

# Valeur pronostique de l'IRM dans la sclérose en plaques

*Prognostic value of MRI in multiple sclerosis*

M. Cohen\*

L'apport de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) a révolutionné la démarche diagnostique de la maladie en permettant de poser précocement le diagnostic, après un événement clinique isolé. L'IRM est également l'examen clé pour prescrire le plus tôt possible un traitement immunomodulateur après un événement démyélinisant.

Cette mise au point porte sur la valeur pronostique de l'IRM chez les patients présentant une SEP suspectée ou confirmée. Dans cette optique, l'utilisation de l'IRM est pour le moment réservée au domaine de la recherche clinique. La multiplication des traitements de fond disponibles au cours des prochaines années devra peut-être nous inciter à prendre en compte les paramètres d'imagerie à l'échelon individuel dans le suivi du patient.

## Techniques d'IRM les plus informatives en termes de valeur pronostique

Nous centrerons cet article sur les techniques d'IRM conventionnelles les plus répandues à l'heure actuelle en pratique quotidienne et en recherche clinique. Les techniques d'IRM non conventionnelles permettent d'évaluer de façon plus précise le degré d'atteinte du parenchyme cérébral d'apparence normale, mais elles ne sont ni validées ni utilisées en routine.

### Techniques d'IRM conventionnelles

Il s'agit des séquences réalisées en routine lorsqu'un événement démyélinisant est suspecté ou dans le cadre du suivi d'une pathologie inflammatoire du

système nerveux central (SNC). L'examen comporte des séquences pondérées en T1 avec ou sans injection de gadolinium, en *spin-echo* T2 avec 2 temps d'écho (court et long) et T2 FLAIR.

Ces séquences permettent principalement d'évaluer l'importance de l'activité inflammatoire liée à la maladie. Les principaux paramètres pris en compte sont le nombre de nouvelles lésions sur les séquences T2, et le nombre de lésions rehaussées par le gadolinium sur les séquences T1 injectées. La charge lésionnelle totale en séquence T2 est classiquement utilisée pour évaluer le fardeau de la maladie.

Le degré d'atteinte axonale, traduisant l'importance des processus neurodégénératifs, est habituellement évalué par l'importance de la charge lésionnelle en séquence T1 non injectée, bien que la définition des classiques "trous noirs" ne soit pas consensuelle, et par l'évaluation de l'atrophie cérébrale.

En pratique quotidienne, il est difficile d'exploiter la plupart de ces paramètres en raison des difficultés à obtenir des mesures fiables et objectives de ces données. Des outils informatiques performants (1), permettant d'obtenir ces mesures de façon automatisée, sont utilisés dans le domaine de la recherche clinique. Le principal inconvénient de ce type de logiciel réside dans la durée nécessaire pour analyser les images, actuellement trop longue pour que l'on puisse y avoir recours en routine (figures 1 et 2).

### Techniques d'IRM non conventionnelles

Ces techniques, nombreuses, ont permis d'approfondir les connaissances physiopathologiques de la maladie. La plupart permettent de visualiser

\* Service de neurologie, hôpital Pasteur, Nice.

# Points forts<sup>++</sup>

- » L'IRM est l'examen le plus performant dans la démarche diagnostique de la sclérose en plaques. Son utilisation systématique dans le suivi des patients est réservée au domaine de la recherche clinique.
- » L'IRM conventionnelle, couplée à des logiciels de traitement de l'image, permet d'obtenir des mesures automatisées de la charge lésionnelle et de l'atrophie cérébrale dans le domaine de la recherche clinique.
- » L'évolution de la charge lésionnelle et de l'atrophie cérébrale au cours des premières années de la maladie est corrélée au handicap physique, à l'altération cognitive et à la qualité de vie des patients à moyen et long terme.
- » Certains travaux ont suggéré que l'évolution de l'IRM au cours de la première année suivant l'introduction d'un traitement immunomodulateur était un facteur prédictif de la réponse au traitement.

## Mots-clés

Sclérose en plaques  
IRM  
Charge lésionnelle  
Atrophie cérébrale  
Immunomodulateurs

## Highlights

» Cerebral MRI is the most important exam in multiple sclerosis (MS) diagnosis. Prognostic value of MRI in MS outcome has been assessed in many studies in the literature. Brain lesion load and cerebral atrophy can be measured on conventional MRI images using segmentation tools.

» Several studies showed that evolution of T2 lesion load and brain atrophy during the initial phase of the disease was correlated with physical disability several years later.

» Early measures of T2 lesion load and brain atrophy are also correlated with cognitive impairment and health-related quality of life.

» Several studies revealed that evolution of conventional MRI parameters during the first year following disease-modifying therapy (DMT) initiation was correlated with treatment response.

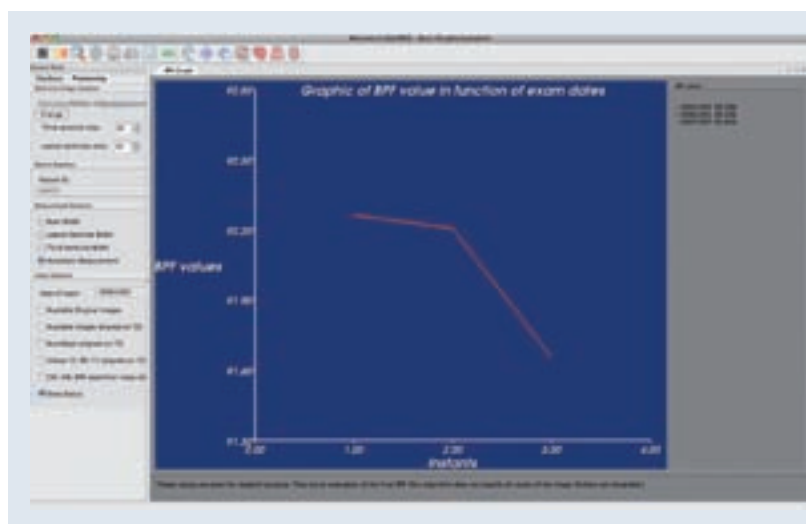
» This data supports early DMT initiation and should be considered in the future to assess response to treatment.

## Keywords

Multiple sclerosis  
MRI  
Brain lesion load  
Brain atrophy  
Disease modifying therapy



**Figure 1.** Exemple de logiciel de segmentation des lésions sur une IRM conventionnelle (résultat d'une segmentation automatique sur une coupe d'IRM encéphalique en séquence T2 premier écho).

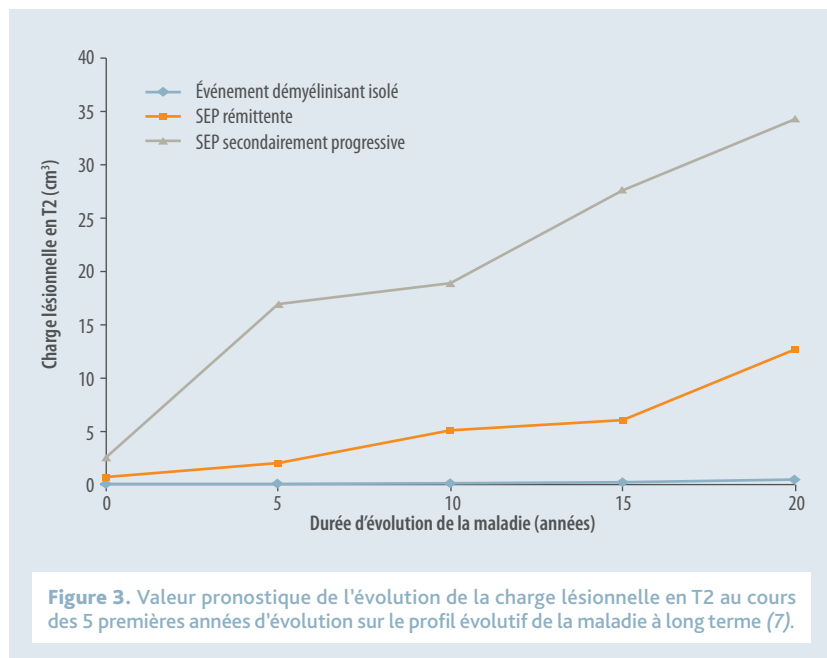


**Figure 2.** Exemple de logiciel de mesure d'atrophie cérébrale : courbe d'évolution de la fraction parenchymateuse cérébrale (BPF) sur 3 IRM, montrant une atrophie cérébrale évaluée à 0,6 %.

le degré d'atteinte du tissu cérébral d'apparence normale, qui rend possible l'évaluation du degré d'atteinte axonale. Elles sont actuellement peu répandues et leur usage est réservé au domaine de la recherche. Les séquences de transfert d'aimantation, de tenseur de diffusion, et la spectroscopie par résonance magnétique sont parmi les plus informatives (2).

## Valeur pronostique de l'IRM sur l'évolution de la maladie

Les données les plus robustes de la littérature concernent la valeur pronostique de l'IRM sur l'évolution de la maladie, en termes de fréquence des poussées et d'évolution du degré de handicap physique.



**Figure 3.** Valeur pronostique de l'évolution de la charge lésionnelle en T2 au cours des 5 premières années d'évolution sur le profil évolutif de la maladie à long terme (7).

### Au décours d'un premier événement démyélinisant

Au décours d'un premier événement démyélinisant, l'IRM est le meilleur élément prédictif du risque de conversion en SEP cliniquement définie (3). Sur une cohorte de 532 patients, T. Korteweg et al. ont rapporté que 45 % des sujets dont l'IRM initiale remplissait les critères de dissémination spatiale ont présenté un deuxième événement clinique au cours d'un suivi de 2 ans (contre 10 % des patients dont l'IRM était normale).

En pratique quotidienne, la valeur pronostique de l'IRM à ce stade est également prise en compte dans les critères de prescription des traitements de fond. En effet, après un premier événement démyélinisant, un patient dont l'IRM remplit les critères de dissémination temporo-spatiale est considéré comme "à haut risque" de développer une SEP cliniquement définie, ce qui justifie la mise en route d'un traitement immunomodulateur.

### Lorsque le diagnostic de SEP est confirmé

Lorsque le diagnostic est confirmé, l'intérêt pronostique de l'IRM n'a pas été démontré à l'échelon individuel. De nombreuses études de la littérature ont analysé les corrélations clinico-radiologiques sur des cohortes de patients.

Le groupe MAGNIMS (*MAGNetic Imaging in Multiple Sclerosis*) a montré, grâce à une méta-analyse regroupant 307 patients atteints de SEP, que la présence d'une lésion rehaussée par le gadolinium était un élément prédictif de la survenue d'une poussée au cours des 6 mois suivants (4).

En ce qui concerne le degré de handicap physique, la grande majorité des études souligne l'absence de corrélation entre le score EDSS et les paramètres radiologiques mesurés au même instant (5, 6).

En revanche, certains marqueurs radiologiques précoces sont prédictifs du degré de handicap physique à long terme. Sur une cohorte de 140 patients ayant présenté un premier événement démyélinisant et suivis sur une période de 20 ans (7), l'évolution de la charge lésionnelle en T2 au cours des 5 premières années était prédictive du passage en forme secondairement progressive à 20 ans (*figure 3*).

Dans une autre étude publiée en 2002, l'atrophie cérébrale mesurée au cours des 2 premières années d'évolution était prédictive du score EDSS mesuré 8 ans plus tard (8).

### Valeur pronostique de l'IRM sur les symptômes de la maladie

D'autres études se sont intéressées aux corrélations entre l'imagerie et les symptômes de la maladie, tels que les troubles cognitifs, la fatigue ou la qualité de vie.

#### IRM et troubles cognitifs

Les troubles cognitifs affectent entre 40 et 60 % des patients atteints de SEP. Ils peuvent être présents de façon infraclinique dès la survenue d'un premier événement démyélinisant (9).

Différents travaux de la littérature se sont intéressés aux corrélations entre l'IRM et l'altération cognitive. L'étude *COGIMUS* (*COGNitive Impairment in Multiple Sclerosis*) a été réalisée sur une cohorte de 327 patients présentant une SEP rémittente évoluant depuis moins de 5 ans (10). À ce stade de la maladie, les résultats montrent que les patients présentant une altération cognitive ont une charge lésionnelle encéphalique significativement plus élevée que les patients sans altération.

À un stade plus avancé de la maladie, la mesure de l'atrophie cérébrale globale est l'un des meilleurs

éléments prédictifs de la présence et de la sévérité des troubles cognitifs (11). Certains auteurs soulignent l'intérêt de certaines mesures régionales, telles que celle de l'atrophie au niveau du corps calleux (12) et du système limbique (13). Ces paramètres sont également corrélés au degré d'altération cognitive dès les premières années d'évolution de la maladie. Enfin, des études se sont intéressées à l'apport de l'IRM fonctionnelle. Une étude longitudinale sur 12 mois a été menée sur 13 patients ayant présenté un premier événement démyélinisant remplissant les critères de dissémination temporo-spatiale, et 19 sujets témoins (14). L'évaluation cognitive portait sur le test PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*), qui analyse la mémoire de travail et la vitesse de traitement de l'information. Les patients présentaient des performances cognitives inférieures à celles des sujets témoins. Au cours du suivi longitudinal, les patients dont les performances cognitives s'amélioraient se caractérisaient en IRM fonctionnelle par une suractivation de certaines régions, notamment préfrontales, comparativement aux patients dont les performances étaient stables ou aggravées.

L'importance des troubles cognitifs semble donc liée au degré d'atteinte focale et surtout diffuse du tissu cérébral, mais également aux capacités de compensation et de recrutement de certaines régions cérébrales non sollicitées chez les sujets sains pour la réalisation d'une même tâche cognitive.

### IRM et fatigue

La fatigue est un symptôme fréquemment rapporté par les patients atteints de SEP. Il s'agit souvent de l'un des 3 symptômes les plus invalidants, et elle comprend plusieurs dimensions : physique, cognitive et sociale. La physiopathologie de la fatigue est complexe et multifactorielle, faisant intervenir des mécanismes centraux et périphériques.

En termes de corrélation à l'imagerie conventionnelle, les résultats sont le plus souvent décevants (15). Un travail a récemment montré une corrélation modérée entre fatigue, charge lésionnelle et atrophie cérébrale au niveau du lobe frontal et du lobe pariétal (16, 17). Aucun résultat significatif (ni en termes de corrélation transversale ni en termes de valeur prédictive) n'a été mis en évidence en ce qui concerne les mesures de charges lésionnelles ou d'atrophies globales.

L'utilisation des techniques d'IRM non conventionnelles semble montrer les résultats les plus

intéressants. Des mécanismes de dysrégulation métabolique au niveau des noyaux gris centraux ont été identifiés chez les patients présentant un niveau de fatigue élevé (18).

La fatigue reste donc à ce jour l'un des symptômes les plus complexes à appréhender en termes de corrélation à l'imagerie.

### IRM et qualité de vie

La qualité de vie est un critère régulièrement évalué dans les différents essais thérapeutiques. Son altération apparaît précocement au cours de l'évolution de la maladie, indépendamment du degré de handicap physique (19).

Les études de corrélations radiologiques sont peu nombreuses. E.M. Mowry et al. ont rapporté une corrélation entre la qualité de vie et la charge lésionnelle (20). Dans une étude portant sur 28 patients, suivis pendant 3 ans après l'instauration d'un traitement immunomodulateur, l'évolution de la charge lésionnelle pendant la première année de traitement était corrélée au degré d'altération de la qualité de vie au terme du suivi (21).

### Valeur pronostique de l'IRM sur la réponse au traitement

La définition de critères de réponse au traitement immunomodulateur reste sujette à débat. À l'heure actuelle, le critère principal de jugement de la réponse thérapeutique repose sur l'évolution clinique, à savoir la survenue de poussées et/ou une progression du handicap exprimé par le score EDSS. L'utilisation de l'IRM dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement est uniquement nécessaire lorsqu'il est envisagé de recourir à un traitement de deuxième ligne tel que la mitoxantrone ou le natalizumab. Afin de remplir les critères d'AMM de ces produits, il est indispensable que l'IRM démontre une activité inflammatoire significative. Les critères radiologiques requis (selon la molécule et le cadre de prescription) sont relatifs à l'importance de la charge lésionnelle en T2 ou à son évolution sur 2 examens successifs. La présence d'au moins une lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM datant de moins de 3 mois est également requise pour remplir les critères d'AMM de la mitoxantrone et du natalizumab chez un patient naïf de traitement. En dehors de cette situation, la réalisation de contrôles itératifs par IRM n'est pas recommandée.

En recherche clinique, plusieurs travaux ont pourtant montré que certains paramètres radiologiques étaient prédictifs de l'évolution sous traitement plusieurs années plus tard. Dans la littérature, ce type de situation définit une catégorie de patients considérés comme répondeurs partiels au traitement. La pertinence et la définition exacte de la réponse partielle sont des domaines pour lesquels il n'existe pas de consensus à l'heure actuelle.

Plusieurs auteurs ont montré que l'augmentation de la charge lésionnelle en T2 ou la présence de lésions rehaussées par le gadolinium au cours de la première année suivant l'instauration d'un traitement immunomodulateur étaient des facteurs pronostiques indépendants en termes de réponse au traitement sur un suivi de 5 ans (22, 23).

D'autres auteurs ont récemment proposé le concept de patients "libres de maladie" pour désigner ceux qui ne présentent aucune évolution clinique (poussée ou progression du handicap) et radiologique (aucune nouvelle lésion en séquence T2 et aucune lésion rehaussée par le gadolinium). Ainsi, l'analyse post hoc de l'étude AFFIRM (24), comparant l'efficacité du natalizumab à celle du placebo sur une cohorte de près de 900 patients, a montré que, sur une période

de 2 ans, 64 % des patients étaient libres de maladie dans le groupe traité versus 39 % dans le groupe placebo ( $p < 0,0001$ ).

## Conclusion

Les études de cohorte montrent que les paramètres d'IRM conventionnelle ont une valeur pronostique sur la sévérité et l'évolution de la SEP. De nombreux travaux insistent sur l'importance de l'IRM au cours des premières années de la maladie, sur le pronostic à long terme, sur l'évolution du handicap et sur la réponse au traitement. Ces données renforcent la tendance actuelle à instaurer un traitement immuno-actif le plus précocement possible.

À l'heure actuelle, il reste difficile d'exploiter les résultats de ces études à un échelon individuel pour modifier la prise en charge des patients. Des consensus restent à définir, notamment pour préciser les critères de réponse aux traitements. L'utilisation de techniques d'IRM non conventionnelles permettra également d'évaluer plus précisément l'importance des différents processus physiopathologiques. ■

## Références bibliographiques

1. Souplet JC, Lebrun C, Chanalet S, Ayache N, Malandain G. Approaches to segment multiple-sclerosis lesions on conventional brain MRI. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165(1):7-14.
2. Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(4):770-88.
3. Korteweg T, Tintoré M, Uitdehaag B et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5(3):221-7.
4. Kappos L, Moeri D, Radue EW et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999;353(9157):964-8.
5. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:3-24.
6. Bar-Zohar D, Agosta F, Goldstaub D, Filippi M. Magnetic resonance imaging metrics and their correlation with clinical outcomes in multiple sclerosis: a review of the literature and future perspectives. *Mult Scler* 2008;14(6):719-27.
7. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-17.
8. Fisher E, Rudick RA, Simon JH et al. Eight-year follow-up study of brain atrophy in patients with MS. *Neurology* 2002;59(9):1412-20.
9. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008;267(1-2):100-6.
10. Patti F, Amato MP, Trojano M et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the COGNITIVE Impairment in Multiple Sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* 2009;15(7):779-88.
11. Portaccio E, Amato MP, Bartolozzi ML et al. Neocortical volume decrease in relapsing-remitting multiple sclerosis with mild cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2006;245(1-2):195-9.
12. Pelletier J, Suchet L, Witjas T et al. A longitudinal study of callosal atrophy and interhemispheric dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58(1):105-11.
13. Audoin B, Zaaraoui W, Reuter F et al. Atrophy mainly affects the limbic system and the deep grey matter at the first stage of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(6):690-5.
14. Audoin B, Reuter F, Duong MV et al. Efficiency of cognitive control recruitment in the very early stage of multiple sclerosis: a one-year fMRI follow-up study. *Mult Scler* 2008;14(6):786-92.
15. Bakshi R, Miletich RS, Henschel K et al. Fatigue in multiple sclerosis: cross-sectional correlation with brain MRI findings in 71 patients. *Neurology* 1999;53(5):1151-3.
16. Pellicano C, Gallo A, Li X et al. Relationship of cortical atrophy to fatigue in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010;67(4):447-53.
17. Sepulcre J, Masdeu JC, Goñi J et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with the disruption of frontal and parietal pathways. *Mult Scler* 2009;15(3):337-44.
18. Tellez N, Alonso J, Rio J et al. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2008;50(1):17-23.
19. Clavelou P, Auclair C, Taithe F, Gerbaud L. La qualité de vie des patients souffrant de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:S123-8.
20. Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E et al. Quality of life in multiple sclerosis is associated with lesion burden and brain volume measures. *Neurology* 2009;72(20):1760-5.
21. Cohen M, Lebrun C, Aufavre D et al. Étude de corrélation clinico-radiologique chez une cohorte de patients présentant une sclérose en plaques rémittente traitée par interféron bêta-1a sous-cutané. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166S:A36-A37.
22. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009;16(11):1202-9.
23. Rio J, Rovira A, Tintoré M et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008;14(4):479-84.
24. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):254-60.