901.

APPENDIX

Rankin Grade	Description
0	No symptoms
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability: requiring some help, but *able to walk without assistance
4	Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention

Table 1. A single MRS grade should be assigned based on the following criteria (Dromerick, Edwards, & Diringer, 2003). (22)

Table 1. Diagnostic Criteria for Encephalitis and Encephalopathy of Presumed Infectious or Autoimmune Etiology
Major Criterion (required):
Patients presenting to medical attention with altered mental status (defined as decreased or altered level of consciousness, lethargy or personality change) lasting ≥24 h with no alternative cause identified.
Minor Criteria (2 required for possible encephalitis; ≥3 required for probable or confirmed encephalitis):
Documented fever ≥38° C (100.4°F) within the 72 h before or after presentation
Generalized or partial seizures not fully attributable to a preexisting seizure disorder
New onset of focal neurologic findings
CSF WBC count ≥5/cubic mm
Abnormality of brain parenchyma on neuroimaging suggestive of encephalitis that is either new from prior studies or appears acute in onset
Abnormality on electroencephalography that is consistent with encephalitis and not attributable to another cause.

Table 2. Diagnostic criteria for encephalitis and encephalopathy of presumed infectious or autoimmune etiology. (7)

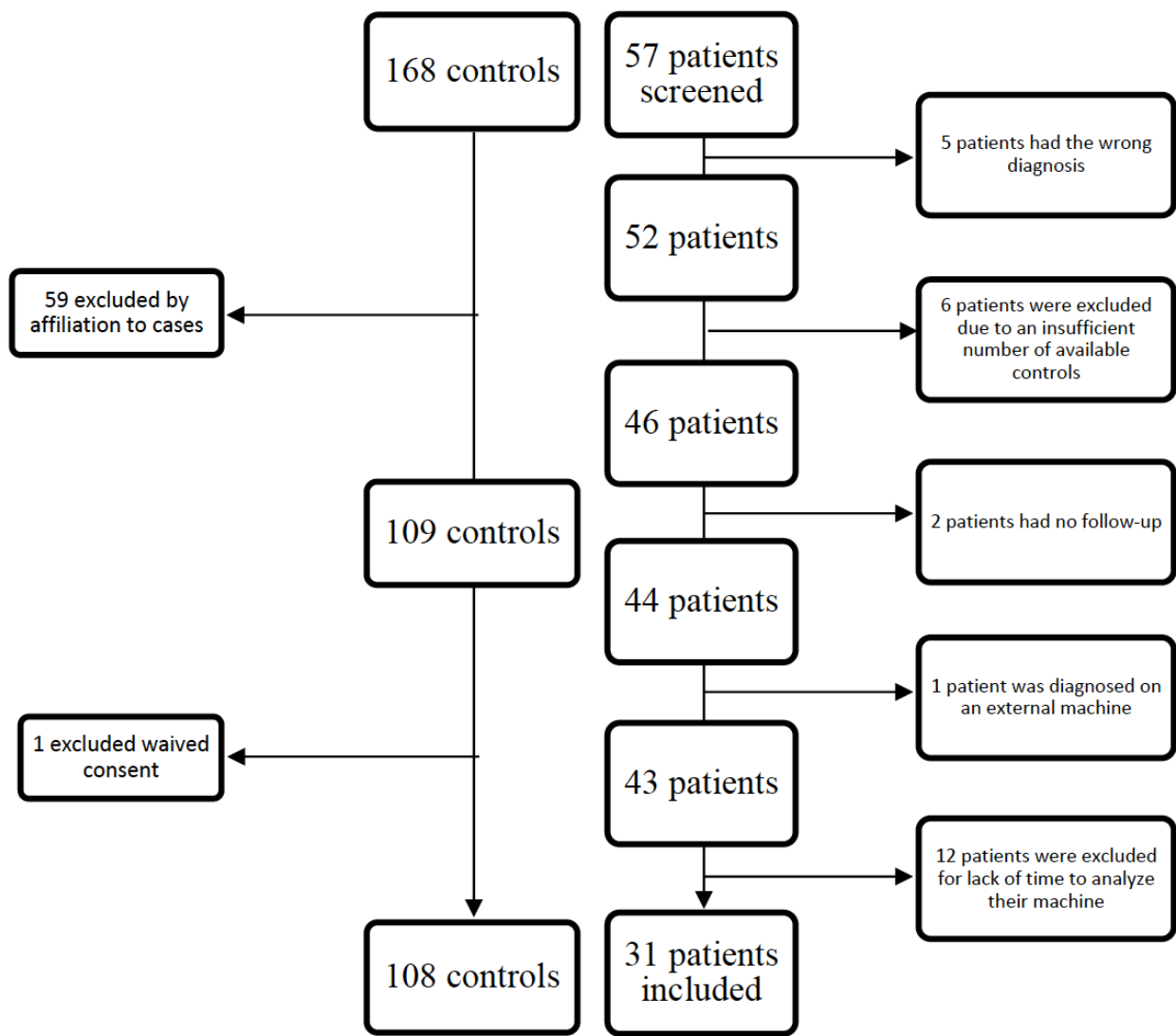


Figure 1 : Flow chart

Vu, le Directeur de Thèse

COHEN Clara

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours Tours, le

Sandra RAINERO

Nombre de pages : 44

Nombre de figures : 5

Nombre de tableaux : 6

Résumé :

L'encéphalite est une inflammation de l'encéphale nécessitant un diagnostic rapide en raison de son potentiel léthal et des séquelles graves qu'elle peut entraîner. Bien que l'IRM soit l'imagerie de choix, elle ne révèle pas toujours d'anomalies visibles. La radiomique, qui analyse quantitativement les images à l'aide de descripteurs mathématiques, a prouvé son efficacité en oncologie pour le diagnostic et la prédiction du pronostic. Cette étude bi-centrique rétrospective (CHU d'Orléans et de Tours, 2011-2023) a exploré le potentiel diagnostique de la radiomique chez des patients atteints d'encéphalite.

Les patients ayant une encéphalite confirmée et une IRM sans lésion visible ont été comparés à des témoins appariés. Les IRM ont été analysées sur six régions anatomiques, et 77 paramètres de texture ont été étudiés. Les résultats ont montré que les paramètres radiomiques variaient significativement entre les patients et les témoins, en fonction des séquences IRM, des machines, et des régions analysées, notamment sur les séquences DWI et dans les régions du centre semi-ovale et du cervelet. Cependant, la radiomique n'a pas permis de prédire de manière significative le pronostic des patients.

En conclusion, la radiomique démontre une capacité discriminante pour identifier les patients atteints d'encéphalite avec une IRM normale, selon le type de séquence, la machine, et la localisation anatomique. Néanmoins, son potentiel pronostique nécessite des études supplémentaires sur des cohortes plus larges pour être confirmé.

Mots clés : Encéphalite, IRM, Radiomique, Région d'intérêt, Valeur globale, Pronostique

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER

Directeur de thèse : Docteur Clara COHEN

Membres du Jury : Professeur Baptiste MOREL

Docteur Sandra MEME

Date de soutenance : 10 octobre 2024