

IRM dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens

Pr Stéphane Lehéricy



SFNR / Paris – 4 Avril 2014





Résumé

- 1. Les nouveautés dans la maladie de Parkinson**
 - IRM ultra haut champ de la substance noire
 - Imagerie quantitative (relaxométrie, diffusion)
 - Phase préclinique de la maladie de Parkinson
- 2. Imagerie fonctionnelle au repos et connectivité fonctionnelle**
- 3. Syndromes parkinsoniens**

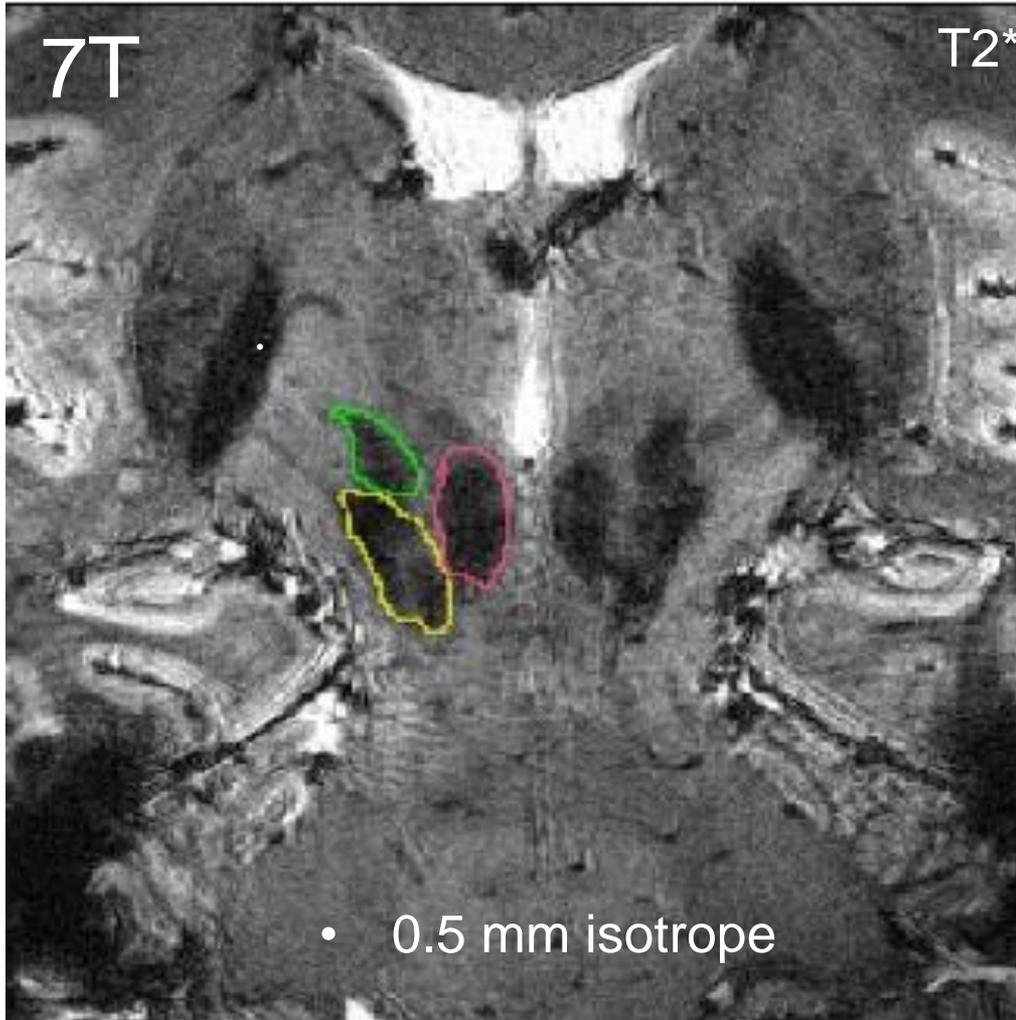


Imagerie de la maladie de Parkinson

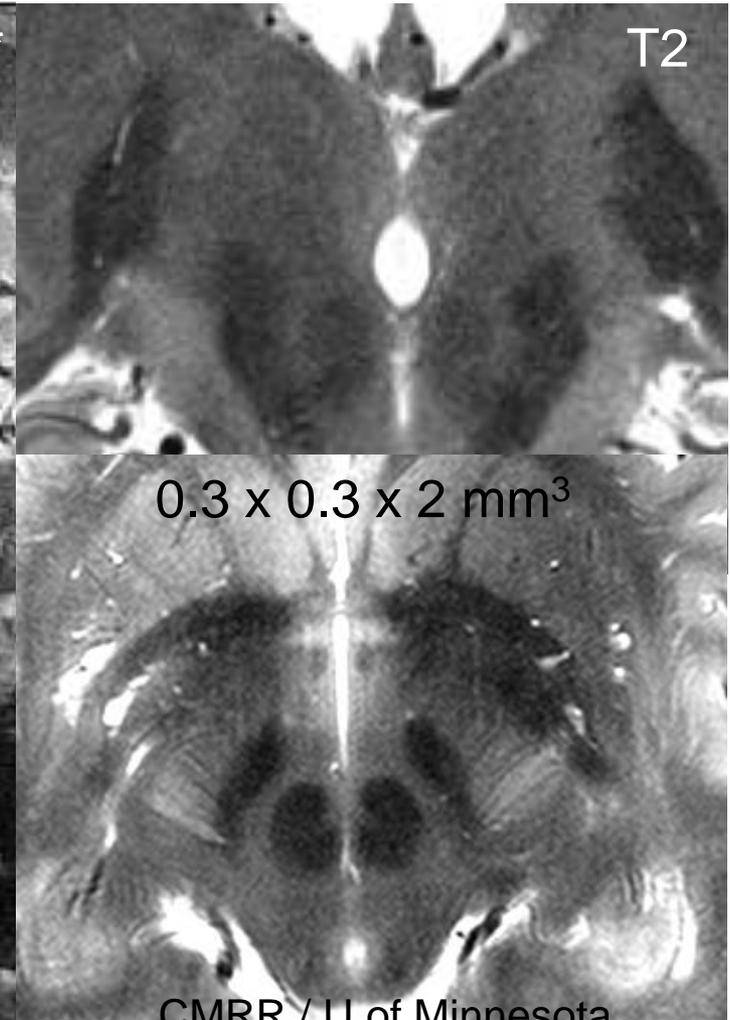
Nouveautés

Imagerie 7 Tesla des ganglions de la base

- Augmentation du SNR => meilleure résolution spatiale
- Augmentation du contraste => meilleure visibilité des noyaux gris centraux

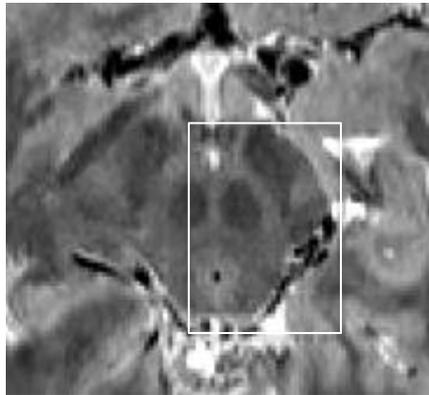


NeuroSpin, C Poupon



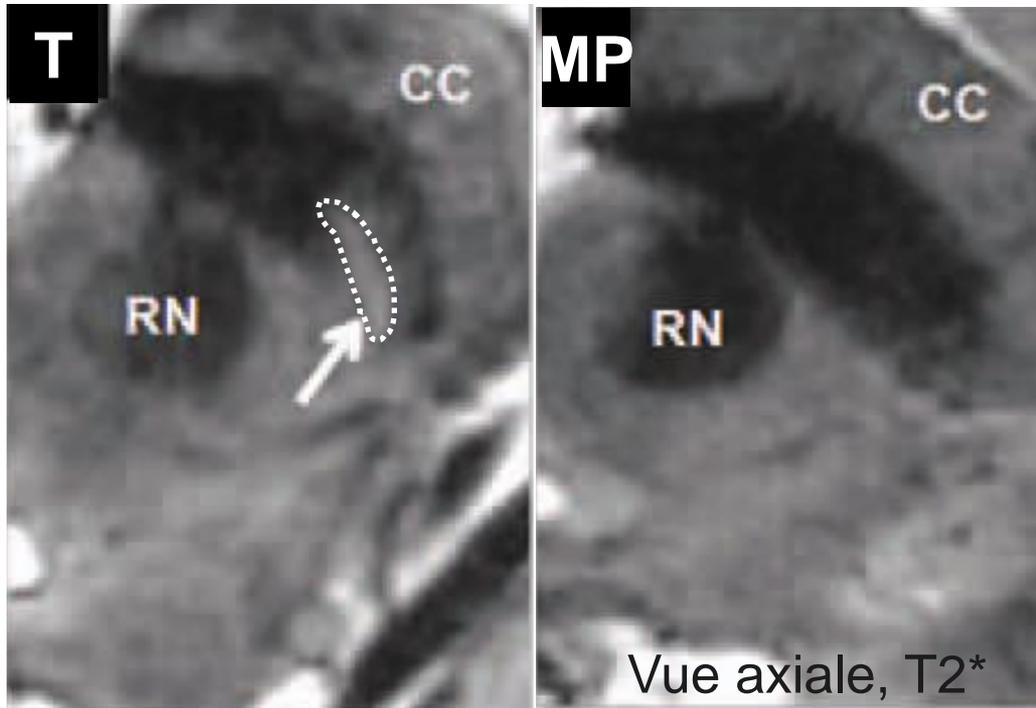
La substance noire à 7T dans la maladie de Parkinson

Perte de l'hypersignal T2* de la partie dorsolatérale de la SN



Correspondrait
au **nigrosome 1**

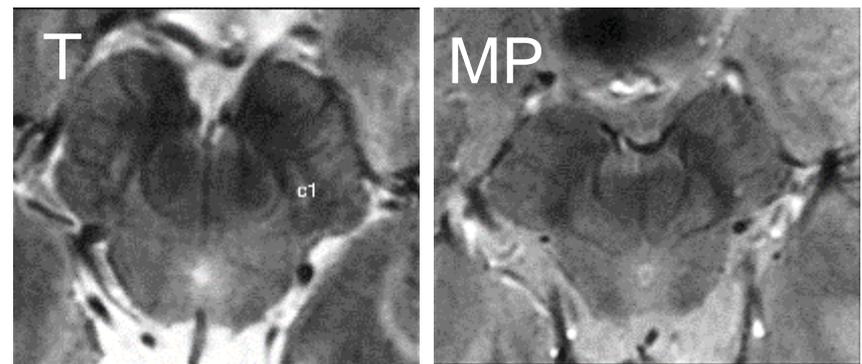
Kwon Ann Neurol 2012



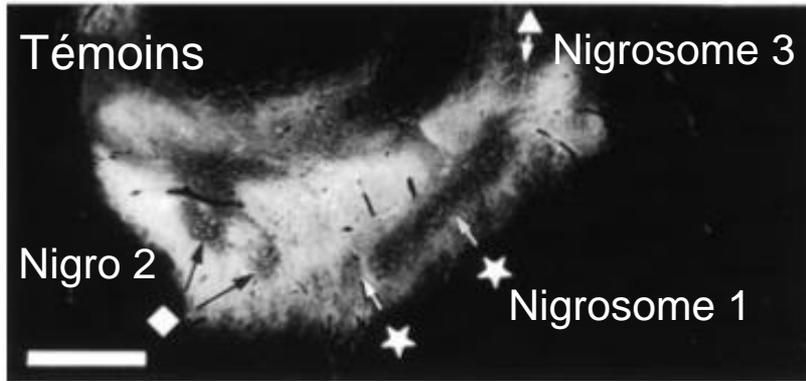
Bonne catégorisation par
lecture radiologique

- Sensibilité 100%
- Spécificité 92%

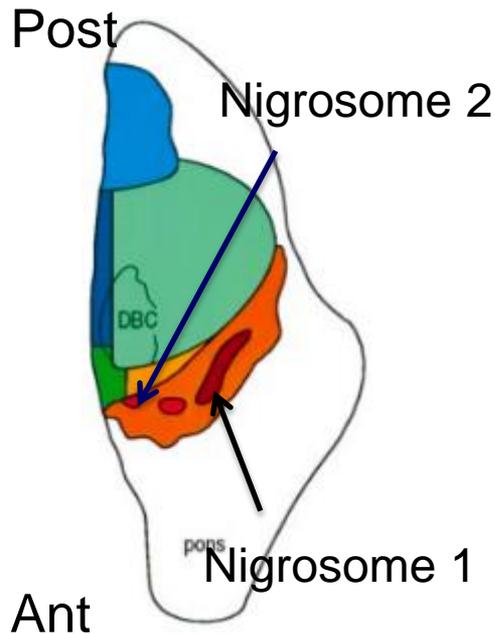
Cosottini Radiology 2014



Les nigrosomes sont des régions pauvres en calbindine



HISTO

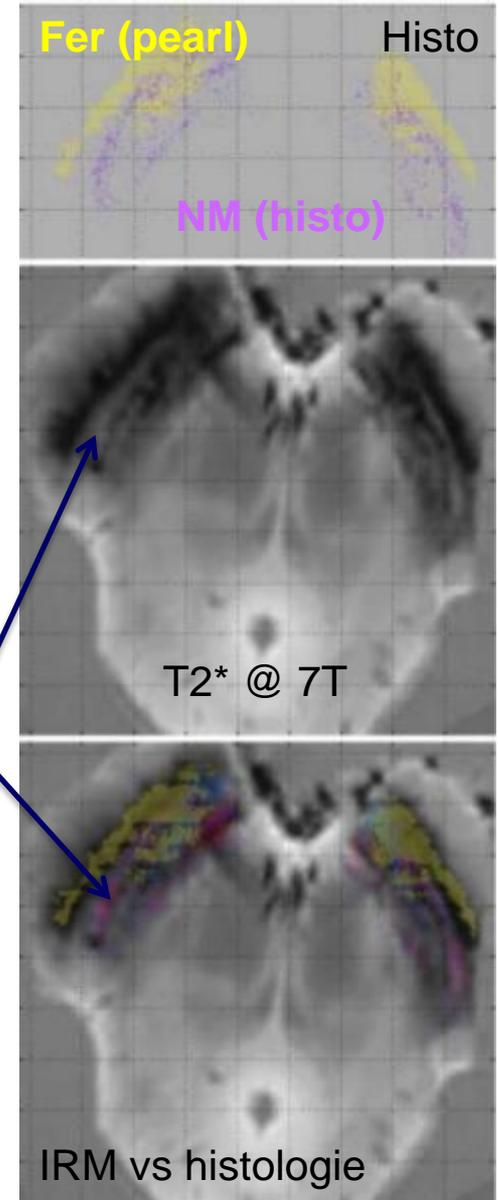


Damier et al. Brain 1999

HISTO vs IRM

Nigrosome 1

- Neuromélanine++
- Peu de fer



Blazejewska Neurology 2013



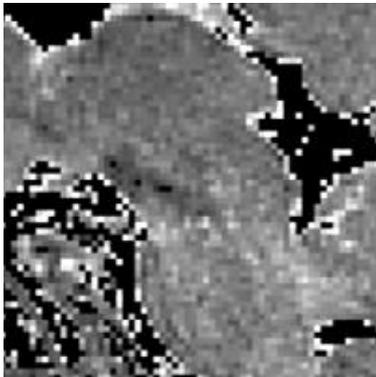
Imagerie quantitative

Biomarqueurs IRM quantitatifs dans la substance noire

Mesures volumétriques



Cartographie quantitative



**Relaxométrie
T2***

**Composition
tissulaire
Charge en fer**



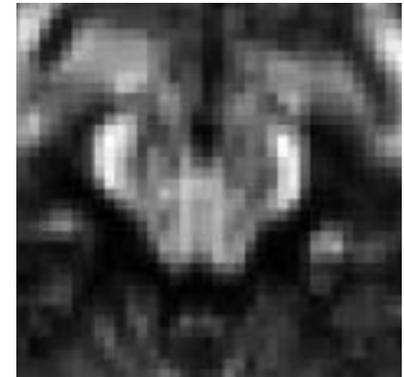
**Transfert de
magnétisation**

**Degré de
myélinisation
Densité axonale**



**Diffusivité moyenne
(MD)**

**Importance
de la
diffusion**



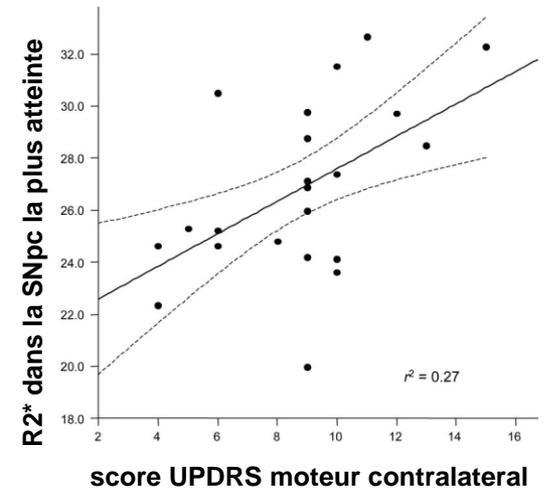
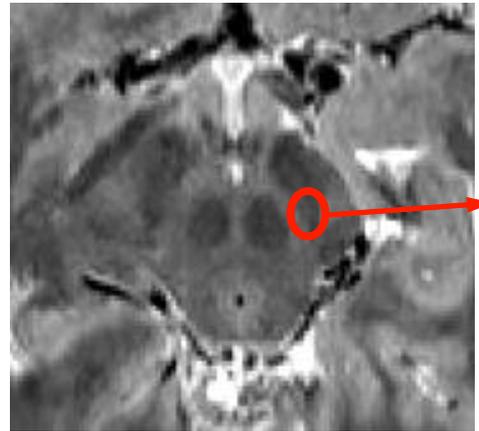
**Fraction
d'anisotropie**

**Orientation
de la
diffusion**

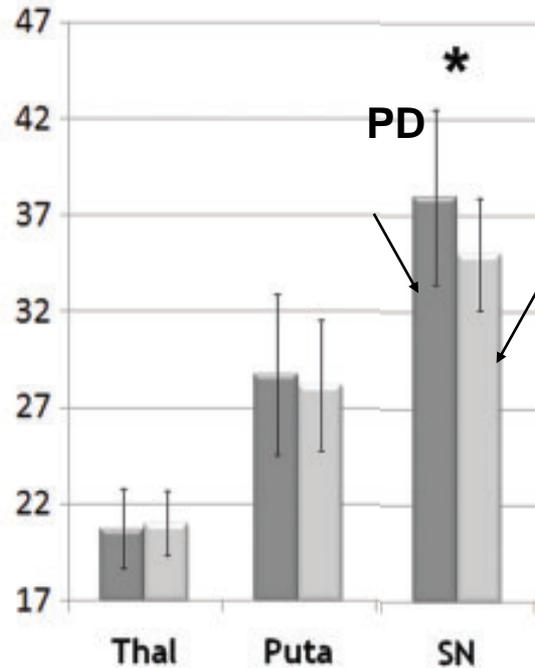


Imagerie du fer

Augmentation du R2*
(1/T2*) partie latérale
de la SNpc (ROIs)



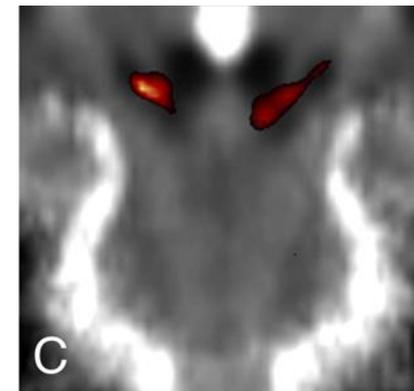
Martin Neurology 2008



C

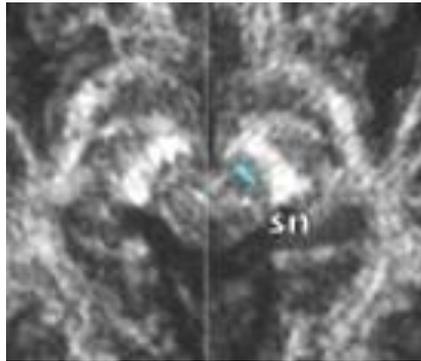
Peran Brain 2010

Technique voxel à voxel
Baudrexel Neuroimage 2010

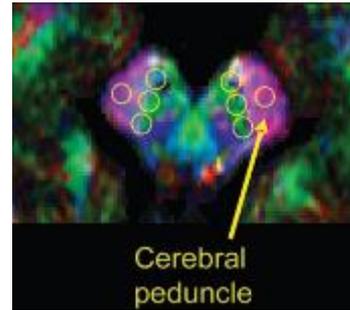


Baisse de l'anisotropie dans la SN des patients atteints de maladie de Parkinson

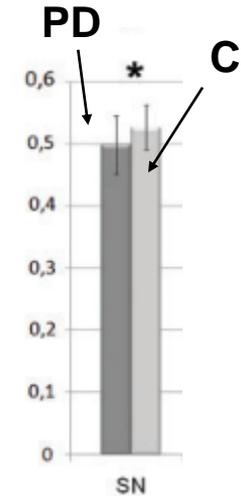
Baisse de la FA dans la SN dans beaucoup d'études...



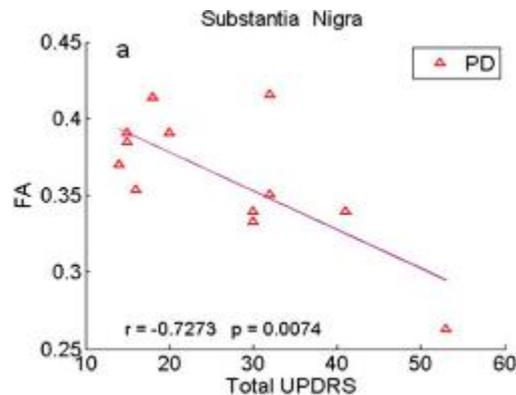
Chan JNNP 2007



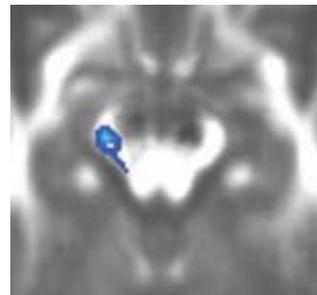
Vaillancourt
Neurology 2009



Peran Brain 2010



Zhan Mov Dis 2012



Revue dans Cochrane Neurology 2013

... mais pas toutes
Menke Neuroimage 2009,
2010



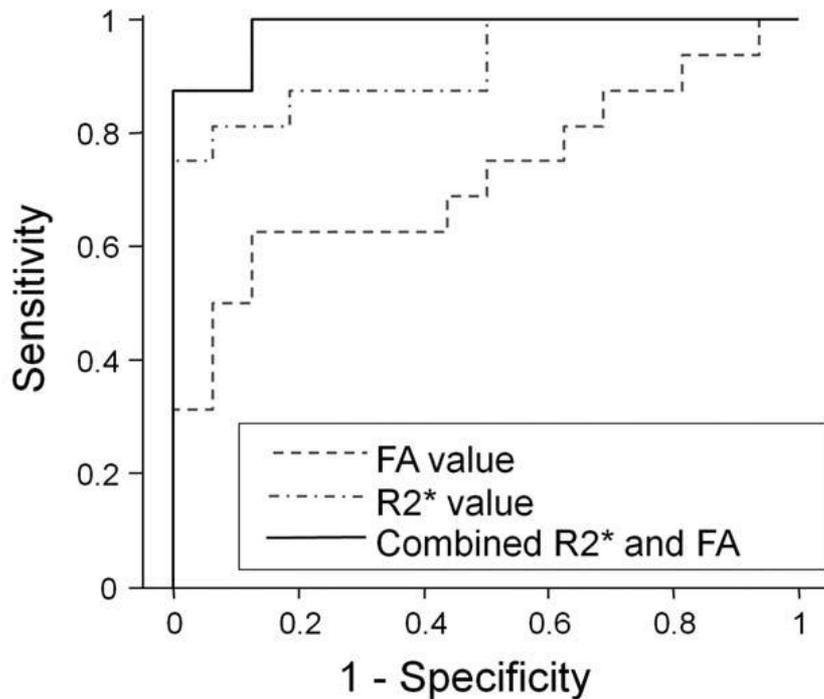
Discrimination Parkinson / témoins avec R2* et FA

Bonne discrimination Parkinson versus Témoins

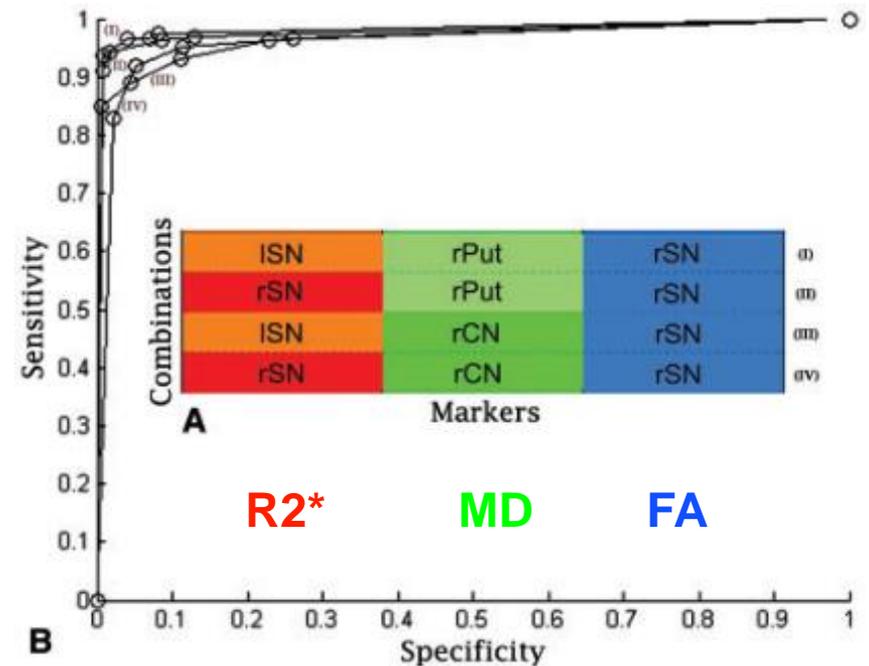
Augmentation du R2* et baisse de la FA dans la SN

Précision jusqu'à 0.95

B. ROC curve



Du Mov Dis 2011



Peran Brain 2010



Imagerie préclinique de la maladie de Parkinson

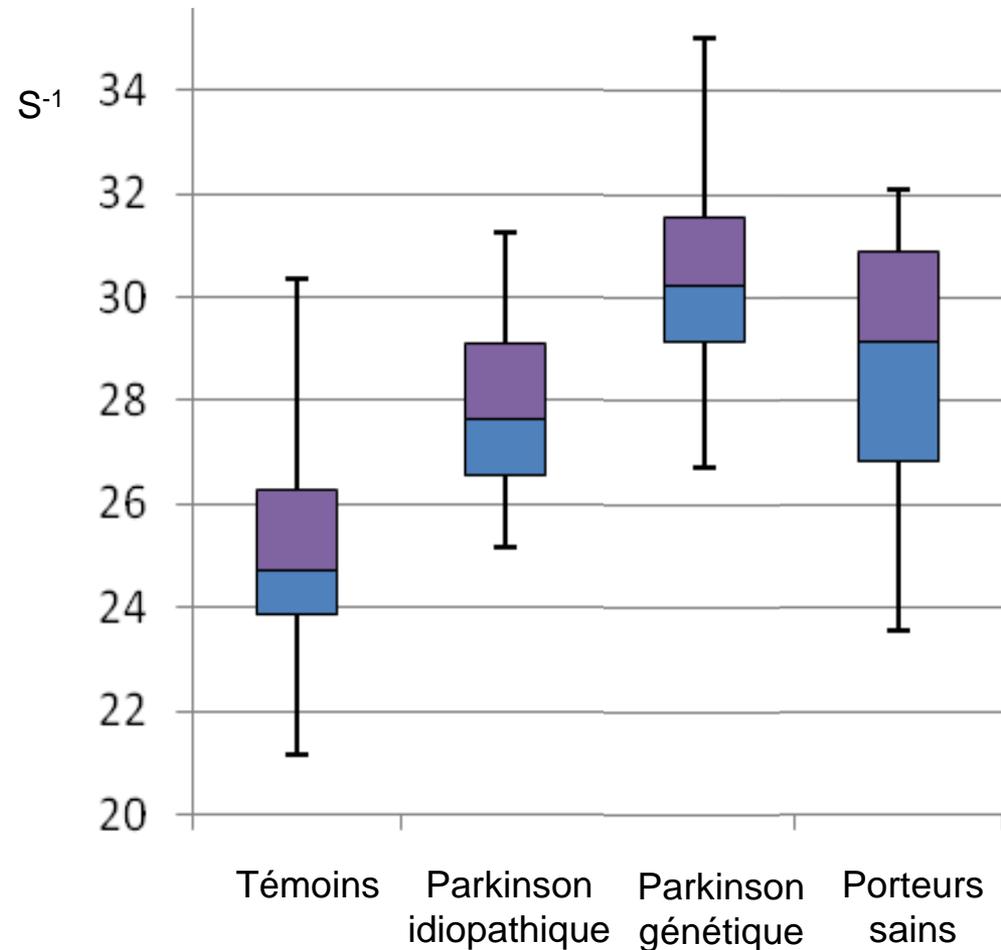
- **Charge en fer chez les porteurs sains de mutations associées à la maladie de Parkinson**
- **Troubles du comportement en sommeil paradoxal**

Augmentation de la charge en fer dans chez les porteurs sains de mutations

≈ 5% de formes génétiques de Parkinson

LRRK2, Parkin symptomatique et asymptomatiques (FP6 Genepark)

Cartographie R2*

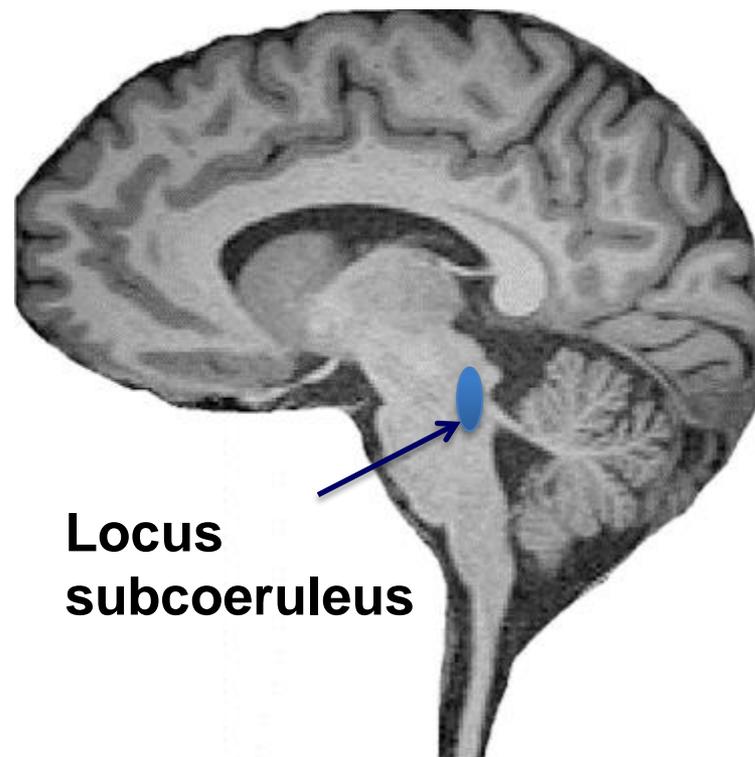
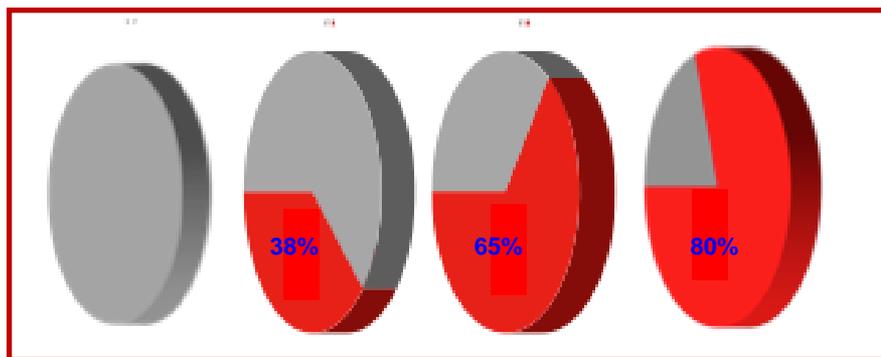


Le trouble du comportement en sommeil paradoxal (REM sleep behaviour disorders = RBD) : une manifestation prémotrice de syndrome Parkinsonien

Le TCSP est un syndrome non-dopaminergique caractérisé par des **mouvements anormaux violents** avec augmentation du **tonus musculaire** pendant le **sommeil paradoxal**

Les patients présentant un TCSP idiopathique ont un **risque élevé de syndrome Parkinsonien**

10 à 15 ans



Locus subcoeruleus

Parkinson
Atrophie multisystème
Démence à corps de Lewy

Le trouble du comportement pendant le sommeil paradoxal

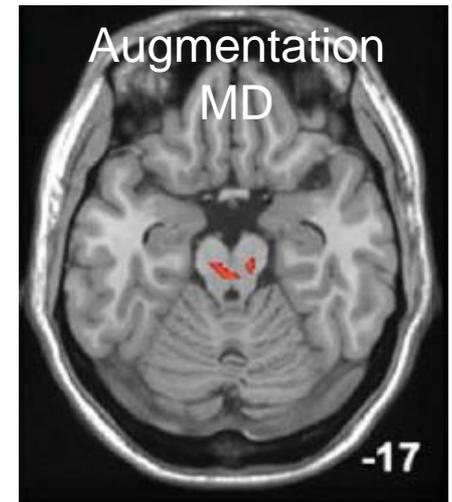
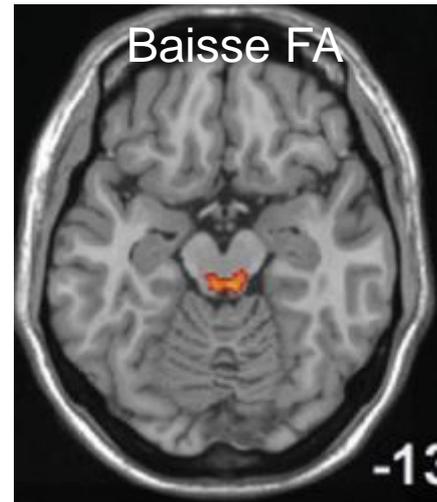


Anomalies structurelles du tronc cérébral dans le TCSP idiopathique

Substance grise périacqueducale

34 patients iRBD

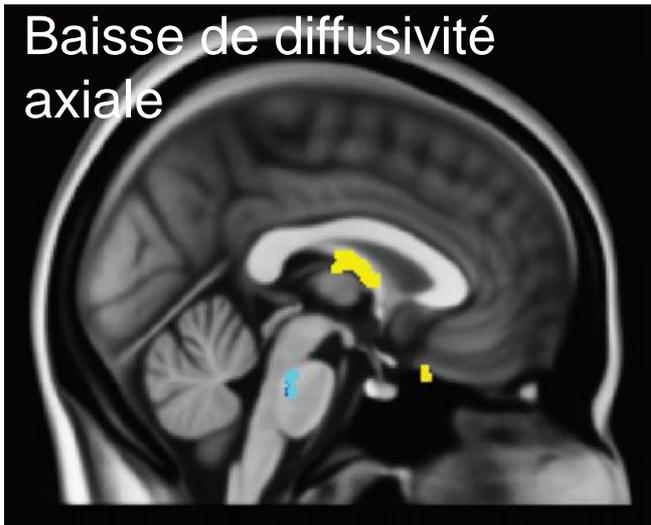
Scherfler Ann Neurol 2011



Pont

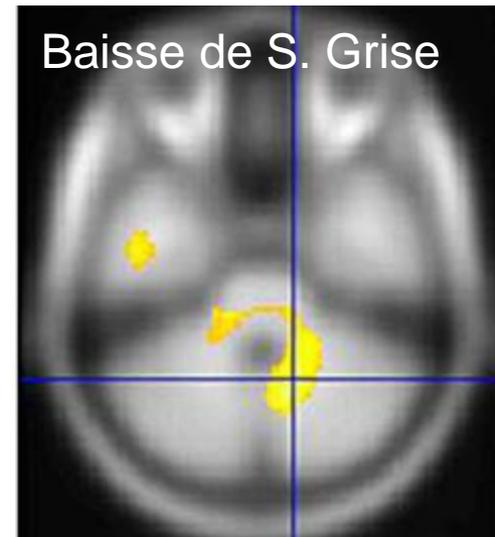
Baisse de diffusivité axiale

12 patients



Baisse de S. Grise

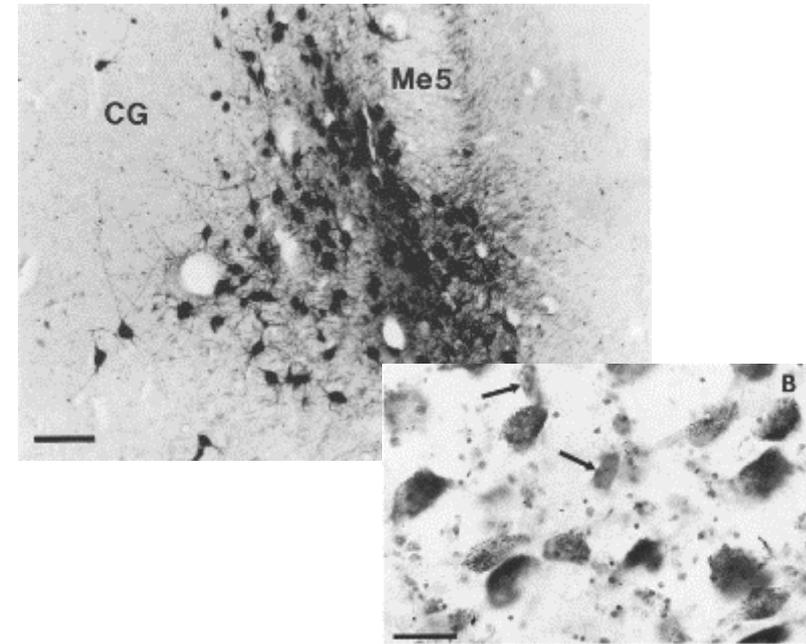
20 patients



L'IRM du complexe locus coeruleus / subcoeruleus

Histologie : les neurones catecholaminergiques du LC / SC contiennent de la **neuromélanine**.

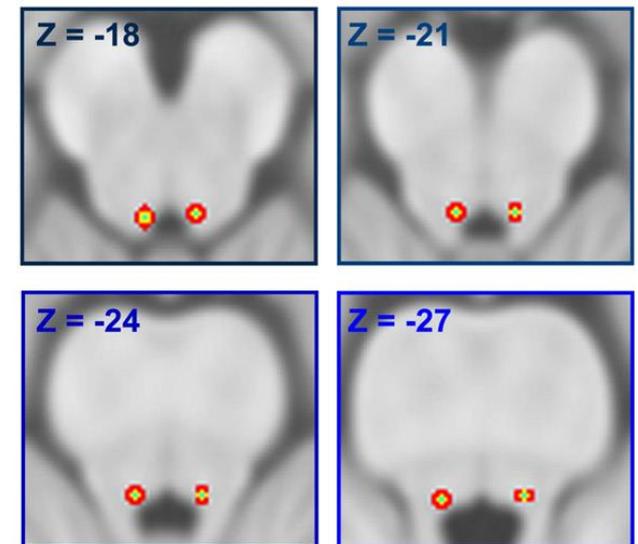
Baker et al. Exp Brain Res 1989



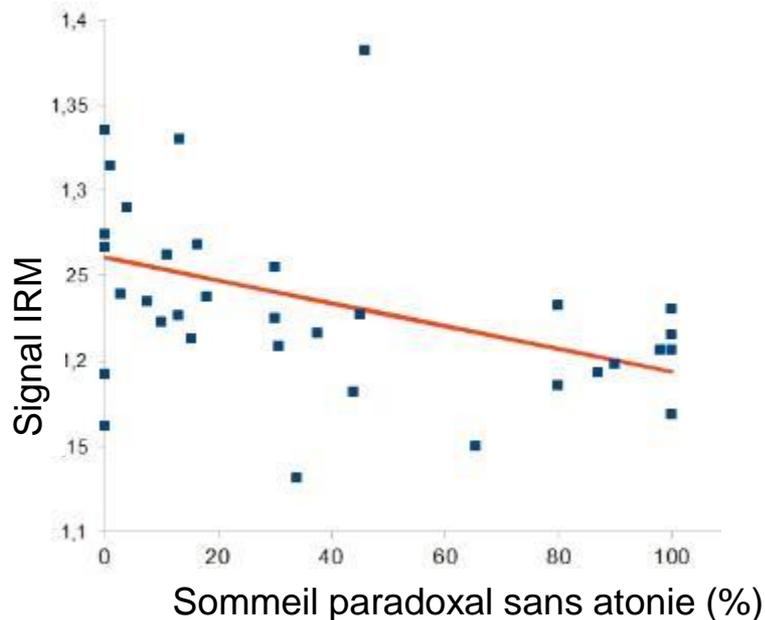
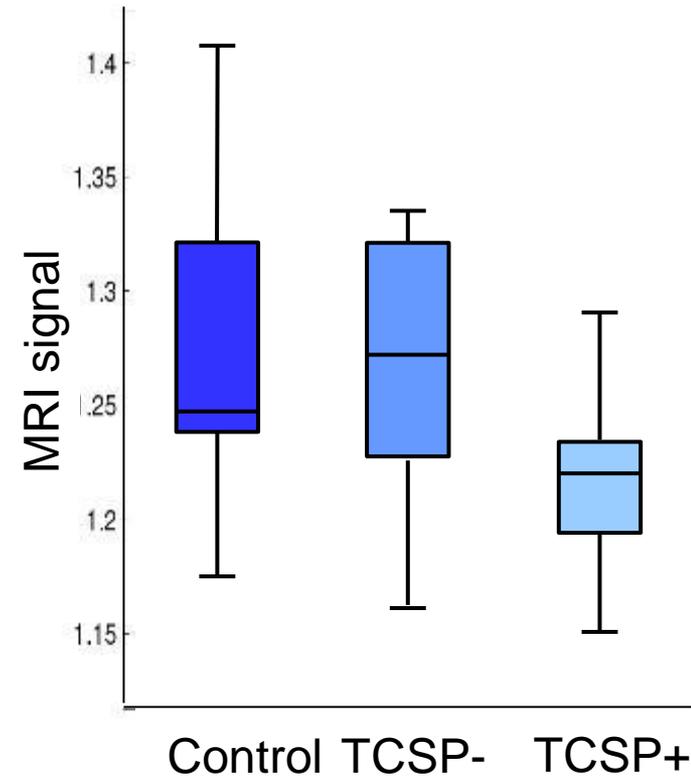
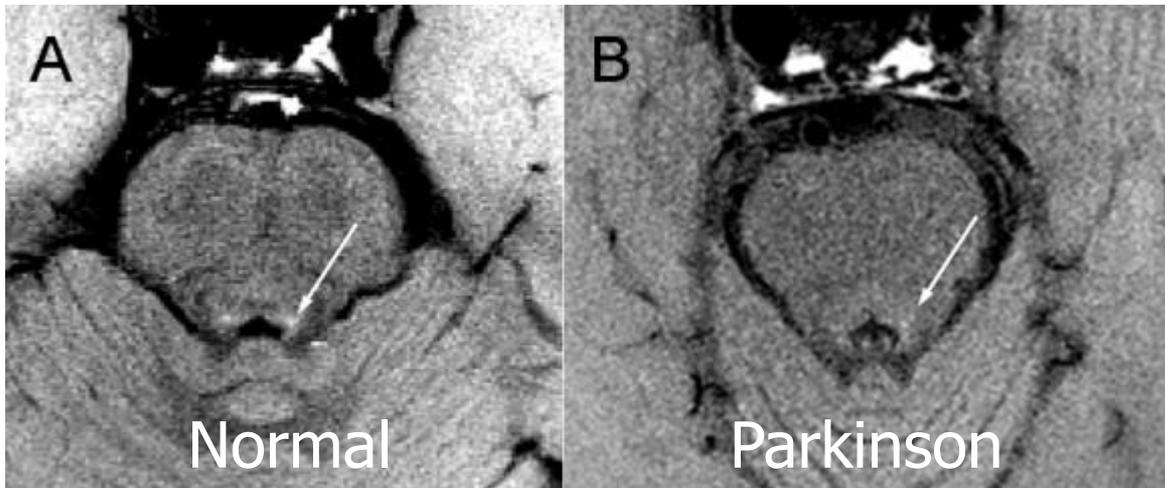
IRM : Neuromélanine est paramagnétique ; elle est hyperintense en T1



Keren et al. Neuroimage 2009



Le complexe locus coeruleus/subcoeruleus est atteint dans la maladie de Parkinson

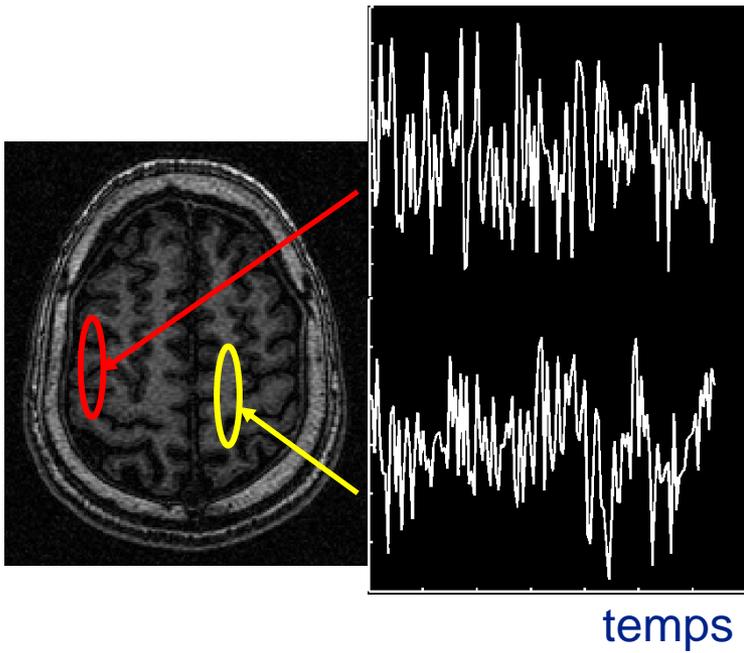


- ⇒ Perte des cellules contenant de la neuromélanine du LC/SC
- ⇒ Corrélié à la sévérité du TCSP

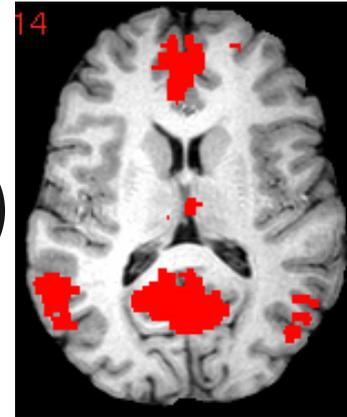


IRMf au repos

Quelles mesures pour l'IRMf au repos ?



r



Les fluctuations physiologiques du signal BOLD donnent des infos sur les interactions fonctionnelles entre régions distantes

Index de corrélation :

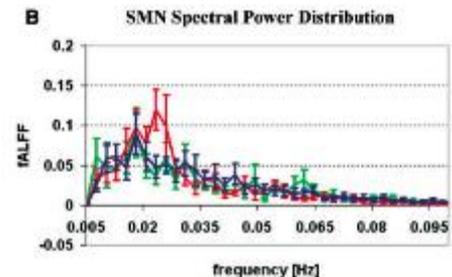
- Coefficient de corrélation
- Intégration fonctionnelle

Autres coefficients

- Force, clustering...

ALFF (amplitude of low frequency fluctuations)

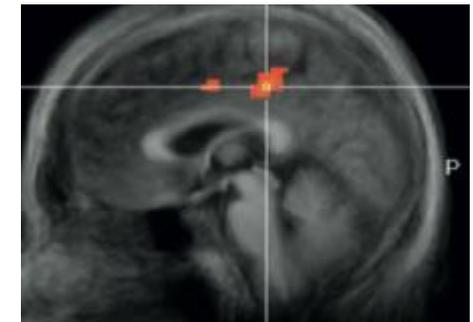
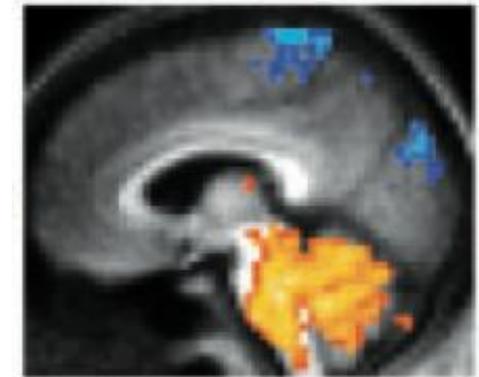
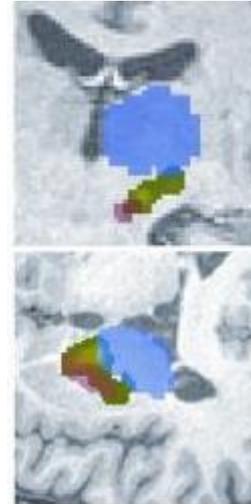
- Transformée de Fourier sur le signal BOLD (spectre de puissance)



Connectivité fonctionnelle et maladie de Parkinson

Baisse de la connectivité fonctionnelle

- Dans le circuit sensorimoteur
- Entre le striatum et le tronc
- Entre les noyaux gris et l'aire motrice supplémentaire
- Restauré par le L-DOPA



Augmentation de la connectivité dans les circuits associatifs

- ⇒ **Déficits de connectivité fonctionnelle spécifique du circuit sensorimoteur et des noyaux gris**
- ⇒ **Mécanismes de compensation possible dans le circuit associatif**
- ⇒ **Restauré en partie par la L-DOPA**

*Helmich Cer Cor 2009
Hacker Brain 2012
Sharman Mov Dis 2013
Esposito Brain 2013*

Rôle diagnostique de l'IRMf au repos dans la maladie de Parkinson ?

Baisse de la connectivité

Aire motrice supplémentaire

Cortex préfrontal médial

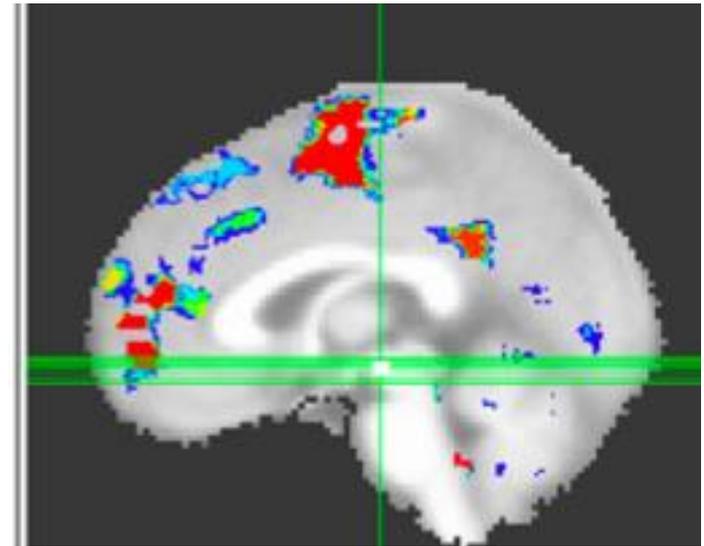
Gyrus frontal moyen gauche

Cervelet gauche

Distingue les patients des sujets témoins

Sensibilité 92%

Spécificité 87%



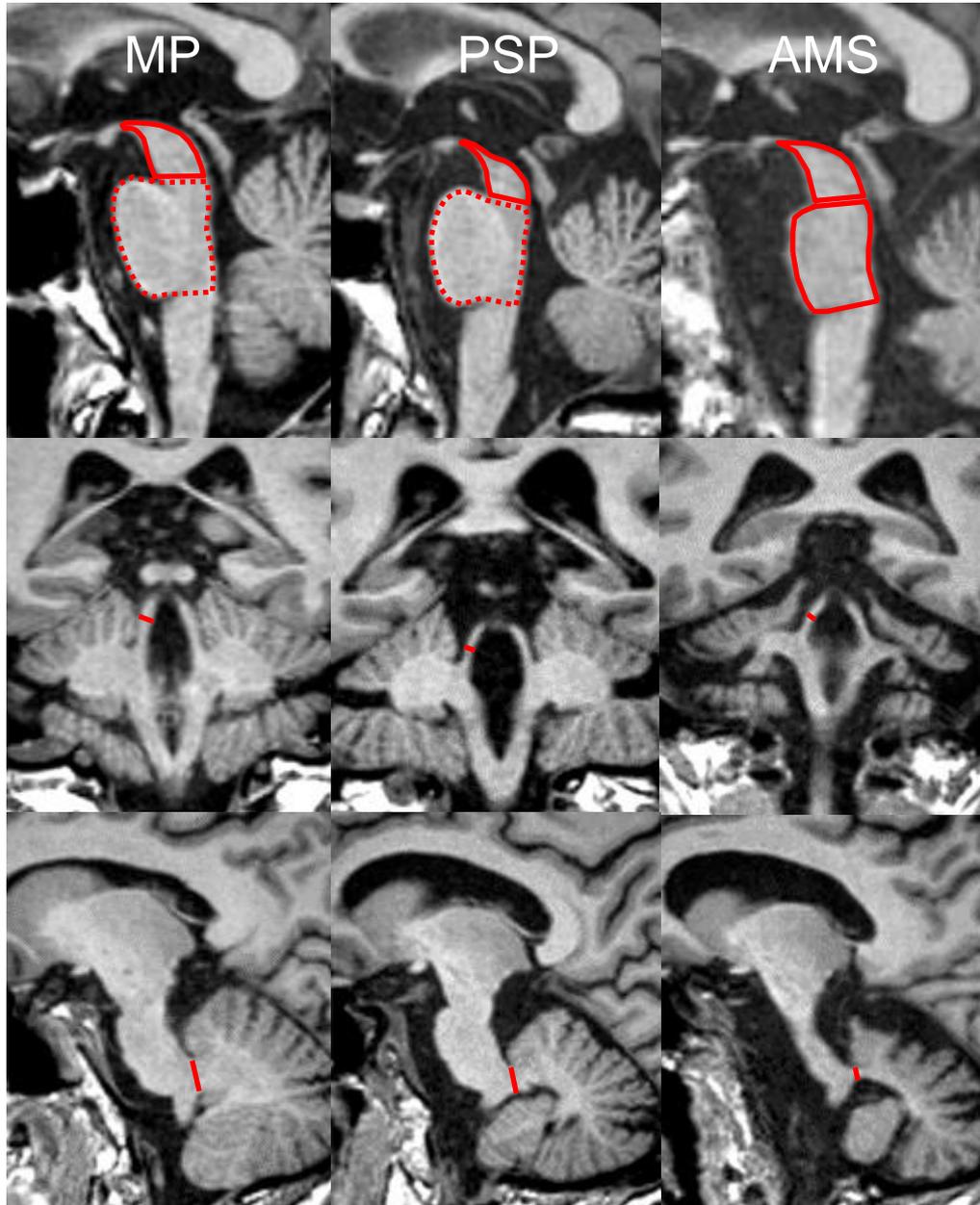
Amplitude of the low frequency fluctuation (ALFF)

14 patients, 15 témoins



Diagnostic différentiel des syndromes parkinsoniens

Atrophie et syndromes parkinsoniens



Parkinson

- Normal

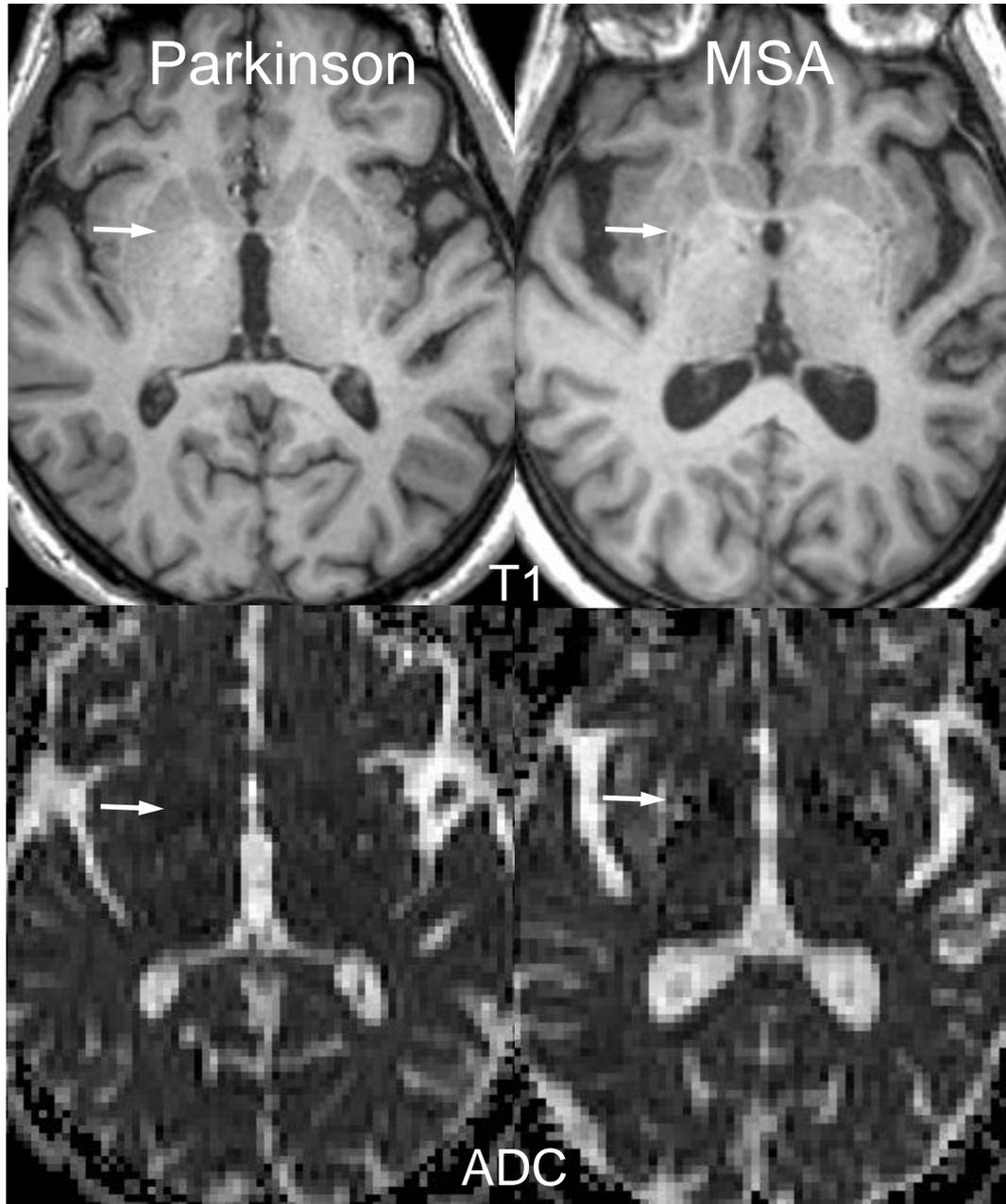
PSP

- Mésencéphale
- Pédoncule cérébelleux supérieur

AMS

- Pont
- Pédoncule cérébelleux moyen > supérieur

MD du striatum et syndromes parkinsoniens

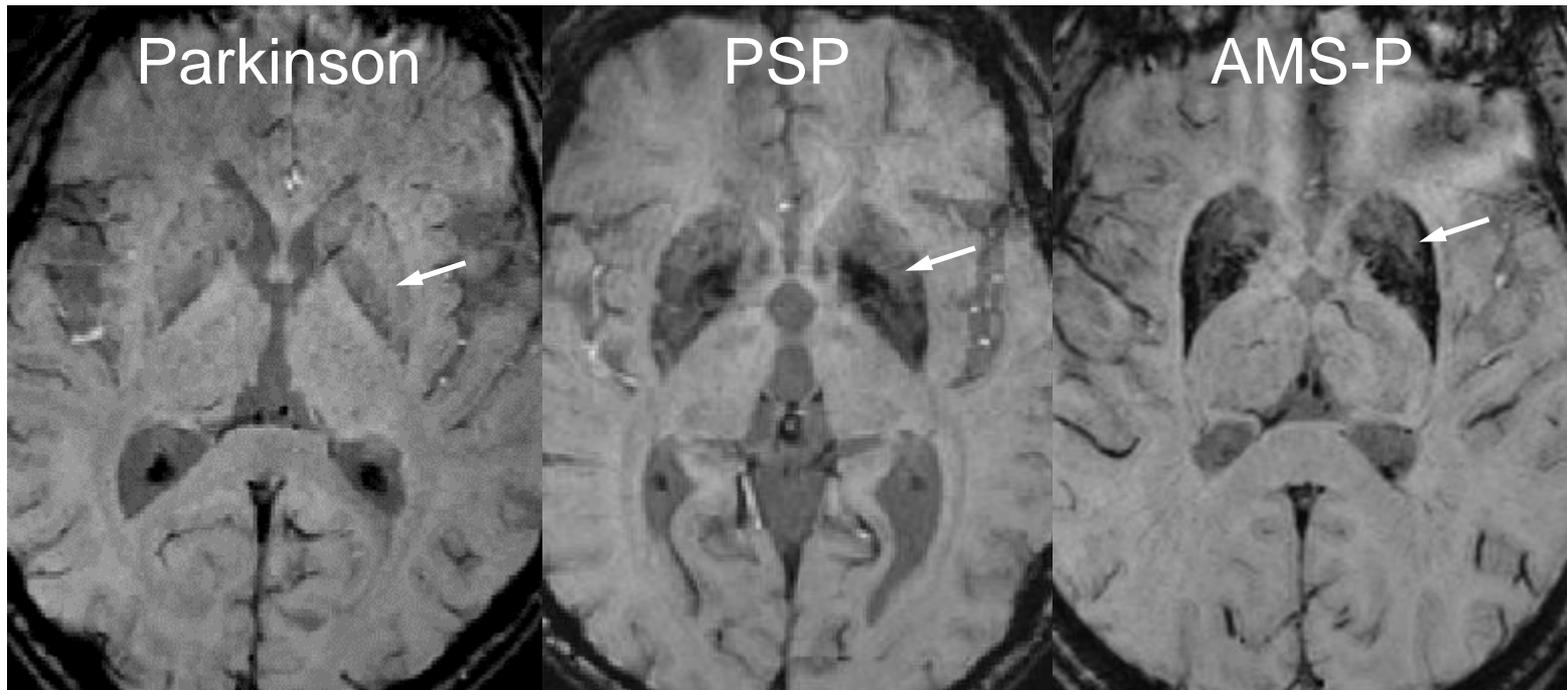


Parkinson
Normal

PSP
Augmentation de la MD

AMS
Augmentation forte de
la MD (visible sur la
carte ADC)

Fer du putamen postérieur et syndromes parkinsoniens

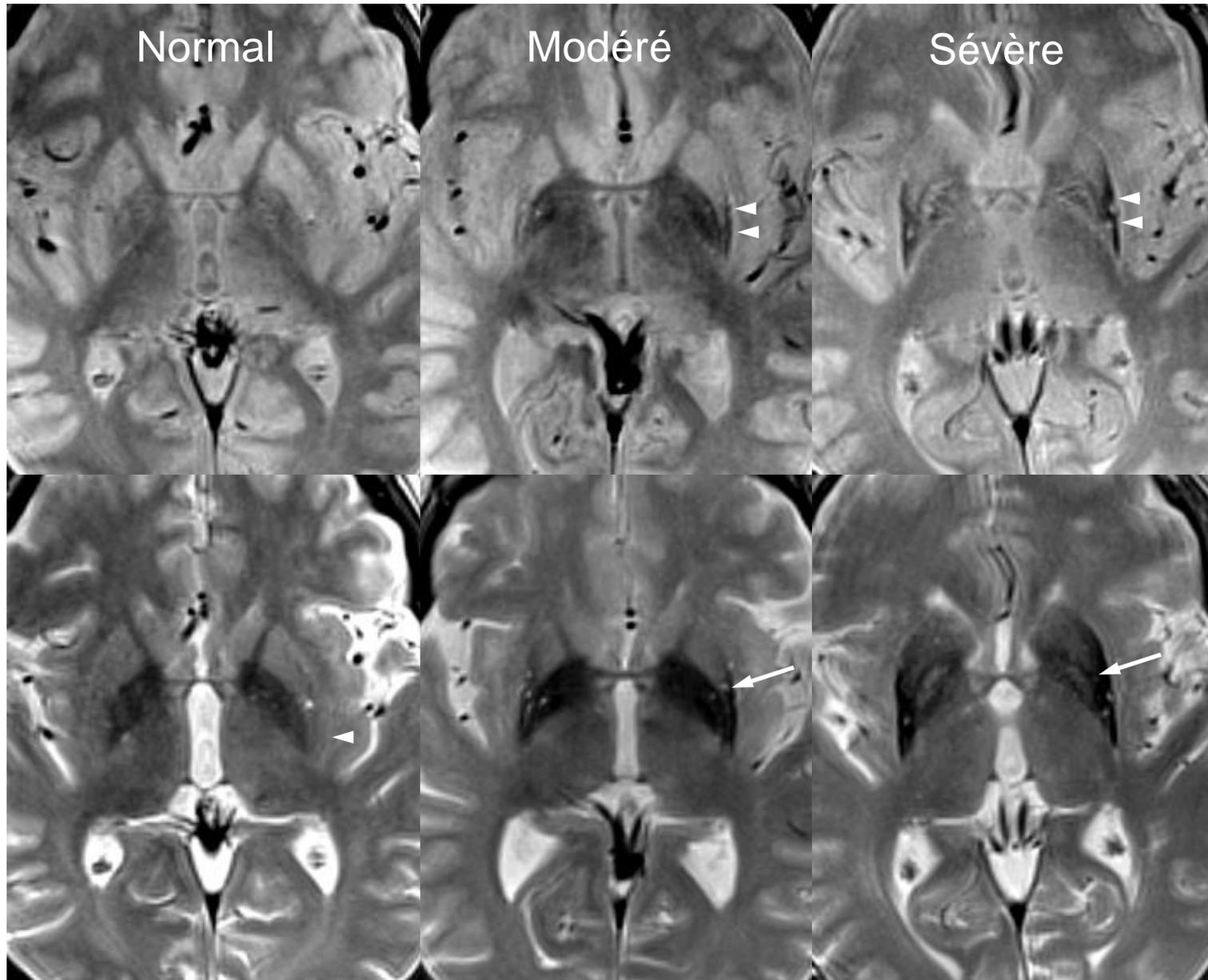


Parkinson : Normal

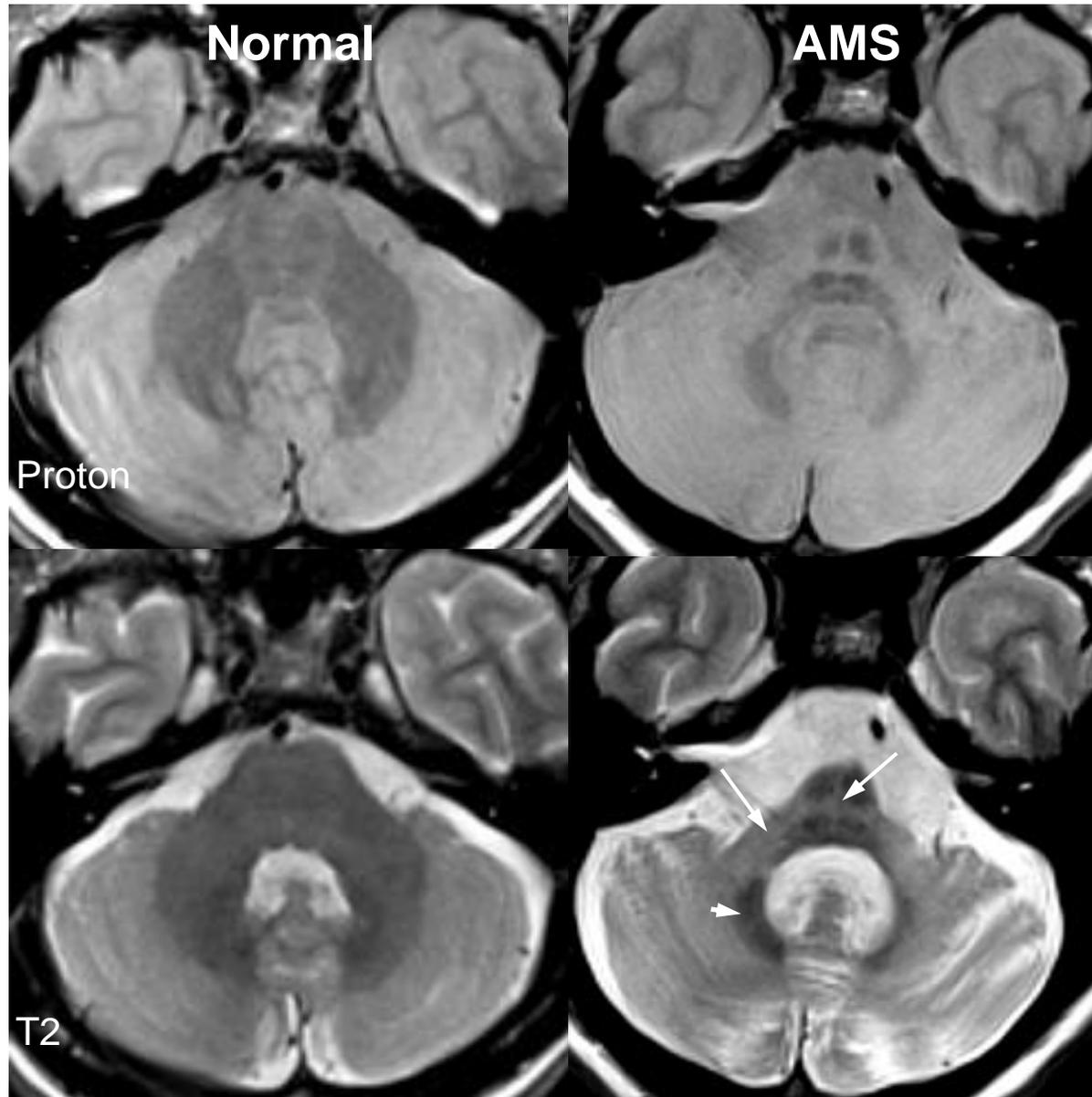
PSP : Augmentation modérée

AMS-P : Augmentation forte de la charge en fer
(aplatissement du bord externe du putamen)

Hypersignal du putamen postérieur et AMS-P



Signal du pont et pédoncules cérébelleux et AMS-C



Résumé – Biomarqueurs IRM quantitatifs

- Baisse de **volume** (ROI, VBM)
- Augmentation de la **diffusivité** (MD) et baisse de l'**anisotropie** (FA)
- Augmentation de la charge en fer (**R2***)

	PD	PSP	MSA
Cortex/sub. blanche	+/-	+	+
Putamen		+	++
Mésencéphale	SN	++	+
Pont			++
Pédoncules cérébelleux		Sup	Moyen

Nicoletti Brain 2006, Blain Neurology 2006, Paviour Mov Dis 2007, Taoka Neurolmage 2007, Rizzo Brain 2008, Prakash Neurolmage 2009, Quattrone Radiology 2008, Lehericy Brain 2010, Arabia Mov Dis 2011, Boelmans Mov Dis 2012 ...



Conclusions

- 1. L'IRM 7T apporte de nouvelles informations anatomiques utiles pour le diagnostic**
- 2. L'IRM fournit des biomarqueurs quantitatifs des ganglions de la base et du tronc qui permettent d'étudier la phase préclinique de la MP**
- 3. Les TCSP sont associés à une atteinte du complexe locus coeruleus / subcoeruleus**
- 4. Les réseaux fonctionnels sont atteints dans la maladie de Parkinson**
- 5. Les syndromes parkinsoniens peuvent être distingués de la maladie de Parkinson par les techniques d'IRM quantitatives**

Centre for Neuroimaging Research – CENIR

Eric Bardinet
Cécile Gallea
Traian Popa
Mike Sharman
Romain Valabrègue

Université Pierre et Marie Curie – Paris 6

CR-ICM

Vanessa Brochard
Claire Ewencyk
Cecile Hubsch
Carine Karachi
Sabine Meunier
Emmanuel Roze
Marie Vidailhet

INSERM U678

Habib Benali
Caroline Malherbe
Arnaud Messé
Mélanie Péligrini-Issac
Vincent Perlberg

CHU Lille

Christine Delmaire

NeuroSpin

Cyril Poupon
Clarisse Longo dos Santos

CMRR / U of Minnesota

Pierre Francois van de
Moortele
Kamil Ugirbil



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS
PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

UPMC
PARIS UNIVERSITAS

Inserm



Merci



CENIR
Centre de Neuroimagerie de
Recherche - Paris