

Journée Rhonalpine
Lyon, le 8 octobre 2016

Atelier IRM

F. Durand-Dubief

Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques
Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP)
Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer – Hospices Civils de Lyon – France

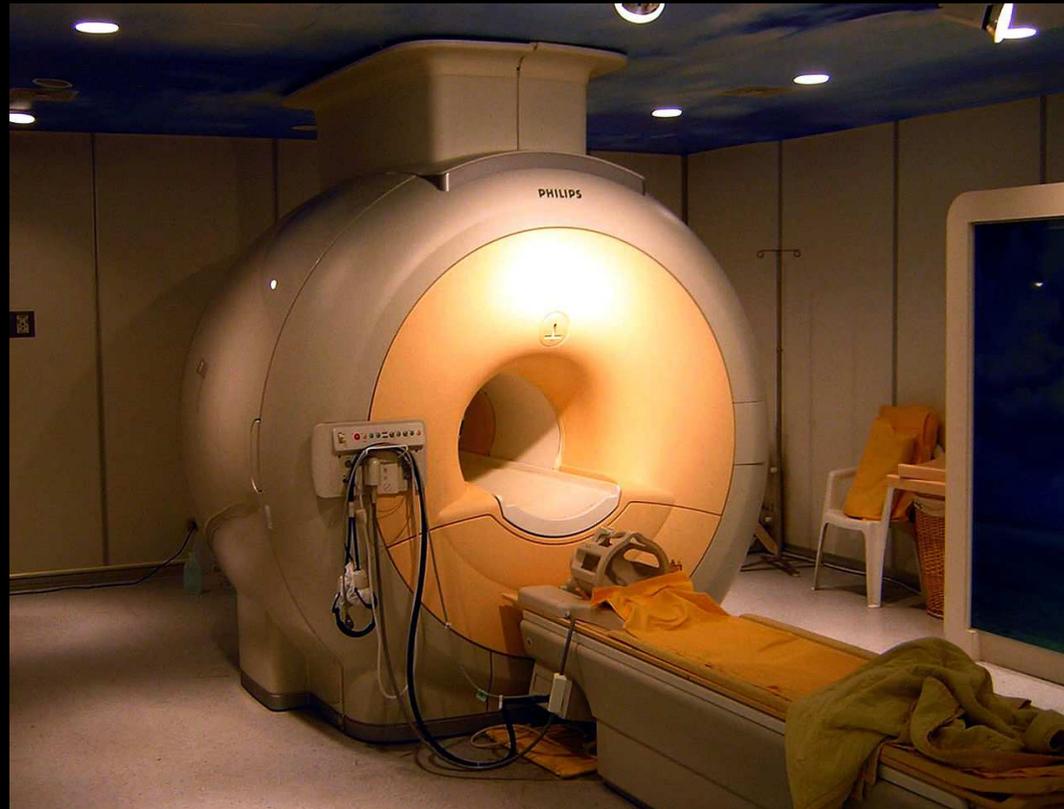


Creatis

Déclarations de liens d'intérêts

F Durand-Dubief déclare des liens d'intérêt avec les laboratoires Bayer-Schering, Biogen, Genzyme, Novartis, Merck Serono, Roche, Sanofi Aventis and Teva Pharma.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)



Aimant fermé (0,5 à 7T)

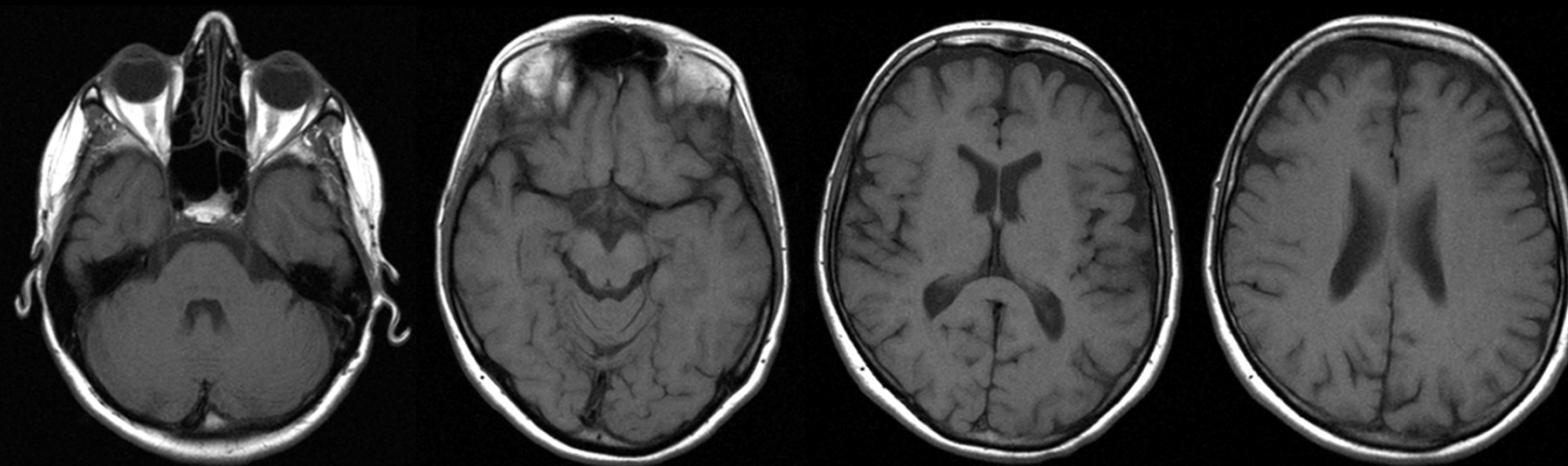
L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)



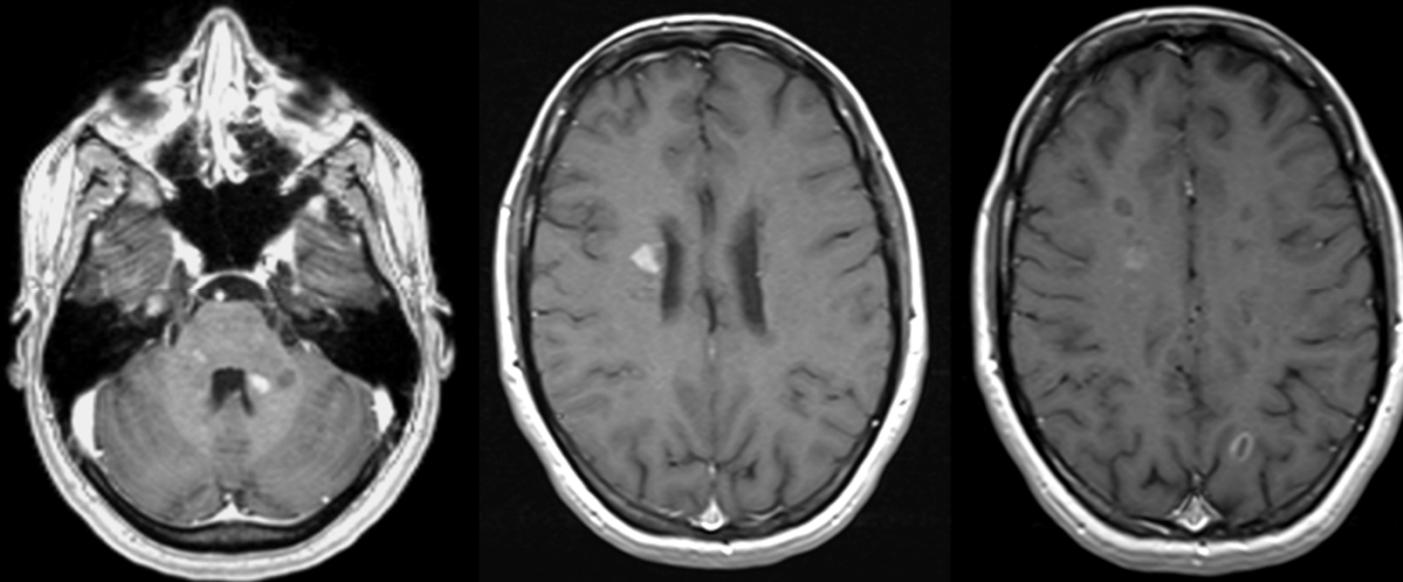
Aimant ouvert (0,3 à 0,5T)

Qu'est-ce que montre une IRM ?
Séquence T1, T2 et les autres ?

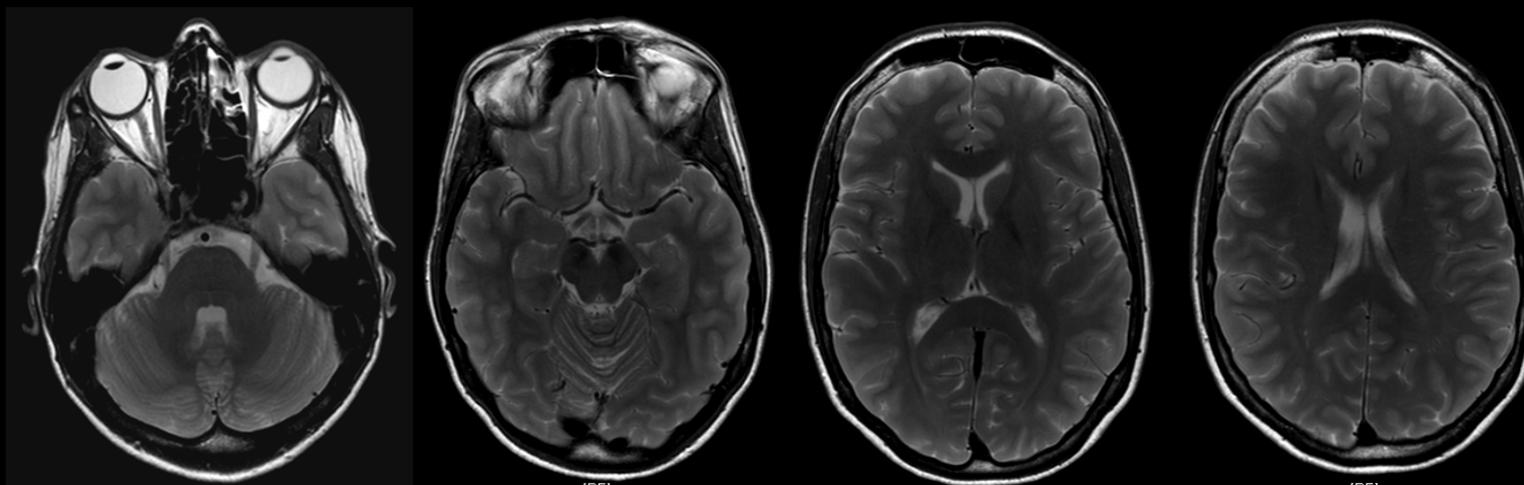
Séquence pondérée T1



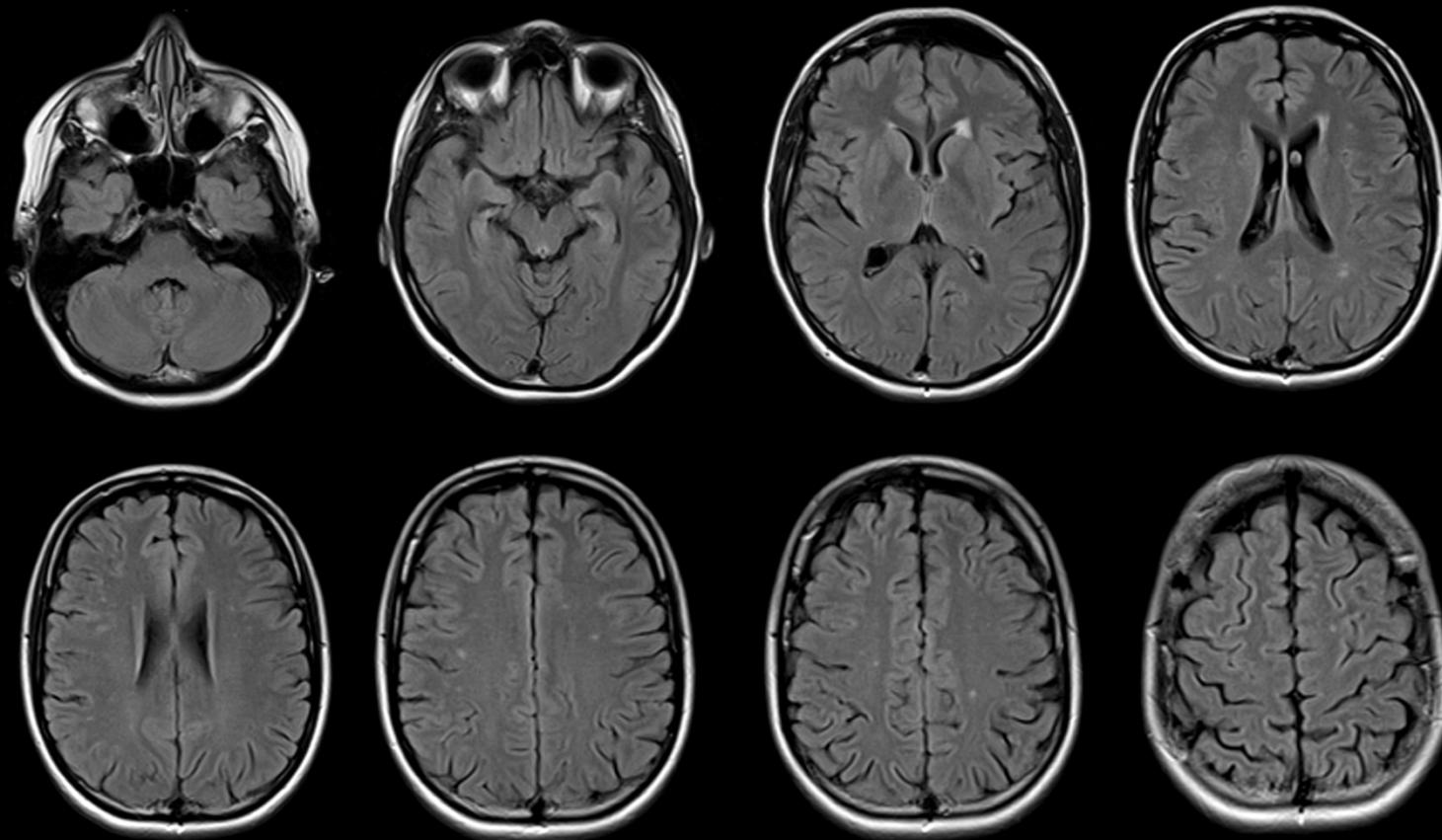
Séquence pondérée T1 avec gadolinium



Séquence pondérée T2



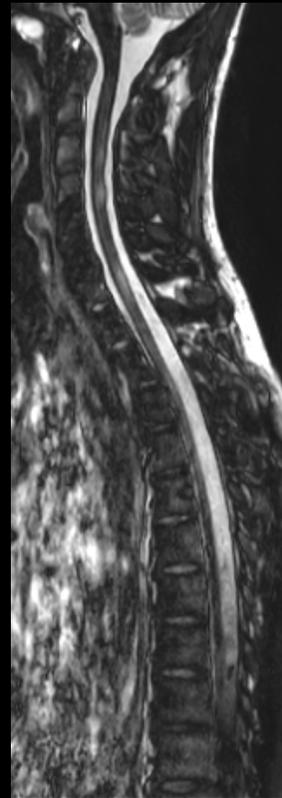
Séquence pondérée T2 FLAIR



Moelle épinière



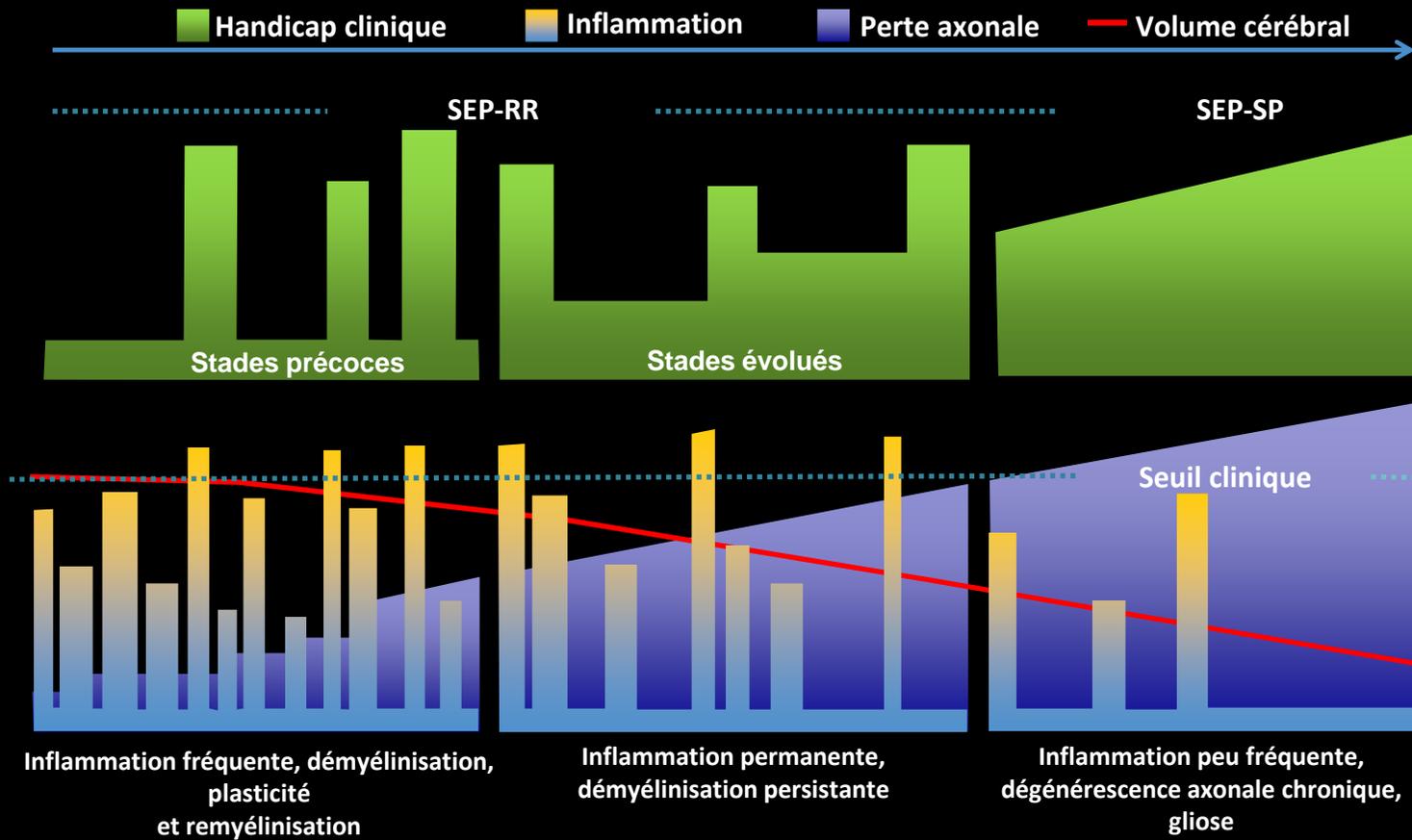
T2



STIR - PSIR

A quoi correspondent les plaques?

Physiopathologie de la SEP

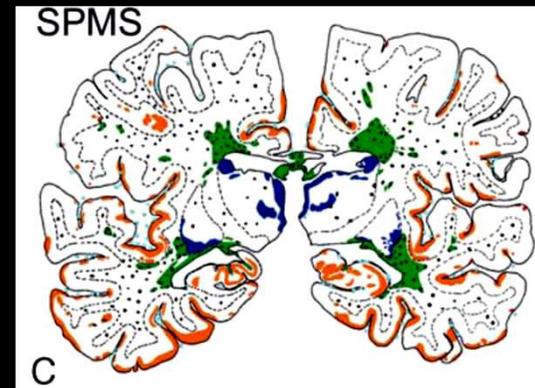
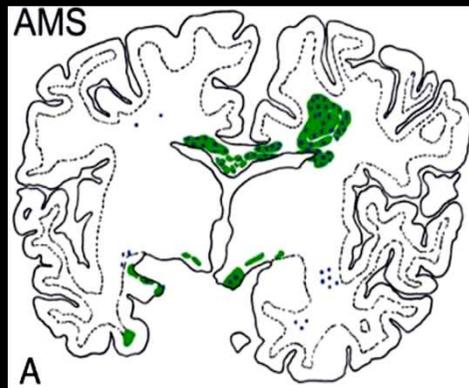


[Compston, 2008, 2002]

Physiopathologie de la SEP

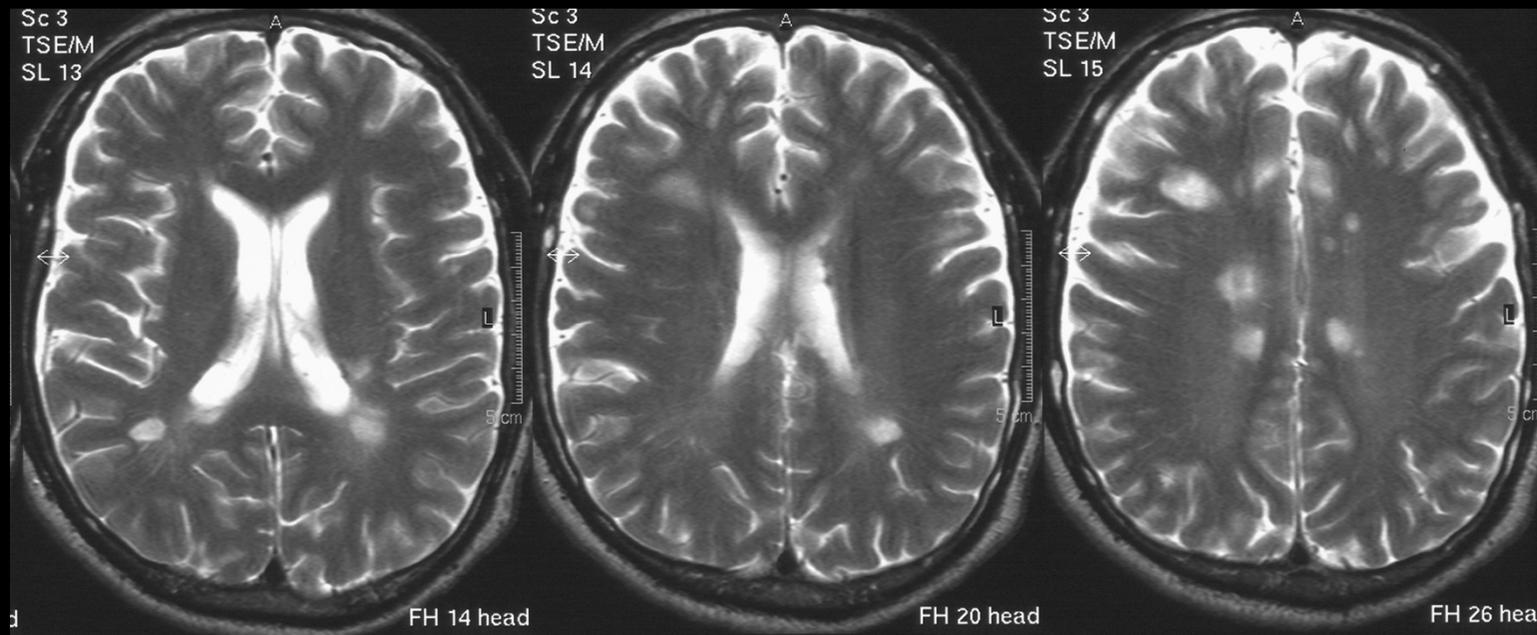
Perte myélinique et axonale + gliose astrocytaire.

Implique la substance blanche et la substance grise



[Chard, 2002; Ge, 2001; Inglese, 2004; Sastre-Garriga, 2004 ; Tedeschi, 2005; Tiberio, 2005; Ge, 2001 ; Miller, 2002; Kutzelnigg, 2005]

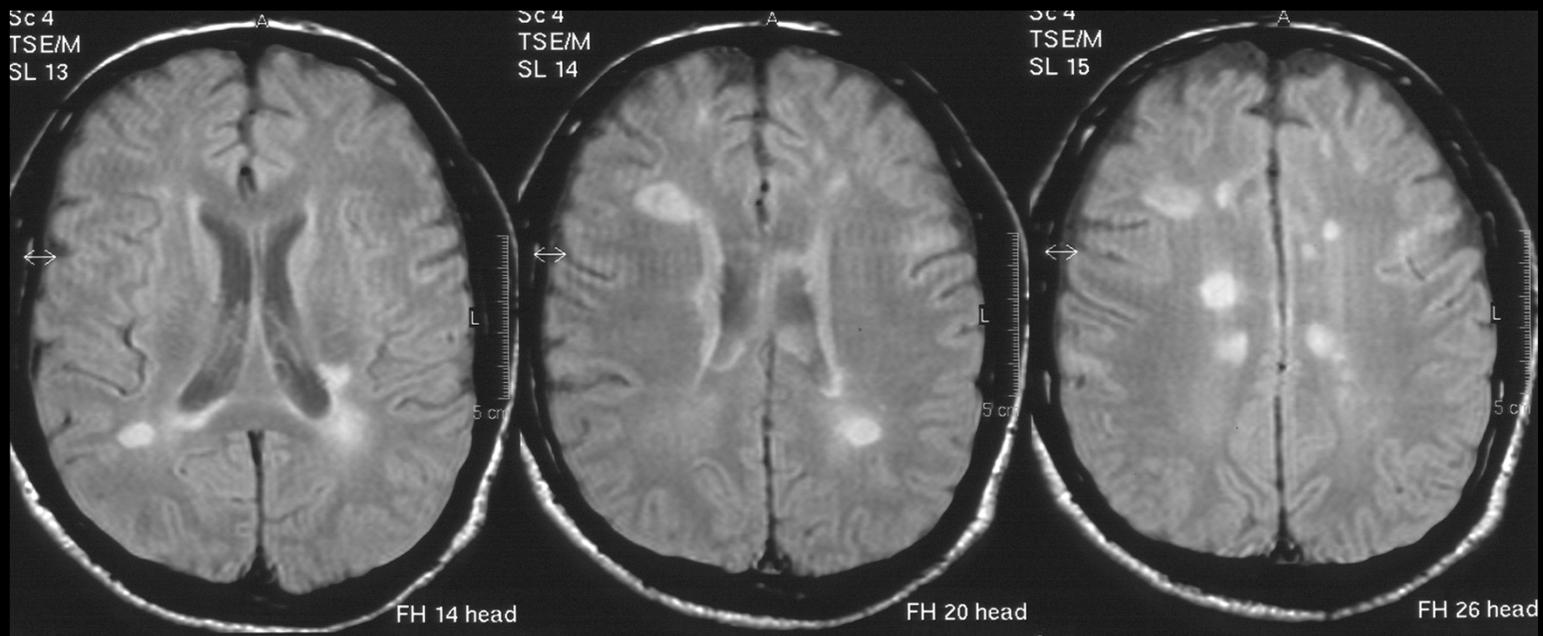
Aspect IRM des lésions de SEP



Hypersignal en T2

Localisation surtout périventriculaire. Lésions ovoïdes, > 5 mm, grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Lésions juxta-corticales.

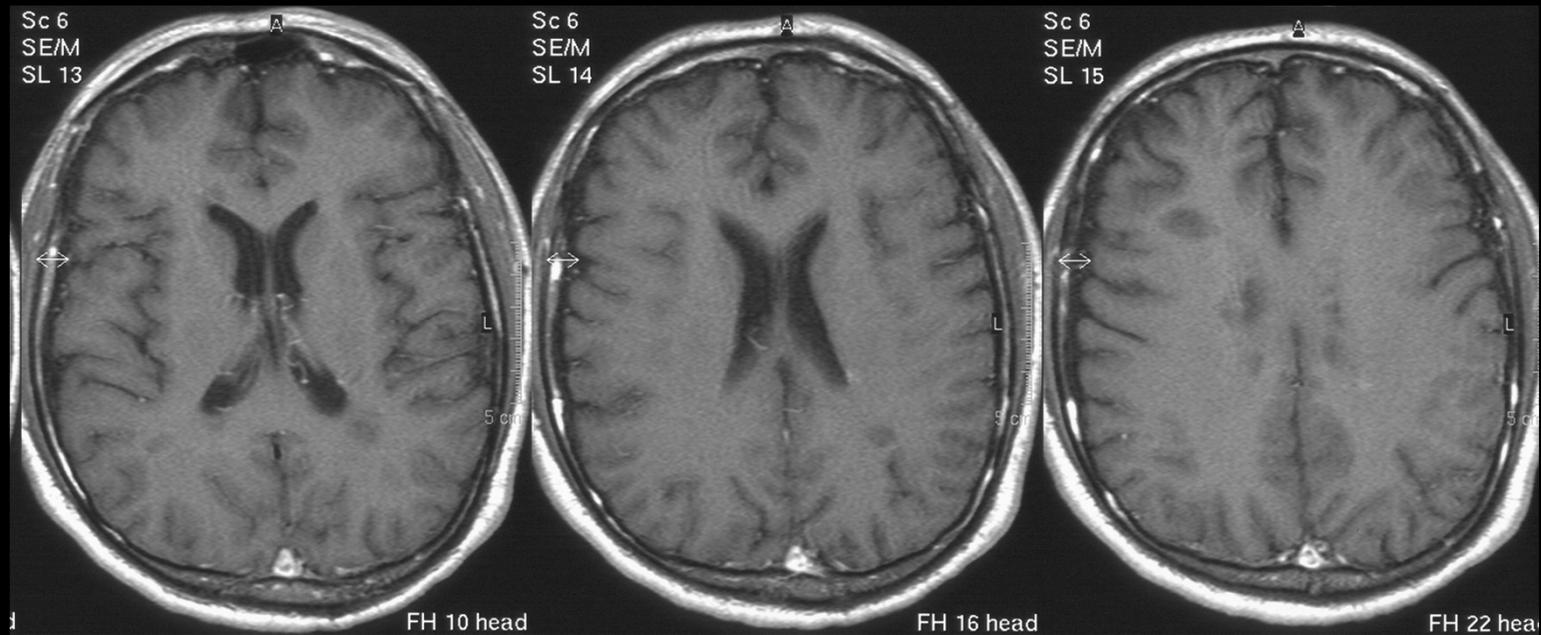
Aspect IRM des lésions de SEP



Hypersignal en FLAIR

Permet de mieux voir les lésions de la substance blanche en supprimant l'hypersignal liquidien du LCR.

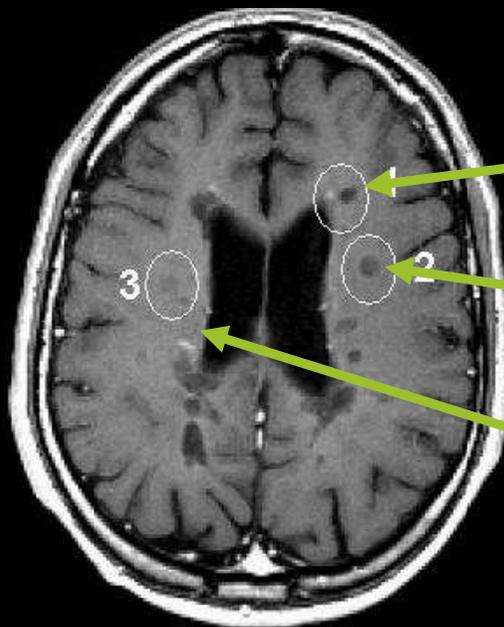
Aspect IRM des lésions de SEP



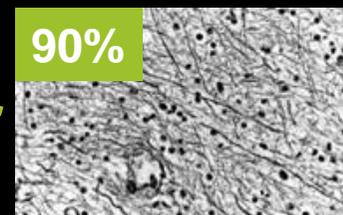
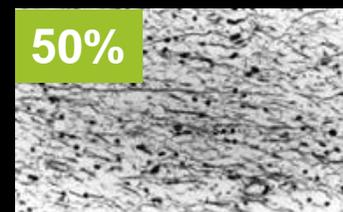
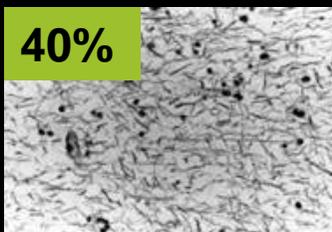
Hyposignal en T1

Aspect IRM des lésions de SEP

IRM – T1W

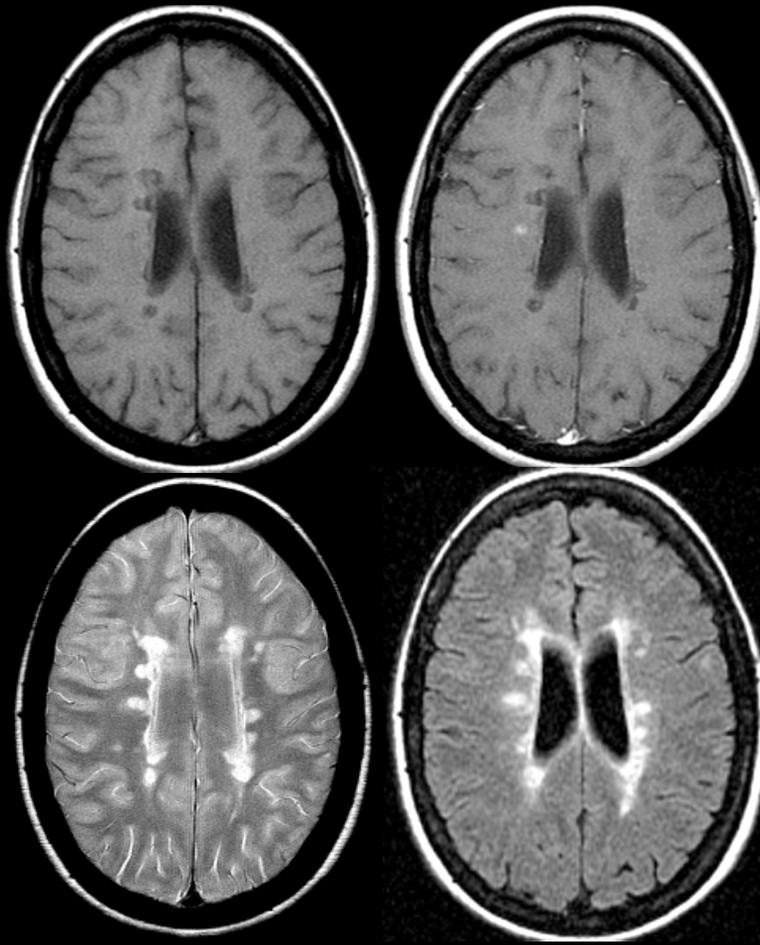


Coloration de Bodian
pour la densité axonale



Van Waesberghe JH, *et al.* Ann Neurol. 1999.

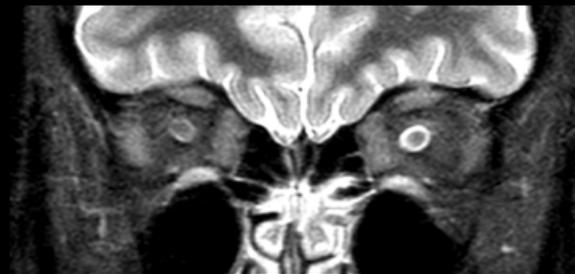
Aspect IRM des lésions de SEP



IRM cérébrale

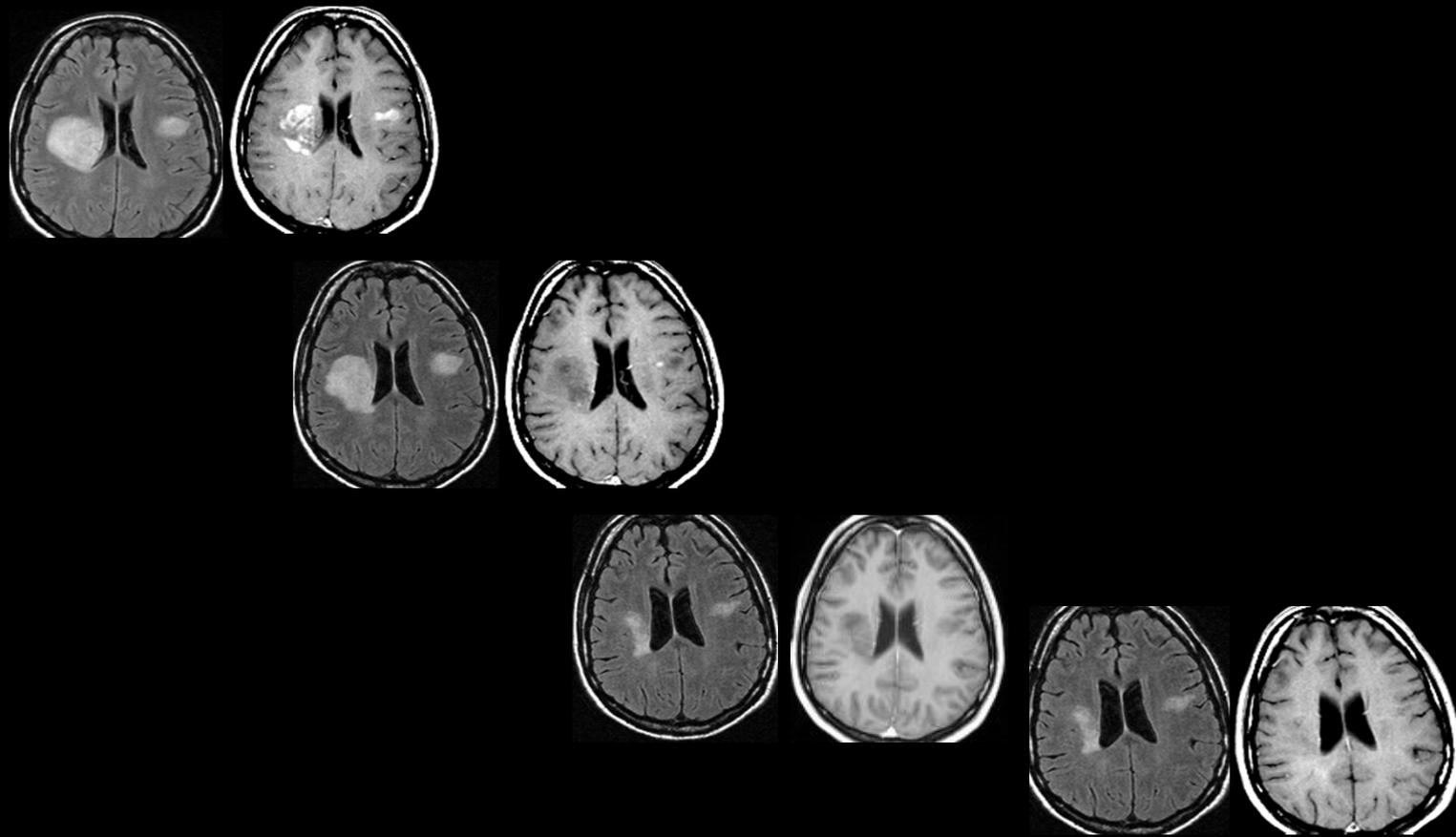


IRM médullaire

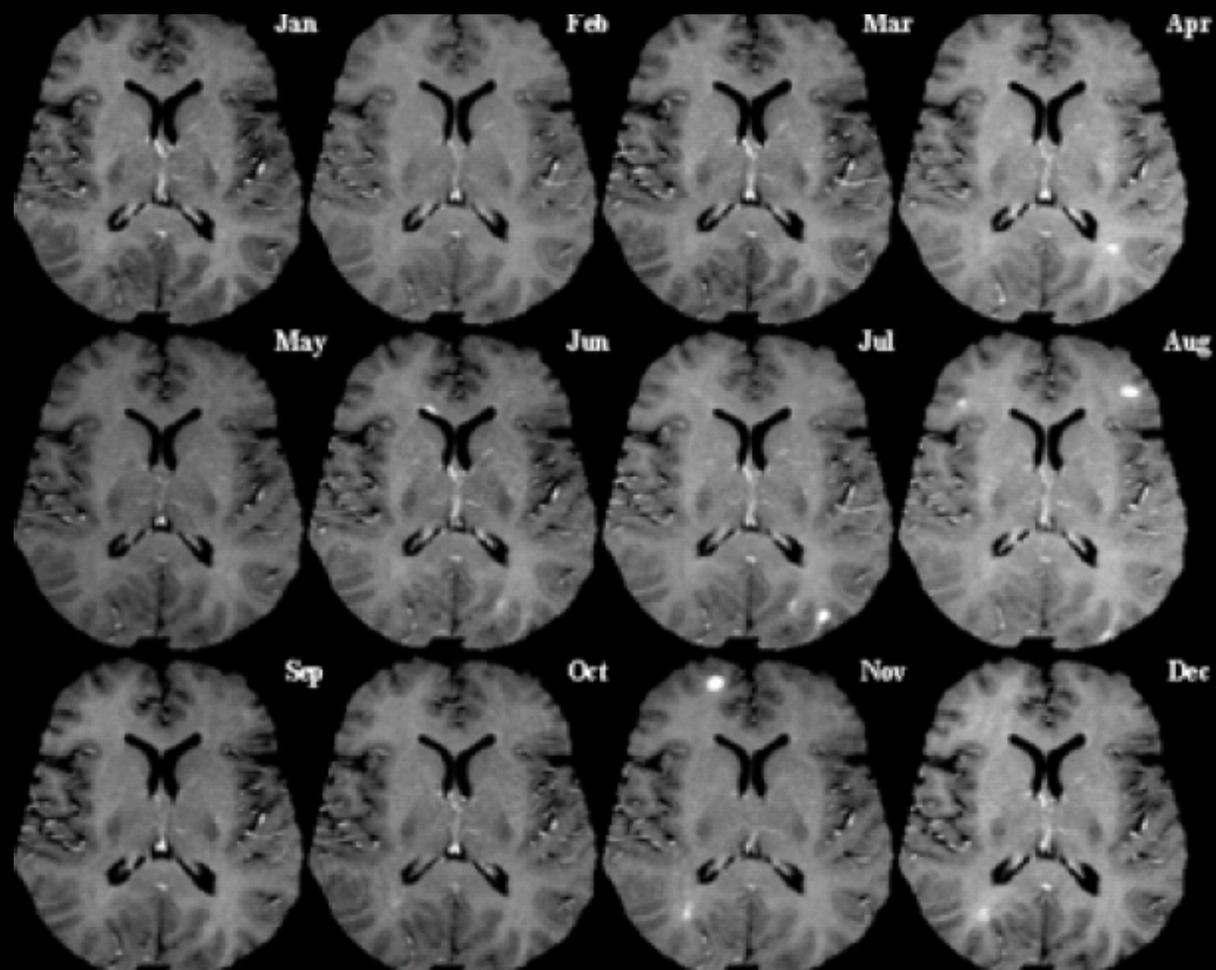


IRM des nerfs optiques

Evolution temporelle d'une lésion

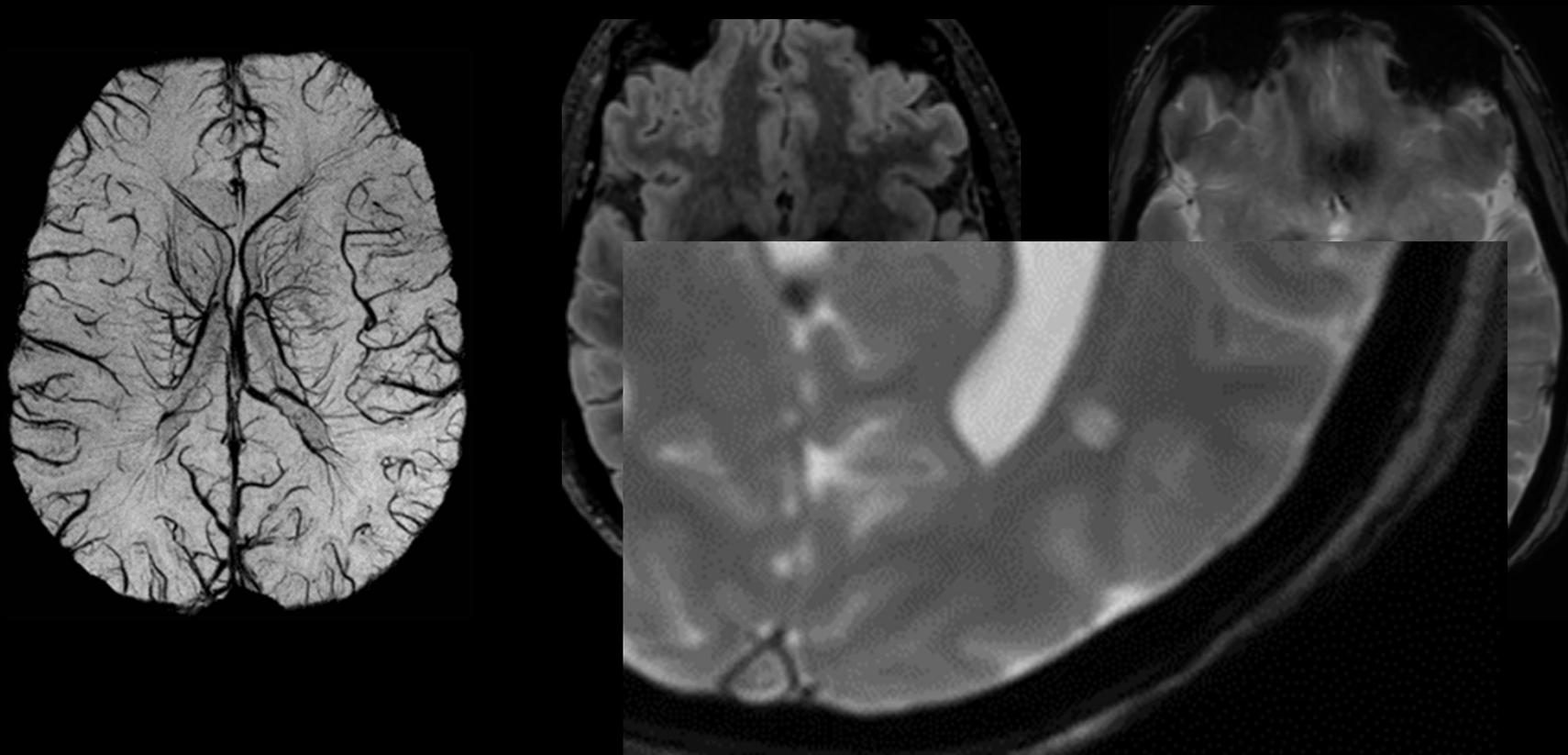


Evolution temporelle et spatiale des lésions



**Ou apparaissent les lésions et
pourquoi ?**

Apparition dans des zones frontières : régions stratégiques



**Comment mon IRM permet-elle de
faire le diagnostic de ma maladie ?**

La SEP : un diagnostic de probabilité

- **Quatre notions fondamentales pour établir le diagnostic**
 - Dissémination dans le temps
 - Dissémination dans l'espace
 - Inflammation limitée au système nerveux central
 - Absence de meilleure explication
- Les critères diagnostiques de SEP ont évolué avec le temps et l'évolution des connaissances et des technologies, en particulier l'IRM.

Compston A et al. McAlpine's Multiple Sclerosis, 4th Edition. London 2005. Poser CM et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-31 McDonald et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from international Panel for diagnosis of multiple sclerosis. Ann. Neurol 2001; 50 : 121-7. Polman CH et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the Mac Donald criteria. Ann Neurol 2005; 58(6):840-6. Polman CH et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011; 69:292-302.

Diagnostic : Critères révisés de Mc Donald 2010 (Polman 2011)

DIS : Dissémination dans l'espace

≥ 1 lésion T2 asymptomatique dans au moins 2 des 4 localisations suivantes :

Périventriculaire
Juxta-corticale
Sous-tentorielle
Médullaire

DIT : Dissémination dans le temps

- Présence simultanée de lésions asymptomatiques actives (Gd+) et non actives quel que soit le moment de l'IRM

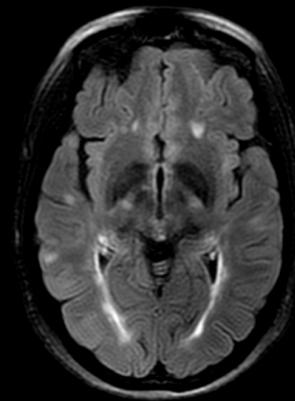
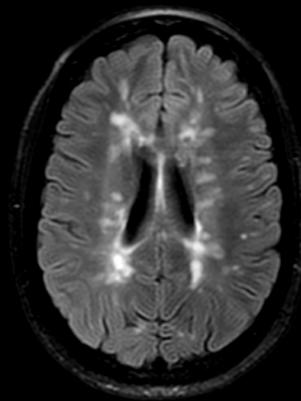
Une lésion active symptomatique ne compte pas

- 1 nouvelle lésion T2 et/ou Gd+ sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM de référence et de l'IRM de suivi

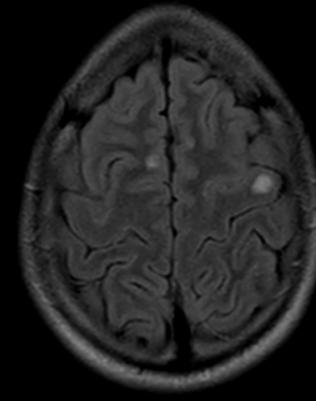
Quatre localisations préférentielles



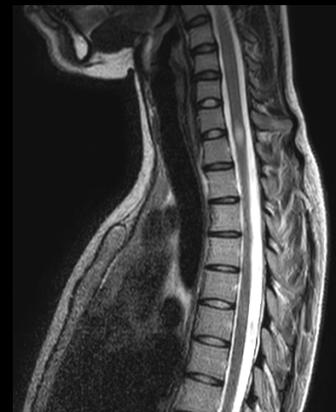
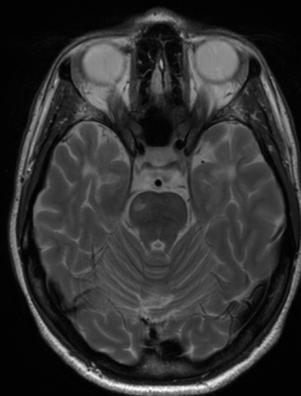
Périvericulaire



Juxta-corticale



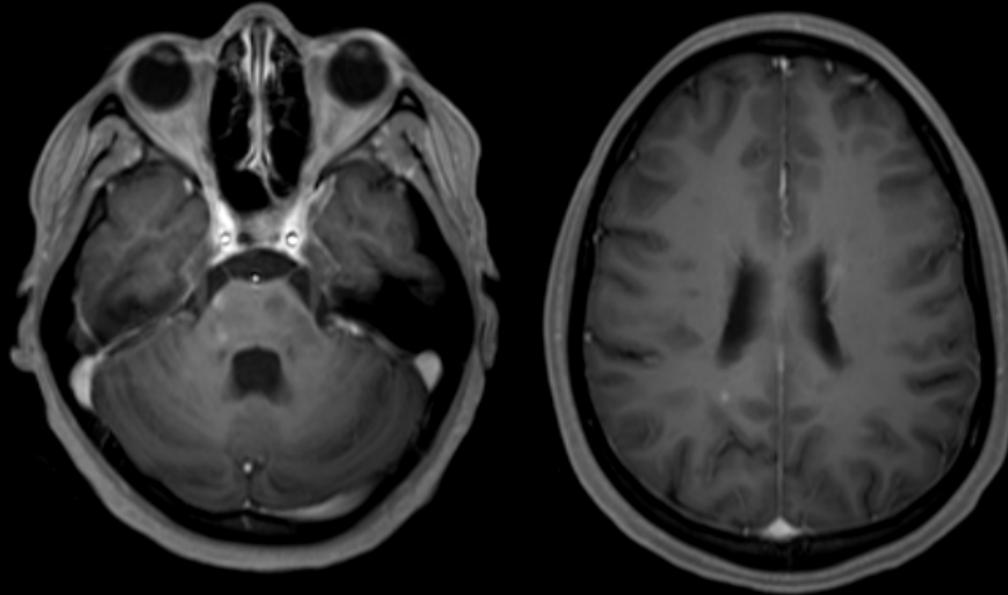
Infra-tentorielle



Médullaire



Diagnostic : Critères révisés de Mc Donald 2010 (Polman 2011)



Diagnostic de SEP RR posé sur 1 IRM (DIS et DIT +)

Diagnosics plus précoces

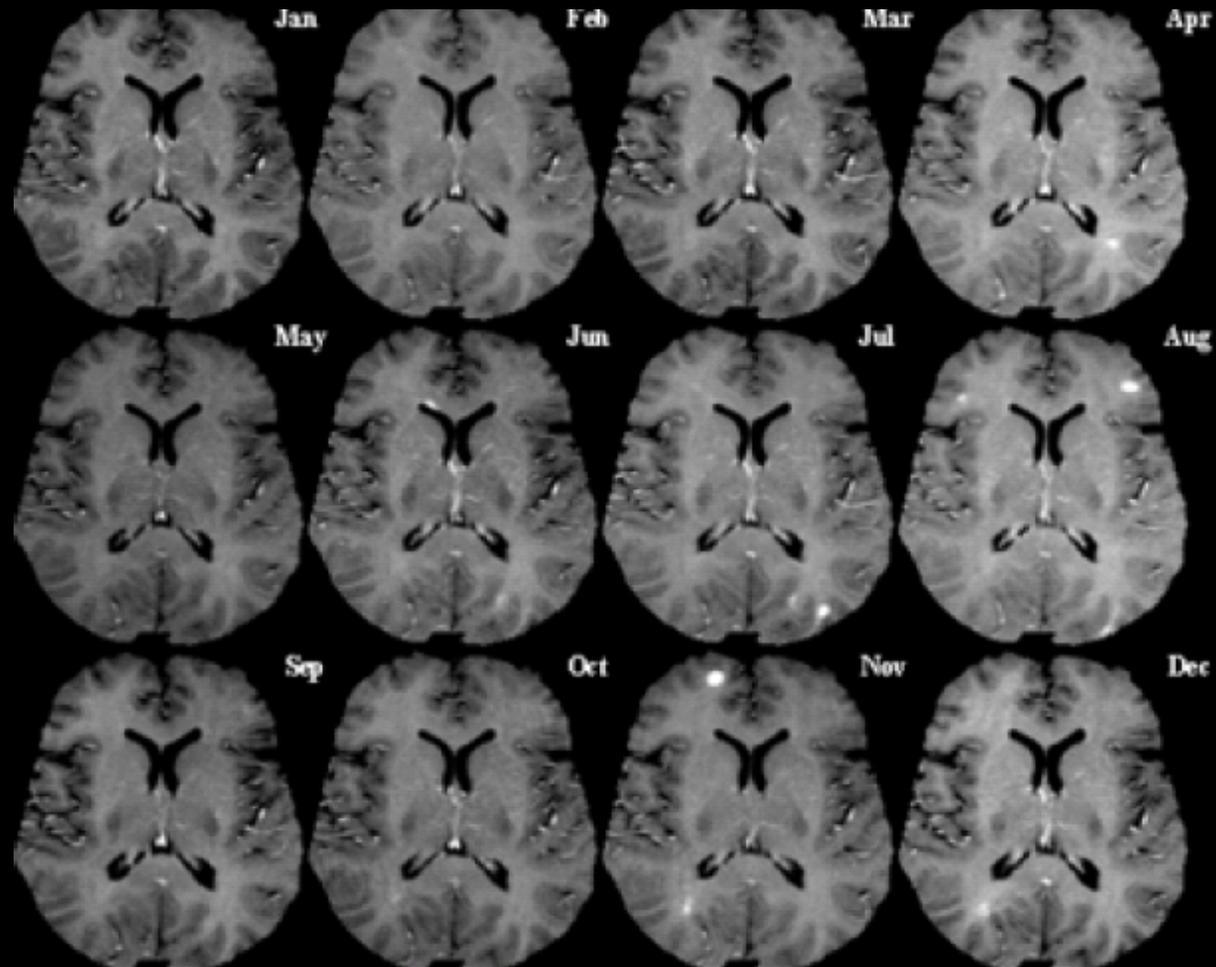
Diagnostic : Critères révisés de Mc Donald 2010 (Polman 2011)

Le diagnostic de la SEP est fait en visualisant la part **inflammatoire** de la maladie :

Les lésions = les plaques

**Pourquoi y a-t-il plus de plaques que
de poussées ?**

Evolution temporelle et spatiale des lésions



**Pourquoi toutes les plaques ne
donnent-elles pas de poussées ?**

Evolution temporelle et spatiale des lésions

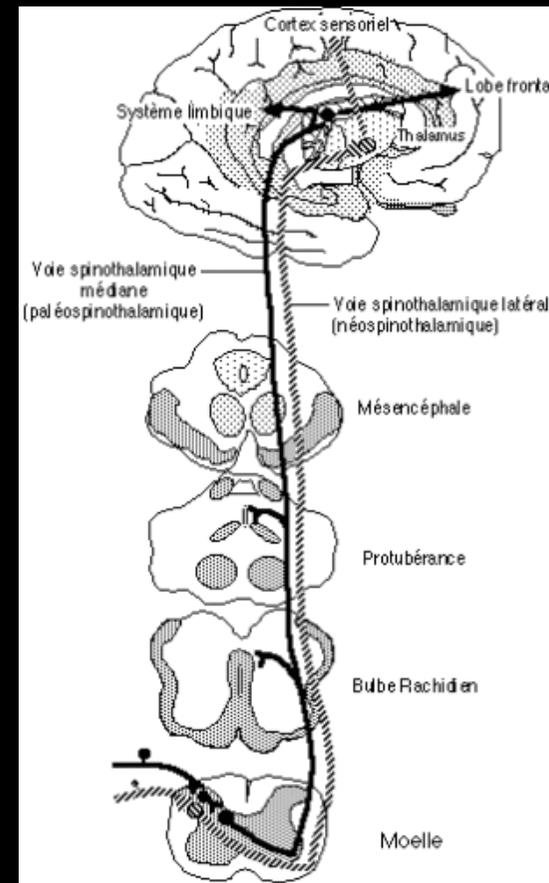
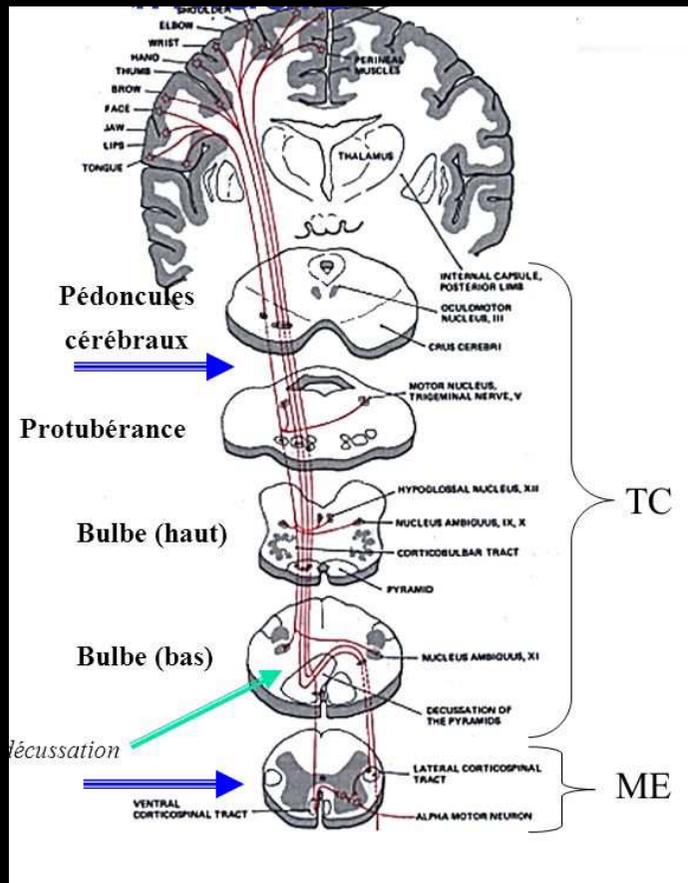


**Comment mon neurologue sait que
cette plaque a donné les symptômes
de ma poussée?**

Evolution temporelle et spatiale des lésions



Architecture cérébrale



**Mes poussées correspondent-elles
toujours à une plaques ?**

Non

Pseudo-poussées : souvent aggravation d'**anciens symptômes** :

Liées à une période de stress

Liées à de la fièvre ou la chaleur

Liées à une infection intercurrente (grippe, infection urinaire même asymptomatique ...)

Liées à une mauvaise prise en charge symptomatique

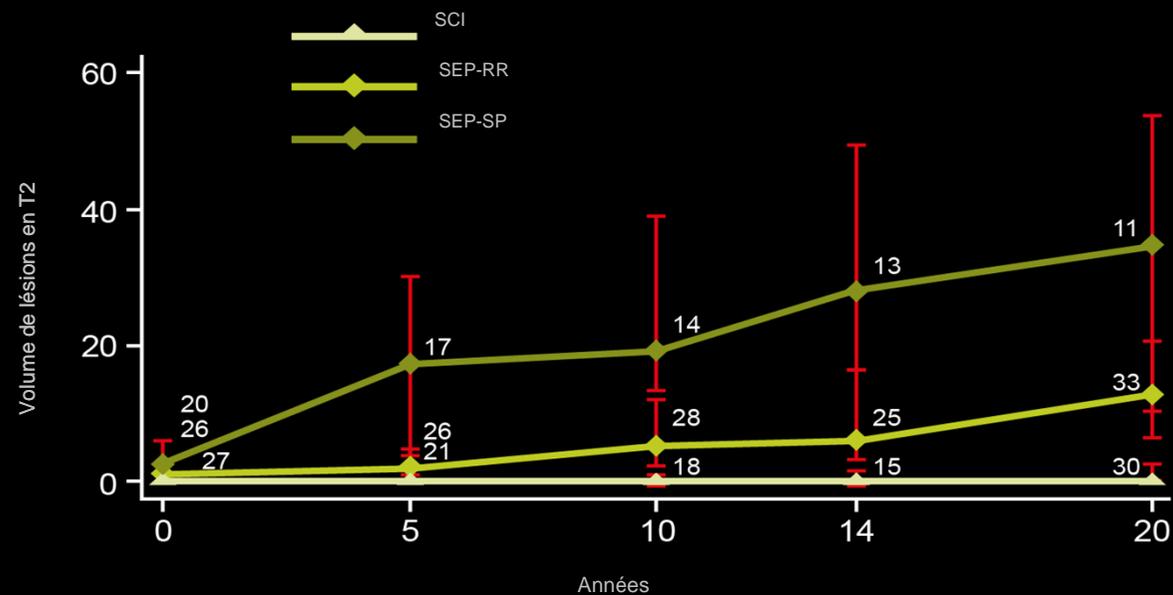
Elargissement d'anciennes plaques ?

Plaques trop petites pour être détectées à l'IRM ?

Mon IRM prédit elle mon évolution ?

Peut-être un peu

Relation entre le volume lésionnel, les changements de volume tout au long de l'étude et l'EDSS après 20 ans



[Fisniku LK, et al. Brain, 2008]

Peut-être un peu

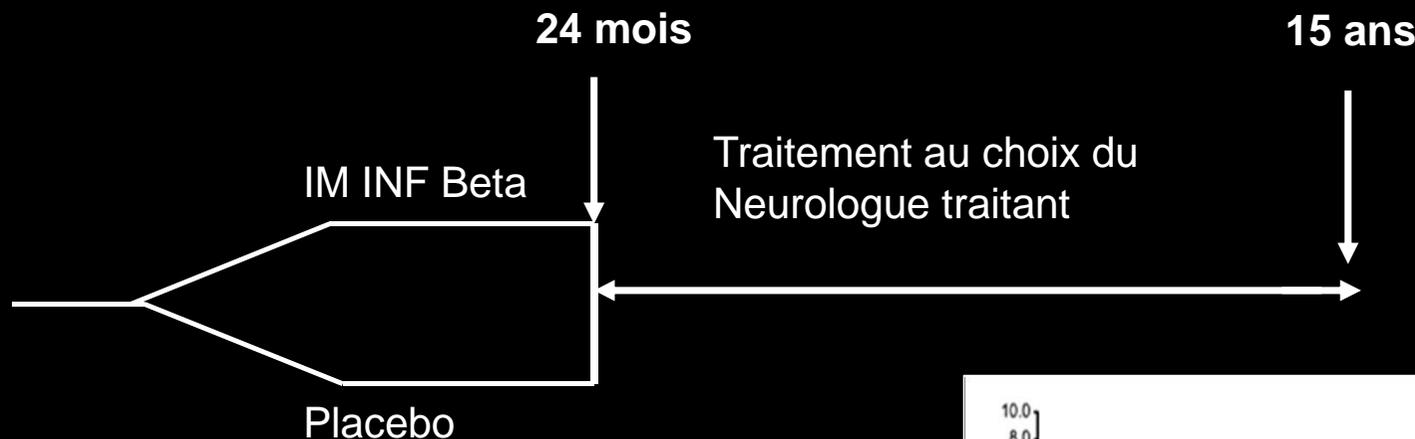
Relation entre la **localisation des lésions** et le handicap :

Les lésions « infra-tentorielles » et de la moelle épinière sont corrélées avec une progression plus rapide du handicap

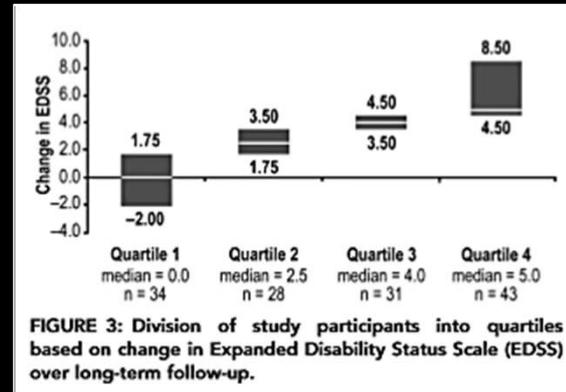
[Tintore et al 2010]

**Pourquoi me fait-on des IRM pendant
mon traitement ?**

Pour surveiller la survenue de lésions sous traitement

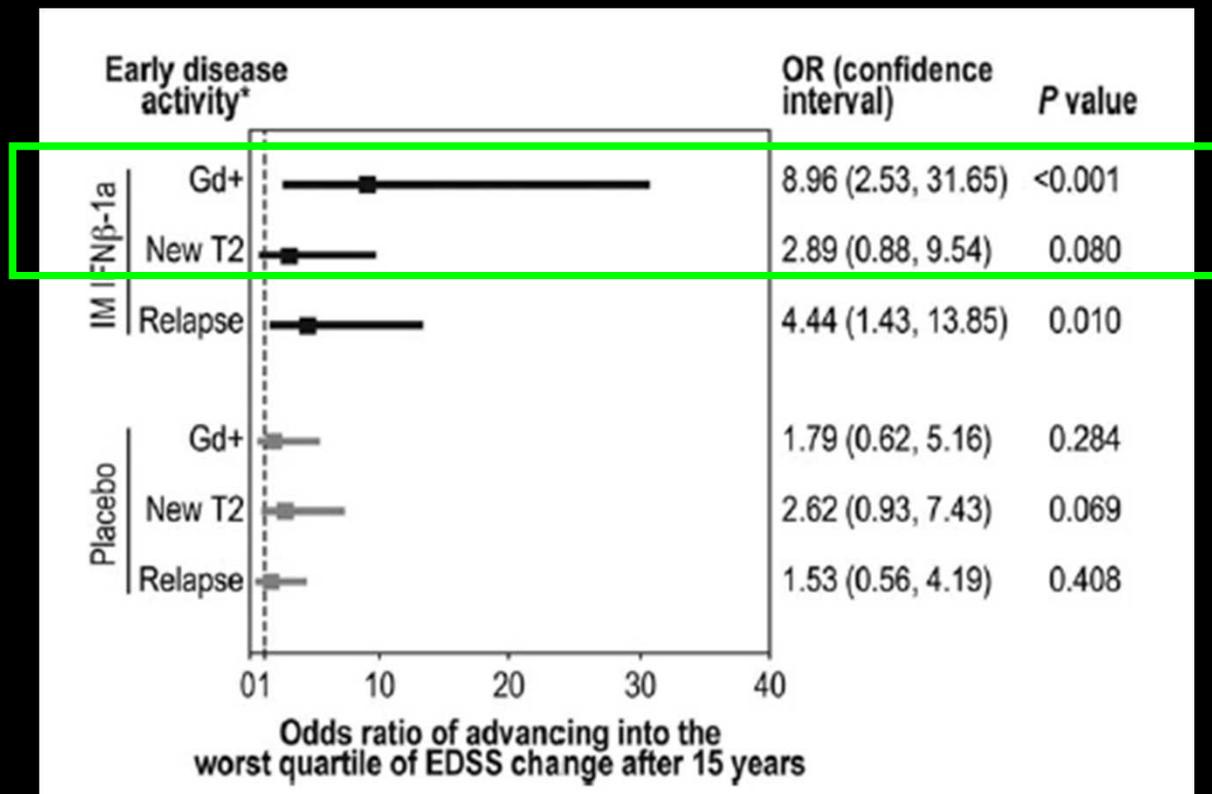


Mesures cliniques et IRMs
à baseline et 24 mois



[Bermel et al, 2013]

Lésions sous traitement

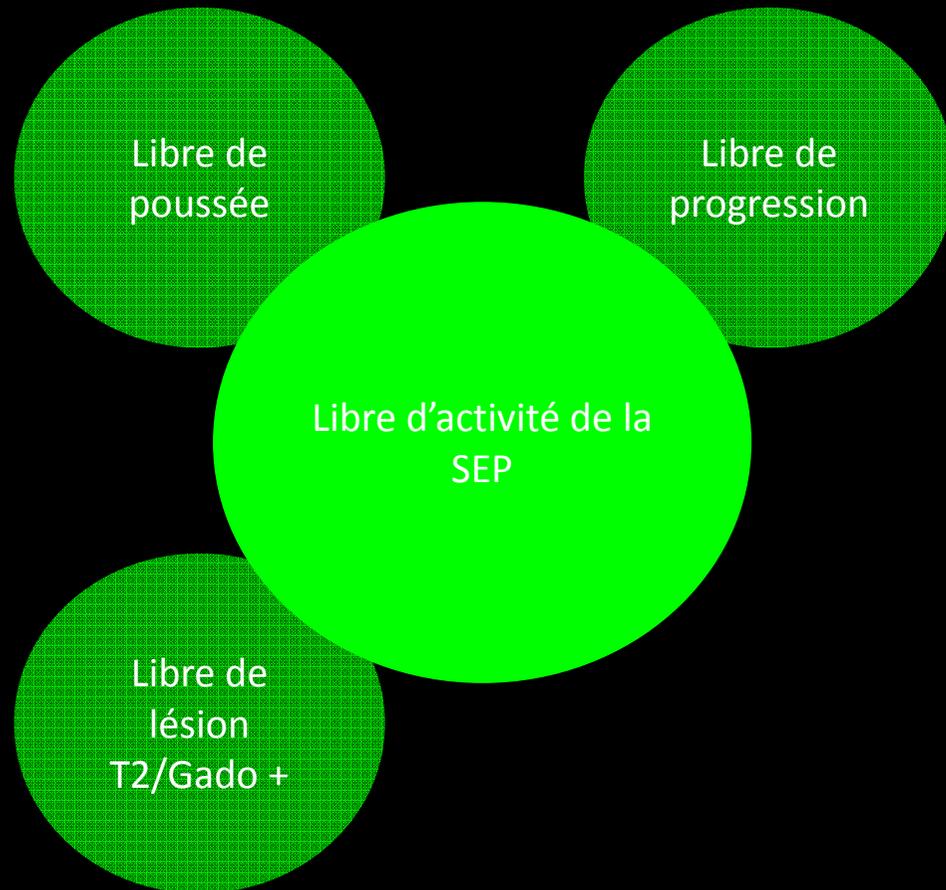


[Bermel et al, 2013]

Efficacité : Concept de No Evidence of Disease Activity (NEDA)

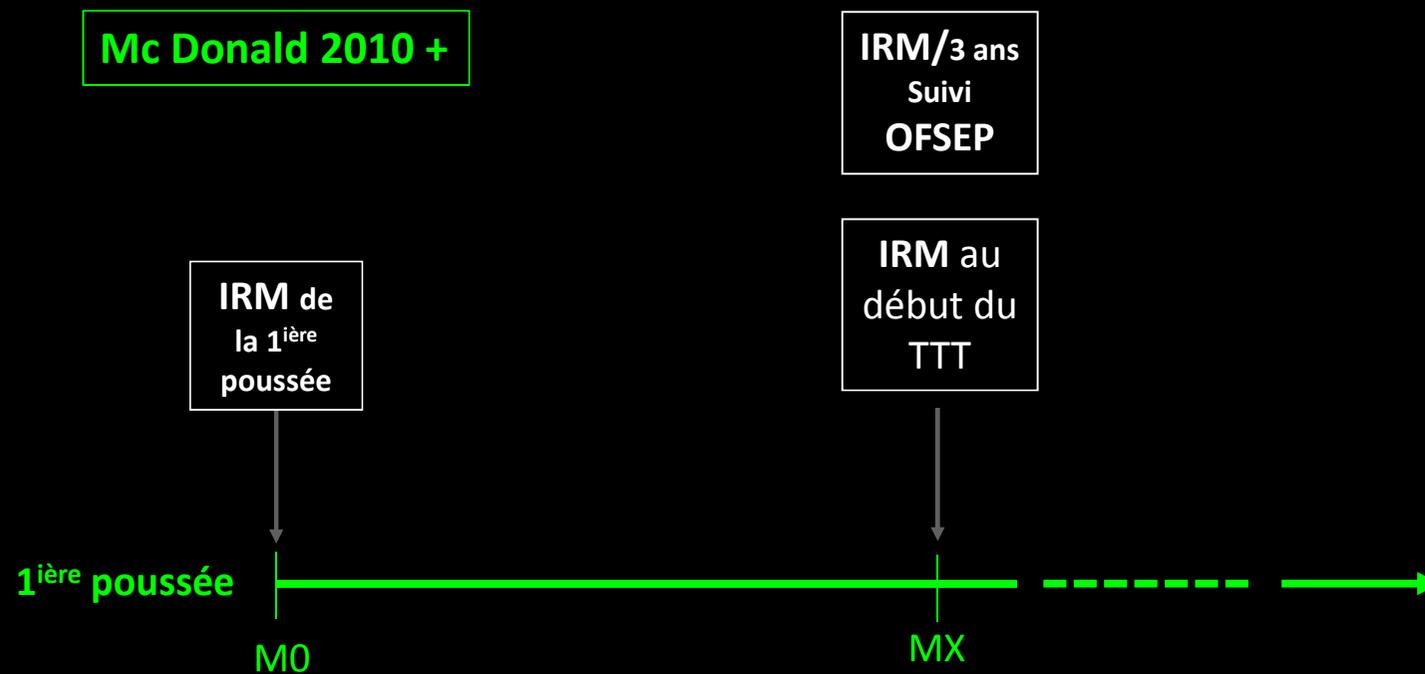
Les progrès thérapeutiques font émerger le concept d'une maladie inflammatoire non active comme principal objectif du traitement des formes rémittentes de SEP

NEDA 3

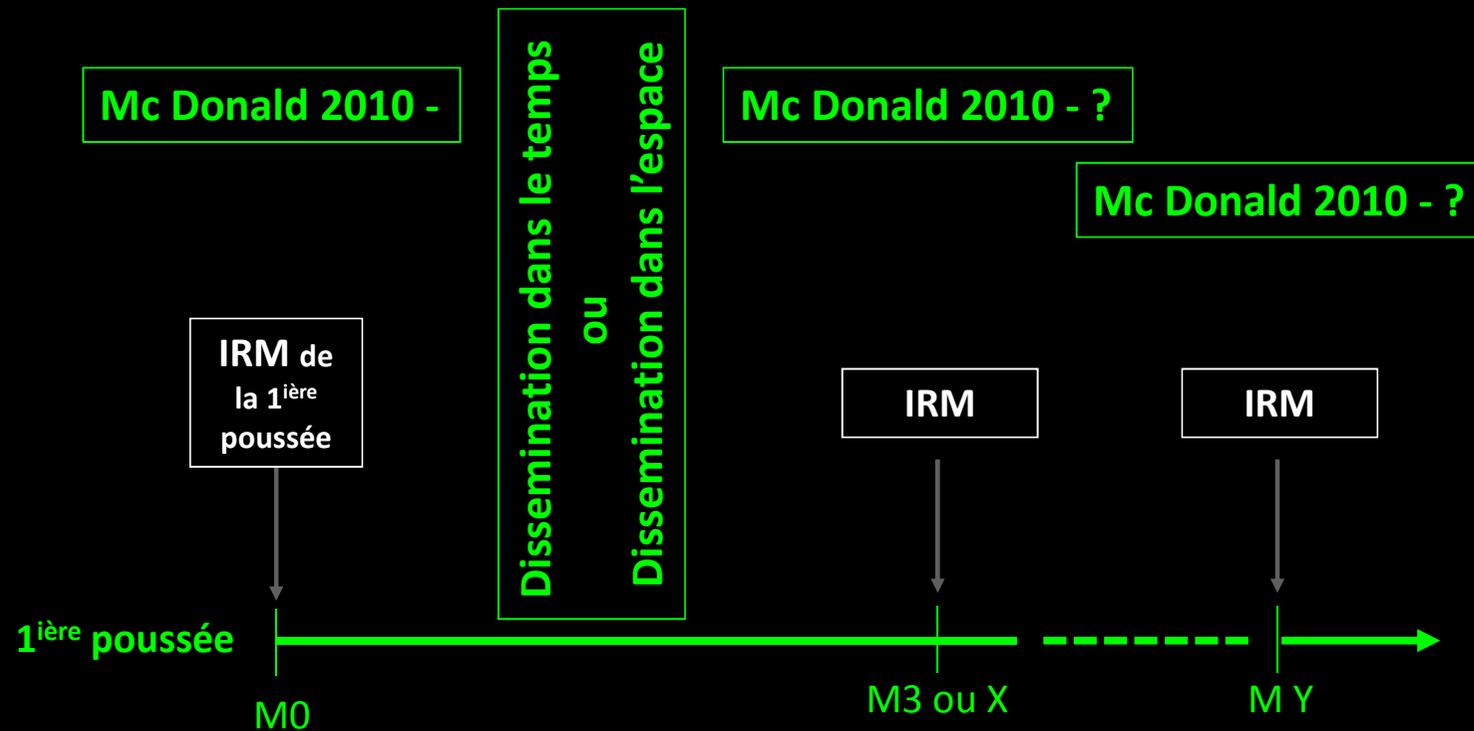


Quand faire une IRM ?

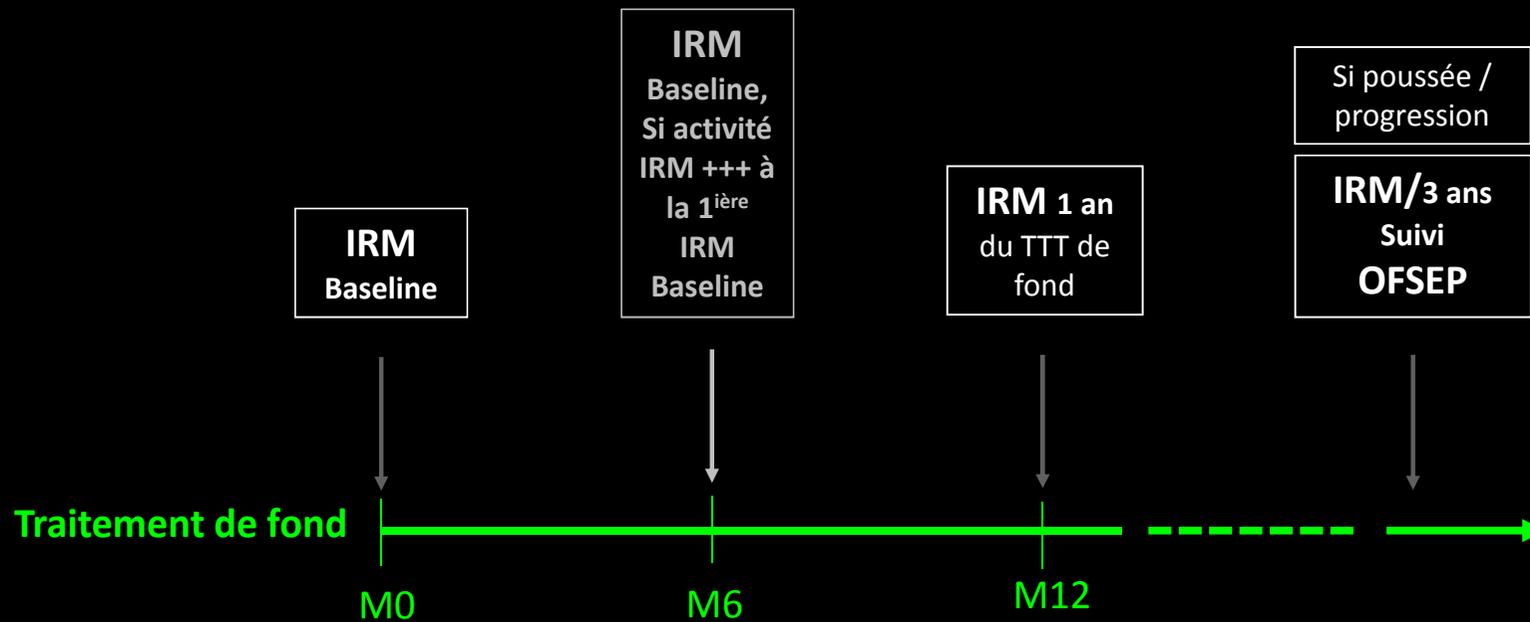
IRM au moment du diagnostic



IRM au moment du diagnostic



IRM pour évaluer l'efficacité de mon traitement

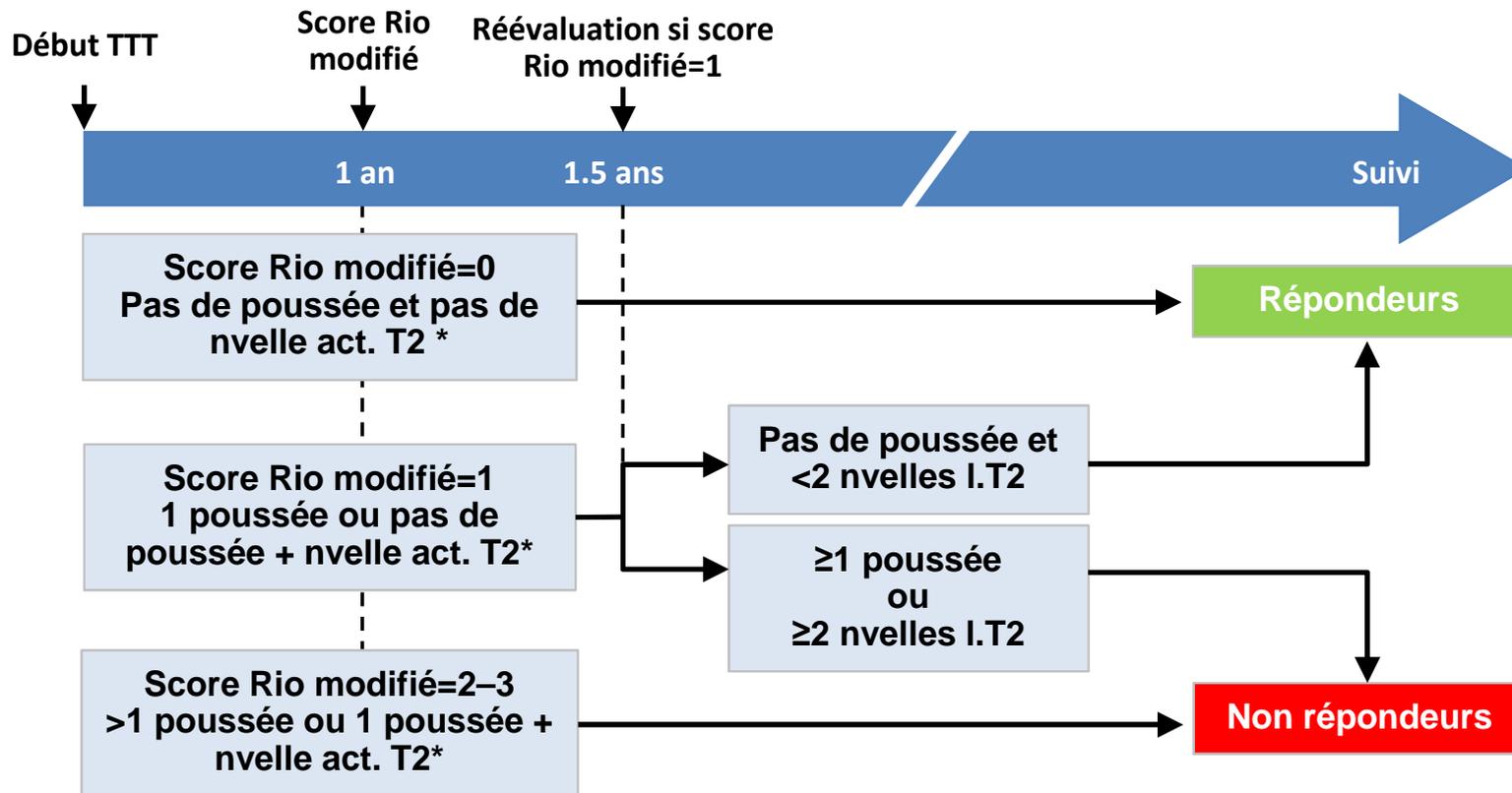


**Et si j'ai des nouvelles plaques à l'IRM
alors que je ne fais pas de poussées ?**

Signification ?

Faut-il changer mon traitement ?

Efficacité : Score de Rio modifié

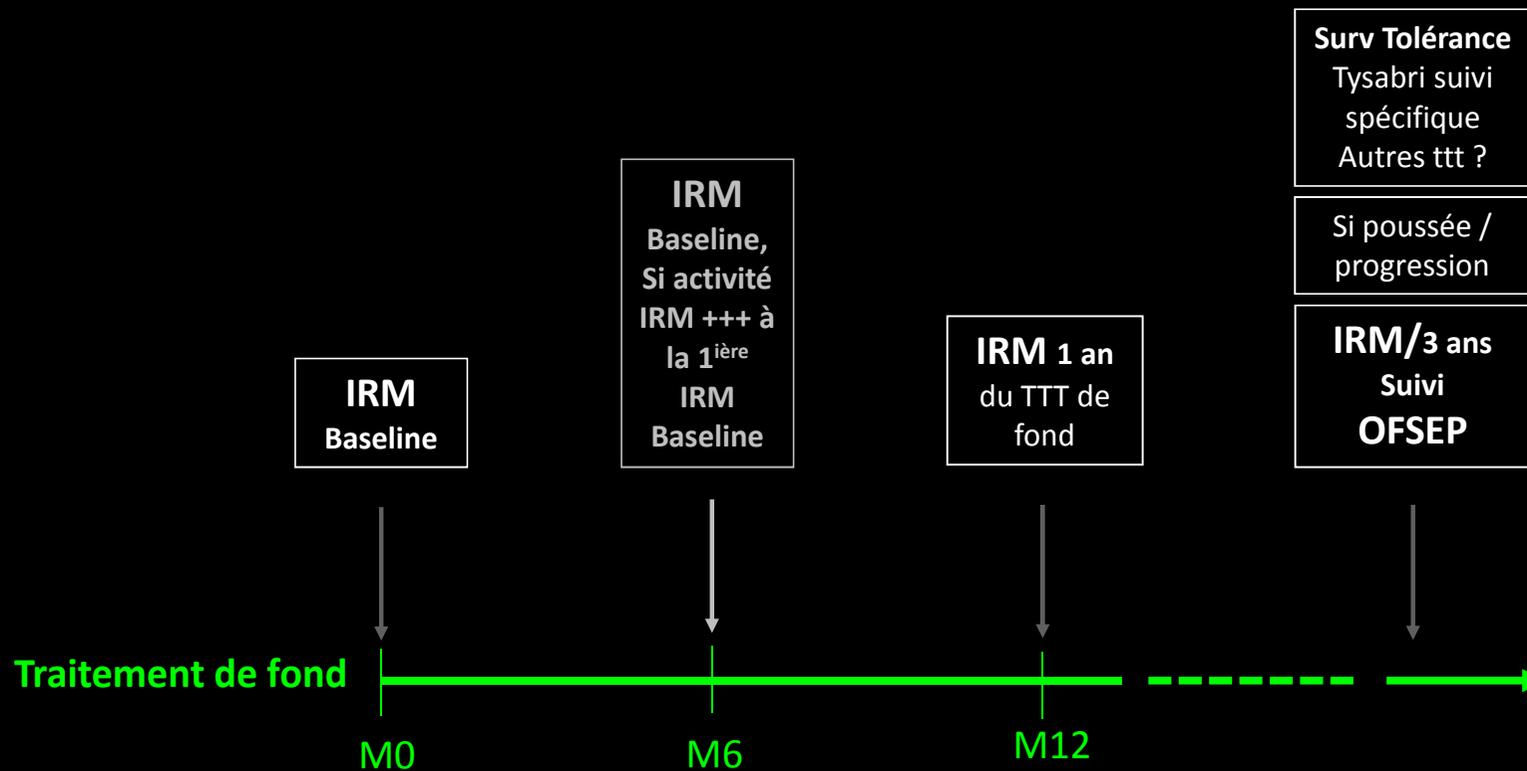


*Substantial new T2 activity is defined as >4-5 new T2 lesions in 1 year of treatment, or >1-2 new T2 lesions if the reference MRI scan to assess new T2 lesion formation is obtained at least 6 months after initiating therapy.

Sormani MP, De Stefano N. *Nat Rev Neurol.* 2013;9:504-512;

Sormani et al., *ECTRIMS 2015*

IRM pour surveiller l'éventuelle apparition d'un effet indésirable de mon traitement

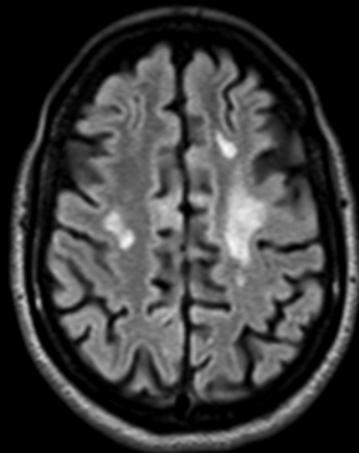


Complication : LEMP

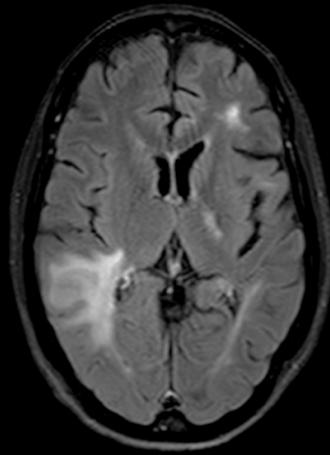
SEP Rémittente

Traitements antérieurs par IS puis Immunomodulateurs

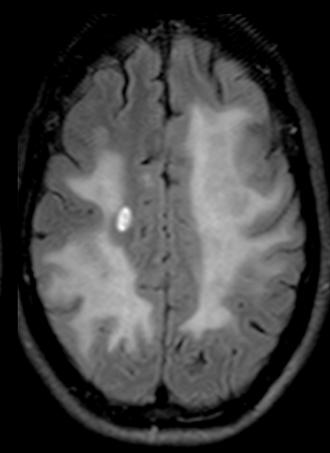
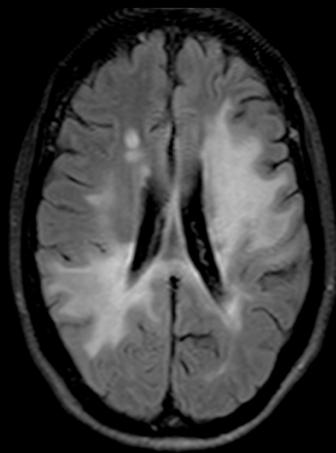
Novembre 2007 : Tysabri®



*Juin 2011
Troubles phasiques
PCR JC LCR négative*

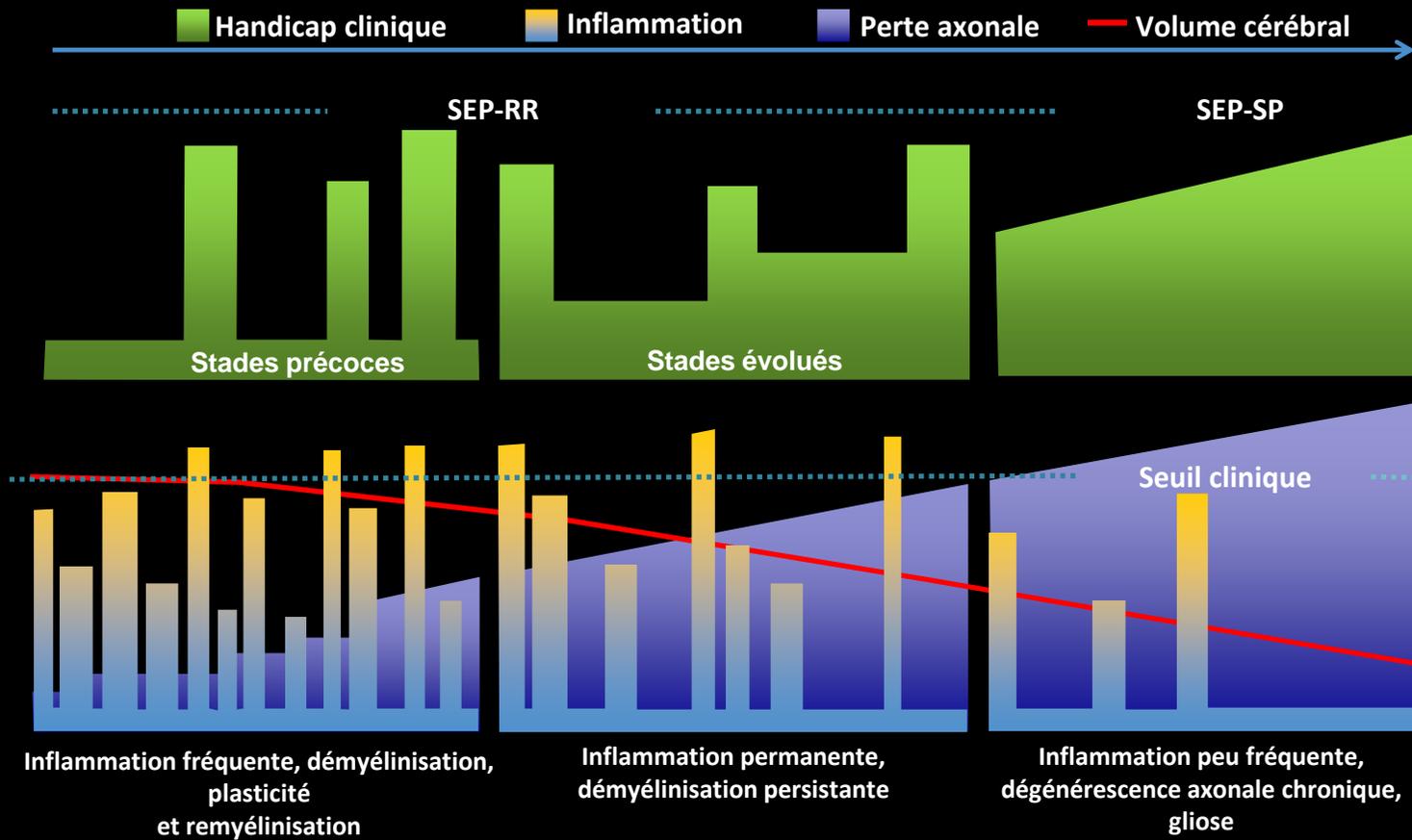


*Juillet 2011
Aggravation neurologique
PCR JC LCR + 3335 copies/ml
Août 2011 IRM*



**Pourquoi ma maladie s'aggrave
progressivement et je n'ai pas de
nouvelle lésion à l'IRM ?**

Physiopathologie de la SEP



[Compston, 2008, 2002]

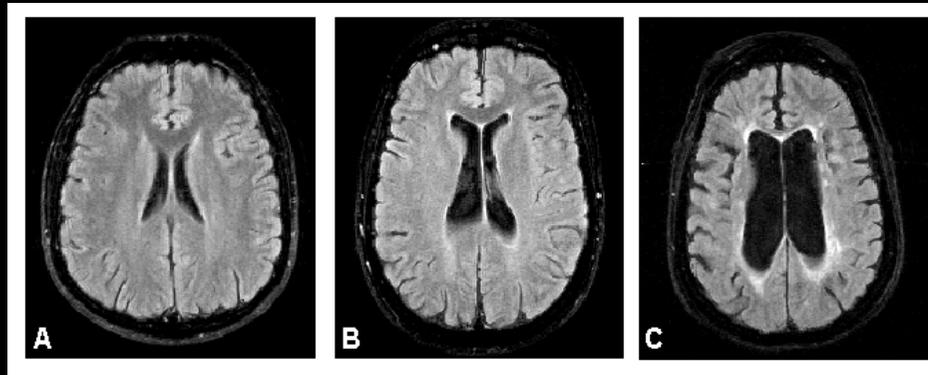
Comment évalue-t-on la **progression**
en IRM ?

Comment évalue-t-on la **part**
neurodégénérative de la maladie ?

IRM non conventionnelle

Pas en pratique clinique courante

Evaluation morphologique : Atrophie cérébrale



Présente à tous les stades de la SEP, dès le début clinique

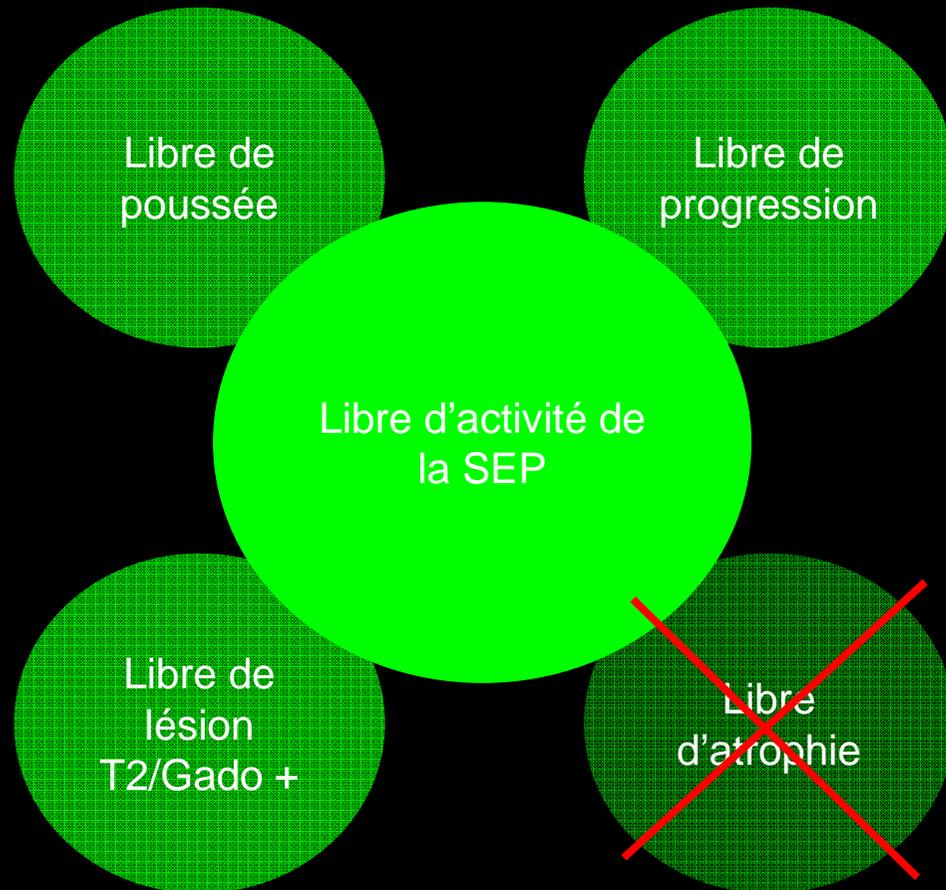
Valeurs de l'atrophie cérébrale globale annuelle – 0,5 à -0,8 % vs Témoins < -0,3%

[Bermel 2003, Brex 2001, Brex 2002, Brochet, 2007 ; Chard 2002, Comi 2001, Comi 2002, Dalton 2002, Dastibar 1999, De Stefano 2003, Filippi 2000, Fischer 2002, Fox 2000, Lin 2003, Lossef 1996, Ge 2001, Ge 2000, Ingle 2003, Kalkers 2002, Rovaris 2001, Rudick 1999, Sailer 1999, Stevenson 2000, Zivadinov 2001; Hardmeier, 2003; Rudick, 1999; Sanfilipo, 2005, Rojas 2015, Vollmer 2015, Perez-Miralles 2015]

Efficacité : Concept de No Evidence of Disease Activity (NEDA)

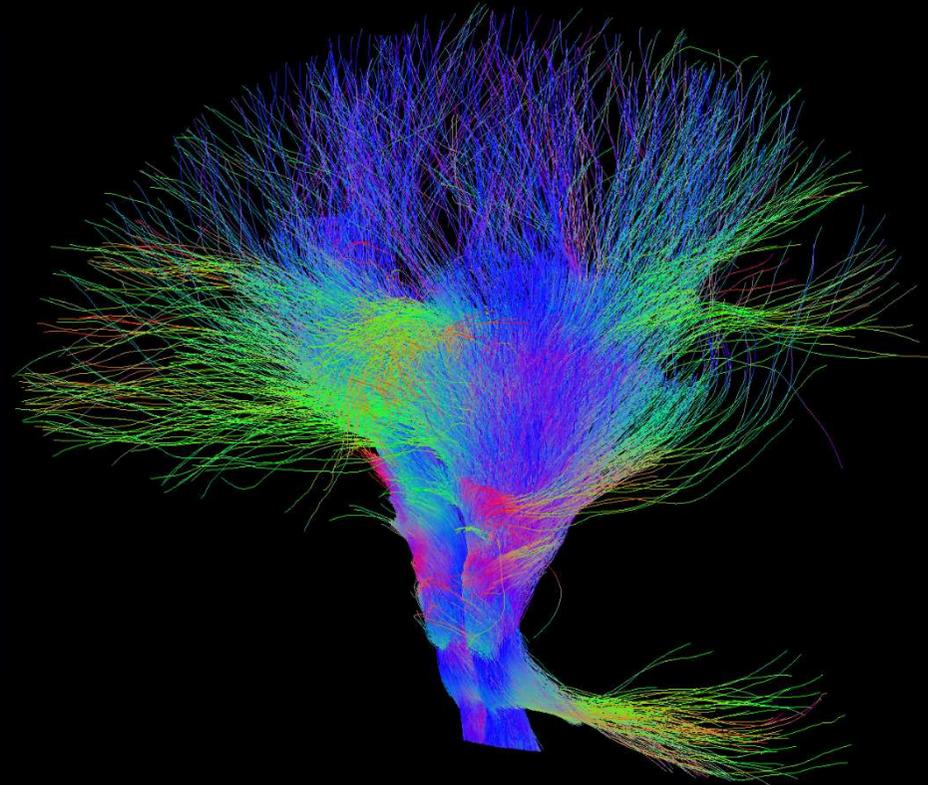
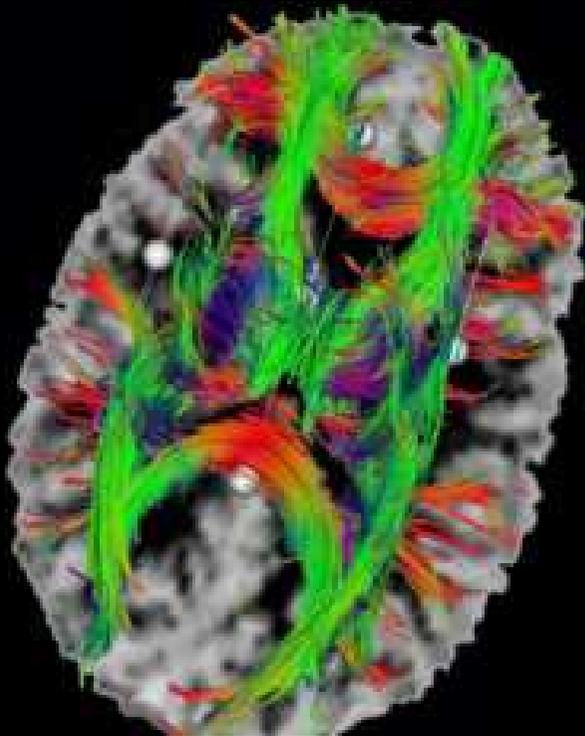
Les progrès thérapeutiques font émerger le concept d'une maladie inflammatoire non active comme principal objectif du traitement des formes rémittentes de SEP

NEDA 3 4



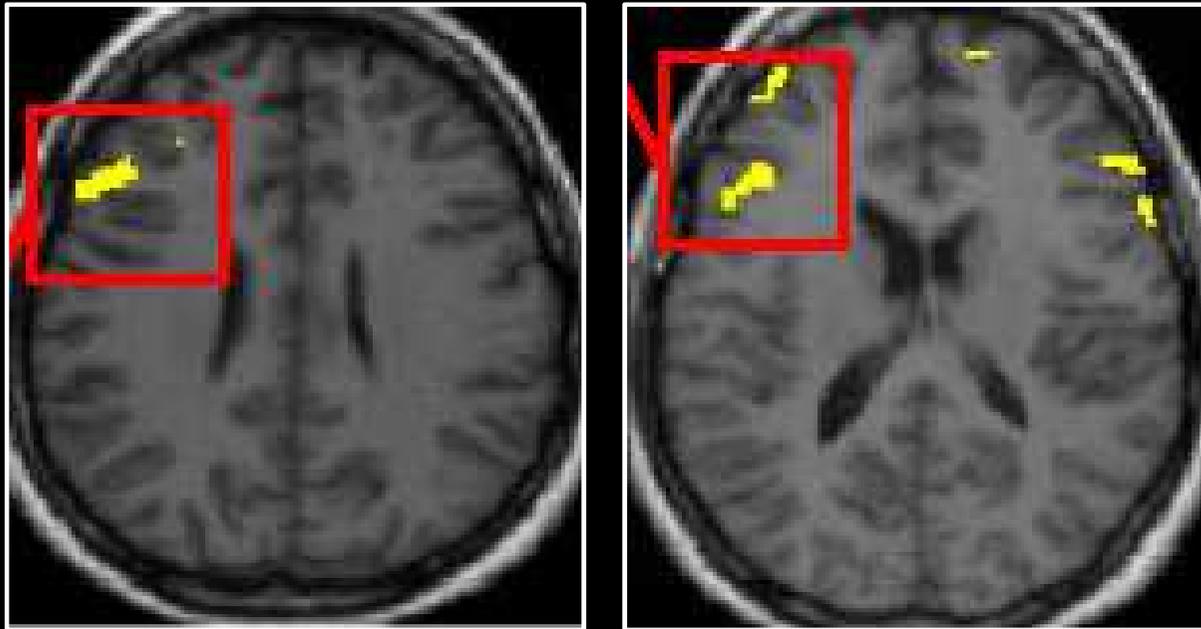
Evaluation architecturale : diffusion et tenseur de Diffusion

Information structurelle, biophysique



Evaluation fonctionnelle

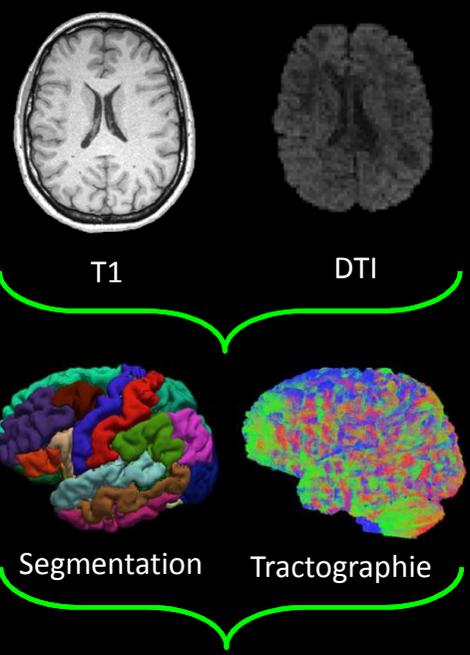
- Pour une même tâche, **recrutement** de nouvelles aires, **bilatéralisation** du recrutement : **réorganisation fonctionnelle** pouvant jouer un rôle d'adaptation



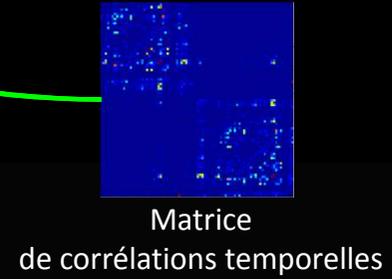
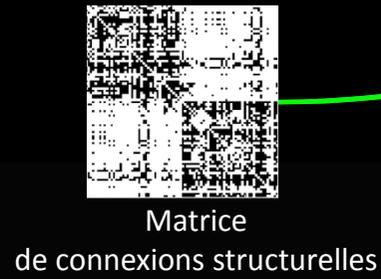
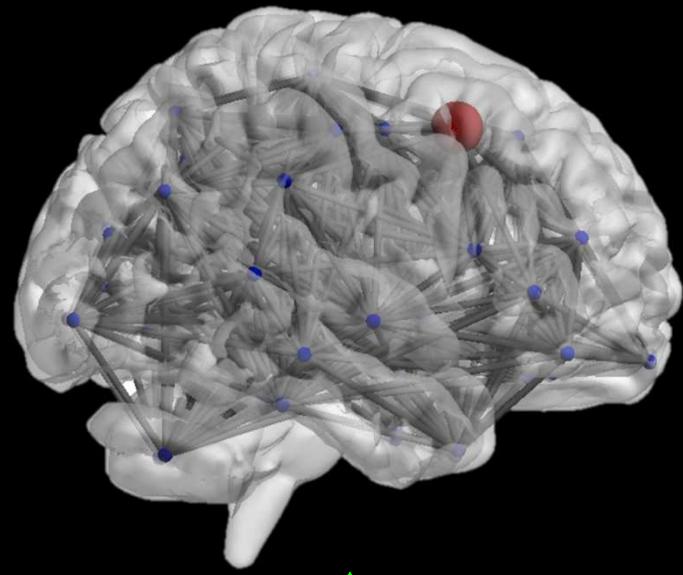
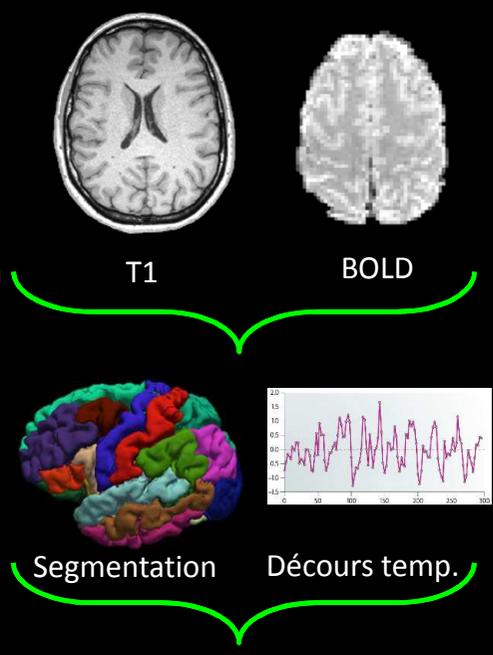
[Audoin B, et al. J Neurol Sci. 2006]

Evaluation du **réseau cérébral** : **connectome**

Structurelle (DTI)



Fonctionnelle (fMRI)



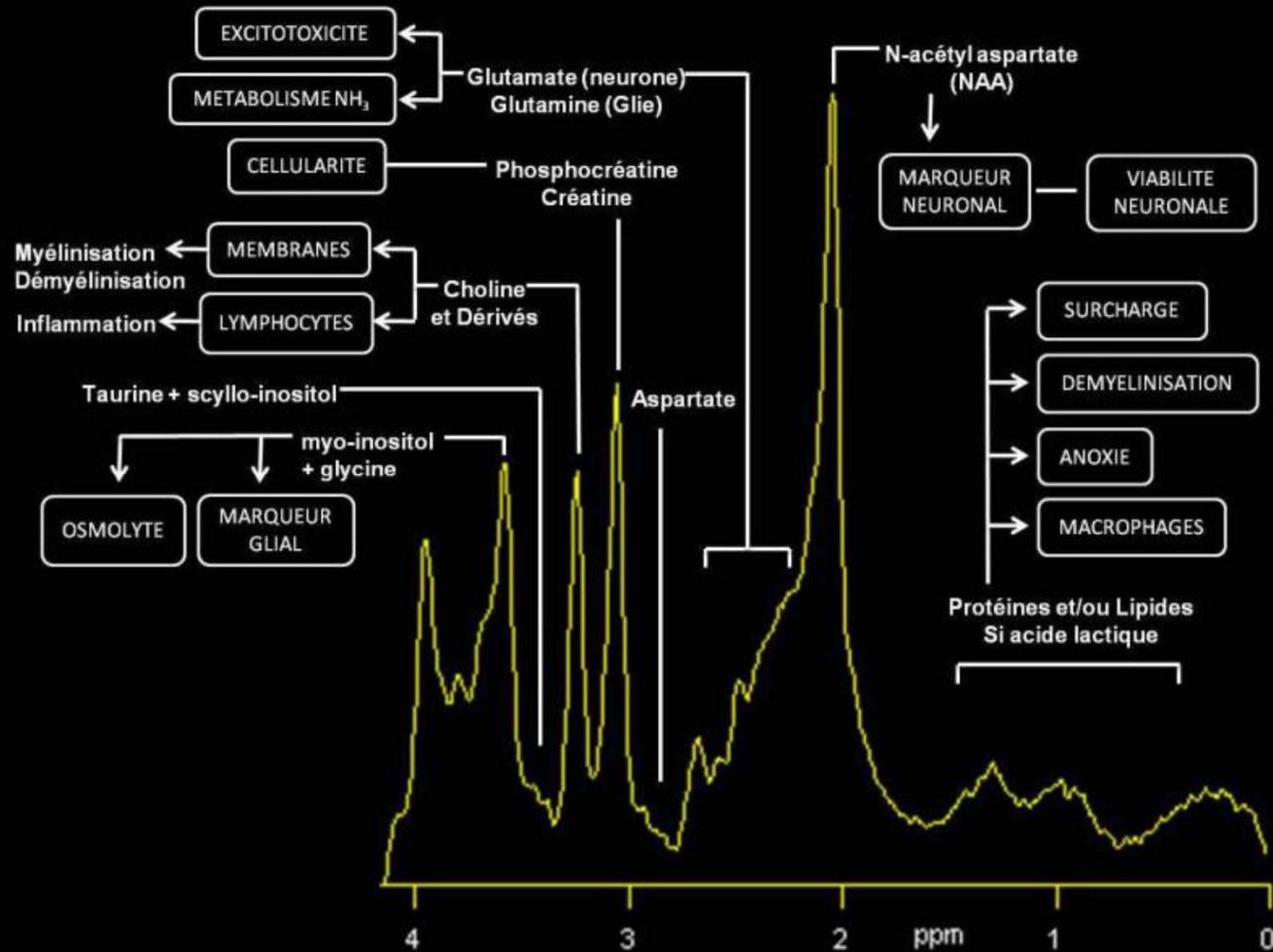
Connectivité structurelle fonctionnelle

Evaluation du **réseau cérébral** : **connectome**



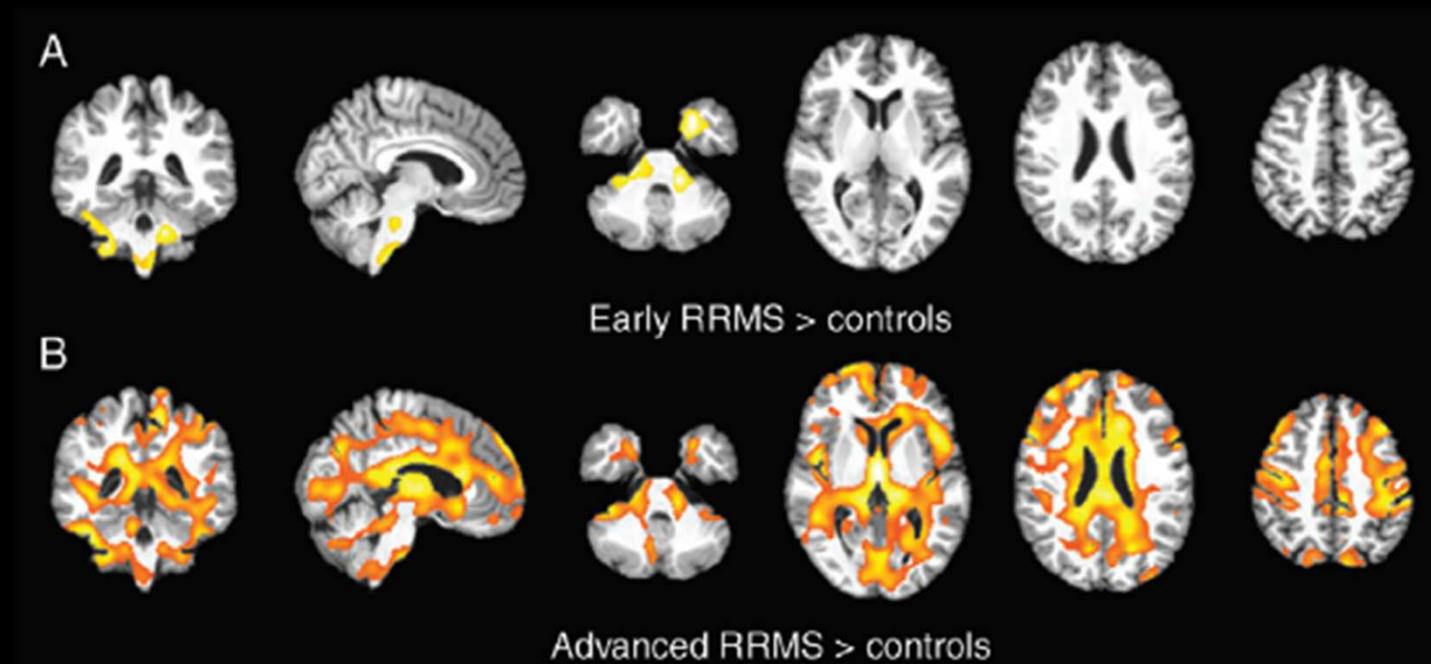
Evaluation **biochimique** : Spectroscopie

- SRM du proton (H) est l'observation du signal RMN des métabolites
- Suppression du signal de l'eau
- Fournit une information plus spécifique sur le **métabolisme tissulaire**



Evaluation **biochimique** : Imagerie du **sodium**

- **^{23}Na** : 2^{ième} noyaux le plus abondant après le noyau d' ^1H dans le corps humain
- Dans la neurodégénérescence, il existe un rôle clé de l'**accumulation de sodium**
- Accumulation du ^{23}Na augmente avec la **durée de la maladie** et le **niveau de handicap**



[Zaaraoui et al, Radiology 2012]

OFSEP : Observatoire Français de la sclérose en plaques

CLINIQUE Fiche minimale

The image shows a screenshot of the OFSEP clinical form. It includes sections for 'DONNÉES PERSONNELLES' (personal data), 'ANAMNÈSE' (history), 'HISTORIQUE DES ÉPISODES NEUROLOGIQUES' (neurological episodes), and 'HISTORIQUE DU MANÈGE MÉDICAMENTEUX' (medication management). The form is designed for data collection in multiple sclerosis research.

IMAGERIE Séquences standardisées

Le protocole IRM cérébrale

Recommandé

- 3D T1
- DWI Axiale avec carte ADC
- 2D DP/T2 Axiale
- ⇒ 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 T1 Gadolinium

Optionnel

- DTI > 15 directions
- pour remplacer le DWI
- 2D T2 EG
- **recommandé** pour un premier diagnostic

Le protocole IRM cérébral est à acquérir dans le **plan bi-calleux**, que ce soit sur des machines 1,5T ou 3T.

Le protocole IRM médullaire

Recommandé

- T2 Sagittale
- T1 Sagittale avec injection de gadolinium
- **recommandé** pour un premier diagnostic

En cas de présence de lésion

- T2 EG Axiale
- T1 Axiale (avec injection de gadolinium)
- STIR Sagittale

Le protocole IRM médullaire concerne la **totalité de la moelle** et non pas seulement la moelle cervicale.

De plus l'IRM médullaire doit être effectuée à **moins d'un mois d'intervalle** par rapport à l'IRM cérébrale.

Plateforme de stockage et de partage des données d'imagerie OFSEP « Shanoir-Ofsep »

En service depuis le 30 Avril 2013

<https://shanoir-ofsep.irisa.fr>

BIOLOGIE Prélèvements standardisés

PRELEVEMENTS	TRAITEMENT (sous PSM) - Délai de congélation maximal = 4h (12h pour PBMC)
4 mL EDT tubes	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger 10 min à 1000g à 4°C Placer le surnatant dans 1 tube de 15 mL stérile en polypropylène Faire 10 échantillons de 500 µL et les congeler immédiatement à -80°C
4 mL EDTA tubes	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger 10 min à 1000g à 4°C Placer le plasma dans 1 tube de 15 mL stérile en polypropylène Centrifuger 10 min à 2000g à 4°C Faire 10 échantillons de plasma de 500 µL et les congeler immédiatement à -80°C Faire 2 échantillons de 15 mL du surnatant de sang EDTA et les congeler à -80°C (envoyer ultérieurement REFGENSEP)
8 mL sodium citrate CPT tubes	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger les tubes 20 min à 1800g à 20°C sans fraise Placer les surnatants colorés dans un tube stérile en polypropylène de 50 mL et ajouter le volume à 45 mL avec du PBS Mg++ Ca++ free (1^{er} lavage) Centrifuger 10 min à 300g à 20°C Éliminer le surnatant et ajouter le volume à 10 mL avec du PBS+1% SAB (2nd lavage) Placer 50 µL pour la numération plaquettaire et centrifuger le reste 10 min à 300g à 20°C Éliminer le surnatant et ajouter le volume avec du PBS+1% SAB pour avoir une concentration de 20 millions par mL Réajuster éventuellement le volume de milieu de congélation (PBS+1% SAB+20% DMSO) (concentration 10⁶ mL) Si possible faire 2 échantillons de 10 millions de PBMC (1 mL) Placer dans 2 échantillons de 10 millions et 1 échantillon de 5 millions (500 µL) Faire un dernier échantillon de volume variable (le noter) si il reste moins de 300 µL, le rajouter au dernier tube Congeler immédiatement à -80°C dans une boîte à congélation progressive ou à -196°C dans 120 min.
5 mL urines	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger 10 min à 1000g à 4°C Transférer le surnatant dans un tube de 15 mL stérile en polypropylène Centrifuger 10 min à 14 000-20 000 g à 4°C Faire 2 échantillons d'un volume de 15 mL et congeler immédiatement à -80°C
5 mL LCR (reculatif)	<ul style="list-style-type: none"> Centrifuger 10 min à 400g à 4°C Dans toutes les conditions le LCR en 33 échantillons de 500 µL Réajuster 500 µL de RPM sur le excédent, remettre en suspension dans la glace et faire 2 échantillons de 200 µL Congeler immédiatement tous les échantillons à -80°C
Sérum (sculatif)	<ul style="list-style-type: none"> Transférer les séras dans 2 tubes de 15 mL et les congeler immédiatement à -80°C



Service de Neurologie A

Sandra Vukusic
Romain Marignier
Iuliana Ionescu
Géraldine Androdias
Laurence Gignoux
Stéphanie Roggerone
Amandine Benoit
Clara Grosset-Janin

CNRS UMR 5220, Inserm U1044, Insa-Lyon

François Cotton
Dominique Sappey-
Marinier
Salem Hannoun
Gabriel Kocevar
Claudio Stamile
David Rousseau
Olivier Boeuf



Creatis