



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES PAR LA RECHERCHE

Numéro 50
2^e semestre 2021

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles
Tél. : +32 (0)2 426 49 30
info@fondation-charcot.org
NN 468 831 484

Photos : iStock & Shutterstock
Editeur responsable : I. Bloem
Av. Huart Hamoir, 48 - 1030 Bruxelles
© Fondation Charcot 2021

DON
ONLINE



www.fondation-charcot.org
BE34 6760 9000 9090



Rejoignez-nous sur Facebook

L'imagerie de la SEP, oui... Mais avec des nuances !

Le présent Bulletin de la Fondation Charcot est consacré à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette technologie est en constant progrès, et le docteur Solène Dauby nous explique ses projets de recherche dans ce domaine, avec le soutien financier de notre Fondation.

Cependant, l'IRM est très sensible pour détecter des anomalies mais peu spécifique quant à leur étiologie. Le diagnostic de SEP peut être faussement évoqué lors de la détection de petites anomalies sous forme de spots hyperintenses, qu'il ne faut pas confondre avec des plaques de SEP. Ces anomalies peuvent être dues à des troubles de la microcirculation sanguine, avoir une origine congénitale, être présentes chez des personnes migraineuses, diabétiques ou hypertendues...

A l'opposé, il arrive que l'on détecte des lésions typiques de SEP chez des personnes qui subissent une IRM cérébrale pour un tout autre motif, par exemple des céphalées importantes ou un traumatisme crânien. Il s'agit alors d'un « syndrome radiologiquement isolé », chez des personnes qui vont développer la maladie dans les années qui viennent (c'est le cas chez 30 % d'entre elles dans les 3 ans) ou qui même ne développeront jamais la maladie : elles en seront porteuses mais n'en souffriront pas. **Se pose alors le dilemme : doit-on traiter des images ou traiter des personnes qui ont des symptômes et des plaintes ?** On ne traitera des images que si on est sûr et absolument sûr qu'elles vont être à l'origine d'une maladie et d'une atteinte à l'intégrité de la personne.

Il existe aussi des patients présentant une première poussée de SEP, dont l'IRM révèle quelques lésions typiques mais millimétriques, qui n'évolueront plus jamais. Il s'agit souvent de membres d'une famille où il existe un cas grave de SEP. Il n'est donc pas nécessaire de traiter ces patients tout de suite et de manière agressive. On peut d'abord contrôler régulièrement les imageries et ne décider d'un traitement que si cette imagerie s'aggrave.

Il faut donc se méfier d'un surdiagnostic de SEP basé uniquement sur l'IRM et d'un surtraitement dans des formes spontanément non évolutives. Au contraire, bien évidemment, des lésions extensives et actives en imagerie nous pousseront à démarrer très tôt et très vite des traitements très agressifs pour étouffer la maladie dans l'œuf.

C'est là que la médecine redevient un art, dans la nuance, loin des algorithmes à appliquer aveuglément.

Prof. Dr Christian Sindic
Président



“ *Regardez, regardez encore et regardez toujours : c'est ainsi seulement que l'on arrive à voir.*



Jean-Martin Charcot, né à Paris le 29 novembre 1825 et mort à Montsauche-les-Settons le 16 août 1893, est un neurologue français, professeur de clinique des maladies nerveuses à la faculté de médecine de Paris et académicien.

Découvreur de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une maladie neurodégénérative à laquelle son nom a été donné dans la littérature médicale francophone, il est le fondateur, avec Guillaume Duchenne, de la neurologie moderne, l'un des grands promoteurs de la médecine clinique et une figure majeure du positivisme. **En 1868 il fut le premier à décrire la sclérose en plaques (SEP).**



En 1987, la Fondation Charcot a été créée par le Groupe Belge d'Etude de la SEP, association de neurologues belges experts en sclérose en plaques. Le but : vaincre la maladie par la recherche fondamentale.

Avec le soutien de



L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Un outil indispensable pour le diagnostic, le pronostic et le suivi des patients.

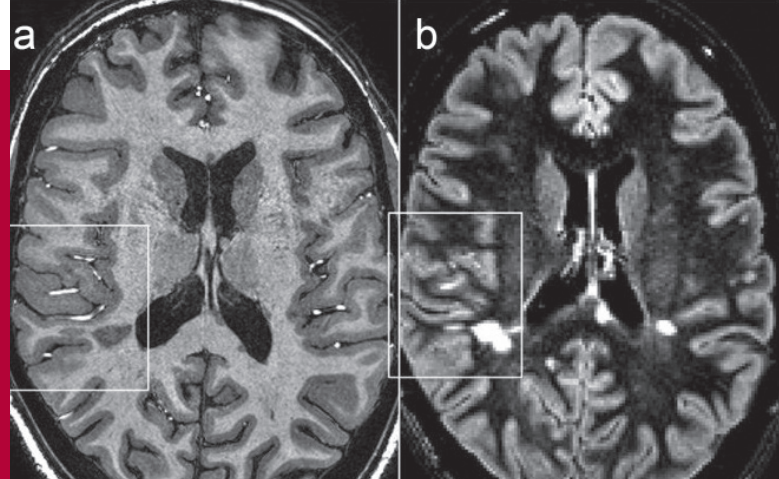
La sclérose en plaques est souvent décrite comme une maladie invisible aux mille visages. L'IRM joue un rôle majeur dans le diagnostic de cette maladie encore incurable. Non seulement elle confirme un soupçon antérieur, mais elle montre aussi la localisation exacte des lésions et leur nombre...

Il est vrai que la prise en charge des patients atteints de SEP dépend maintenant grandement de l'IRM. C'est en effet un outil indispensable pour le diagnostic, pour le pronostic et pour le suivi des patients. Les modifications du tissu cérébral induites par la maladie sont très complexes et comportent notamment des infiltrations de cellules inflammatoires, la destruction de certains composants des cellules nerveuses (axones, synapses...) et de leurs enveloppes (myéline), la mort neuronale, l'hypertrophie et l'activation d'autres cellules cérébrales (astrocytes, microglie...). Sans pour autant que l'on puisse voir en détail ces cellules, l'IRM permet de détecter certaines des lésions secondaires à ces phénomènes. (1)

Est-ce plus grave d'avoir de nombreuses lésions ou la gravité est-elle plutôt liée à leur localisation ?

C'est une question souvent posée par les patients. Il est assez facile et tentant d'imaginer qu'une grande quantité de lésions et donc une atteinte d'un important volume cérébral aillent de pair avec une plus grande sévérité de la maladie. Ce n'est cependant pas aussi facile que cela, et on observe d'ailleurs que la corrélation entre la quantité de lésions observées à l'IRM conventionnelle (celle à laquelle on a accès en clinique) et le handicap chez certains patients est imparfaite. J'y vois au moins 2 grandes raisons :

“ *Il est évident que la localisation des lésions est un facteur très important pour déterminer l'impact que la lésion pourra avoir en terme de handicap*



Certaines lésions corticales visibles sur les images IRM semblent être des lésions corticales détectées à l'aide de la IRM 3T (b, d) peuvent en fait

La première est que le cerveau est organisé en différentes zones et la fonctionnalité de chacune est très différente. Il est évident que la localisation des lésions est un facteur très important pour déterminer l'impact que la lésion pourra avoir en termes de handicap. Cela veut dire qu'une petite lésion, si elle est mal localisée, dans une zone cérébrale majeure, par exemple pour la mobilisation d'un membre, aura une traduction clinique bien plus importante qu'une lésion plus grande mais localisée dans une zone moins « parlante ».

La deuxième raison, qui est à la base de la conceptualisation de notre projet, est que l'IRM conventionnelle ne révèle qu'une partie des processus pathologiques de la maladie. Quand on compare des mêmes cerveaux de patients SEP en IRM puis sous le microscope, on voit qu'il y a de nombreuses modifications tissulaires qui sont liées à la maladie et qui ne sont pas visibles avec l'IRM conventionnelle. On peut donc imaginer, chez un patient donné, que l'état clinique et le handicap puissent s'aggraver alors même que les images en IRM ne se modifient pas ! C'est probablement dû à ces fameuses modifications, non accessibles par l'IRM conventionnelle, mais qui ont néanmoins lieu dans les cerveaux de nos patients. C'est classiquement ce qu'on observe dans les formes progressives de la maladie.

Existe-t-il d'autres techniques de visualisation pour identifier cette maladie neurologique (aujourd'hui et à l'avenir) ?

Il existe d'autres techniques d'imagerie qui étudient la SEP mais il s'agit principalement d'examens destinés à des projets de recherche. Nous avons d'ailleurs l'intention d'utiliser le PET-scan (2) pour étudier plus spécifiquement les synapses dans

notre étude. Mais en pratique clinique, c'est quasi essentiellement l'IRM qui est utilisée pour le suivi clinique et l'évaluation de l'efficacité d'un traitement.

À côté des techniques d'imagerie, on peut aussi visualiser et évaluer cette maladie et son évolution par des tests cliniques et des mesures objectives de certains paramètres.

L'IRM joue-t-elle également un rôle pour déterminer si un patient doit changer de traitement ?

Oui, bien sûr. La prise en charge de la SEP a été révolutionnée depuis quelques années, grâce à l'avènement des traitements immuno-modulateurs. Beaucoup d'études ont montré que le pronostic fonctionnel (c.-à-d. l'autonomie du patient, sa capacité à marcher, bouger, parler, etc...) est meilleur quand on prend en charge la maladie le plus tôt et le plus efficacement possible.

Le suivi IRM est indispensable pour prendre les patients en charge avec un maximum d'efficacité. Dès lors, il faut être capable d'adapter le traitement face à l'agressivité potentielle de la maladie... Il n'est pas rare que l'on commence un traitement chez un patient, puis que l'on soit amené à devoir le remplacer par un traitement de plus haute efficacité parce que la maladie évolue et que de nouvelles poussées apparaissent éventuellement. Le suivi IRM régulier permet de détecter le plus tôt possible le moment auquel un renforcement du traitement est nécessaire.

Votre recherche, financée par la Fondation Charcot, vise à préciser la corrélation entre ce que montre l'IRM et l'évolution de la maladie... Pouvez-vous expliquer comment y parvenir ?

Comme mentionné tout à l'heure, un des défis actuels en SEP est cette corrélation imparfaite entre les lésions à l'IRM conventionnelle et l'état ou l'évolution du patient. On sait que l'IRM conventionnelle ne voit pas tout et que donc, certains phénomènes, certaines lésions, nous échappent et c'est sans doute elles et eux qui expliquent cette discordance.

Notre projet de recherche a pour but d'utiliser 2 techniques d'imagerie très poussées, l'IRM 7T (3) et le PET-scan. Ces 2 techniques ont pour but de nous donner accès à certaines lésions et à certaines anomalies qui ne sont pas visibles en IRM conventionnelle.

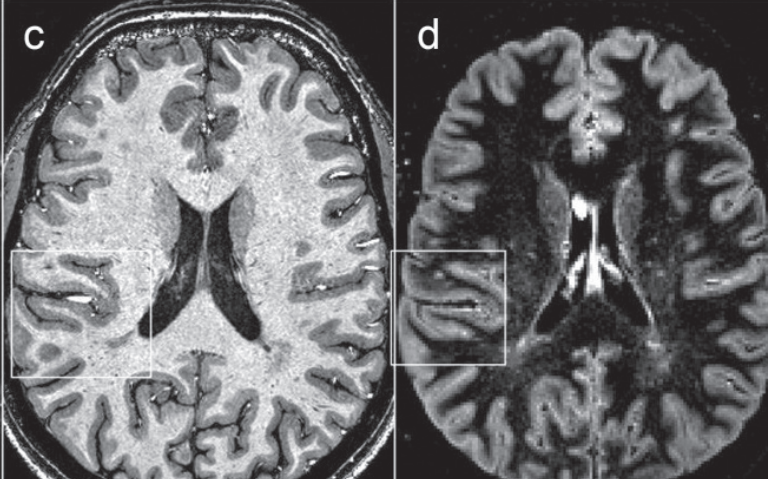
**7 € PAR MOIS PENDANT
UNE ANNÉE = 1 JOURNÉE
DE RECHERCHE**



En donnant un ordre permanent de 7€ par mois, vous soutiendrez très concrètement la recherche en SEP dans notre pays.

BE34 6760 9000 9090

Tout don de 40 € ou plus vous donne droit à une attestation fiscale.



Certaines lésions corticales visibles sur les images IRM semblent être des artefacts. Les images de deux patients atteints de SEP montrent comment les lésions corticales détectées à l'aide de la IRM 3T (b, d) peuvent en fait correspondre au signal provenant des vaisseaux sanguins extracorticaux, visibles sur le MP-RAGE 7T. © Wiley

Nous espérons qu'en augmentant notre capacité à voir les anomalies cérébrales chez les patients, on puisse mieux corréler les images et la clinique.

Une nouvelle voie de recherche se concentre sur la remyélinisation. Pouvez-vous expliquer ce que l'IRM ou une autre technologie d'imagerie pourrait apporter à cette recherche ?

Certains paramètres spécifiques qui sont étudiés par l'IRM quantitative (il s'agit de protocoles particuliers utilisés pour les IRM en recherche) sont corrélés avec la quantité de myéline. Récemment, des chercheurs de l'équipe du CRC ont d'ailleurs montré que chez les patients SEP, quand on mesure ce paramètre quantitatif qu'on appelle le transfert de magnétisation ou MT, on voit une corrélation entre son évolution et la clinique. Chez les patients qui ont une évolution favorable, on voit plutôt une augmentation du paramètre MT dans les lésions.

Dr Solène Dauby

CHU de Liège – Cyclotron Research Center

(1) L'IRM est un examen basé sur l'utilisation de champs électromagnétiques. Il donne des images du corps en deux ou trois dimensions.

(2) Le PET-scan est une technique d'imagerie qui étudie l'activité métabolique des tissus en injectant un produit radioactif à base de glucose.

(3) L'IRM 7 Tesla est un outil innovant permettant de générer des images précises jusqu'à l'infamillimètre et ainsi cartographier des zones d'intérêt dans le cerveau en très haute résolution. L'IRM 7T a récemment permis de montrer que la SEP, jusque-là considérée comme une atteinte de la substance blanche du cerveau, s'accompagne aussi de lésions localisées dans la substance grise, non détectables avec une IRM classique.



VOTRE LEGS PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE

La Fondation Charcot a-t-elle ralenti son travail cette année ? Loin de là. La recherche en sclérose en plaques a continué. Car nos chercheurs savent combien les patients SEP comptent sur eux pour trouver des solutions et vaincre cette maladie encore incurable. Leur travail a été possible grâce aux dons et aux legs que la Fondation a récoltés. C'est pourquoi nous comptons sur votre aide.

« Nous étions deux filles à la maison. Quand ma sœur avait 30 ans, on lui a diagnostiqué une sclérose en plaques. Elle venait d'être maman pour la deuxième fois et on ne savait pas grand-chose de cette maladie. « Il n'y a rien à faire » a dit le médecin, et dix ans plus tard, elle était en fauteuil roulant. D'année en année, elle pouvait faire de moins en moins de choses. A l'époque, il n'y avait pas de vrais traitements. Lorsque ma sœur est décédée l'hiver dernier, c'est non seulement avec tristesse mais aussi avec regret que nous n'avons pas pu l'aider. Mon mari et moi n'avons malheureusement jamais eu d'enfants et c'est tout naturellement que nous avons pensé à nos neveux dans notre testament. Il me semblait également important de laisser une part à la Fondation Charcot. La recherche qu'elle soutient garantit que des traitements seront trouvés. Je suis très heureuse de voir que, grâce à la recherche, la sclérose en plaques ne se termine plus nécessairement dans un fauteuil roulant. Si seulement ma sœur avait pu vivre pour voir ça. »

Claire M., Namur

« Je veux aider à vaincre la sclérose en plaques et je pense à un legs à la Fondation Charcot dans mon testament »

- ☐ Je souhaite recevoir une documentation gratuite
☐ Je souhaite être contacté(e) sans engagement

Mon n° de tél./GSM :

Mes coordonnées ☐ Mme ☐ M.

Nom :

Prénom :

Rue :

N°..... Bte Code postal :

Ville :

E-mail (facultatif) :

Bulletin à renvoyer sous enveloppe affranchie à l'attention de :
 Isabelle Bloem – Fondation Charcot
 48 Avenue Huart Hamoir, B-1030 Bruxelles
 ou par mail : isabelle.bloem@fondation-charcot.org

La Fondation Charcot respecte la législation sur la protection de la vie privée. Les informations recueillies via ce formulaire sont utilisées uniquement pour répondre à votre demande d'information sur les legs et donations. Consultez notre charte de confidentialité sur

www.fondation-charcot.org



DIAGNOSTIC

L'imagerie de la SEP, oui... Mais avec des nuances !



L'histoire de l'IRM cérébrale dans la SEP débute le 14 novembre 1981 lors de la publication dans la revue « The Lancet », d'un article intitulé « Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in Multiple Sclerosis », par Y. R. Young et collaborateurs.

Les auteurs y montraient que chez 10 patients atteints de SEP, le scanner à rayons X (CT-scan) ne révélait en tout et pour tout que 19 lésions tandis que l'IRM en révélait 112 supplémentaires ! C'était donc la première fois que l'on pouvait, du vivant d'un patient, se rendre compte de l'extension de la maladie et du nombre de lésions cérébrales dont il était porteur (« sa charge lésionnelle »). On s'est vite rendu compte que la plupart de ces lésions étaient asymptomatiques, dans des zones dites « muettes » du cerveau.

“ *L'IRM nous a donné ensuite la possibilité de distinguer les anciennes lésions des lésions inflammatoires actives* ”

Des améliorations importantes ont été apportées à la qualité des images obtenues, à leur résolution, grâce à l'augmentation de la puissance des aimants utilisés (0,5 puis 1,5 puis 3 Tesla), et à l'adaptation de cette technique à la moelle épinière. Elle nous a donné ensuite la possibilité de distinguer les anciennes lésions des lésions inflammatoires actives (nouvelles lésions ou réactivation d'anciennes lésions) où il y a rupture de la barrière hématoencéphalique. Les lésions actives captent en effet un produit de contraste paramagnétique appelé gadolinium. Une lésion active peut évoluer (mais pas systématiquement) vers une nécrose centrale appelée « black holes », due à une destruction non seulement des gaines de myéline mais des fibres nerveuses.

L'IRM a été utilisée dès 2001 dans les critères de diagnostic de la maladie en fonction du nombre et de la localisation des lésions, soit périventriculaires, soit corticales ou juxtacorticales, soit dans le cervelet, le tronc cérébral ou la moelle épinière. Enfin elle a démontré ce que la neuropathologie nous avait déjà appris, à savoir la présence d'une veine centrale autour de laquelle la plupart des lésions se forment. Par contre les zones de démyélinisation sous-piales, juste en dessous des méninges, sont encore difficilement détectables par l'IRM conventionnelle.

On a pu définir des critères pronostiques de la maladie sur la base des images observées. C'est ainsi que des lésions situées dans le tronc cérébral, le cervelet ou les cordons latéraux de la moelle épinière ont un moins bon pronostic que des lésions uniquement périventriculaires et hémisphériques. On a pu détecter certaines lésions (mais pas toutes) à l'intérieur du cortex cérébral en plus de celles localisées dans la substance blanche contenant les fibres myélinisées. Il est maintenant possible de mesurer l'atrophie cérébrale induite par la maladie au-delà de la diminution normale du volume cérébral de maximum 0,4 % par an. Il existe aussi des atrophies plus sélectives et localisées par exemple dans le corps calleux qui contient les fibres nerveuses reliant les 2 hémisphères cérébraux, le thalamus et la moelle cervicale. Plus récemment, l'IRM a révélé des foyers de méningite focale correspondant à des nodules de lymphocytes dans les méninges.

“ Ralentir cette atrophie cérébrale jusqu'à des valeurs normales observées chez toute personne a été le but recherché

C'est grâce aussi à l'IRM que l'on a pu montrer l'efficacité partielle mais significative du premier interféron utilisé dans la maladie, le Betaferon, en prouvant son efficacité non seulement par une réduction des poussées cliniques mais aussi par une réduction du nombre de nouvelles lésions. Cette première étude, publiée en 1993, n'utilisait pas encore le produit de contraste (gadolinium), ce qui a été la règle dans les études ultérieures.

L'atrophie cérébrale globale est aussi devenue un autre critère d'efficacité des médicaments, utilisé pour la première fois dans l'étude du fingolimod (Gilenya®). Ralentir cette atrophie cérébrale jusqu'à des valeurs normales observées chez toute personne a été le but recherché et obtenu dans plusieurs études récentes de nouveaux traitements.

L'IRM conventionnelle reste jusqu'à présent peu quantitative quant au volume global des lésions et quant à la présence de lésions chroniques actives évoluant à bas bruit sans rupture de la barrière hématoencéphalique. Or ces dernières lésions sont très importantes dans les formes progressives de la maladie. Plus récemment, on a pu montrer qu'elles étaient entourées partiellement ou totalement par un mince liseré de cellules inflammatoires contenant du fer.

Cependant, comme le discute le docteur Solène Dauby, cette technologie peut nous apporter encore de nouveaux éléments dans la connaissance de la maladie, par exemple en utilisant un aimant plus puissant de 7 Tesla. Elle permettra d'analyser et de quantifier les pertes en cellules nerveuses, la raréfaction des connexions synaptiques, la diminution de la densité des fibres nerveuses, et potentiellement, la remyélinisation de certaines d'entre elles, spontanément ou grâce à de nouveaux traitements en cours d'expérimentation.

- ▶ Les références de toutes les études citées sont disponibles sur demande à la Fondation Charcot.
- ▶ Plus d'information et toutes nos vidéos sur www.fondation-charcot.org
- ▶ Ce bulletin est également disponible en NL et EN sur notre site.



NOUS SOUTENONS LA RECHERCHE EN SCLÉROSE EN PLAQUES. ET VOUS ?

VOTRE DON PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE. PENSEZ-Y.

**DON
ONLINE**



www.fondation-charcot.org
BE34 6760 9000 9090