

Journée Rhônealpine d'information de la SEP,
Lyon, le 7 octobre 2017

Place de l'IRM dans le suivi de la sclérose en plaques

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

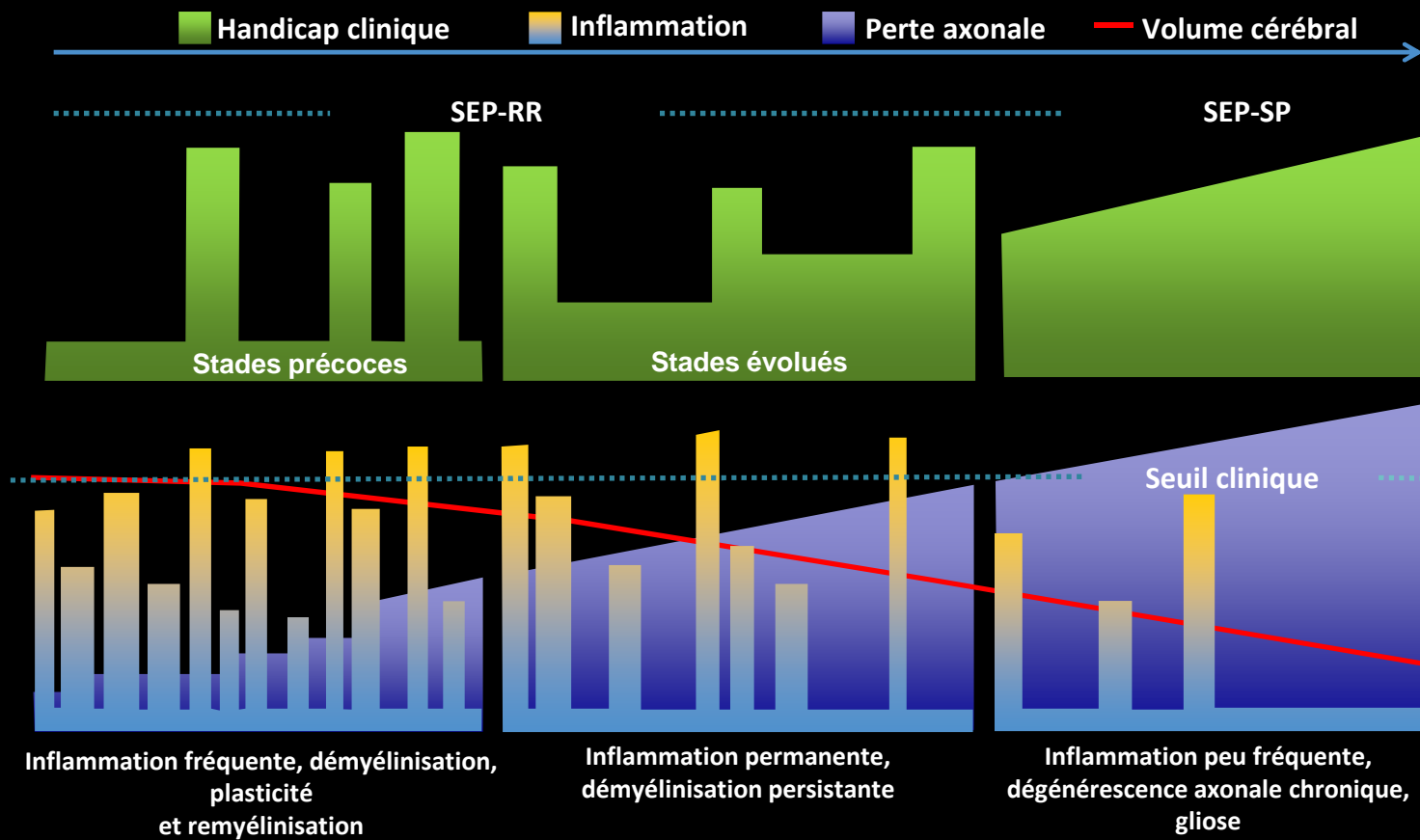


Creatis

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.

Physiopathologie de la SEP



[Compston, 2008, 2002]

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)



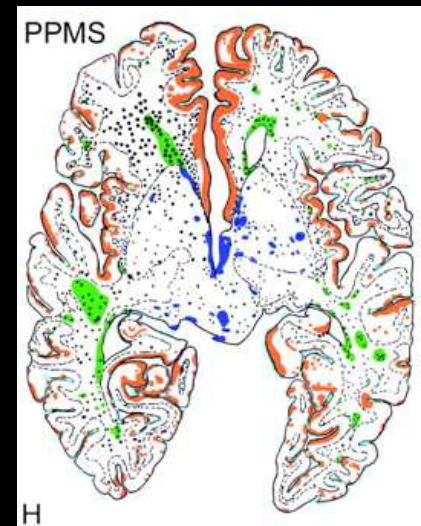
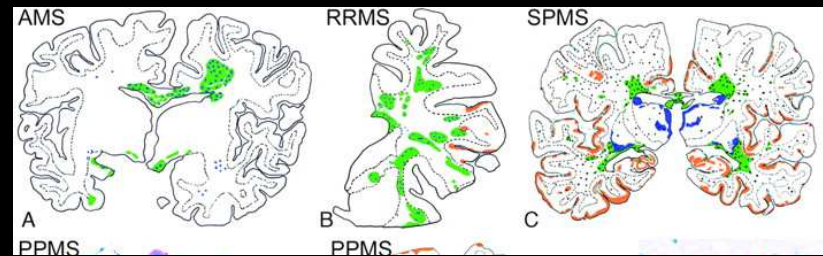
Aimant fermé (0,5 à 7T)



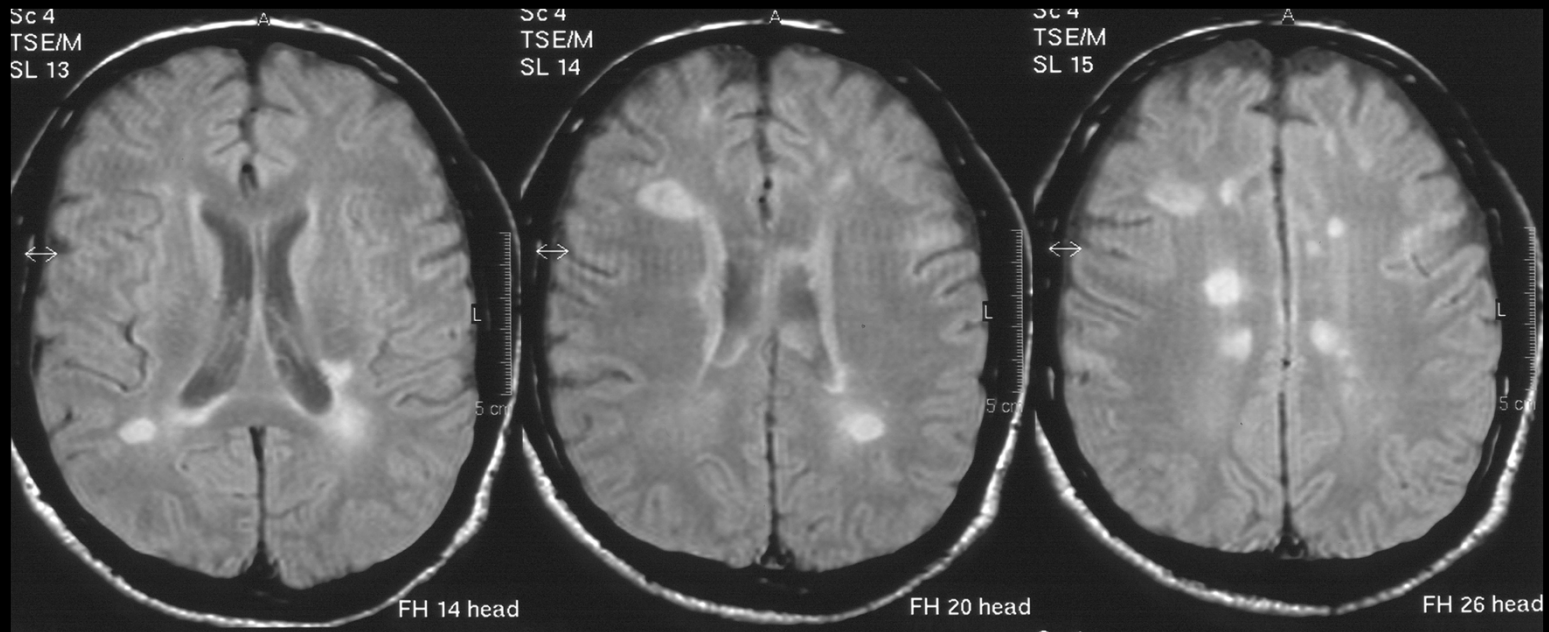
Aimant ouvert (0,3 à 0,5T)

Qu'est-ce que montre une IRM ?

Physiopathologie de la SEP



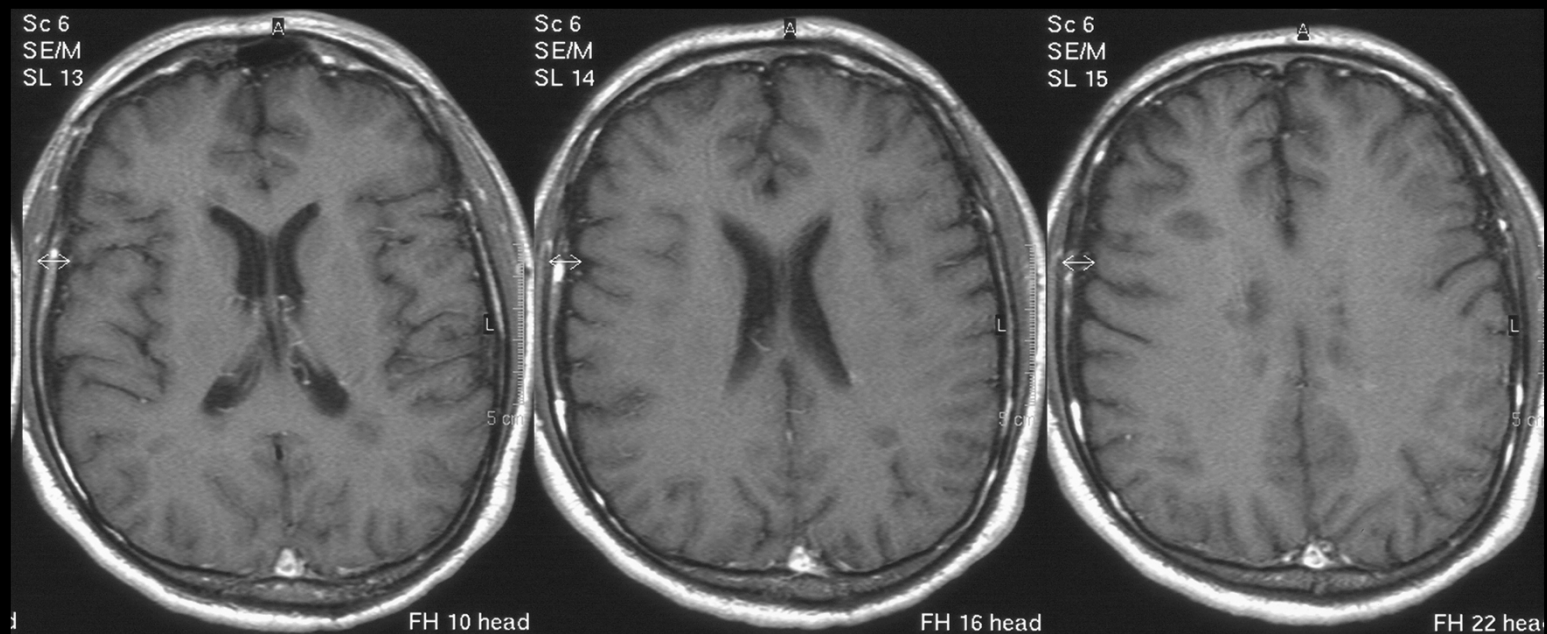
Aspect IRM des lésions de SEP = Plaques



Hypersignaux enT2 et FLAIR.

Séquence T1, T2, FLAIR et les autres ?

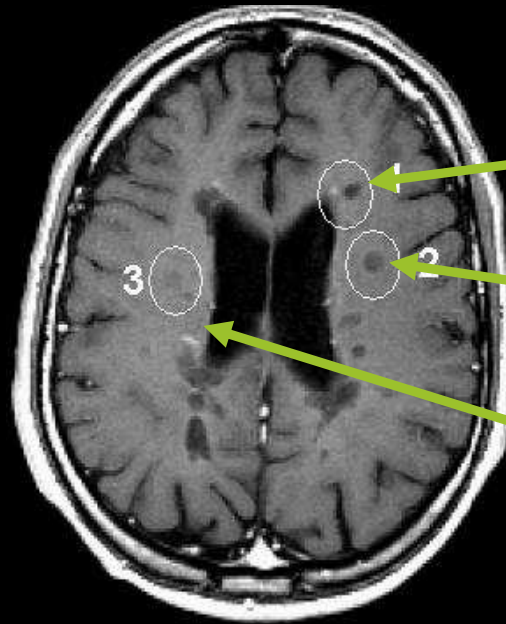
Aspect IRM des lésions de SEP



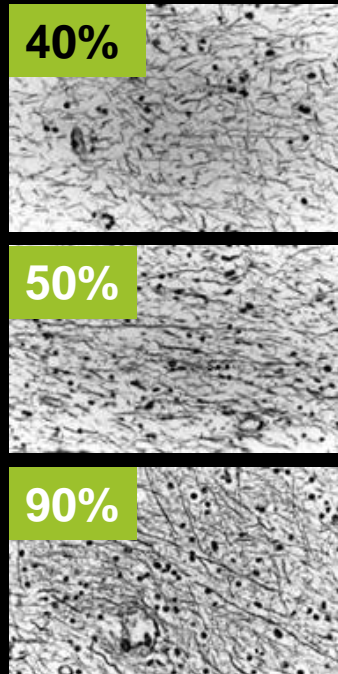
Hyposignal en T1 = trous noirs

Aspect IRM des lésions de SEP

IRM – T1W

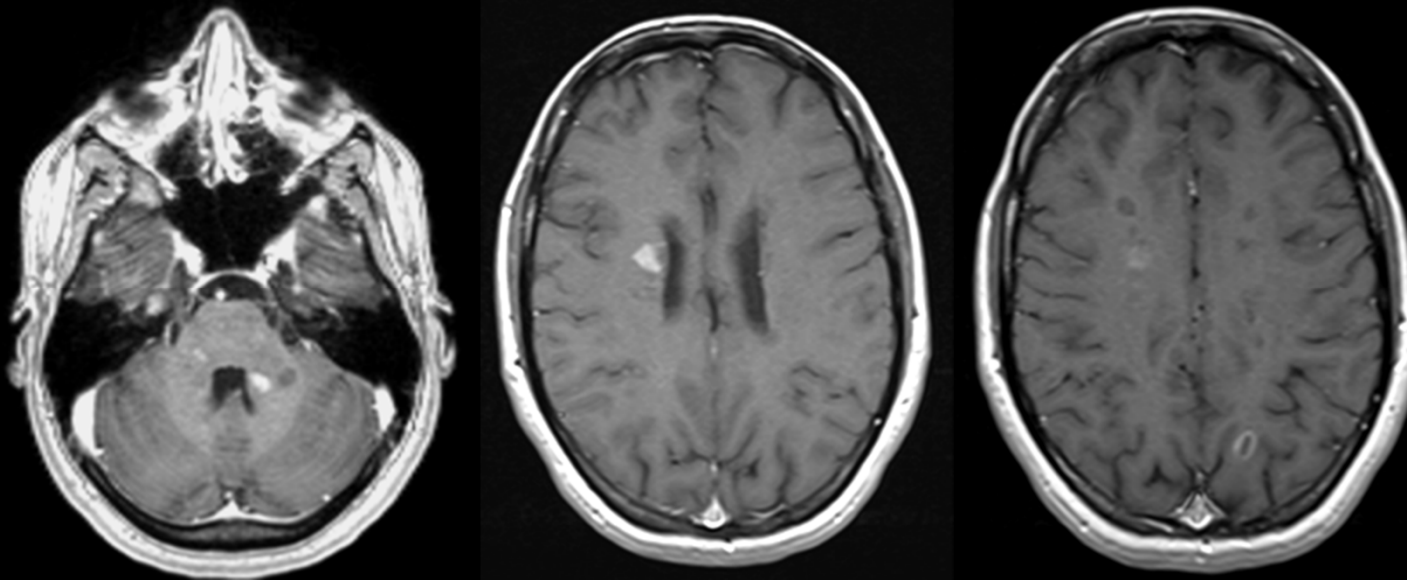


Coloration de Bodian
pour la densité axonale

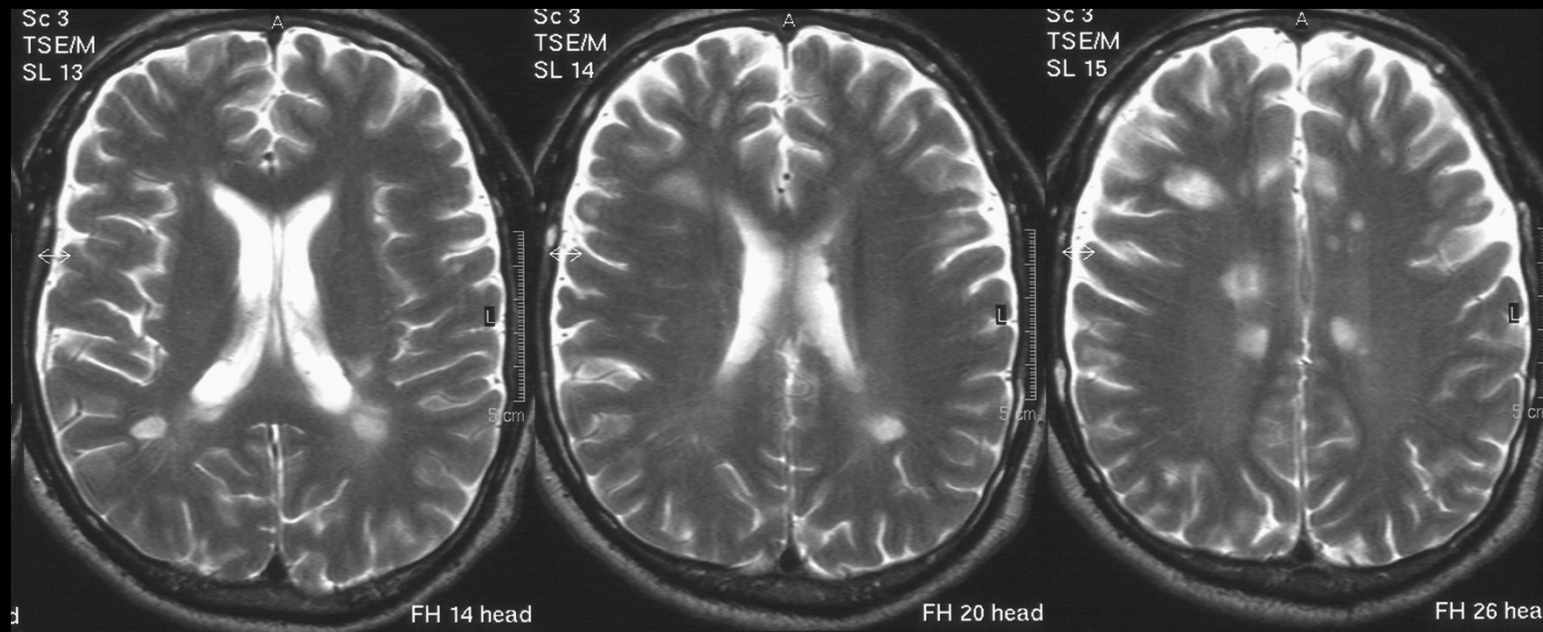


Van Waesberghe JH, *et al.* Ann Neurol. 1999.

Séquence pondérée T1 avec gadolinium

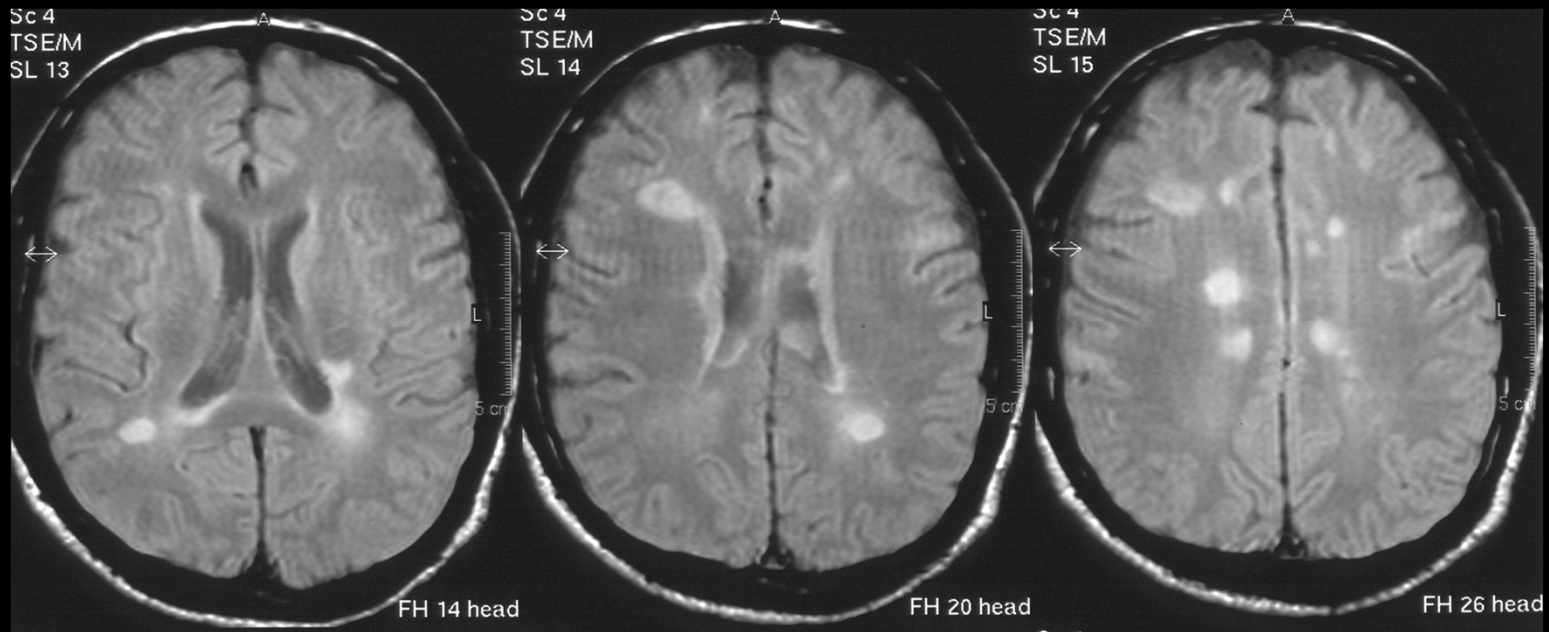


Aspect IRM des lésions de SEP



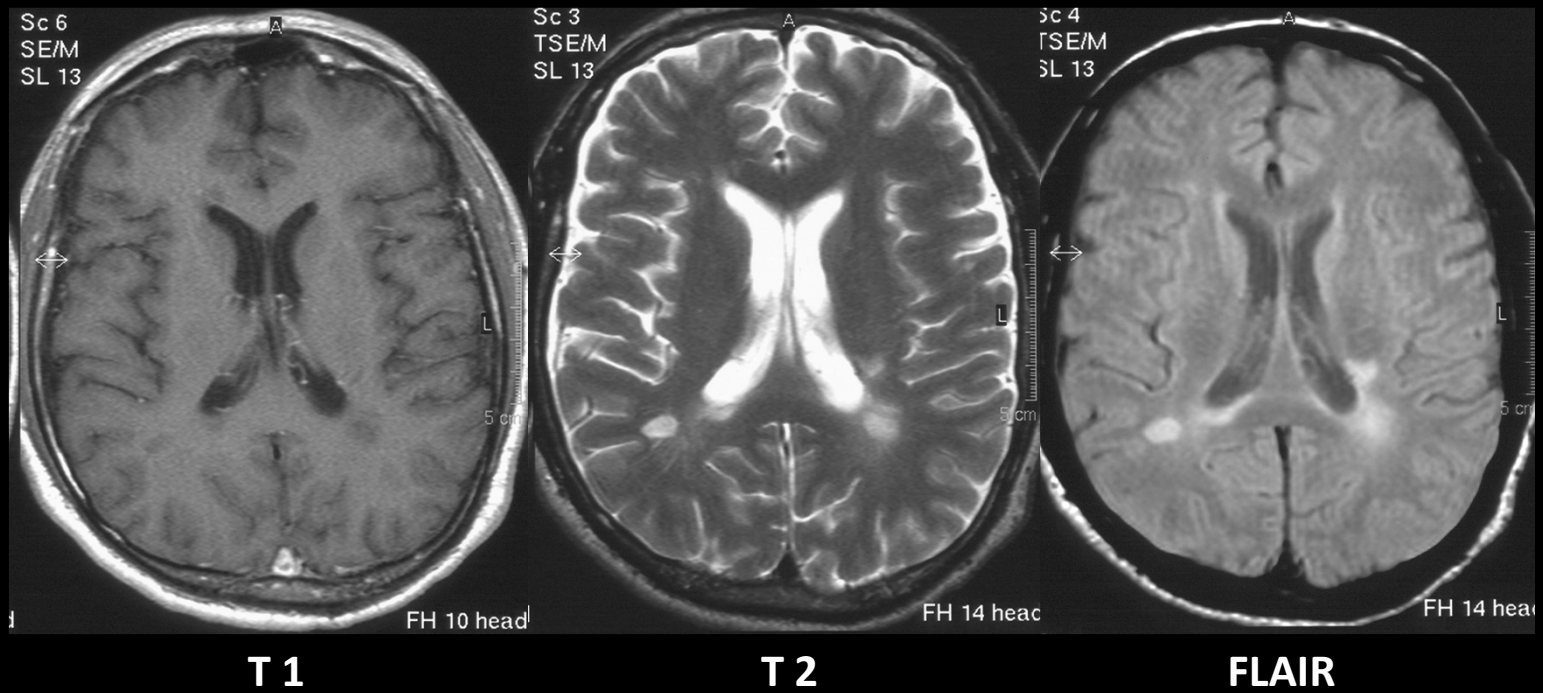
Hypersignal en T2

Aspect IRM des lésions de SEP

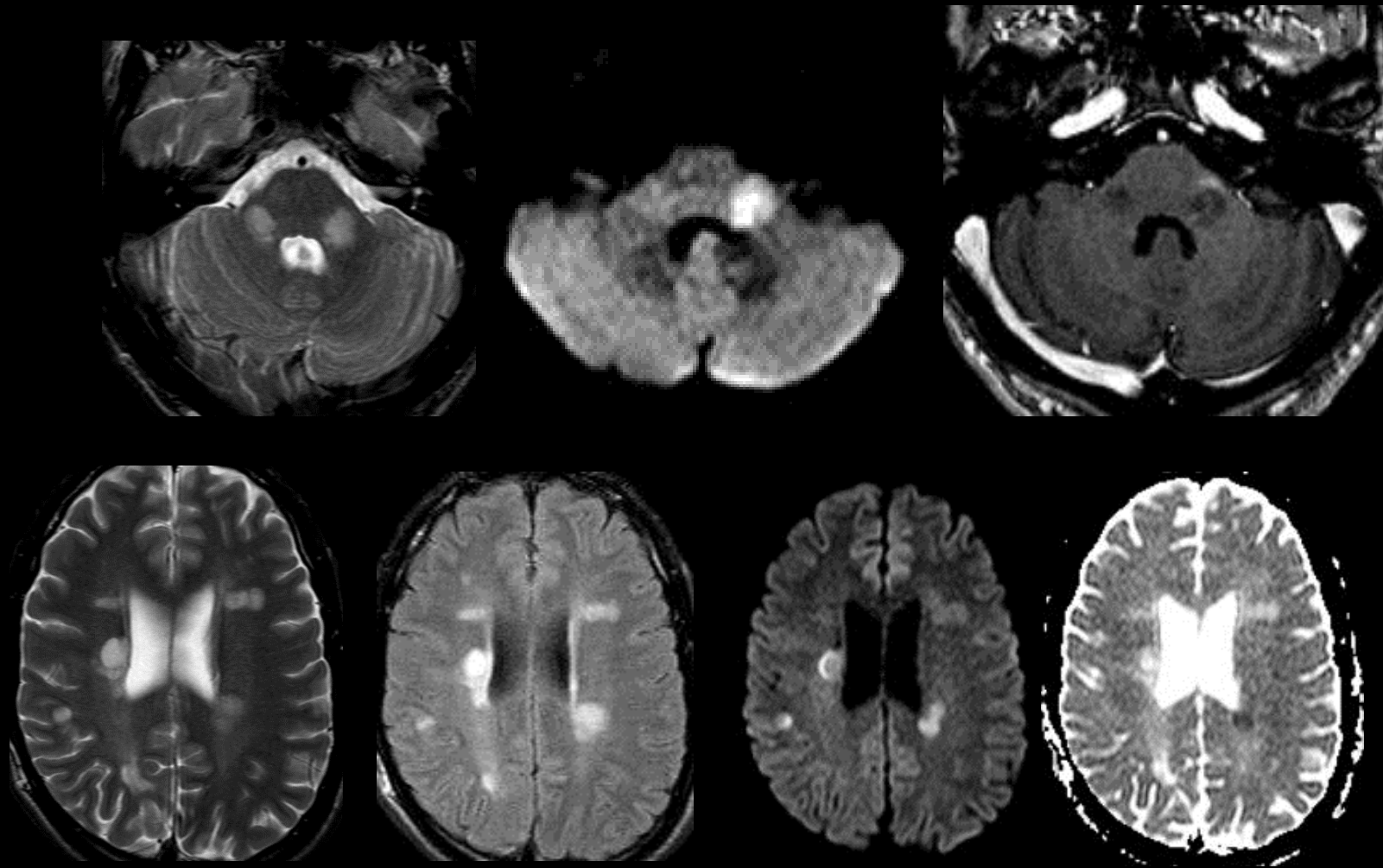


Hypersignal en FLAIR

Aspect IRM des lésions de SEP

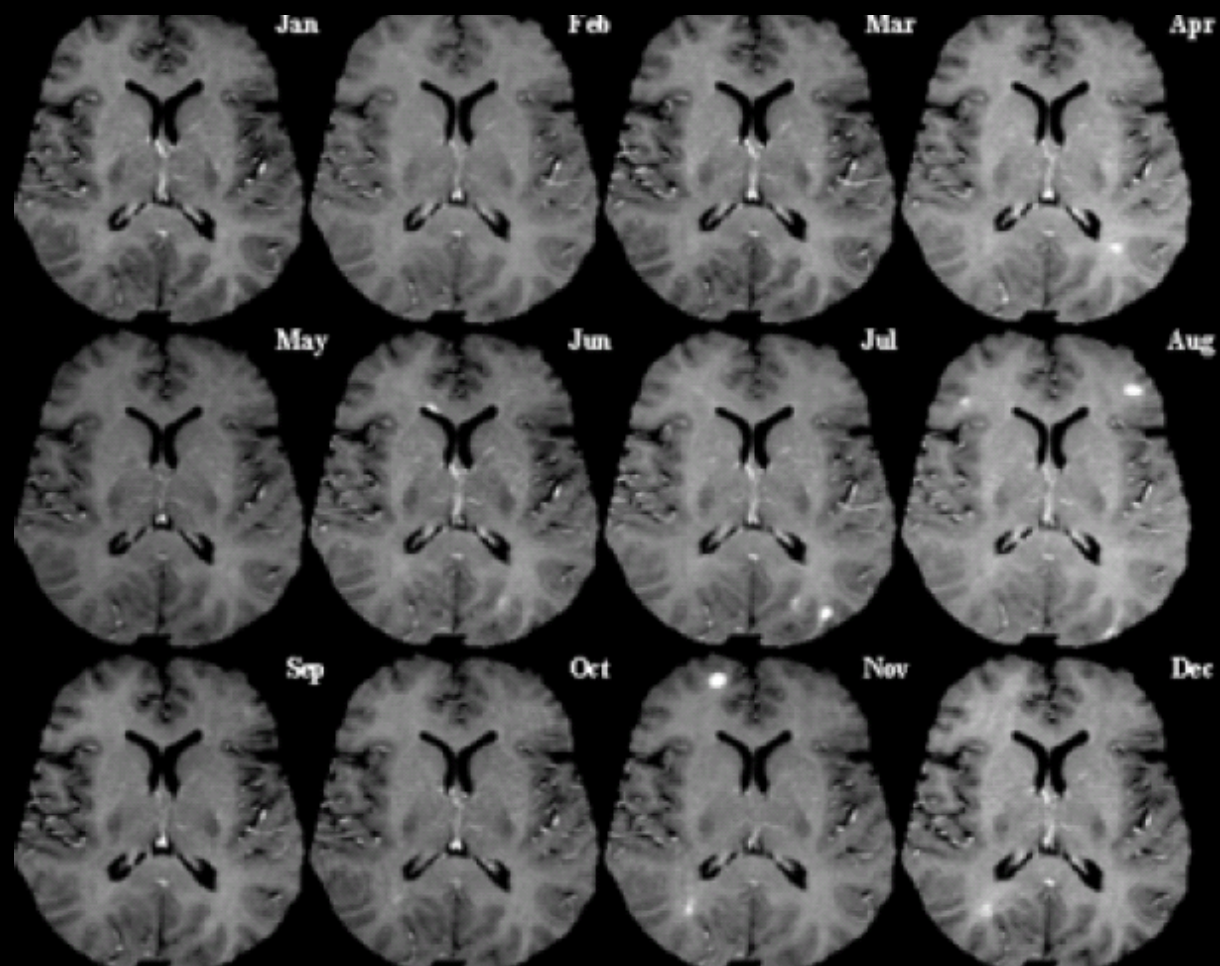


Diffusion



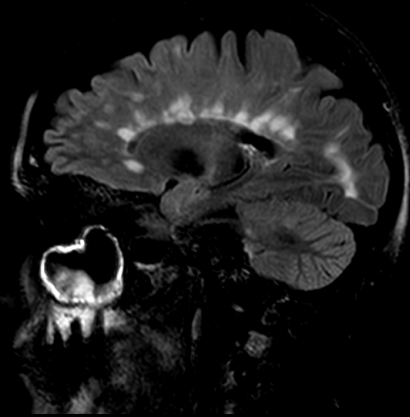
Quand les plaques apparaissent-elles ?

Evolution temporelle et spatiale des lésions

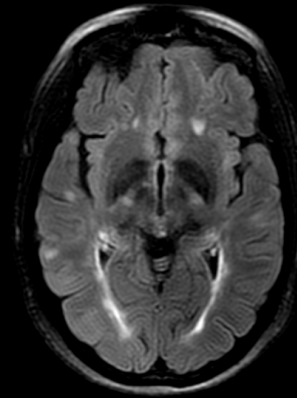
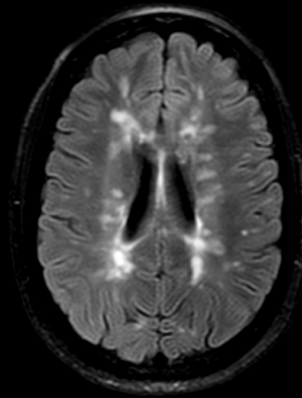


**Où apparaissent les lésions et
pourquoi ?**

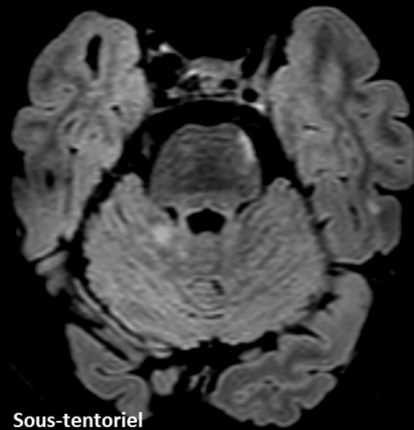
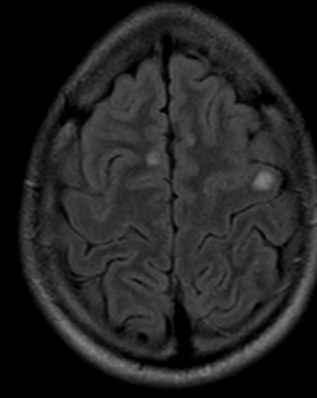
Localisations préférentielles



Périvericulaire



Juxta-corticale



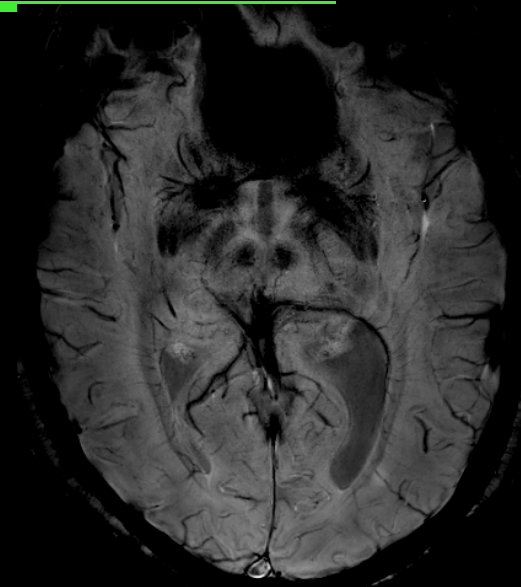
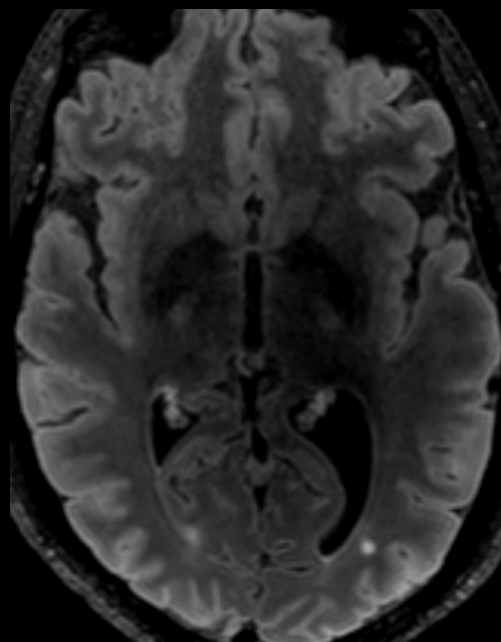
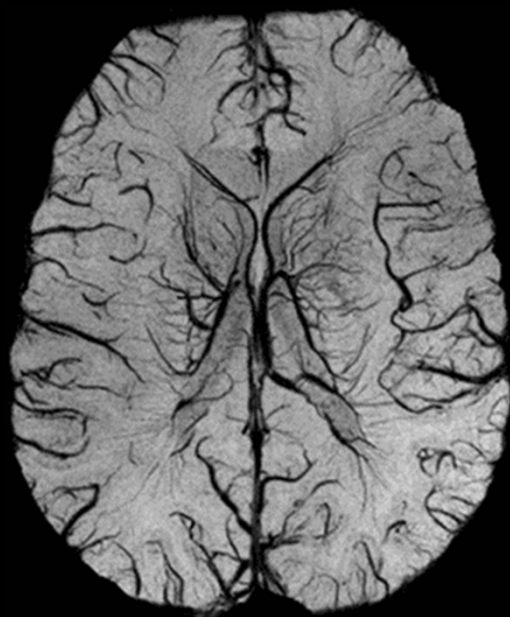
Sous-tentorial

Infra-tentorielle



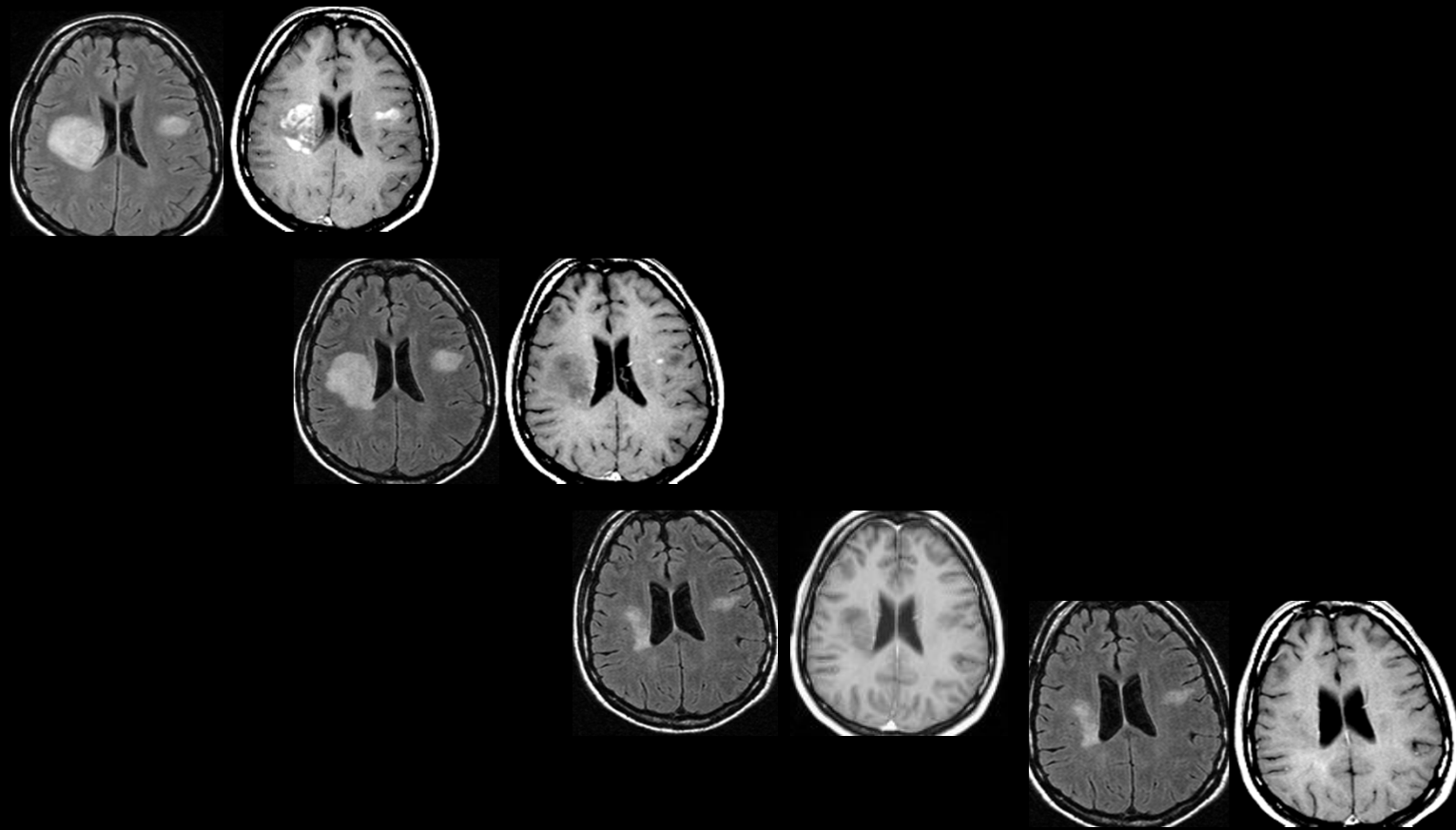
Médullaire

Apparition dans des zones frontières : régions stratégiques



Les plaques disparaissent-elles ?

Evolution temporelle d'une lésion



**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

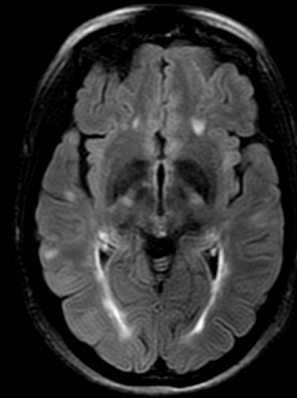
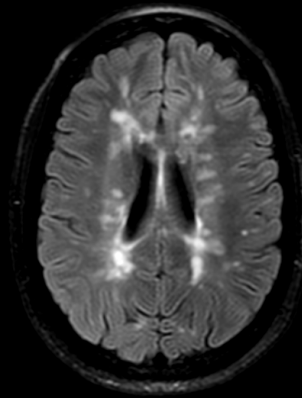
Une lésion active symptomatique ne compte pas

- 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

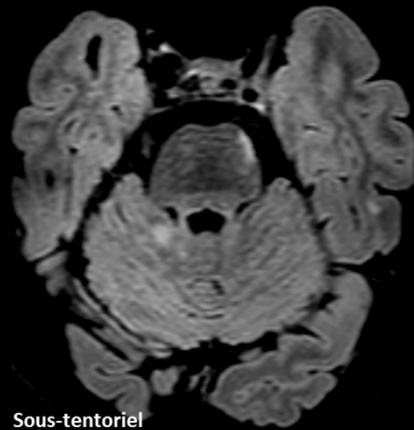
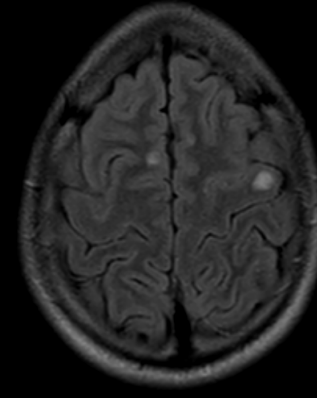
Quatre localisations préférentielles



Périvericulaire



Juxta-corticale



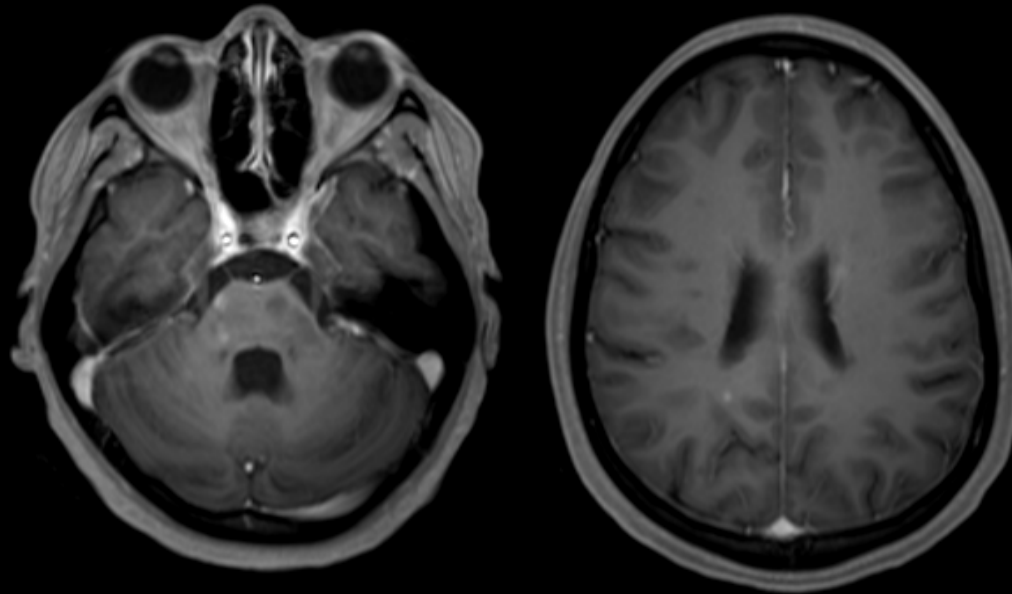
Sous-tentorial

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

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

Evolution temporelle et spatiale des lésions

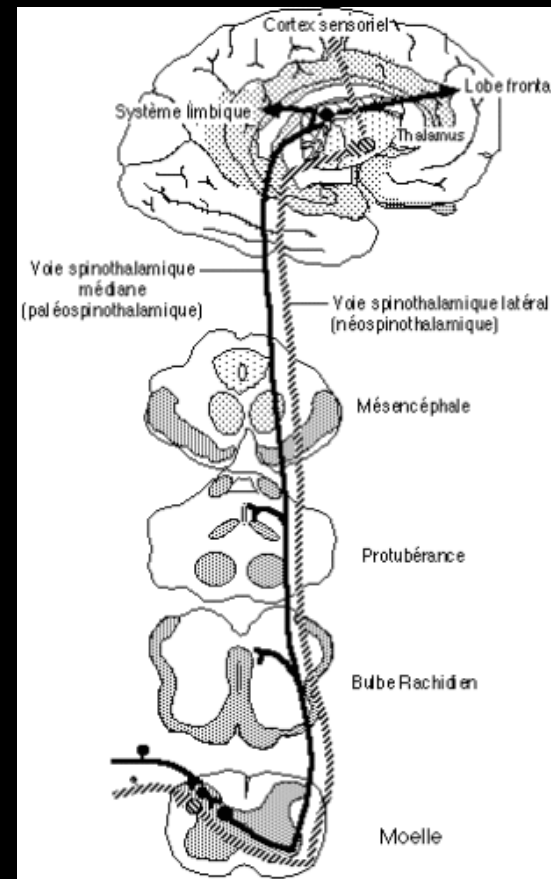
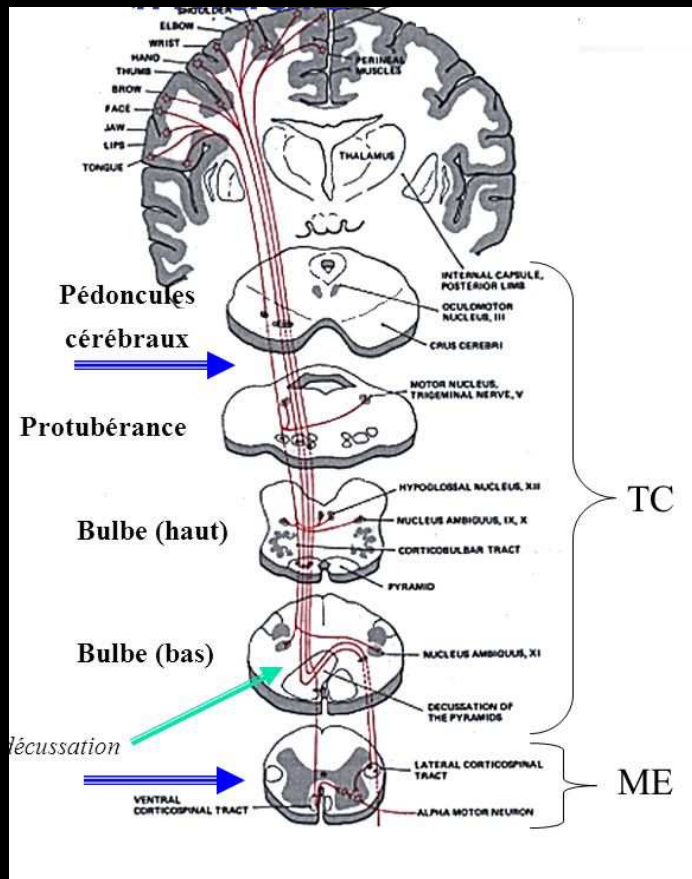


**Comment mon neurologue sait que
cette plaque a donné les symptômes
de ma poussée?**

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

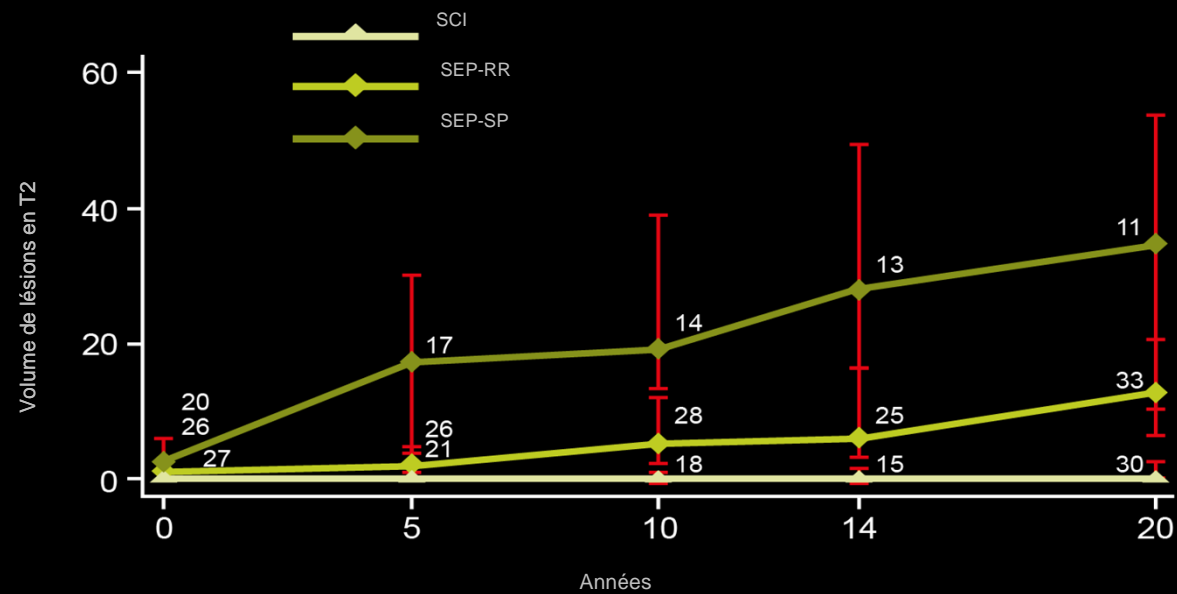
Elargissement d'anciennes plaques ?

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

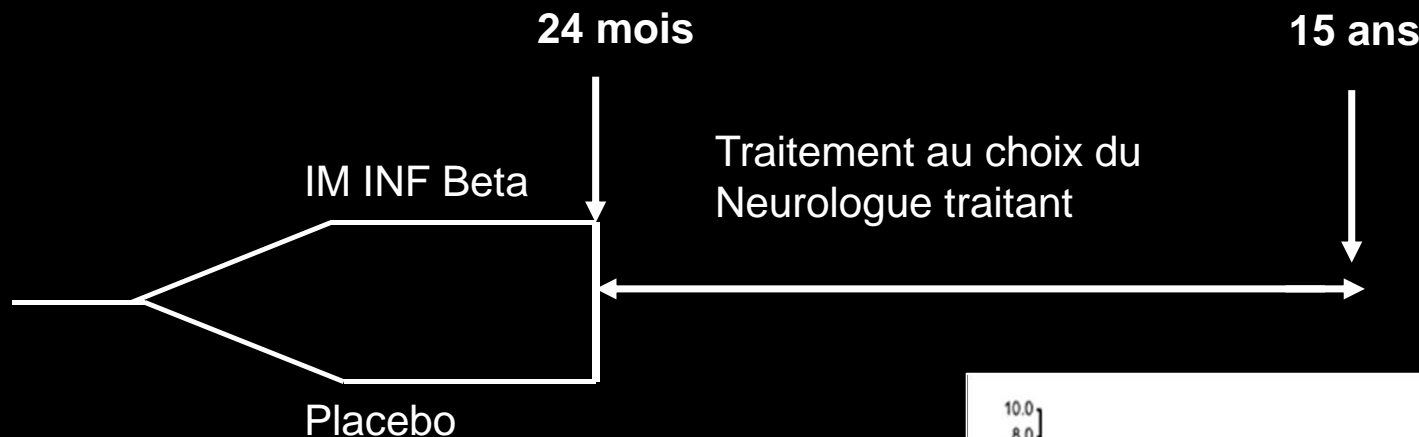
Relation entre la **localisation des lésions** et le handicap :

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

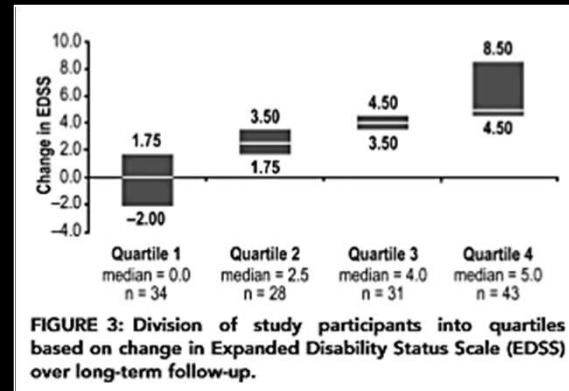
[Tintore et al 2010]

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

Pour surveiller la survenue de lésions sous traitement

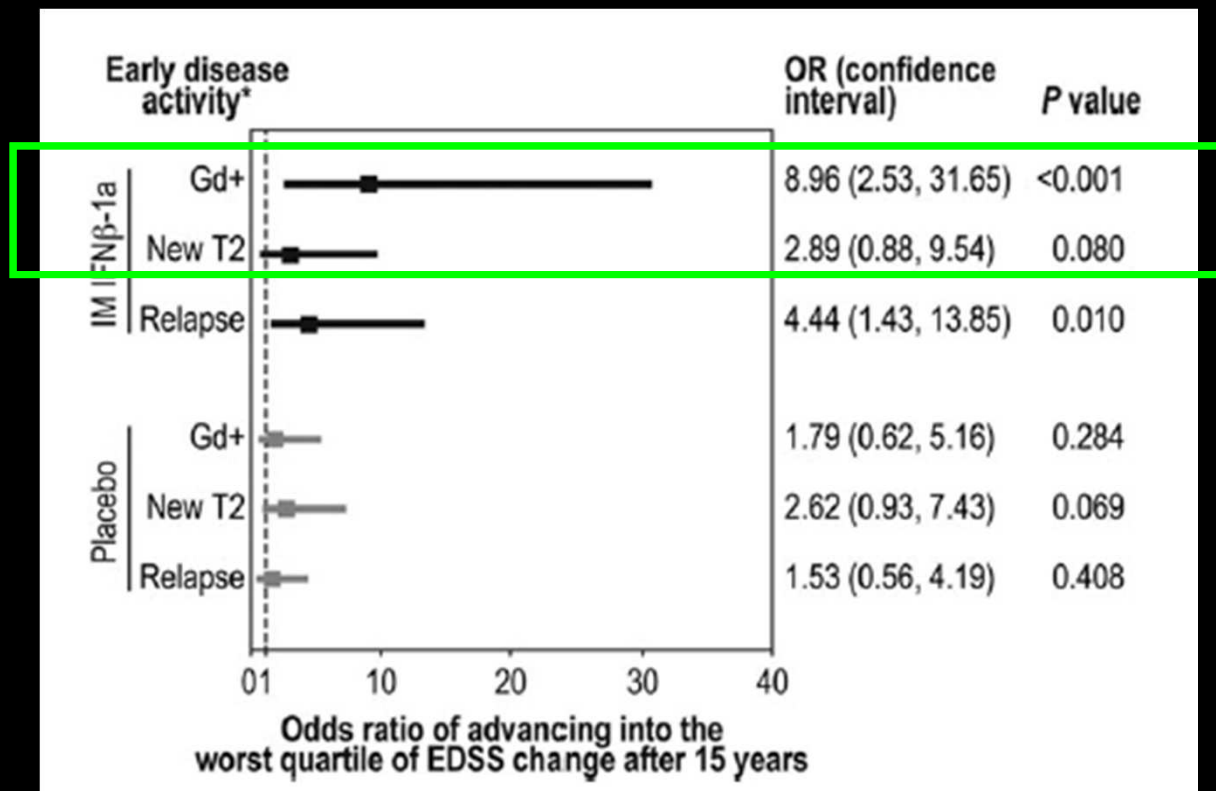


Mesures cliniques et IRMs
à baseline et 24 mois



[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

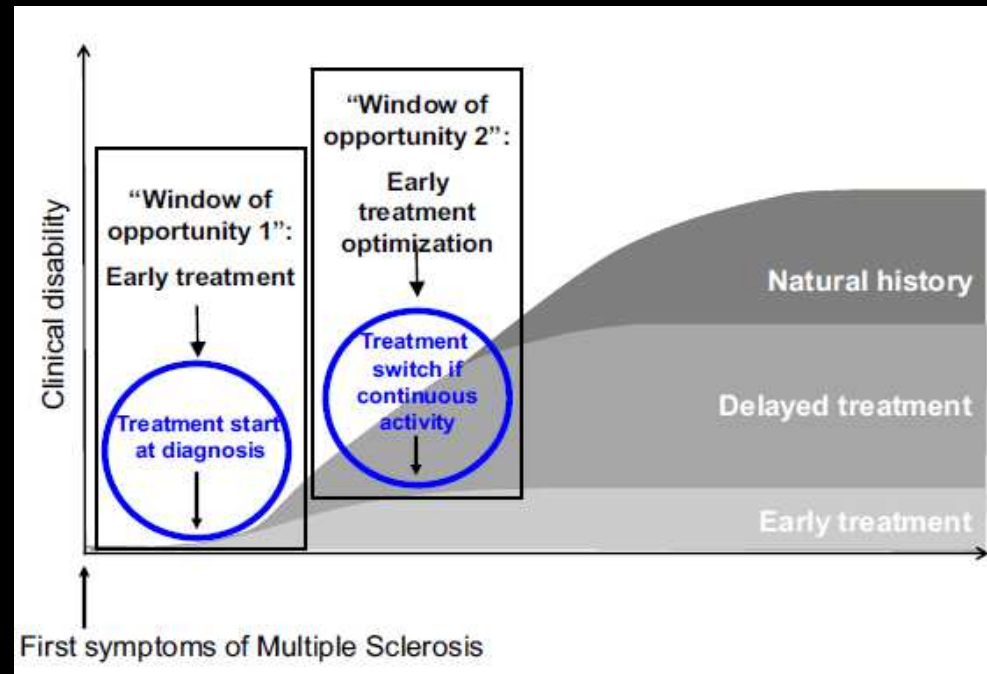
Libre de poussée

Libre de progression

Libre d'activité de la SEP

Libre de lésion T2/Gado +

Efficacité



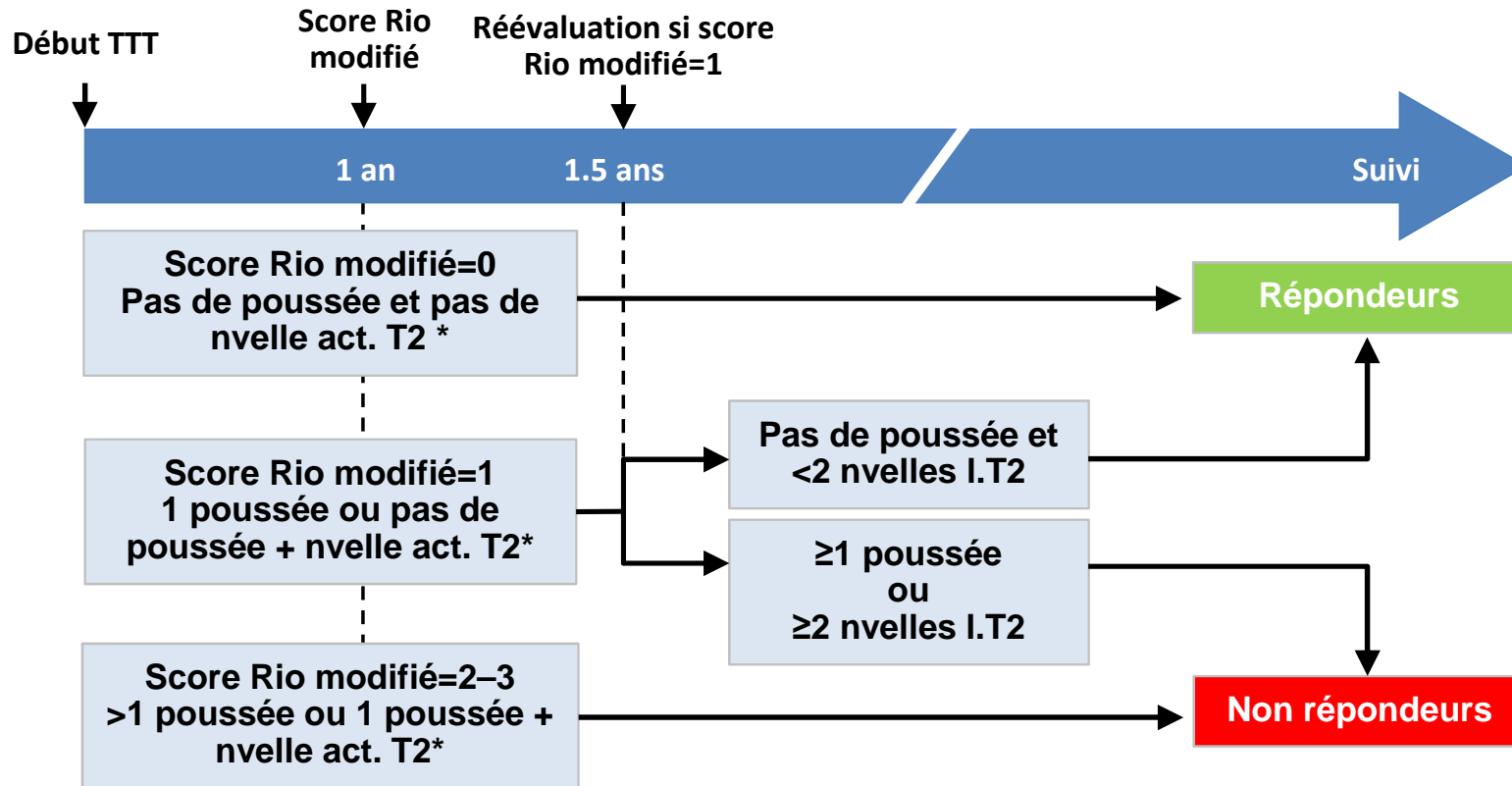
[Ziemssen et al, 2016]

**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*

Efficacité : Score de « Sormani »

MAGNIMS 1280 patients ttt par IFN

Evaluation à 1 an

Progression à 3 ans

Score 0

0 poussée
< 3 nouvelles lésions T2



Risque faible

15%

Ttt idem

Score 1

0 poussée et ≥ 3 nouvelles lésions T2
1 poussée et < 3 nouvelles lésions T2



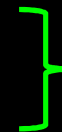
Risque intermédiaire

25%

**Switch ttt
niveau
équivalent**

Score 2

1 poussée et ≥ 3 nouvelles lésions T2
 ≥ 2 poussée



Risque élevé

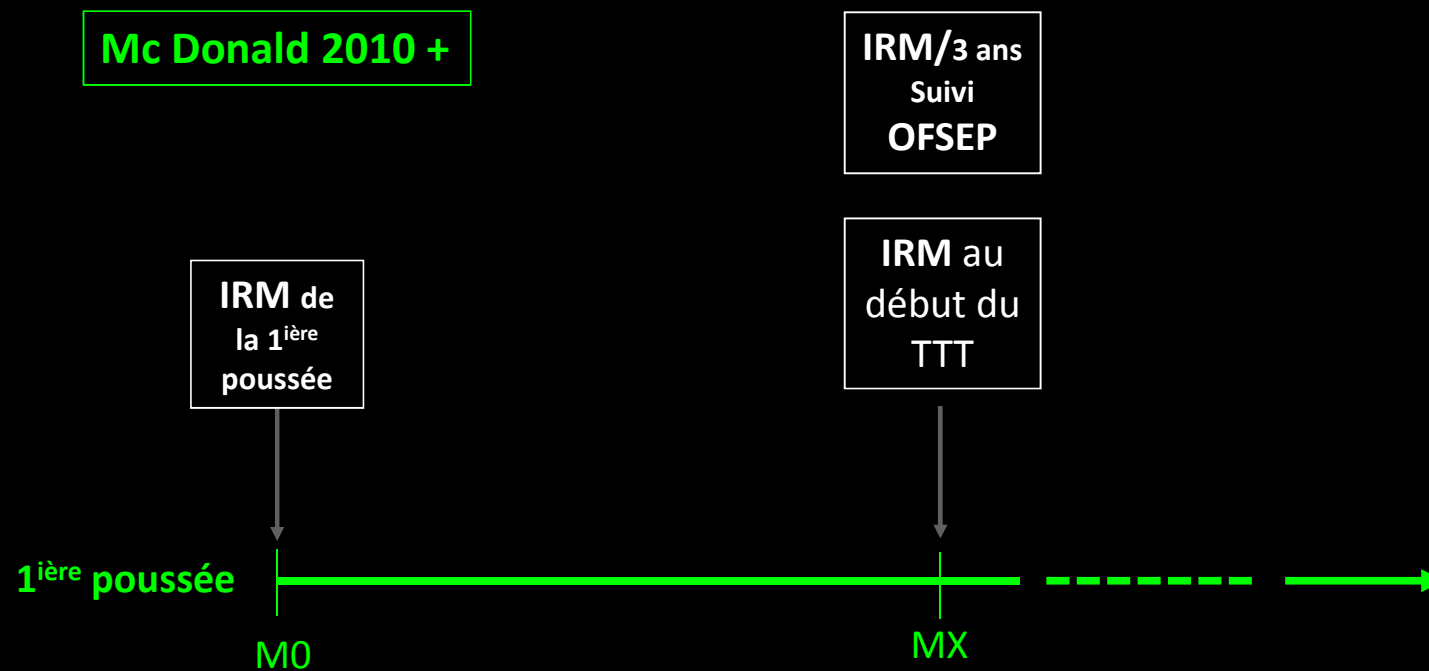
48%

**Switch ttt
niveau
supérieur**

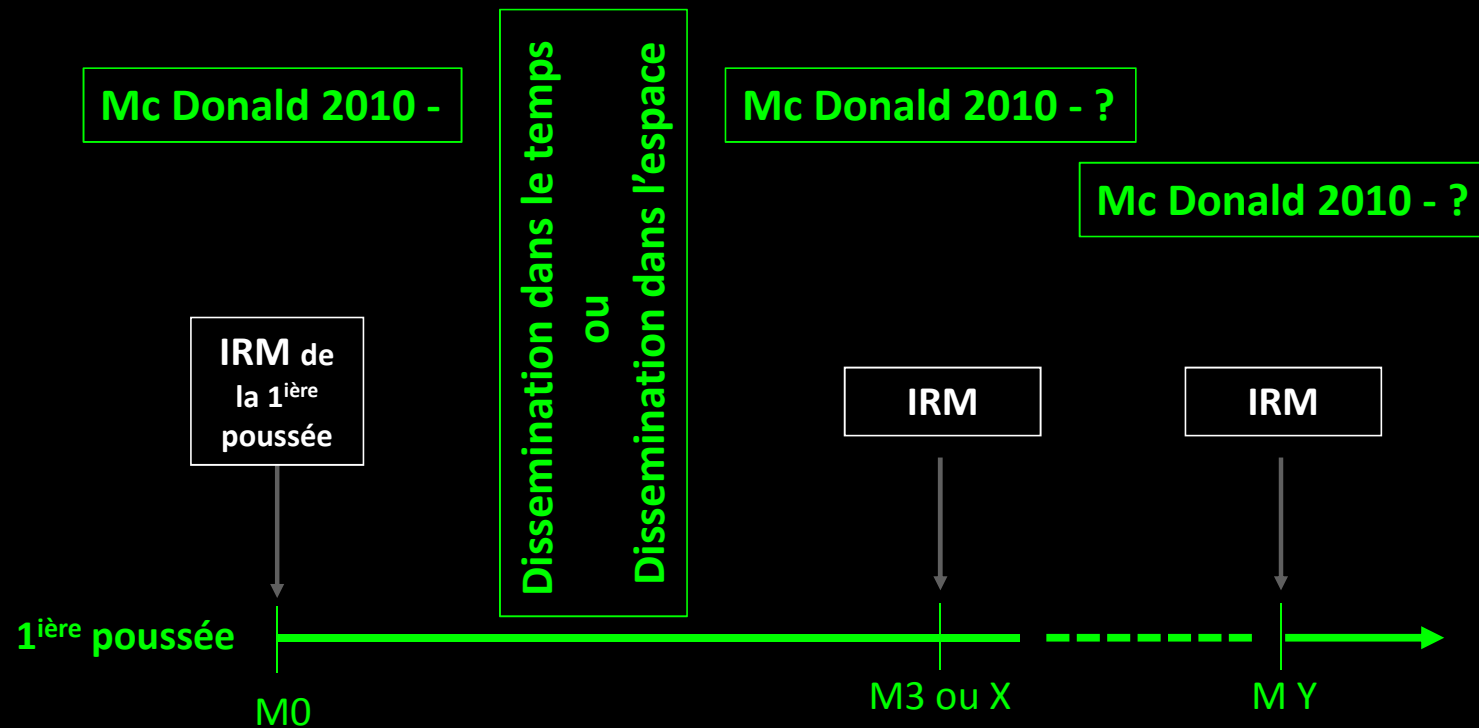
[Sormani et al, Neurology 2016]

Quand faire une IRM ?

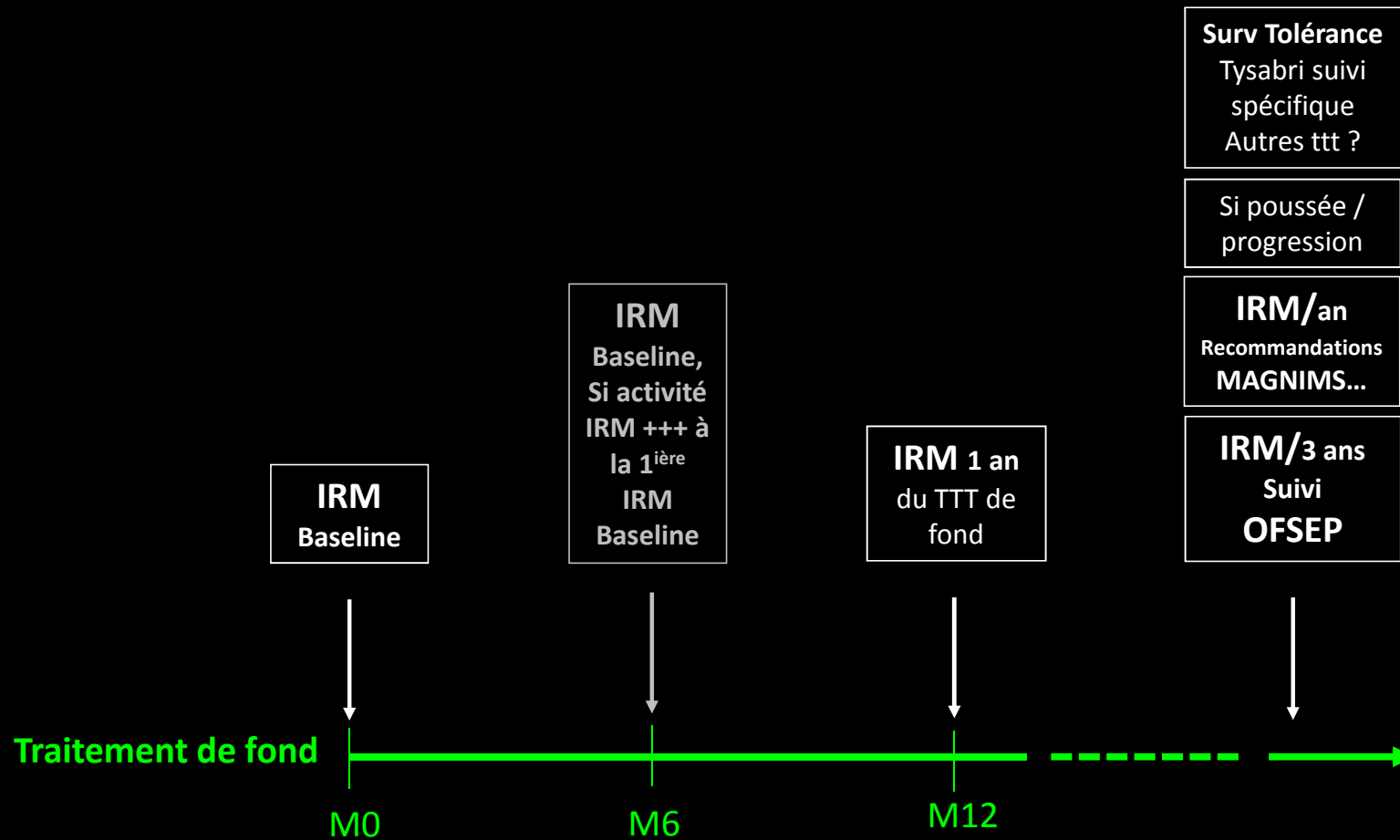
IRM au moment du diagnostic



IRM au moment du diagnostic

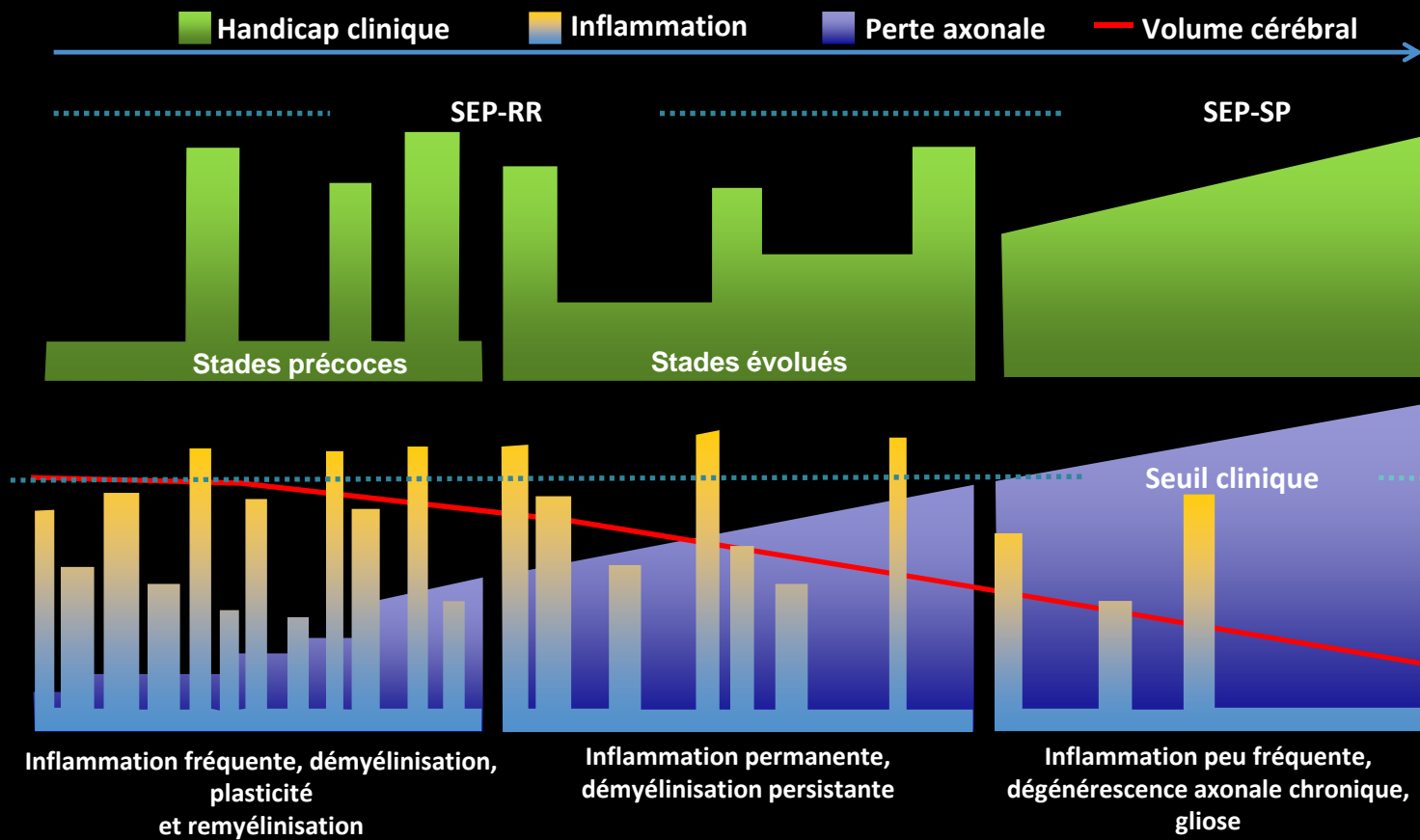


Suivi IRM



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

Physiopathologie de la SEP



[Compston, 2008, 2002]

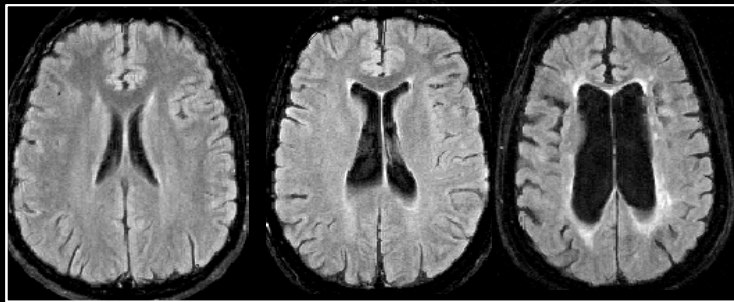
Comment évalue-t-on la **progression**
en IRM ?

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

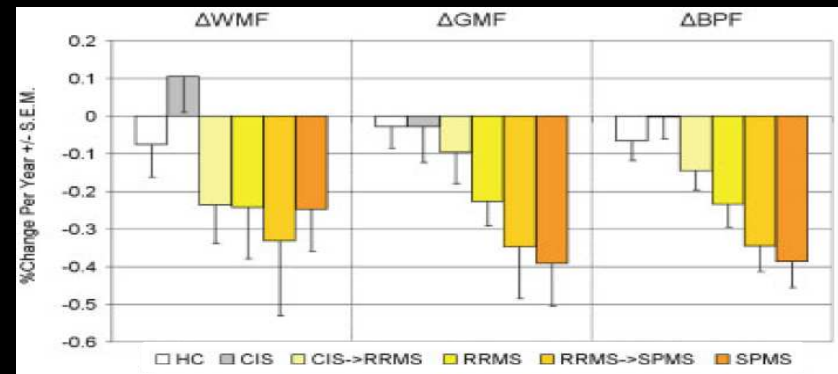
IRM non conventionnelle

Pas en pratique clinique courante

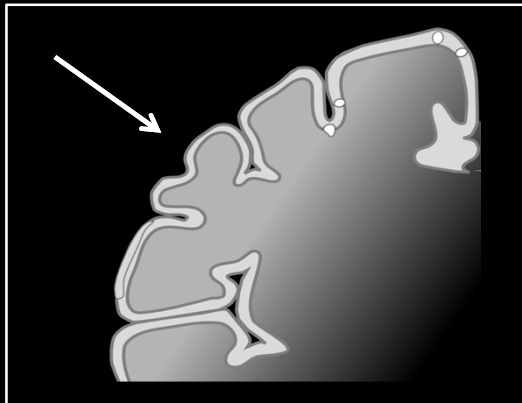
Evaluation morphologique : Atrophie cérébrale et plus



Atrophie cérébrale (-0,5 à -0,8 % vs Témoins < -0,3%)

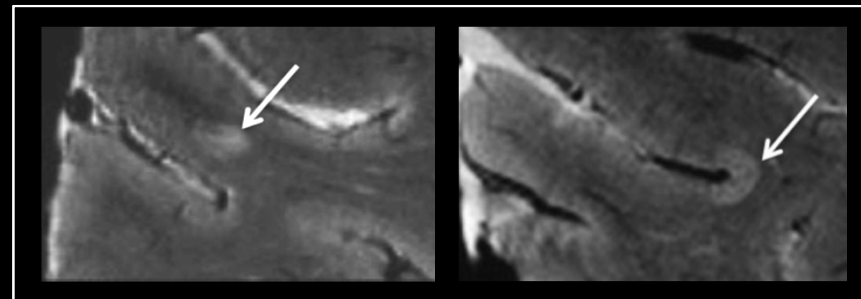


[Fisher, 2008]



7T

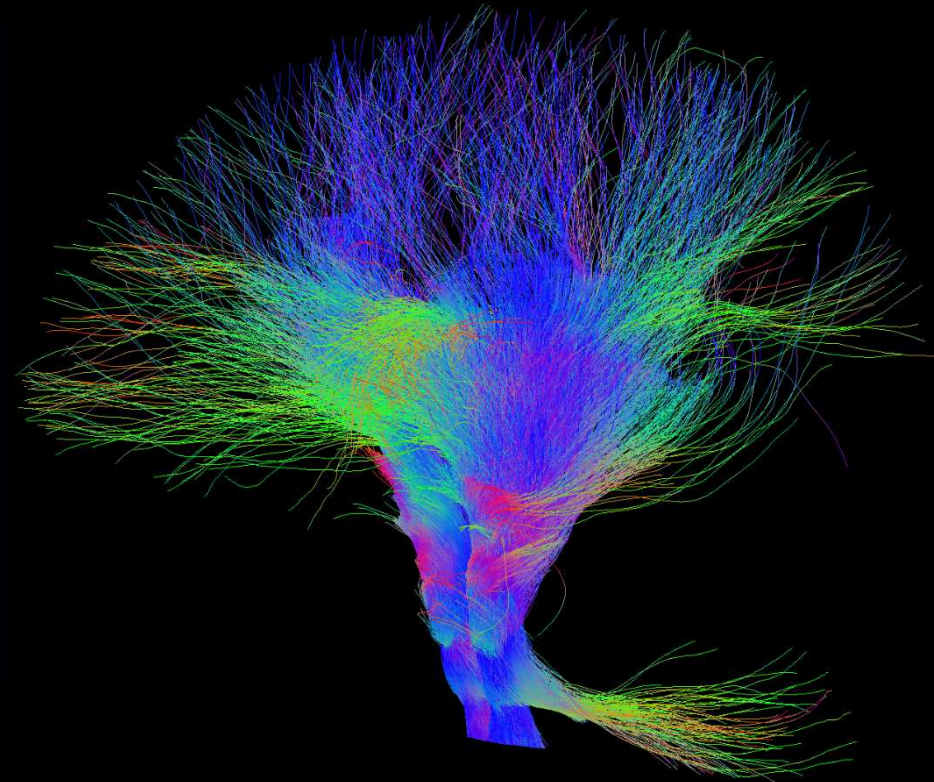
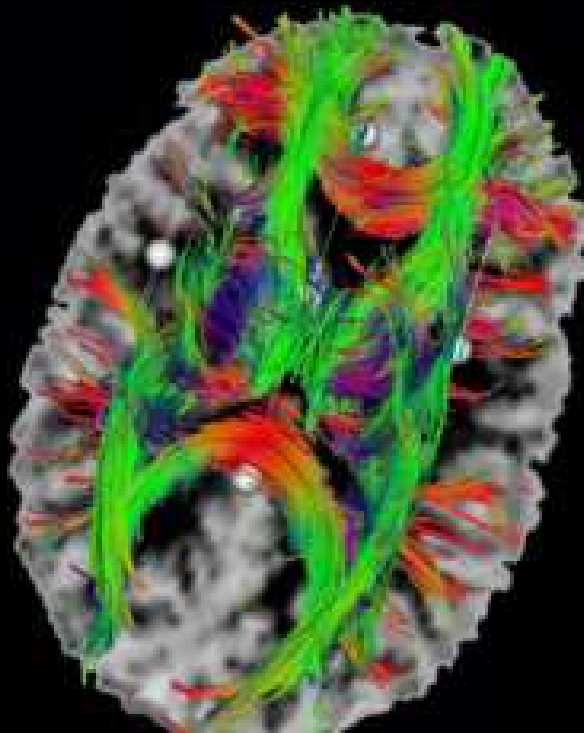
Atrophie corticale (Corr aux handicap et aux tbles cognitifs)



Lésions corticales (Corr aux handicap et aux tbles cognitifs)

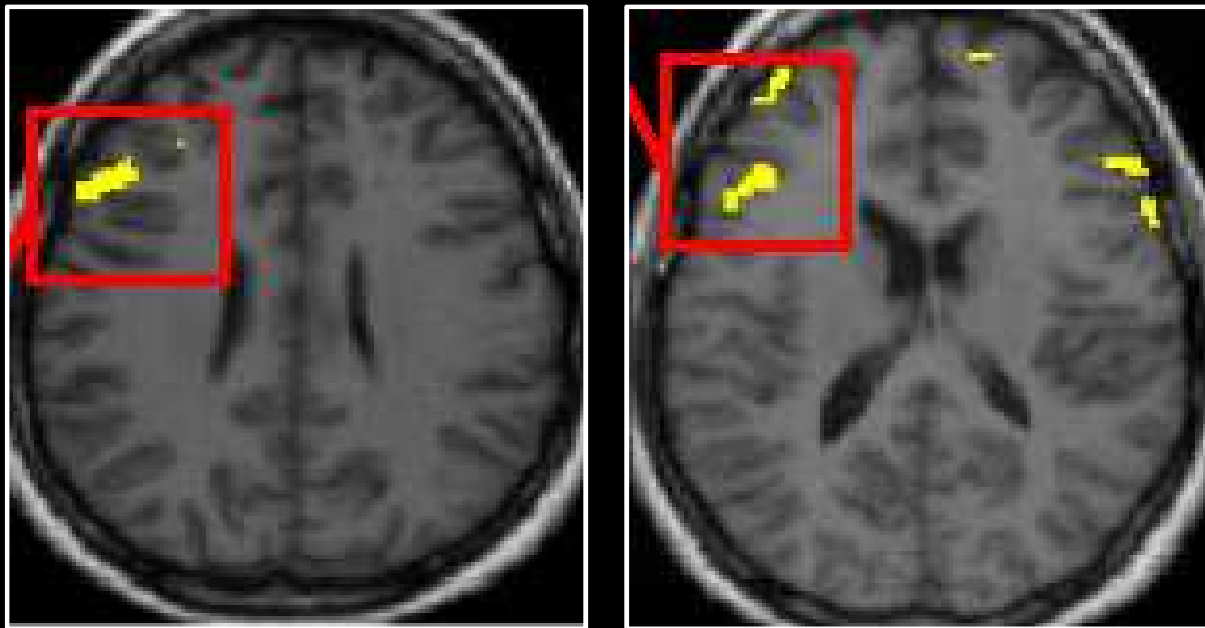
Evaluation architecturale : diffusion et tenseur de Diffusion

Information structurelle, biophysique



Evaluation fonctionnelle

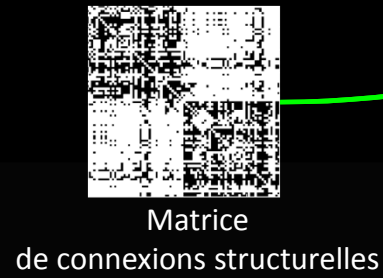
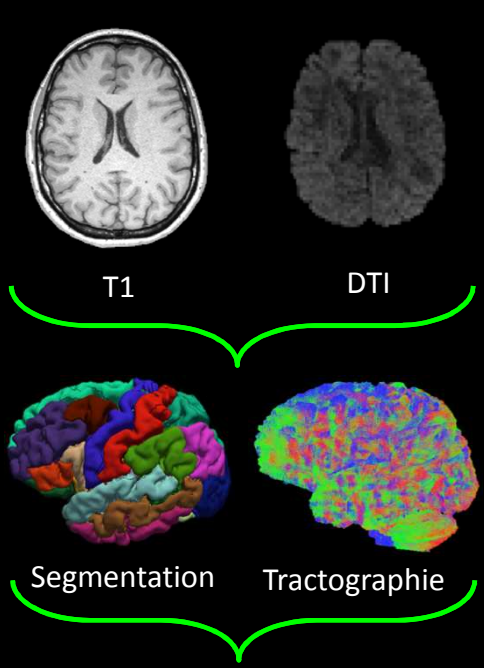
- Pour une même tâche, **recrutement** de nouvelles aires, **bilatéralisation** du recrutement : **réorganisation fonctionnelle** pouvant jouer un rôle d'adaptation



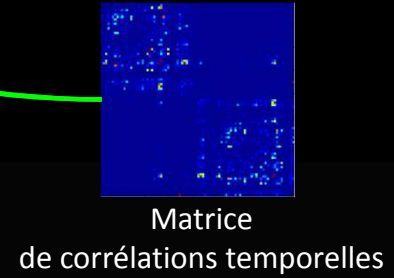
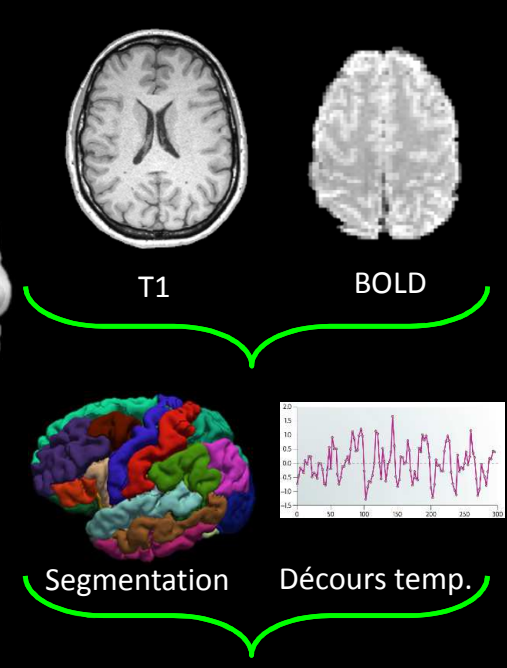
[Audoin B, et al. J Neurol Sci. 2006]

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

Structurelle (DTI)



Fonctionnelle (fMRI)



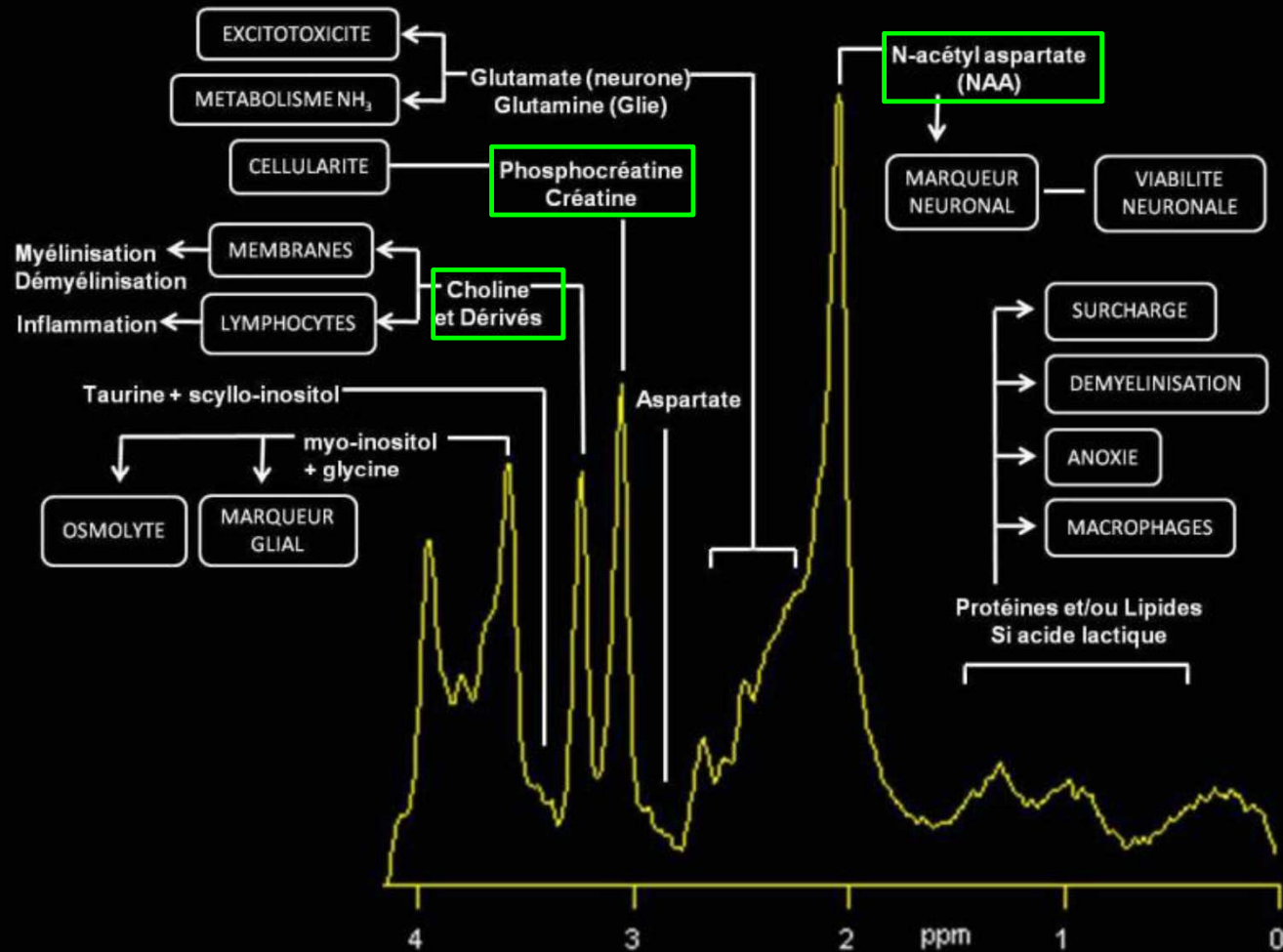
Connectivité structurelle fonctionnelle

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



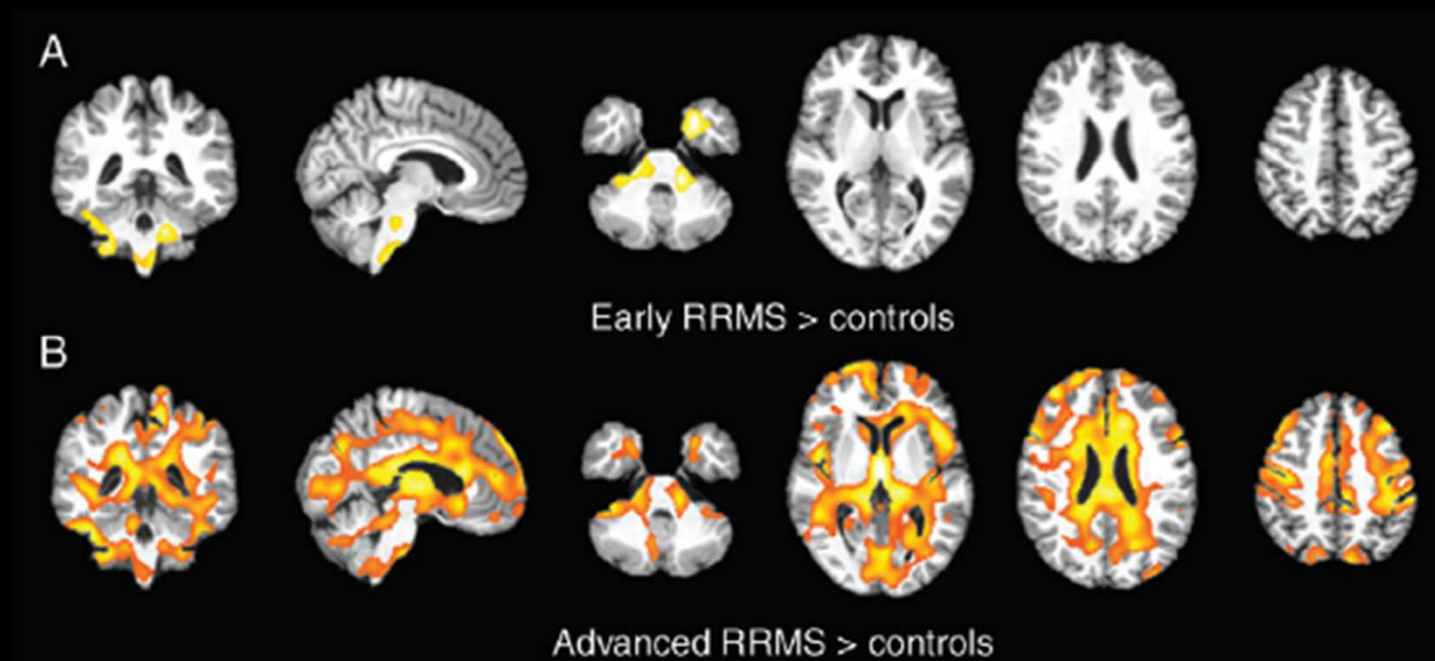
Evaluation **biochimique** : Spectroscopie

- 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]

Quel marqueur de neurodégénérescence ?

Connectivité
structurale

Lésions SG corticales
Atrophie des thalami

Atrophie
cérébrale
globale

IRM f d'activation

IRM f de repos

Atrophie corticale

Connectivité fonctionnelle

Lésions de la SB

Evaluation diffuse de la SB

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 personal data (Nom, Prénom, Sexe, Date de naissance), medical history (Médicaments, Maladies de fond), and neurological symptoms (HISTORIQUE DES EPISODES NEUROLOGIQUES). 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.

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 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 (PSC) dans un tube stérile en polypropylène de 50 mL et ajuster 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 ajuster le volume à 10 mL avec du PBS+1% SAB (2^{ème} lavage) Placer 50 µL pour la numération plaquettaire et centrifuger le reste 10 min à 200g à 20°C Éliminer le surnatant et ajuster le volume avec du PBS+1% SAB pour avoir une concentration de 20 millions par mL Rapporter exactement même 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'urine 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 le cas, rajouter le LCR en 33 échantillons de 500 µL Rapporter 400 µL de RPS sur le casier, 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 cryovials (envoyer 1 g) et les congeler immédiatement à -80°C

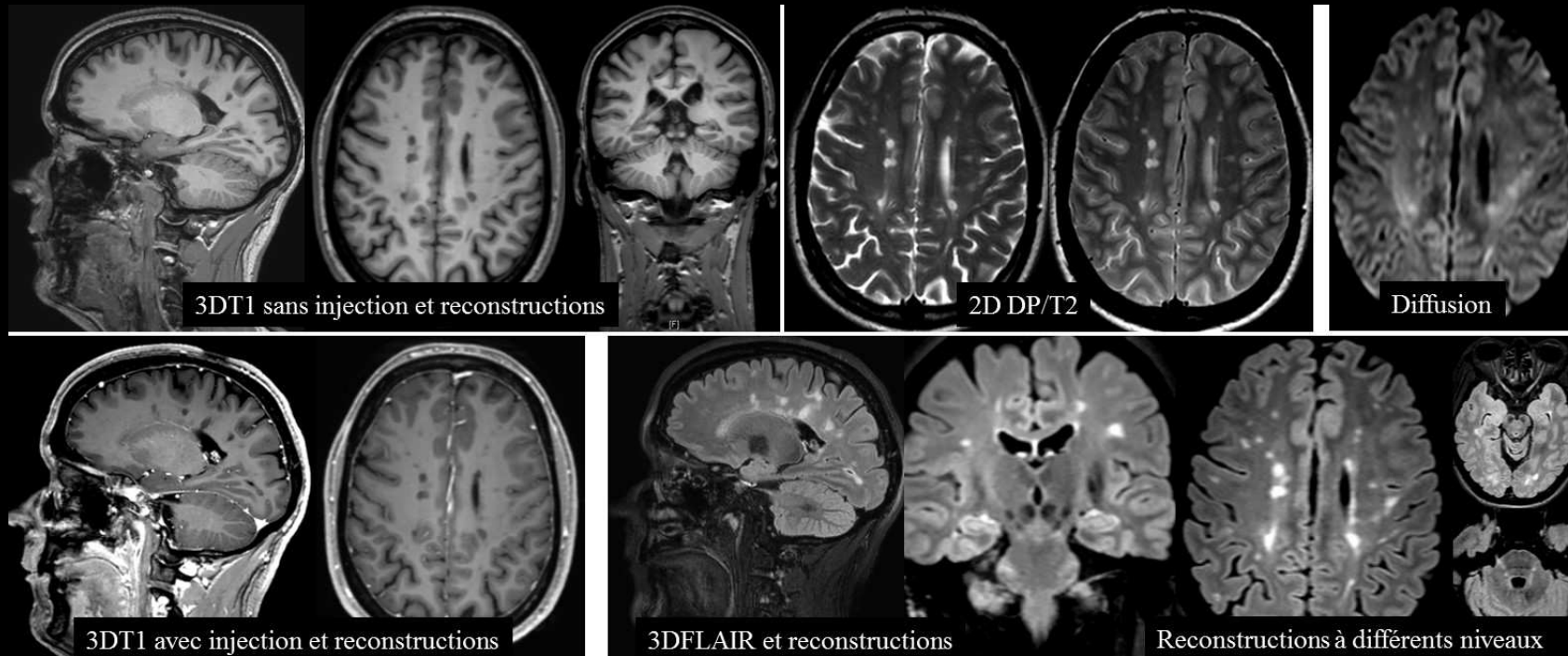
Plateforme de stockage et de partage des données d'imagerie OFSEP « Shanoir-Ofsep »

En service depuis le 30 Avril 2013

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



IRM cérébrale (1.5 or 3T) :



Fiche pratique OFSEP, Lettre du neurologue

Plan d'acquisition: sous-calleux

OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V; for the Imaging Working Group of the "Observatoire français de la sclérose en plaques" (OFSEP). J Neuroradiol. 2015

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