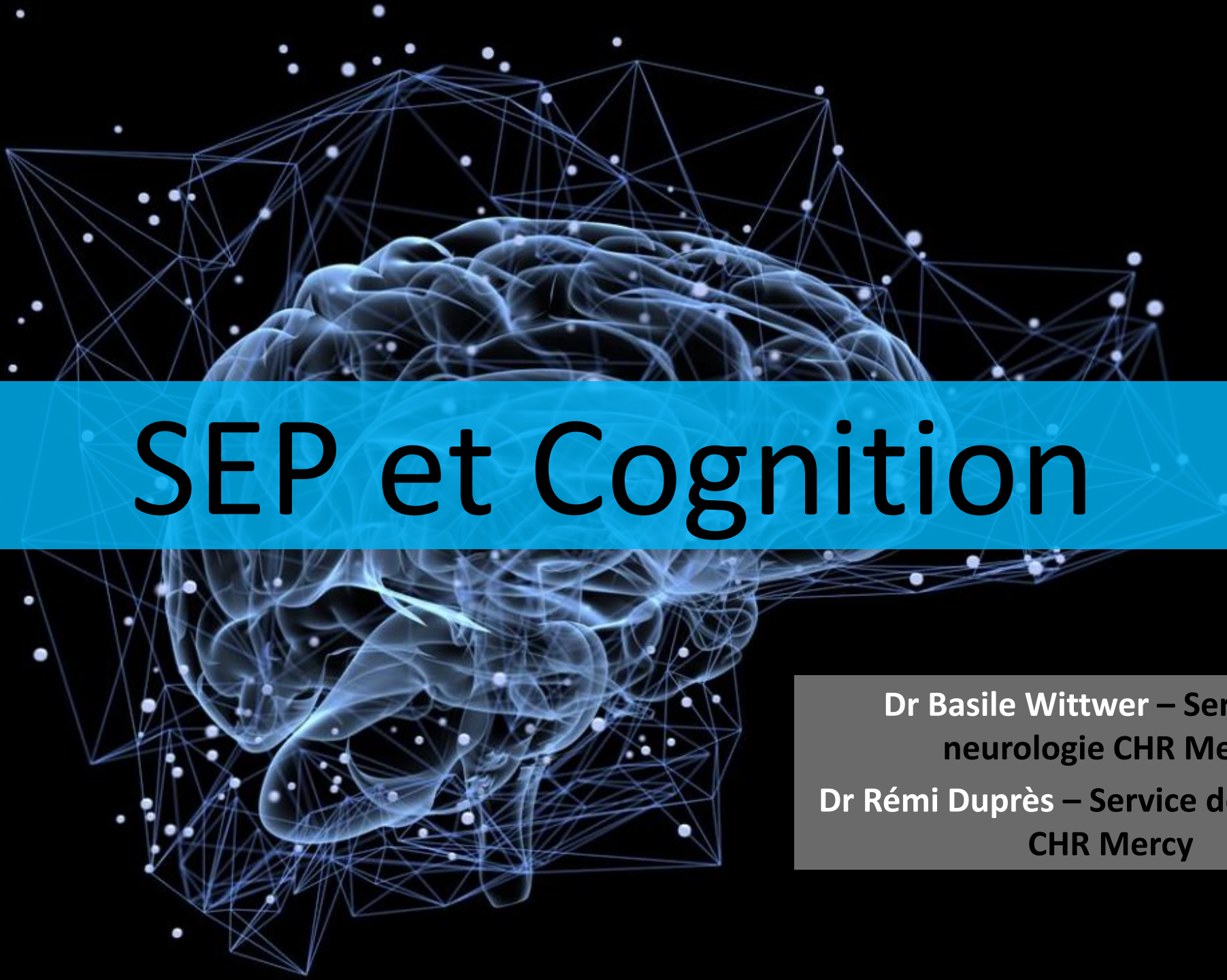




# SEP et Cognition

**Dr Basile Wittwer** – Service de  
neurologie CHR Mercy

**Dr Rémi Duprès** – Service de radiologie  
CHR Mercy

# SEP et Cognition

- Actualités en IRM et SEP
  - Apport des séquences de susceptibilité magnétique
    - Central vein sign
    - Iron rim lesions
- L'atteinte cognitive dans la SEP
  - Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP
  - Impact pratique et conséquences thérapeutiques ?

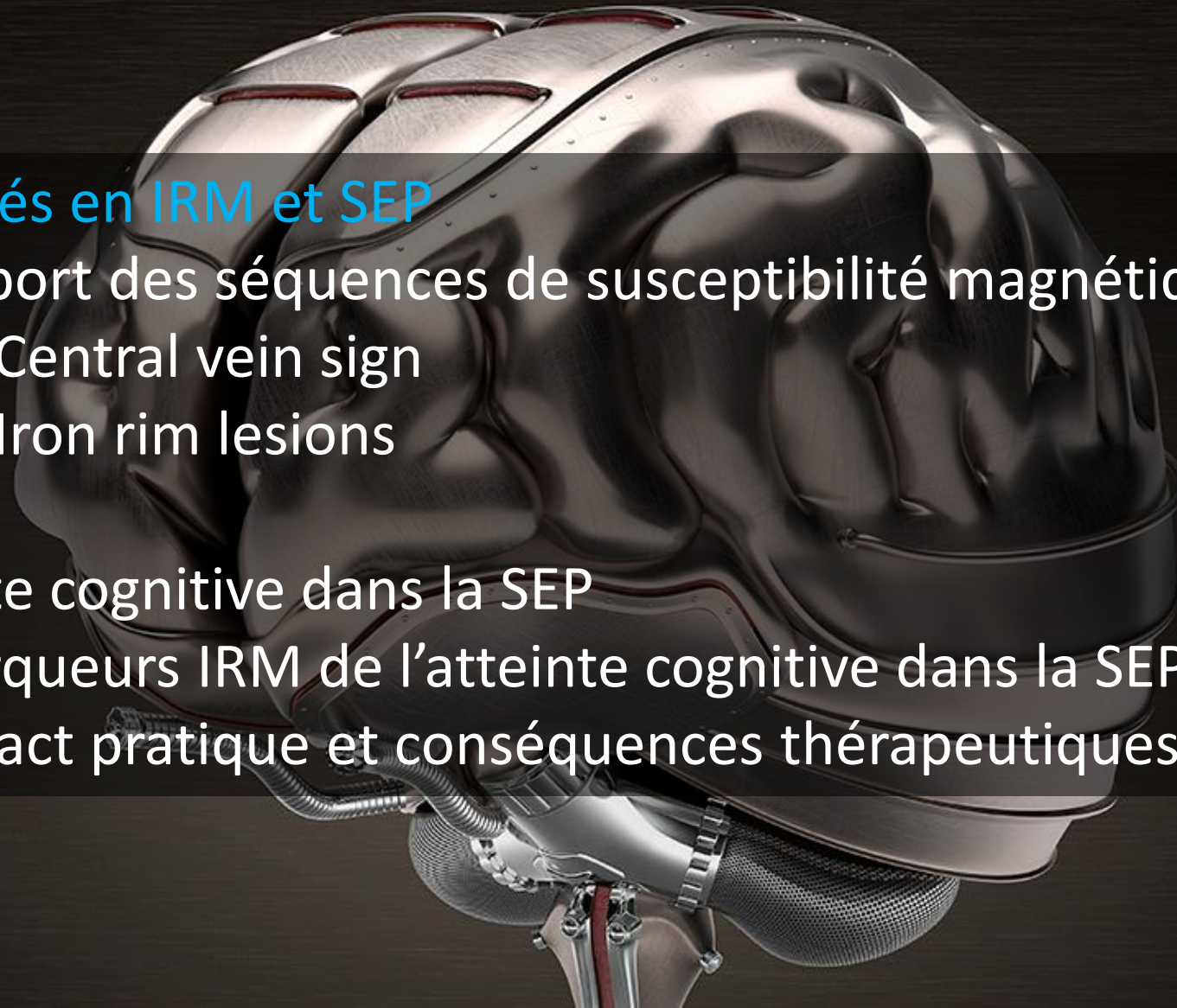
# Actualités en IRM et SEP

## ○ Actualités en IRM et SEP

- Apport des séquences de susceptibilité magnétique
  - Central vein sign
  - Iron rim lesions

## ○ L'atteinte cognitive dans la SEP

- Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP
- Impact pratique et conséquences thérapeutiques ?



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Un peu de physique !

De la pratique quotidienne ?

### Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging

Assunta Dal-Bianco<sup>1</sup> · Günther Grabner<sup>2,3</sup> · Claudia Kronnerwetter<sup>3</sup> · M Thomas Berger<sup>5</sup> · Eduard Auff<sup>1</sup> · Fritz Leutmezer<sup>1</sup> · Siegfried Trattnig<sup>3</sup> · Simon Hametner<sup>6</sup> 

### 7T PHASE IMAGING OF ACUTE MS LESIONS: A NEW WINDOW INTO THE INFLAMMATORY PROCESS

### Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla

Francesca Bagnato,<sup>1,\*</sup> Simon Hametner,<sup>2,\*</sup> Bing Yao,<sup>3</sup> Peter van Gelderen,<sup>3</sup> Hellmut Merkle,<sup>3</sup> Fredric K. Cantor,<sup>4</sup> Hans Lassmann<sup>2</sup> and Jeff H. Duyn<sup>3</sup>

. Gaitán, MD<sup>1</sup>, Pietro Maggi, MD<sup>1,3</sup>, Irene niel S. Reich, MD, PhD<sup>1</sup>

### Multiple Sclerosis Lesions Using a FLAIR and 7.0 T SWI Phase:

### Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions

Martina Absinta,<sup>1,2</sup> Pascal Sati,<sup>1</sup> Matthew Schindler,<sup>1</sup> Emily C. Leibovitch,<sup>1</sup> Joan Ohayon,<sup>1</sup> Tianxia Wu,<sup>1</sup> Alessandro Meani,<sup>2</sup> Massimo Filippi,<sup>2</sup> Steven Jacobson,<sup>1</sup> Irene C.M. Cortese,<sup>1</sup> and Daniel S. Reich<sup>1</sup>

Günther Grabner, MS,<sup>1,2\*</sup> Assunta Dal-Bianco, MD,<sup>3</sup> Melanie Schernthaner, MD,<sup>1</sup> Kar

### A serial *in vivo* 7T magnetic resonance phase imaging study of white matter lesions in multiple sclerosis

Wei Bian<sup>1,2</sup>, Kristin Harter<sup>3</sup>, Kathryn E Hammond-Rosenbluth<sup>4</sup>, Janine M Lupo<sup>2</sup>, Duan Xu<sup>1,2</sup>, Douglas AC Kelley<sup>5</sup>, Daniel B Vigneron<sup>1,2</sup>, Sarah J Nelson<sup>1,2,6</sup> and Daniel Pelletier<sup>7,8</sup>

# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Un peu de physique !

### Champs magnétiques : ordres de grandeurs

- Le tesla (symbole : T), nommé en l'honneur du physicien serbe Nikola Tesla, est l'unité dérivée d'induction électromagnétique
- Il est défini comme l'induction magnétique qui, répartie normalement et uniformément sur une surface de  $1 \text{ m}^2$ , conduit à travers cette surface un flux d'induction électromagnétique total de 1 weber

| Champ magnétique (Tesla) | $10^{-5}\text{T}$ | $10^{-3}\text{T}$ | 1                         | 8,5T          | 11,7T         | 10 T          | 10 T        |
|--------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|
| Exemples                 | Terre             | Magnet de frigo   | Electro-aimant de Faraday | Tunnel du LHC | Projet Iseult | expérimentaux | Magn (10 T) |



Grand collisionneur de hadrons



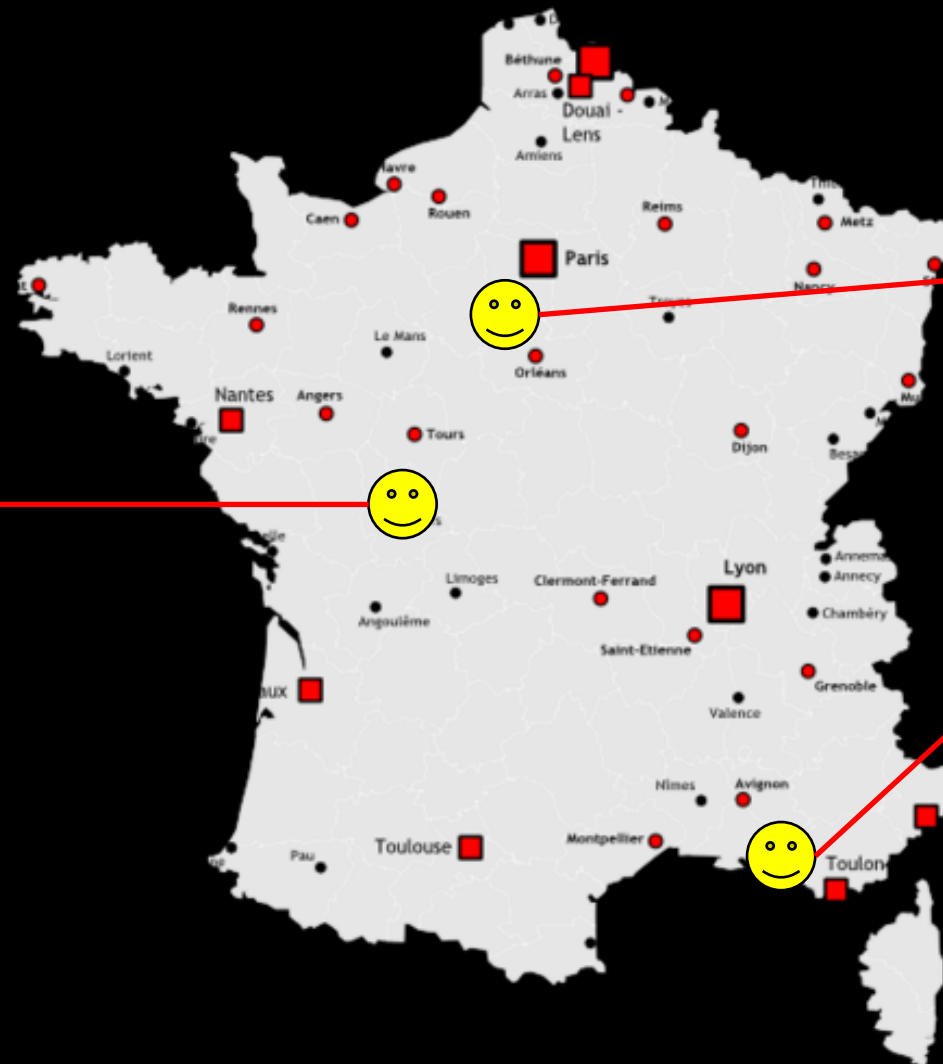
= Magnéto : étoile à neutron disposant d'un champ magnétique extrêmement intense



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

Un peu de physique !

Les IRM 7T en France



2 IRMs uniquement  
dédiées à la recherche

1 IRM avec application  
clinique

- Poitiers

- Saclay

- Marseille

# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Un peu de physique !

Qui a la plus grosse ?!



IRM 1,5T

30,000 X le CM terrestre



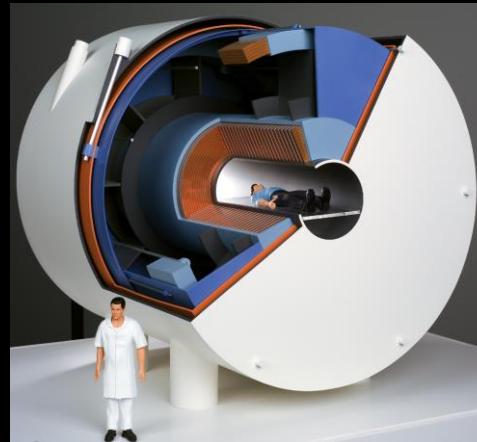
IRM 3T

60,000 X le CM terrestre



IRM 7T

140,000 X le CM terrestre



340,000 X le CM terrestre

### Neurospin – Saclay

IRM 11,7T — Aimant le plus puissant au monde pour études cliniques

132Tonnes – 50M d'€

230,000 X le CM terrestre

### IRM 17,2T

Etudes uniquement pré-cliniques

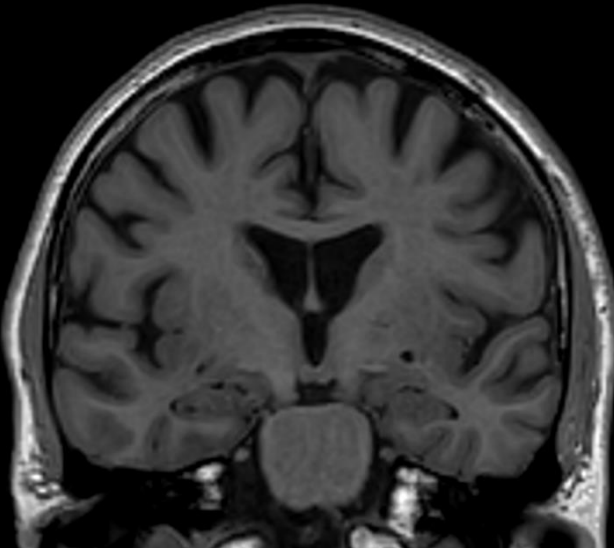


# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

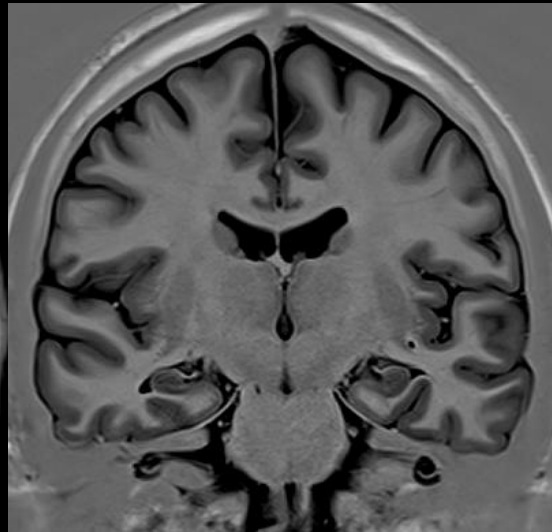
Un peu de physique !

Résultats escomptés

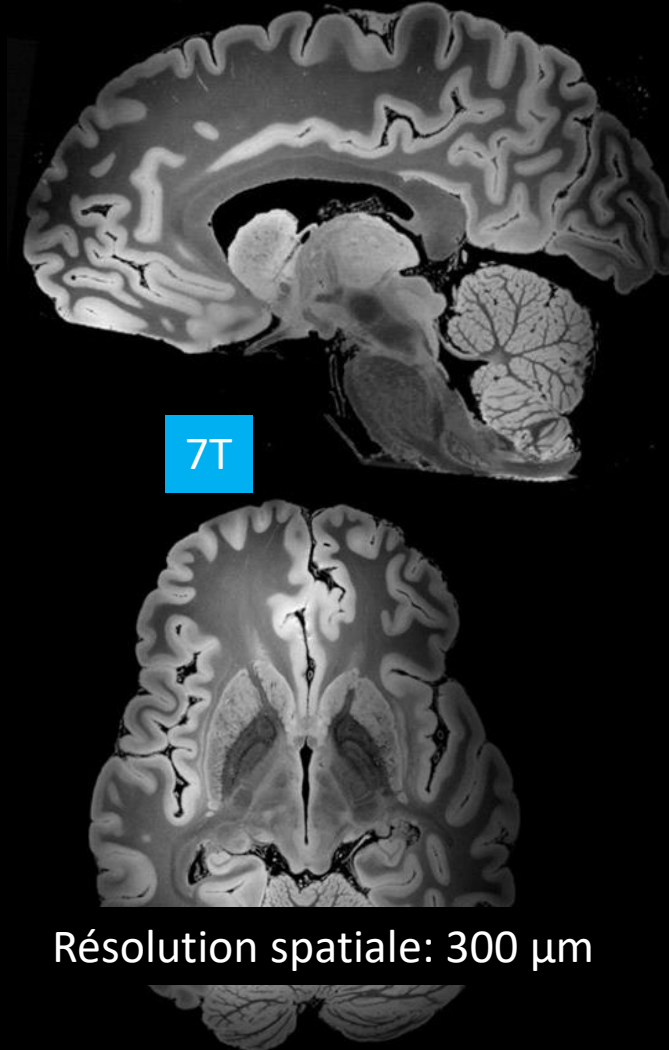
1,5T



3T

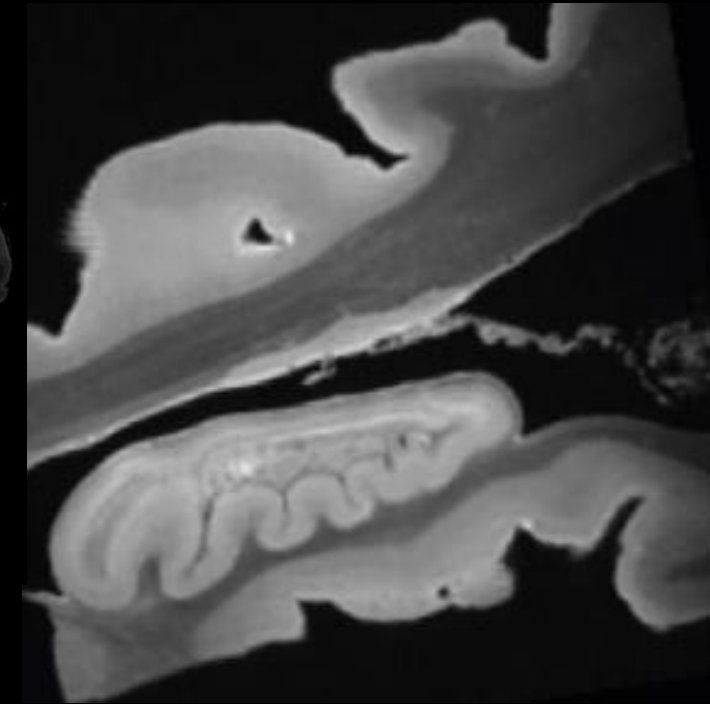


7T



Résolution spatiale: 300  $\mu\text{m}$

11,7T



Résolution spatiale: 200  $\mu\text{m}$

## Un peu de physique !

### Susceptibilité magnétique

- SWI = Susceptibility Weighted Imaging
- La susceptibilité magnétique désigne la capacité d'une substance à induire une variation du champ magnétique local en présence d'un champ magnétique externe
- Les substances paramagnétiques et diamagnétiques sont toutes deux responsables de phénomènes de susceptibilité : une substance diamagnétique créant un champ magnétique inverse et de faible intensité (susceptibilité négative), une substance paramagnétique créant un champ de même sens et d'intensité plus forte (susceptibilité positive)
- Les principales substances paramagnétiques rencontrées dans l'organisme sont la déoxyhémoglobine, la méthémoglobine, l'hémosidérine et la ferritine
- L'oxyhémoglobine et les calcifications se comportent comme des dipôles diamagnétiques

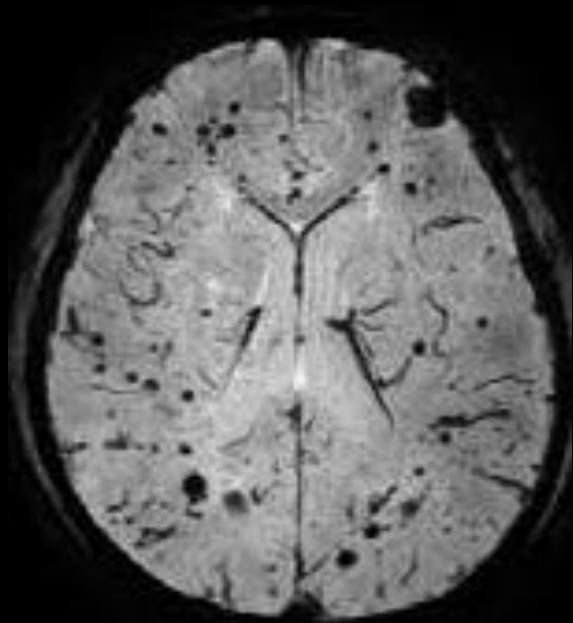


# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

Un peu de physique !

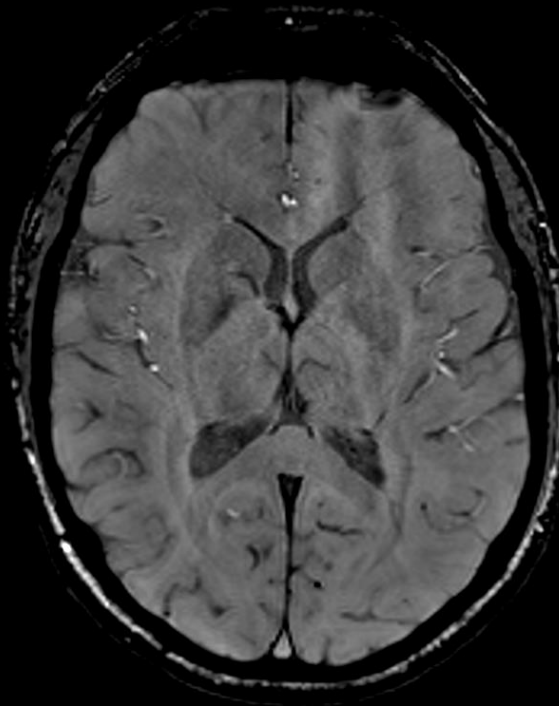
Susceptibilité magnétique

| Philips  | Siemens | General Electric |
|----------|---------|------------------|
| VenoBOLD | SWI     | SWAN             |



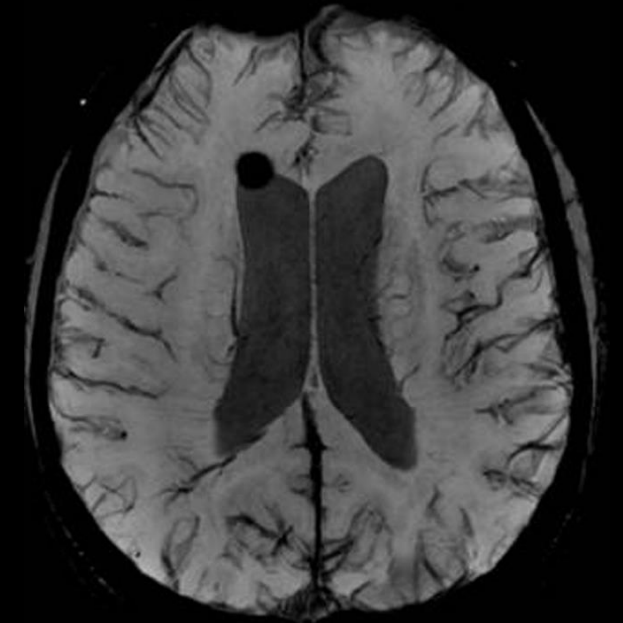
VenoBOLD

= Venous Blood Oxygen Level Dependant



SWI

= Susceptibility Weighted Imaging



SWAN

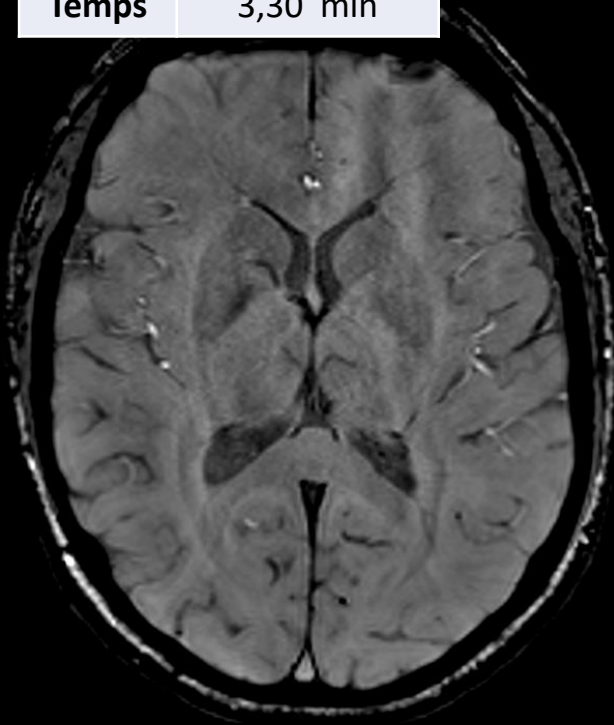
= Star Weighted ANgiography

# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

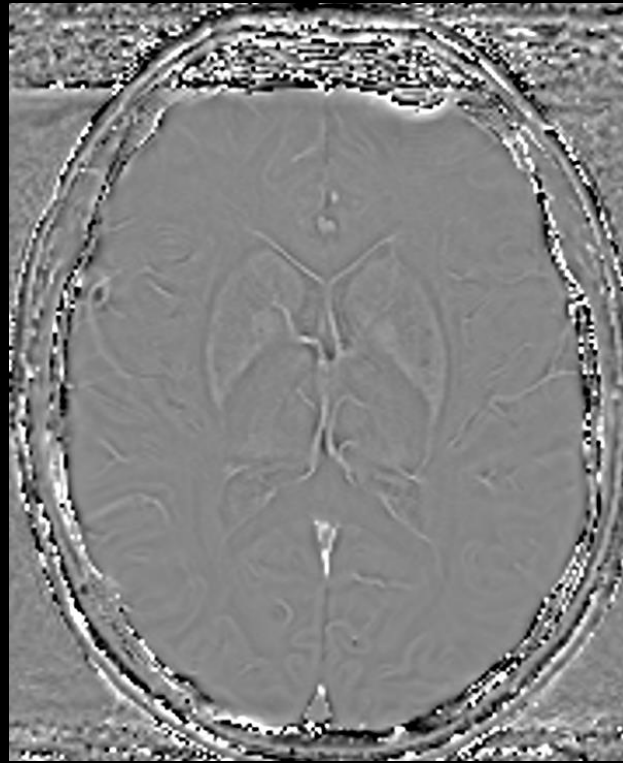
Un peu de physique !

Susceptibilité magnétique

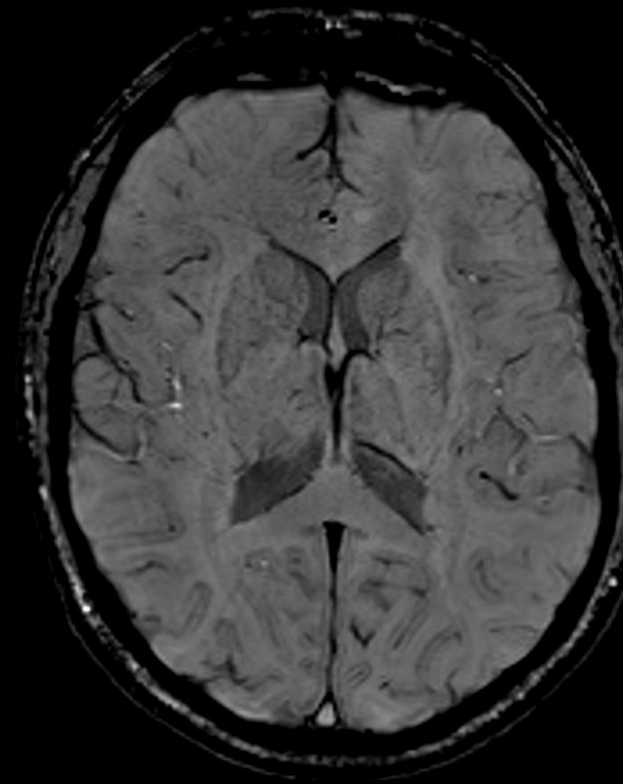
|       | 3T       |
|-------|----------|
| Natif | 1,7mm    |
| Temps | 3,30 min |



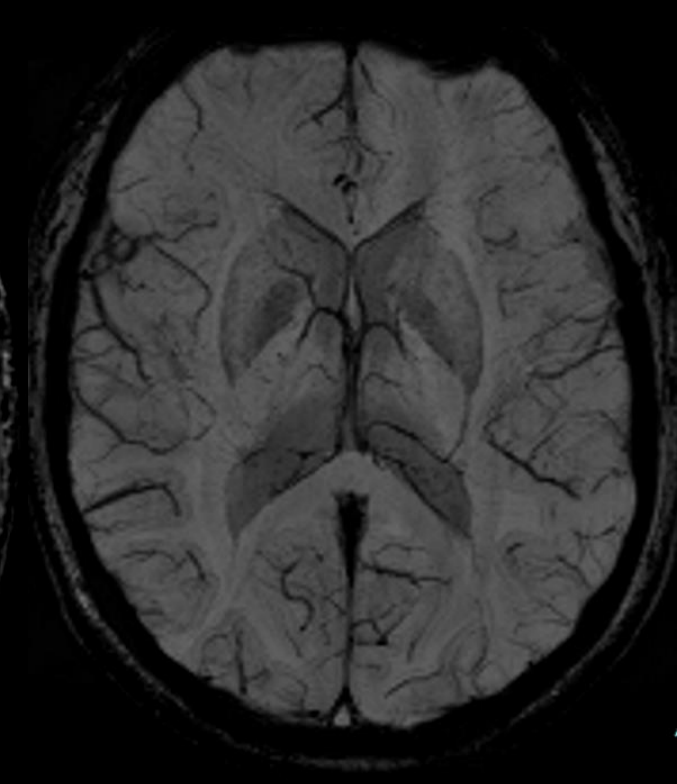
Magnitude



Phase



SWI

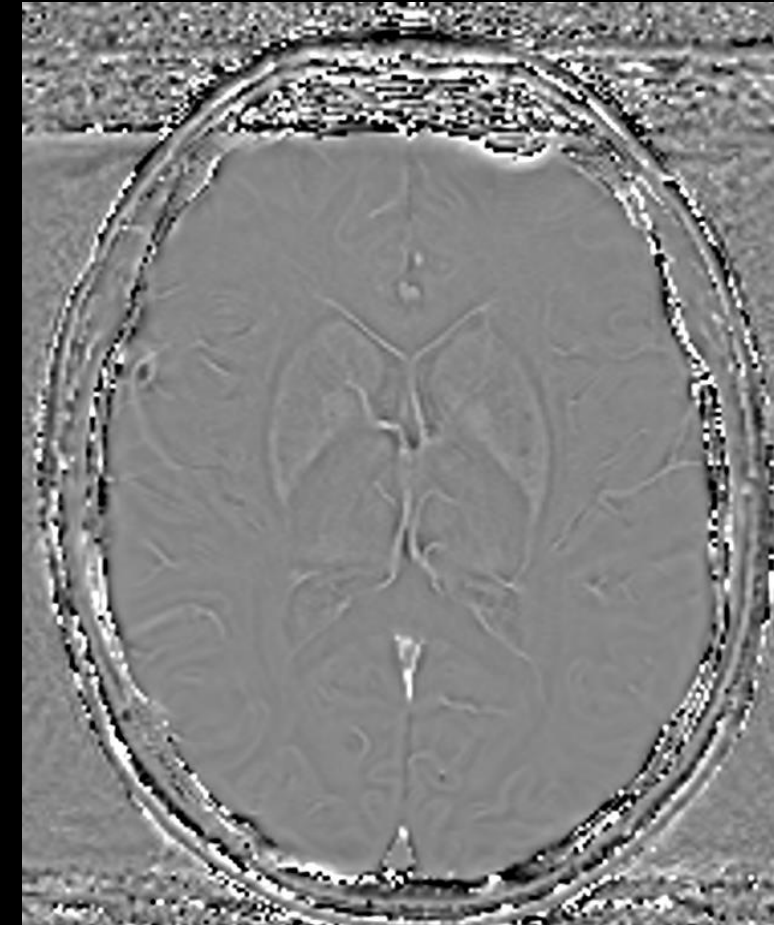
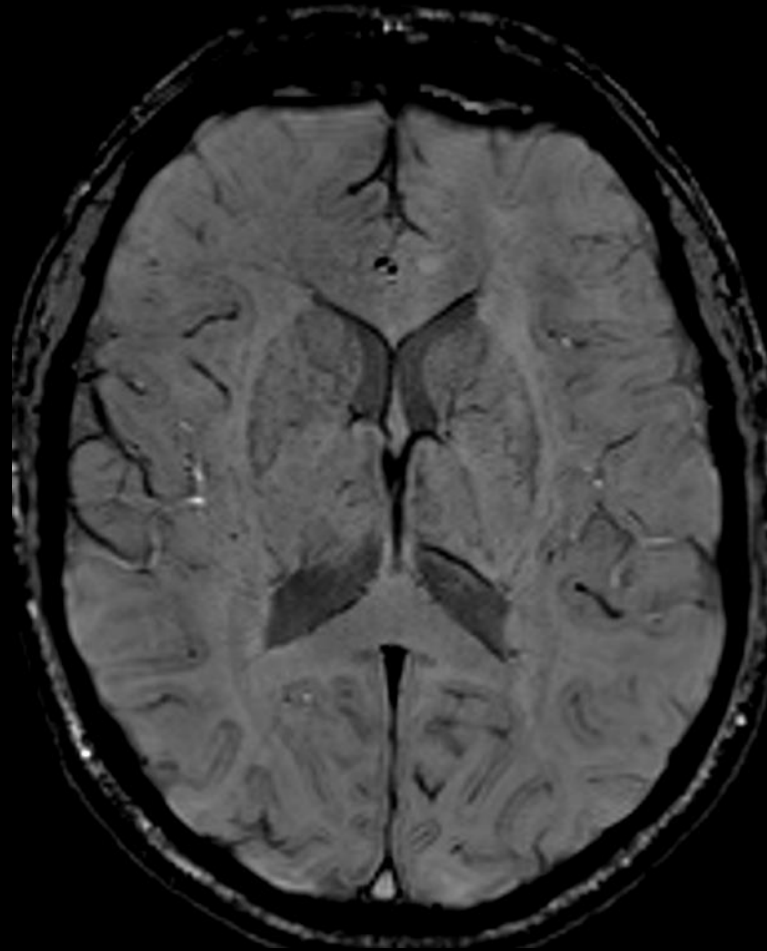


MiniP

## Un peu de physique !

### Susceptibilité magnétique

- À partir des données acquises en IRM, deux types d'images peuvent être reconstruits : les images de magnitude et les images de phase du vecteur représentant l'aimantation dans un voxel donné
- Les images de magnitude ont l'intérêt de mettre en évidence de petites variations de susceptibilité magnétique sous la forme d'un hyposignal
- Les images de phase apportent une information supplémentaire en permettant d'établir une cartographie des différences de phase entre les tissus

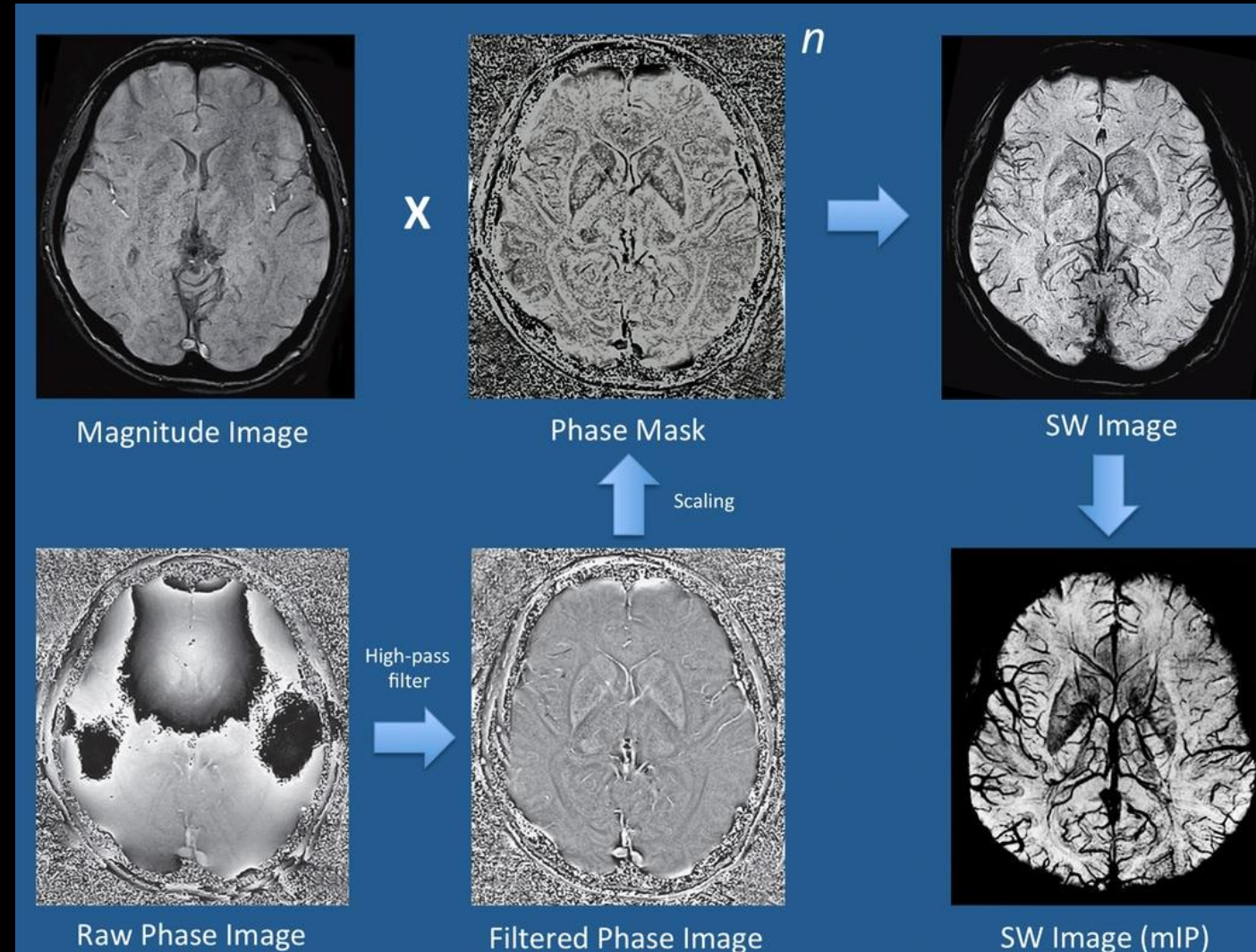


# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Un peu de physique !

- Les séquences **SWAN** et **VenoBOLD** exploitent exclusivement les images de magnitude
- La séquence **SWI** exploite en plus les informations relatives à la phase du vecteur d'aimantation : l'information de phase intervient alors dans le post traitement des données sous la forme d'un masque appliqué sur les images de magnitude pour renforcer le contraste des veines et contribuer à mettre en évidence des différences de susceptibilité entre les tissus

## Susceptibilité magnétique



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

Central vein sign

Pause café

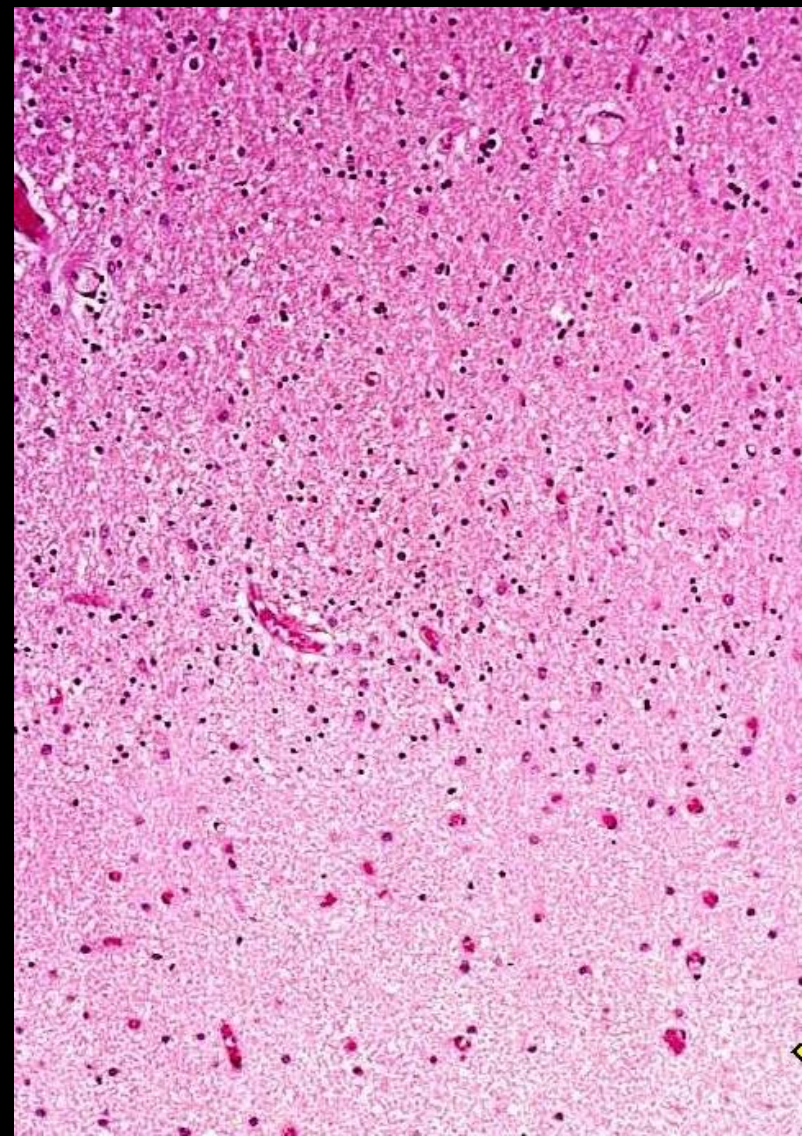
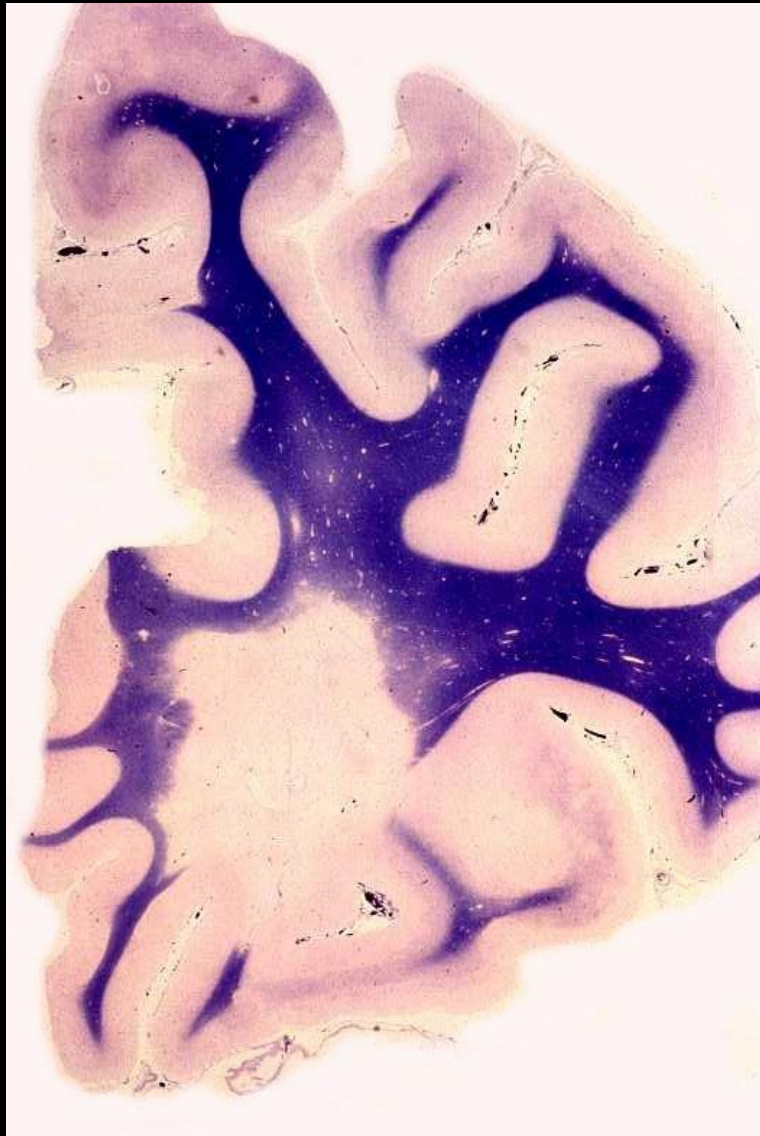


# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Central vein sign



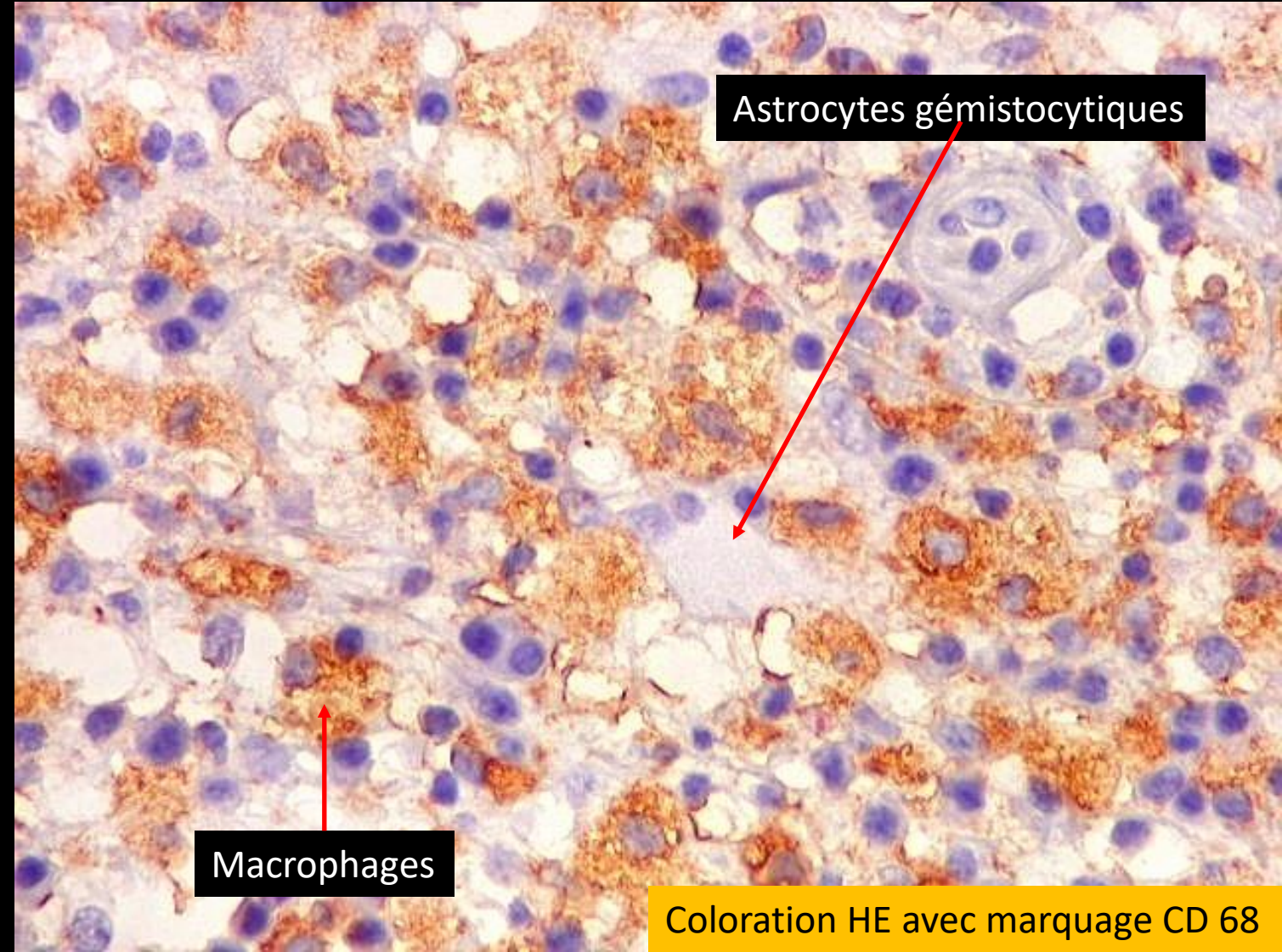
## Anatomie d'une plaque



## Central vein sign

- Histologiquement, la plaque est due à la **migration de lymphocytes et monocytes au travers de la BHE via les veinules**, interagissant avec des auto-antigène (myelin basic protein) à l'origine d'une inflammation puis d'une démyélinisation
- 1<sup>ère</sup> mention de la distribution périveinulaire des lésions démyélinisantes dans la SEP **dès 1863** (GE von Rindfleisch)

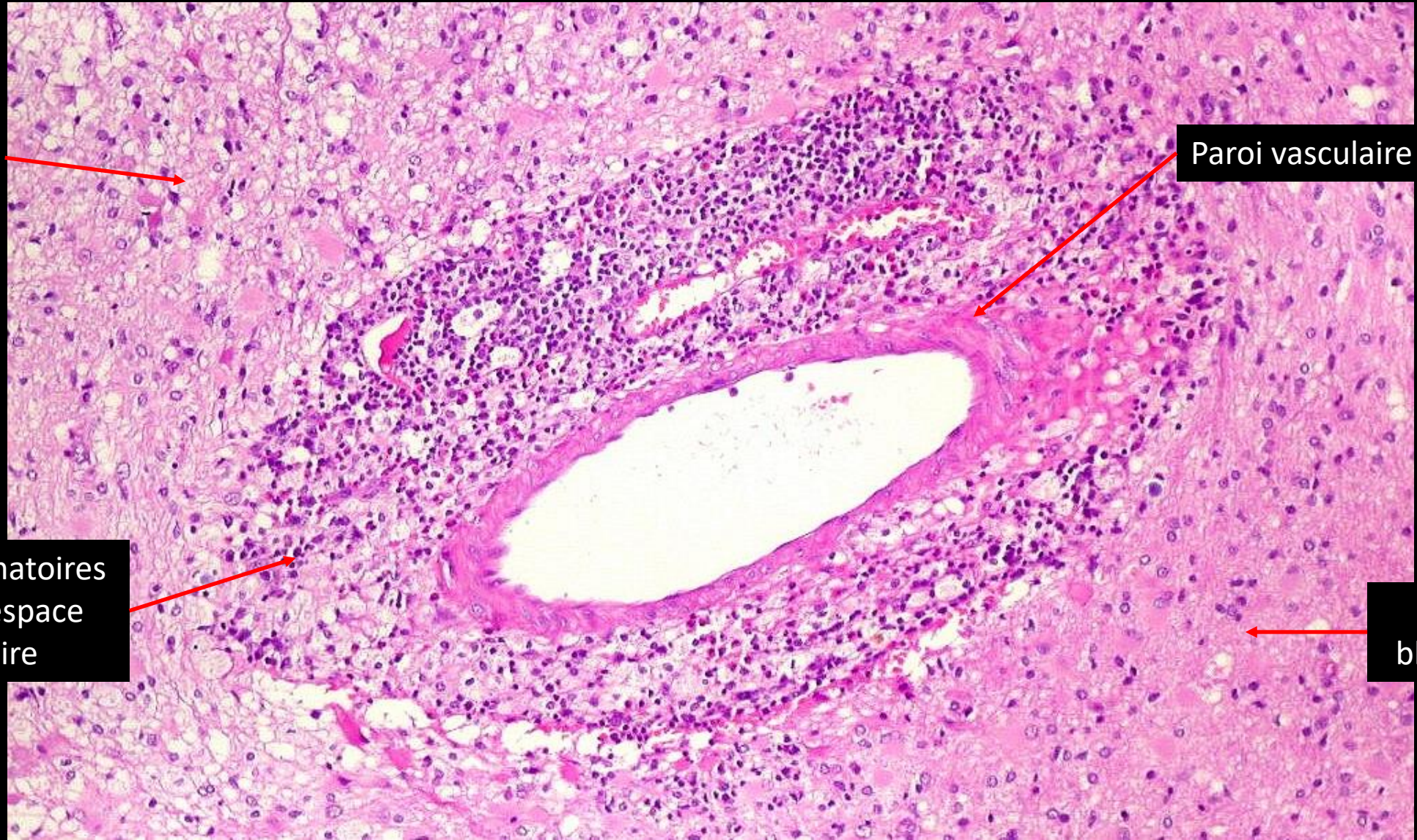
## Anatomie d'une plaque



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Central vein sign

### Anatomie d'une plaque



Substance  
blanche  
infiltrée de  
cellules  
inflammatoires

Paroi vasculaire

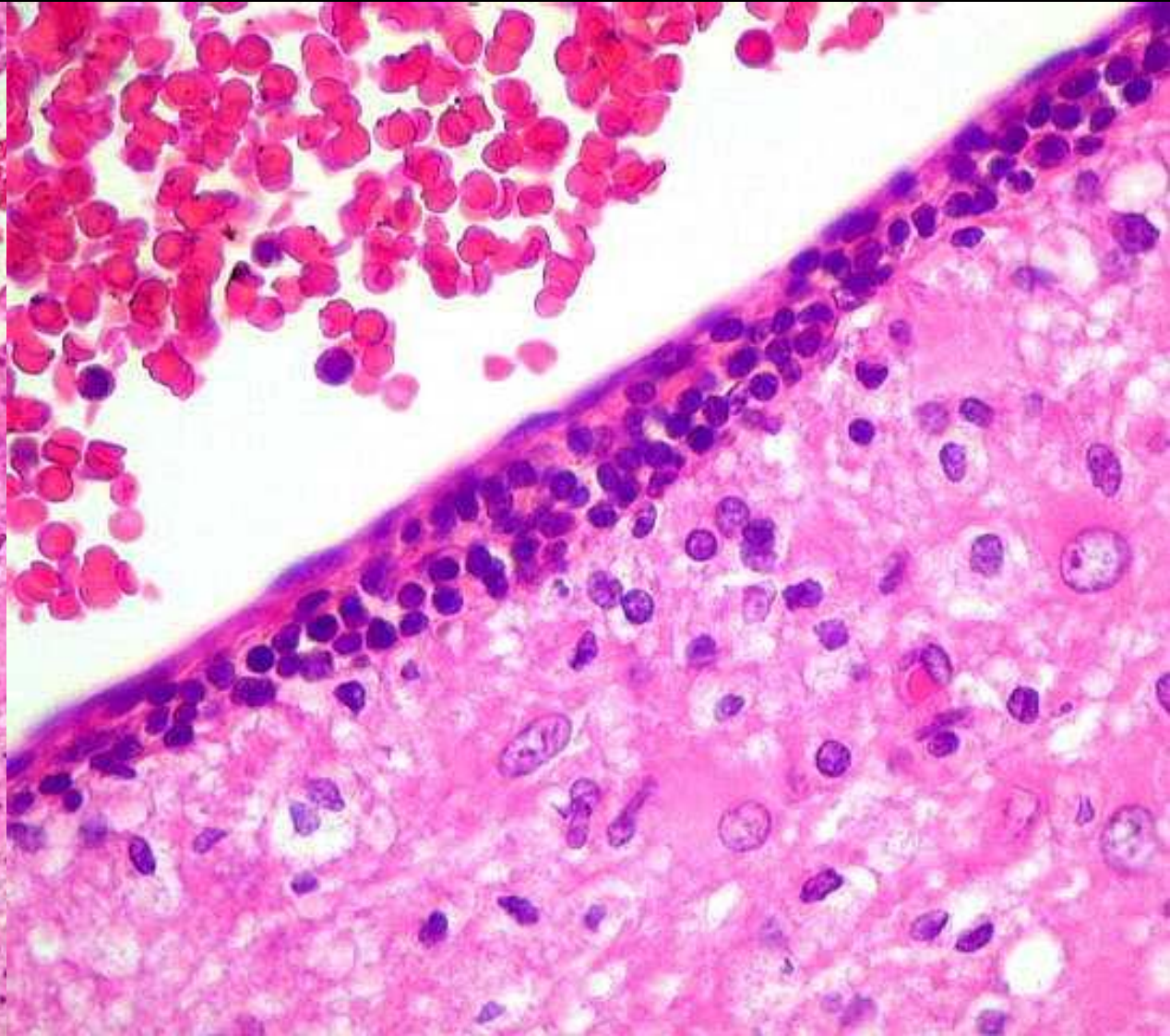
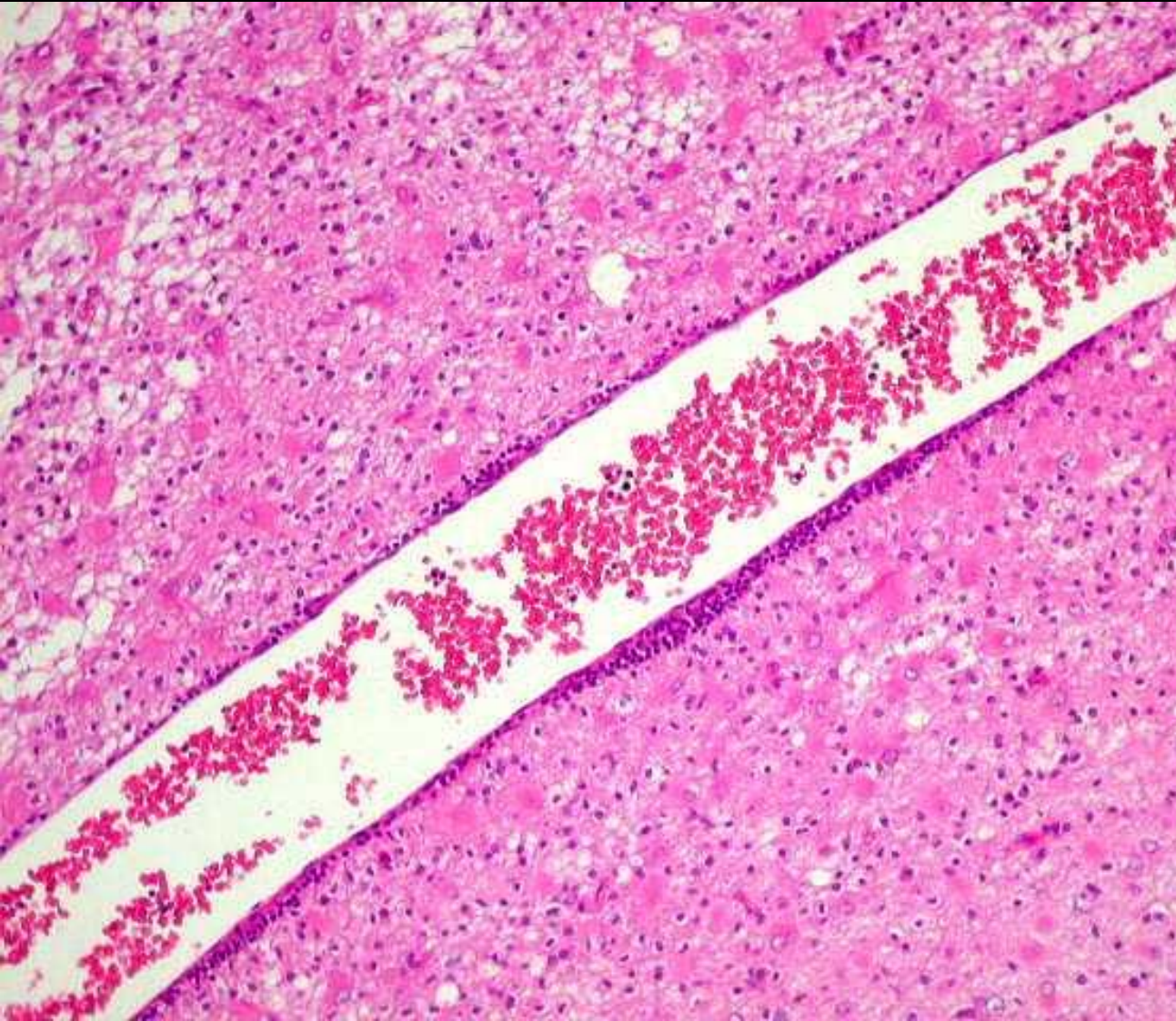
Cellules inflammatoires  
envahissant l'espace  
périvasculaire

Substance  
blanche saine

# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

Central vein sign

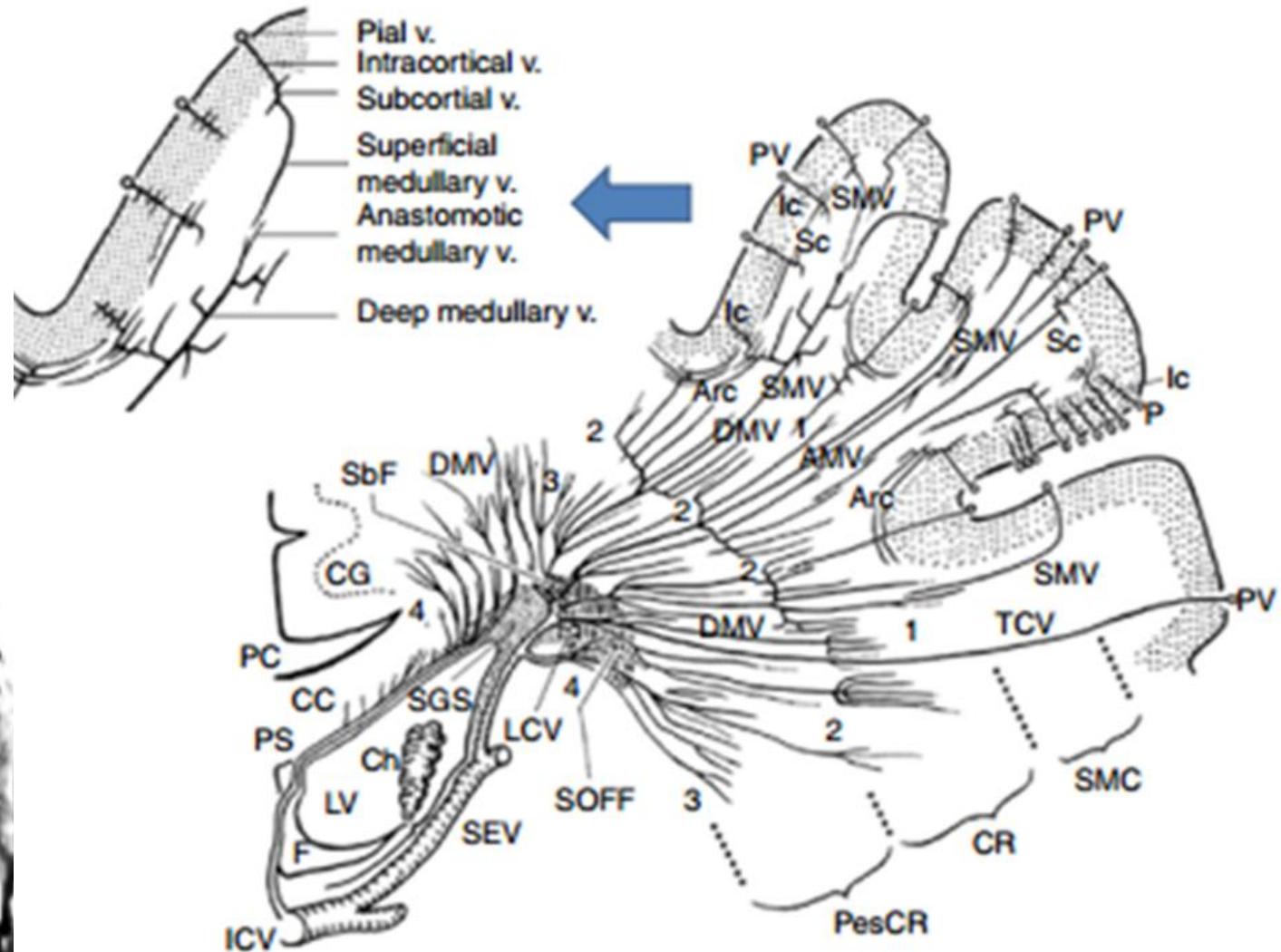
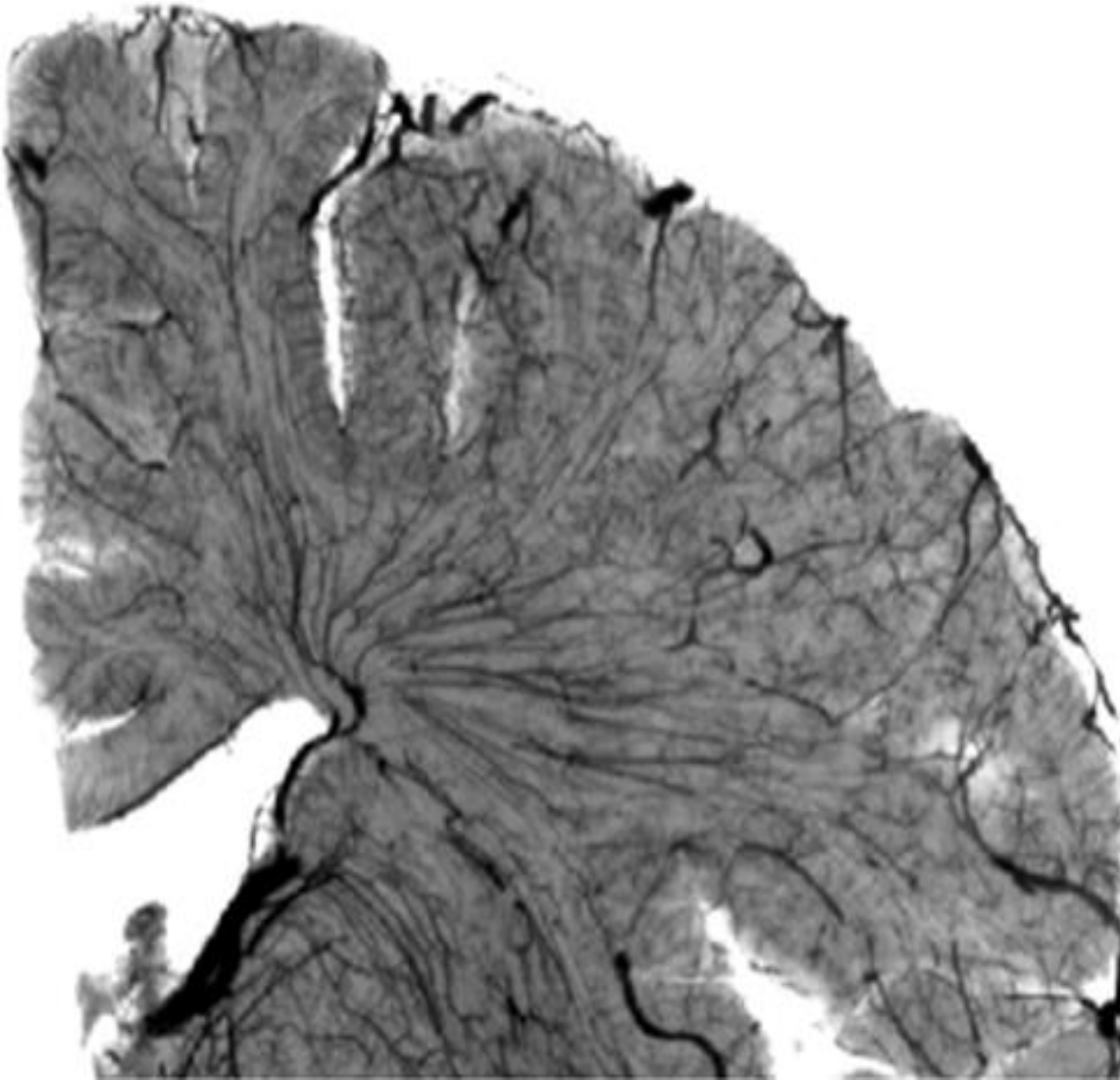
Anatomie d'une plaque



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

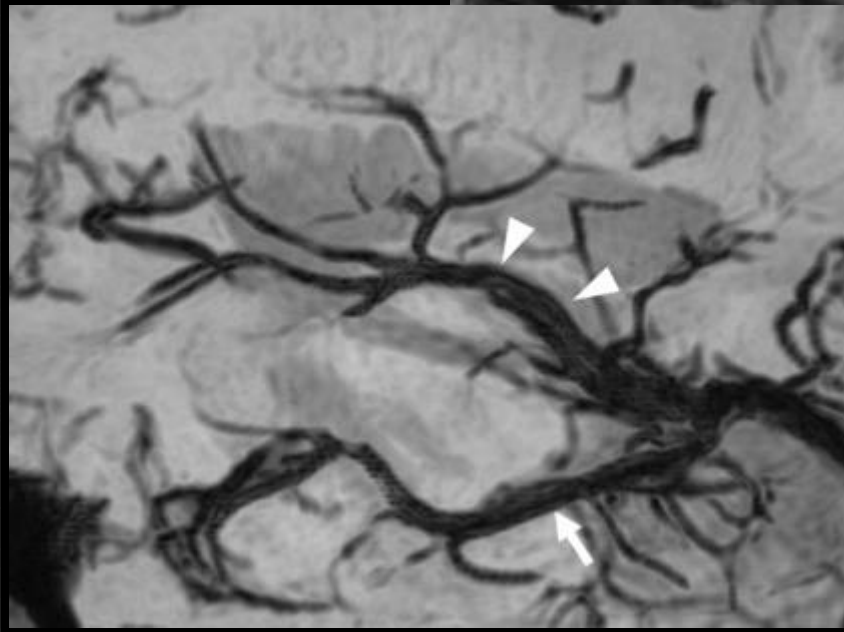
## Central vein sign

### Distribution périveinulaire

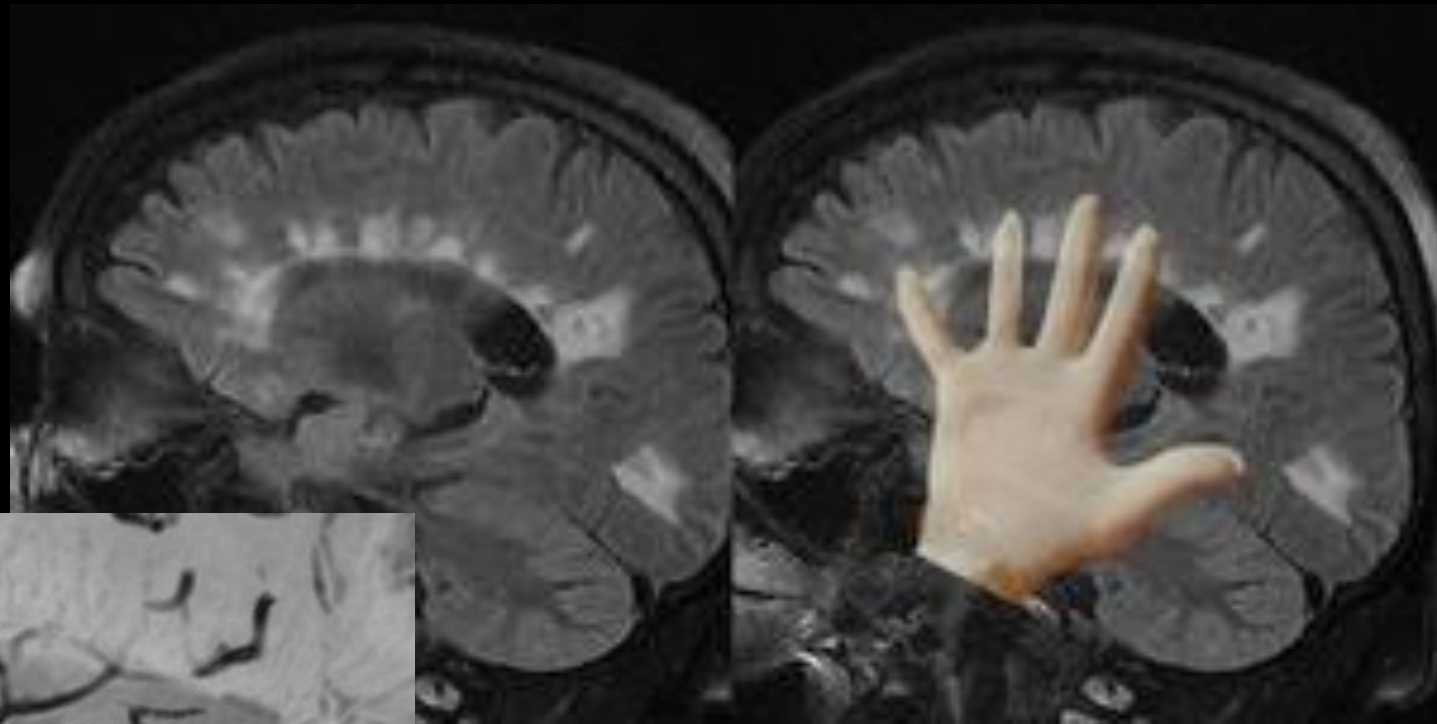


## Central vein sign

- En imagerie ces veines ne sont pas visualisables sur les séquences conventionnelles T2 et FLAIR mais sont supposées sur la répartition des lésions en regard des veines calloso-septales (« Dawson fingers »)



## Distribution périveinulaire

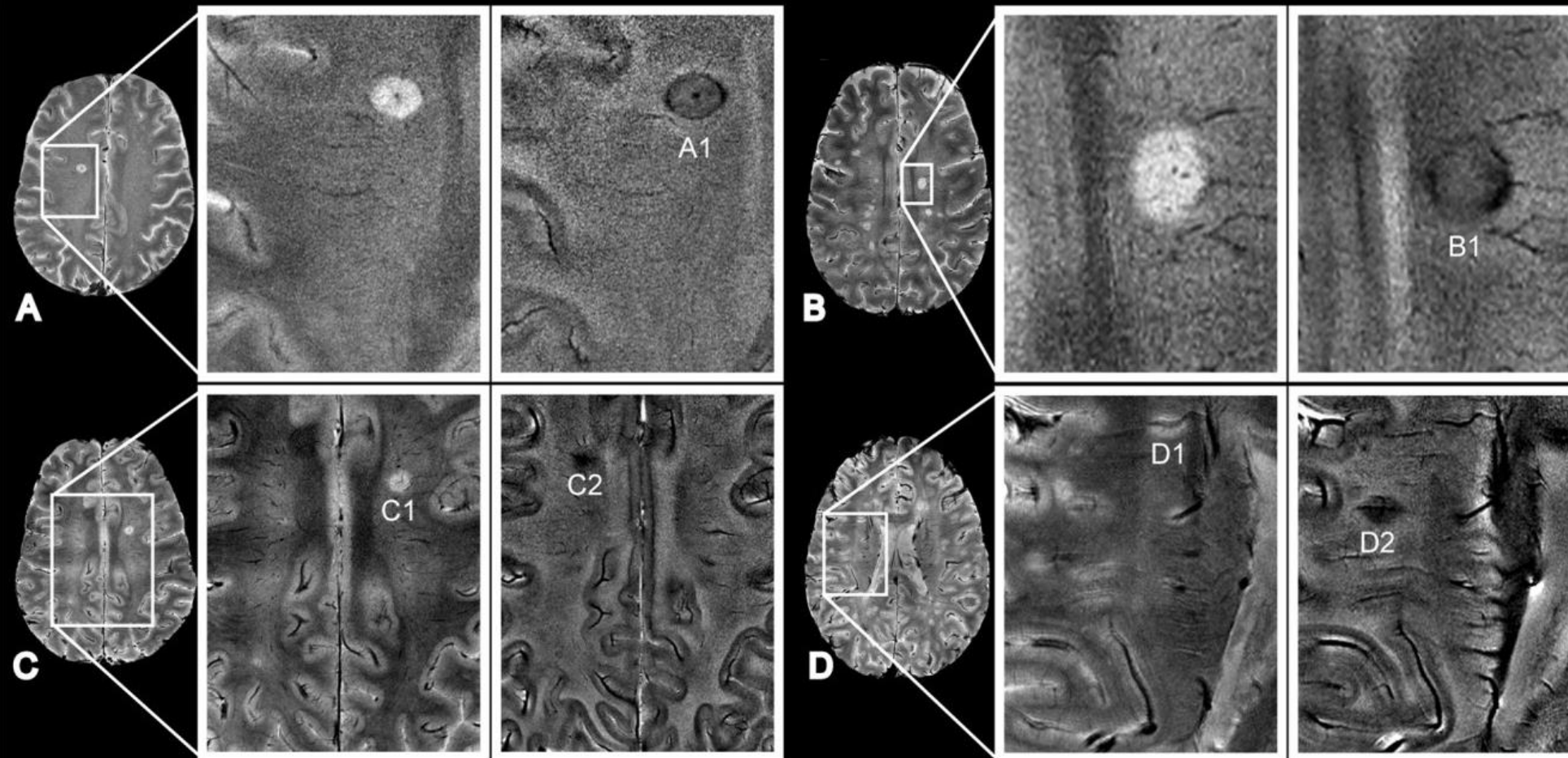


- Intérêt des séquences SWI pour leur visualisation en raison de l'effet paramagnétique de la déoxyhémoglobine du sang veineux

## Central vein sign

### Distribution périveinulaire

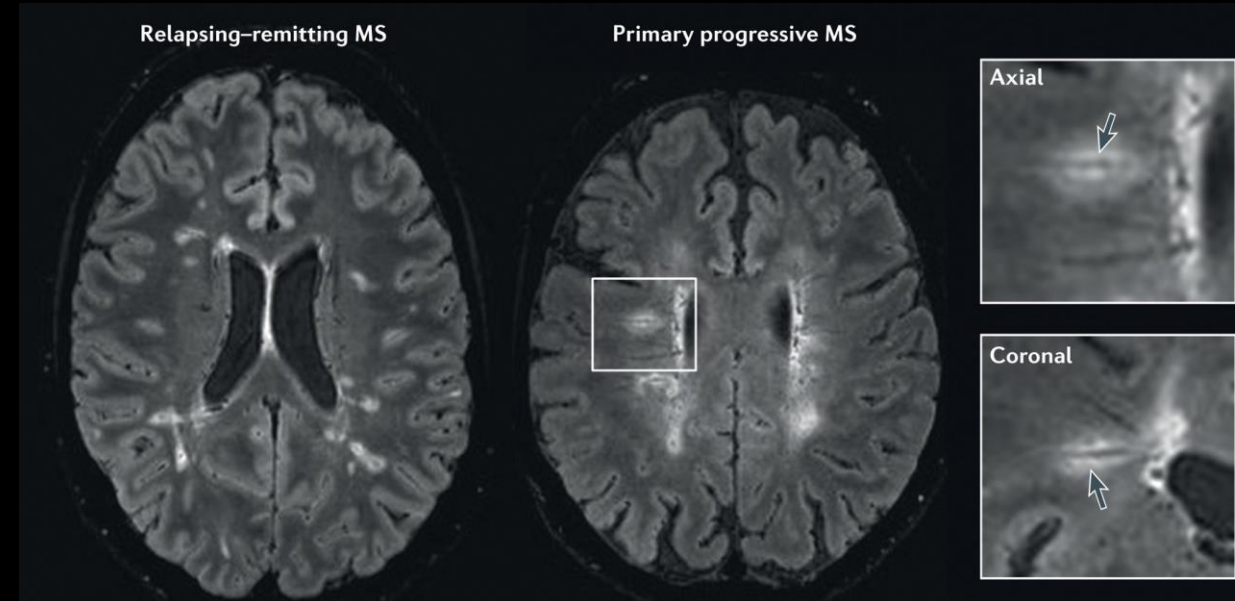
- Première description en imagerie en 2008 sur IRM ultra haut champ (7T) par Hammond et Tallantyre



## Central vein sign

### Définition radiologique du « Central vein sign »

- Signe de la veine centrale proposé comme biomarqueur hautement sensible et spécifique de sclérose en plaque sur IRMs à haut champ (3T et 7T)
- Définition (North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative criteria) :
  - Veine : fine ligne hyposignal SWI (<2mm)
  - Localisation intralésionnelle : la veine doit traverser la lésion de part et d'autre , à équidistance de ses bords
  - Pour les lésion ovale, la veine doit suivre le grand axe de la lésion
  - Sur les séquences 3D, la veine centrale doit être visible sur au moins 2 plans perpendiculaires,

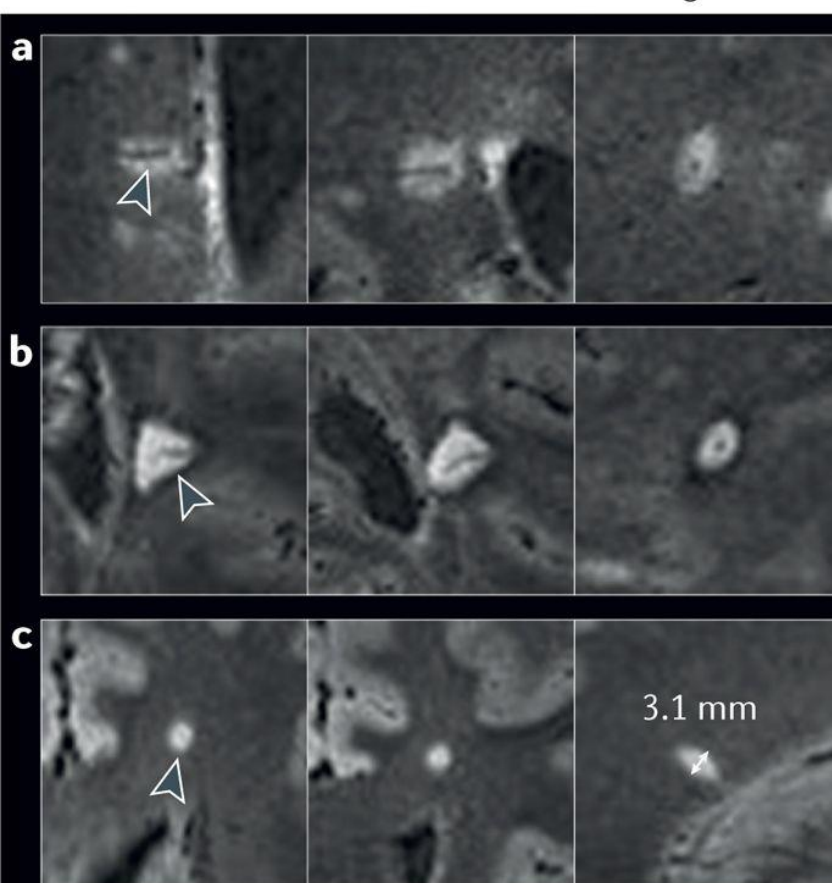


## Central vein sign

### Définition radiologique du « Central vein sign »

#### Lesions with a central vein

Axial Coronal Sagittal



#### Box 2 | Radiological definition of a central vein

A central vein exhibits the following properties on T2\*-weighted images:

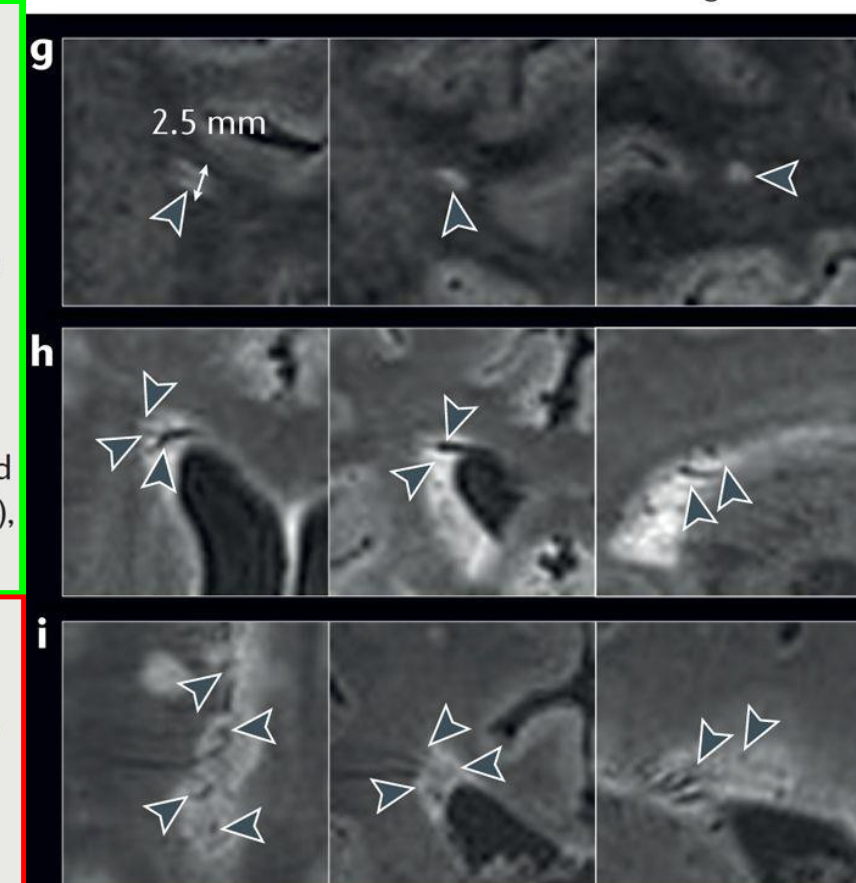
- Appears as a thin hypointense line or small hypointense dot
- Can be visualized in at least two perpendicular MRI planes, and appears as a thin line in at least one plane
- Has a small apparent diameter (<2 mm)
- Runs partially or entirely through the lesion
- Is positioned centrally in the lesion (that is, located approximately equidistant from the lesion's edges and passing through the edge at no more than two places), regardless of the lesion's shape

Exclusion criteria for lesions:

- Lesion is <3 mm in diameter in any plane
- Lesion merges with another lesion (confluent lesions)
- Lesion has multiple distinct veins
- Lesion is poorly visible (owing to motion or other MRI-related artefacts)

#### Excluded lesions

Axial Coronal Sagittal



## Central vein sign

CVS+ chez les CIS et MS et les Non-MS

- *Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. T, Sinnecker et al. JAMA Neurology : 2019 – Etude multicentrique internationale coordonnée avec le groupe MAGNIMS*
- 606 patients : 353 (CIS + MS) avec 3505 lésions analysées / 253 (Non-MS) avec 942 lésions analysées

Table 1. Overview of Participants and Analyzed Lesions

| Variable                               | CIS                     | MS                      | NMOSD                      | SLE                   | Migraine and Cluster Headache | Diabetes and (Aging) Controls |
|----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Women, No./No. (%)                     | 82/117 (70.1)           | 153/236 (64.8)          | 28/32 (87.5)               | 22/25 (88.0)          | 24/34 (70.6)                  | 104/162 (64.2)                |
| Age, mean (SD) [range], y              | 33 (8.6)<br>[14.7-51.9] | 38 (9.4)<br>[17.8-61.4] | 44.6 (14.6)<br>[18.7-70.8] | 32.1 (9.3)<br>[18-56] | 40.8 (9.8)<br>[23-62]         | 60.2 (16.7)<br>[21-83.3]      |
| Disease duration, mean (SD) [range], y | 0.6 (0.9)<br>[0-7.7]    | 7 (6.3)<br>[0-33.2]     | 3.3 (2.5)<br>[0.5-9.7]     | NA                    | NA                            | NA                            |
| EDSS score, median (range)             | 1.5 (0-4)               | 2 (0-6.5)               | 3 (0-6)                    | NA                    | NA                            | NA                            |
| Analyzed lesions                       |                         |                         |                            |                       |                               |                               |
| No.                                    | 690                     | 2815                    | 54                         | 54                    | 121                           | 713                           |
| Median (range)                         | 5 (1-29)                | 10 (1-59)               | 2 (1-18)                   | 2 (1-17)              | 3 (1-14)                      | 3.5 (1-61)                    |

## Central vein sign

### CVS+ chez les CIS et MS

- Signe de la veine centrale présent dans 54,2% de l'ensemble des lésions des CIS et 47,4% de celles des MS
- 91,3% des patients CIS et MS avaient au moins une lésion avec CVS+
- 76,2% en avaient 2 et 61,9% au moins 3
- Seuil de 35% retenu : si plus de 35% des lésions ont un CVS+ le diagnostic de SEP peut être retenu

Table 1. Overview of Participants and Analyzed Lesions

| Variable                                              | CIS                     | MS                      |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Women, No./No. (%)                                    | 82/117 (70.1)           | 153/236 (64.8)          |
| Age, mean (SD) [range], y                             | 33 (8.6)<br>[14.7-51.9] | 38 (9.4)<br>[17.8-61.4] |
| Disease duration, mean (SD) [range], y                | 0.6 (0.9)<br>[0-7.7]    | 7 (6.3)<br>[0-33.2]     |
| EDSS score, median (range)                            | 1.5 (0-4)               | 2 (0-6.5)               |
| Analyzed lesions                                      |                         |                         |
| No.                                                   | 690                     | 2815                    |
| Median (range)                                        | 5 (1-29)                | 10 (1-59)               |
| Positive CVS lesions                                  |                         |                         |
| No. (%)                                               | 374 (54.2)              | 1335 (47.4)             |
| Median (range)                                        | 3 (0-25)                | 4 (0-43)                |
| Proportion of positive CVS lesions, median (range), % | 0.6 (0-1)               | 0.5 (0-1)               |

Abbreviations: CIS, clinically isolated syndrome; CVS, central vein sign; EDSS, Expanded Disability Status Scale (score range: 0-10, with the highest score indicating death from MS); MS, multiple sclerosis; NA, not applicable;

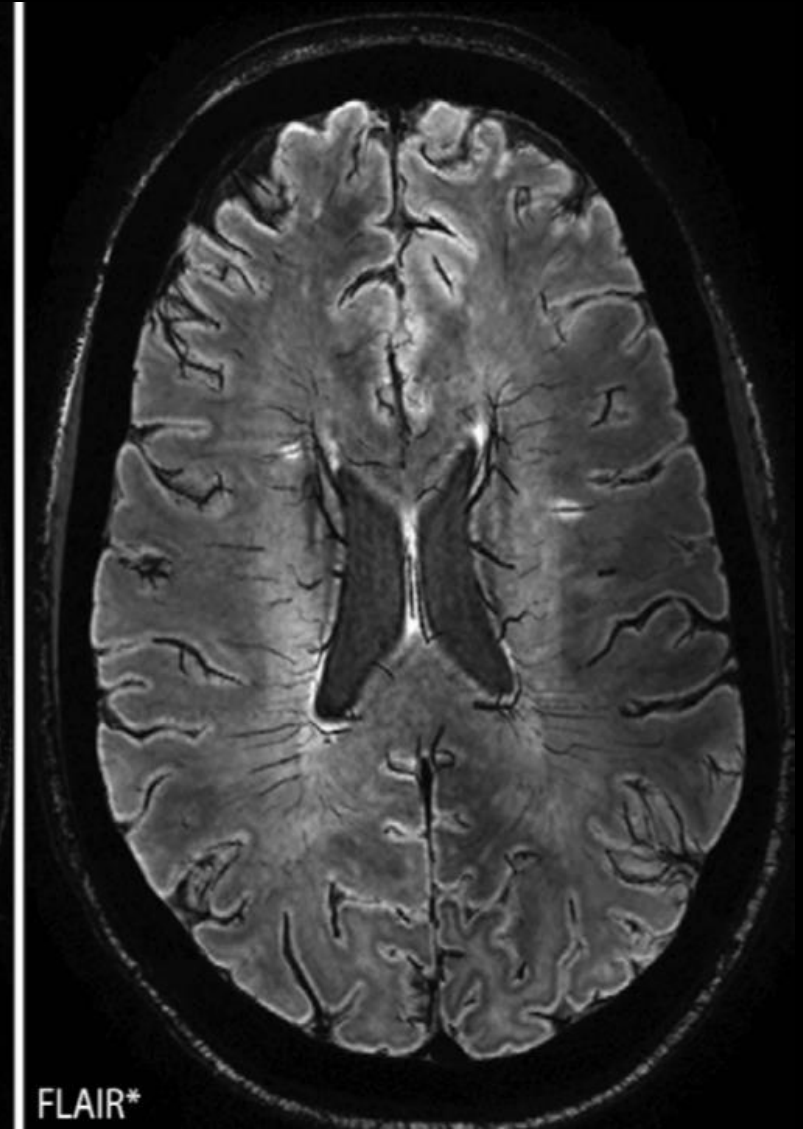
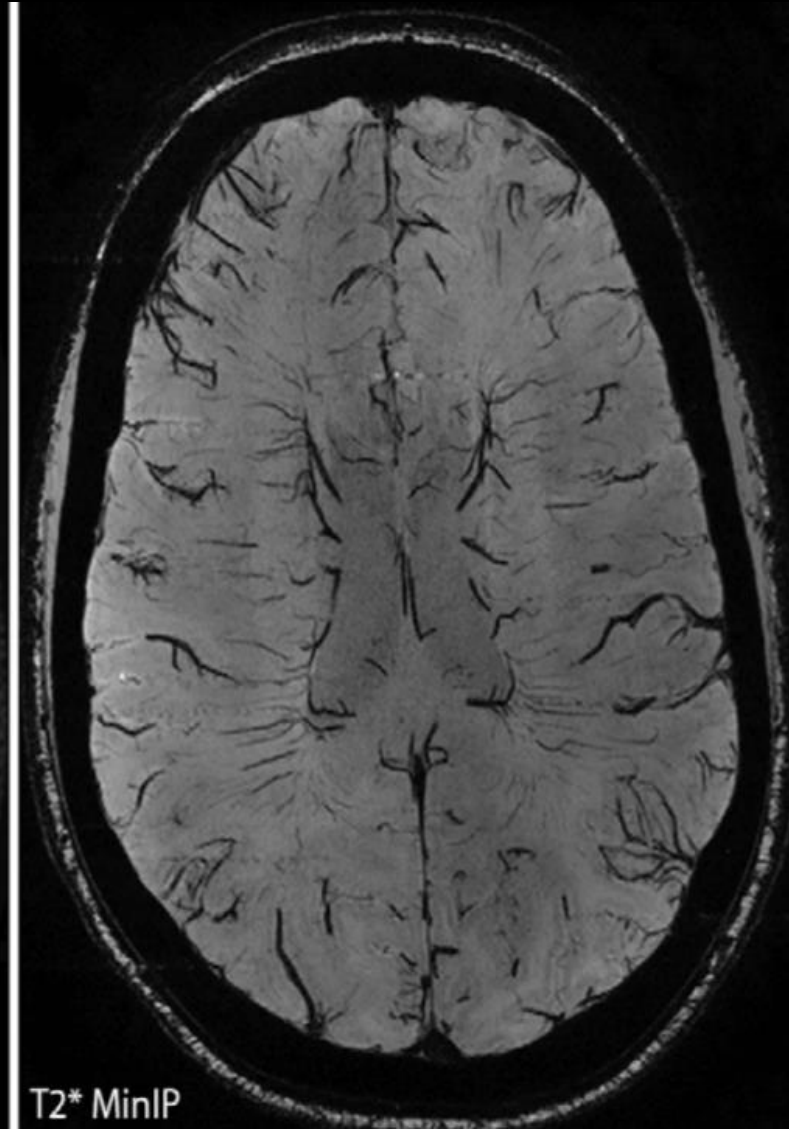
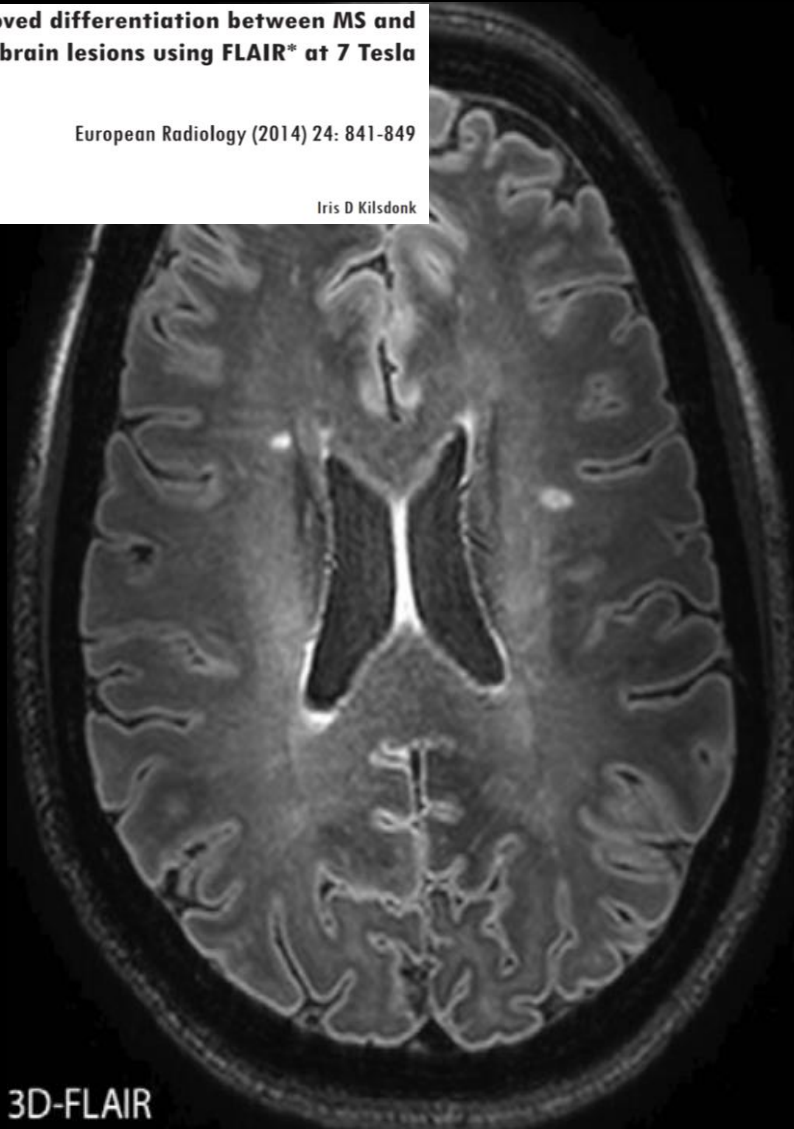
## Central vein sign

CVS+ chez les CIS et MS

Improved differentiation between MS and  
vascular brain lesions using FLAIR\* at 7 Tesla

European Radiology (2014) 24: 841-849

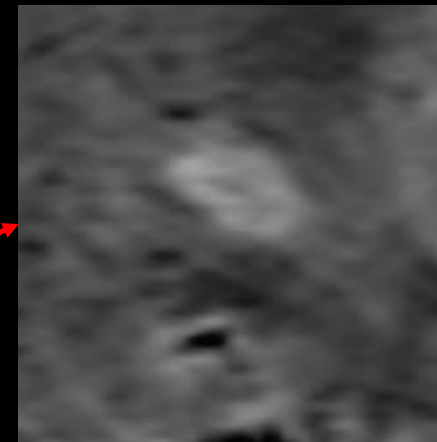
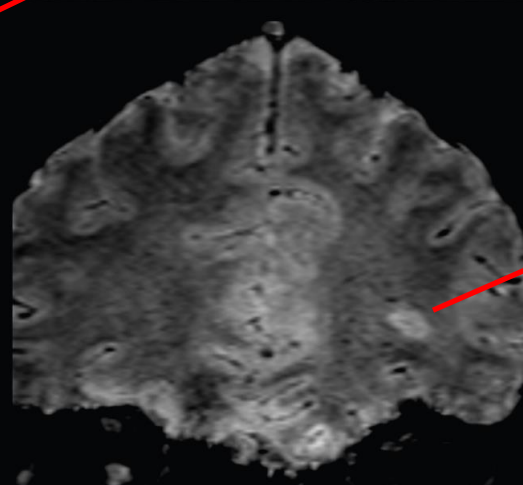
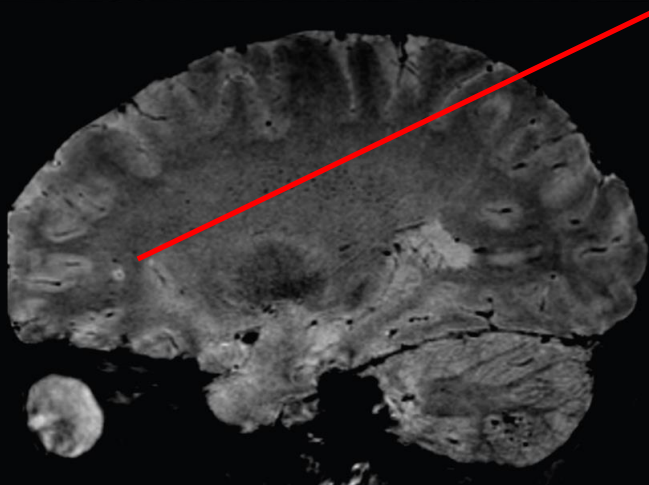
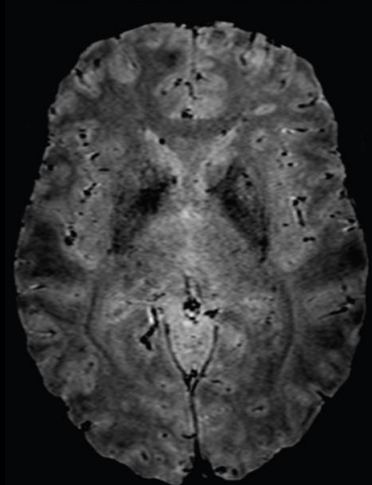
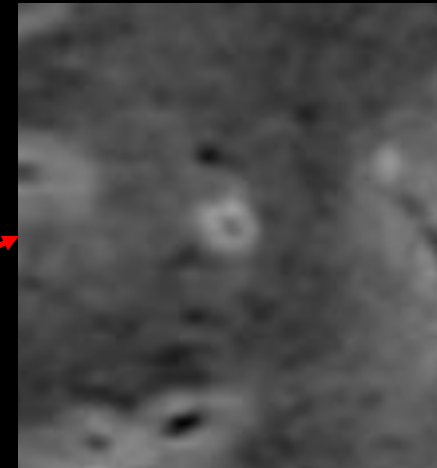
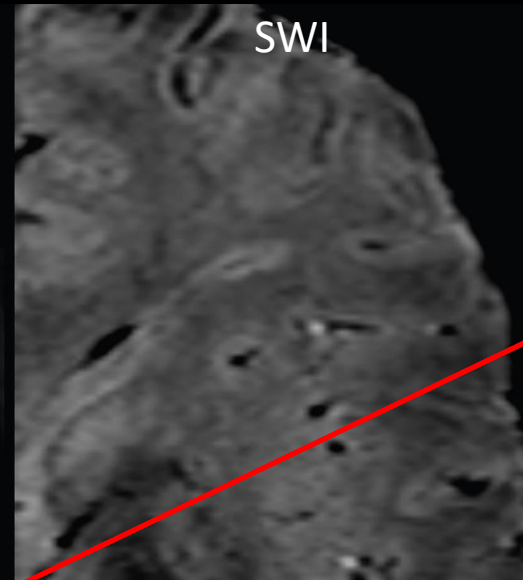
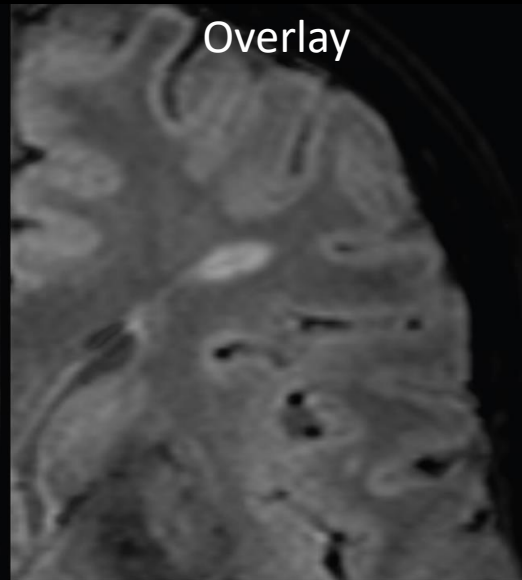
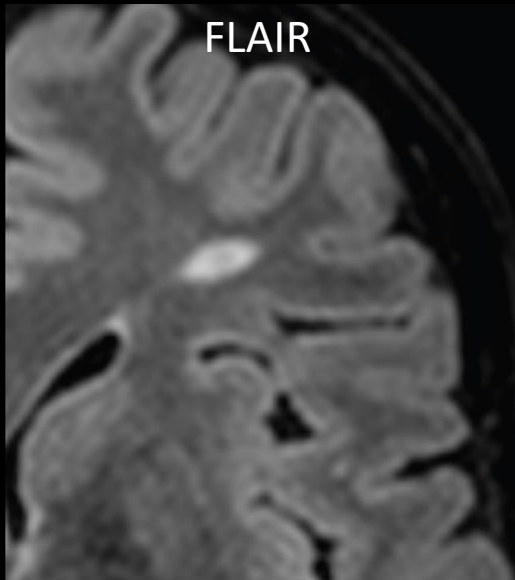
Iris D Kilsdonk



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Central vein sign

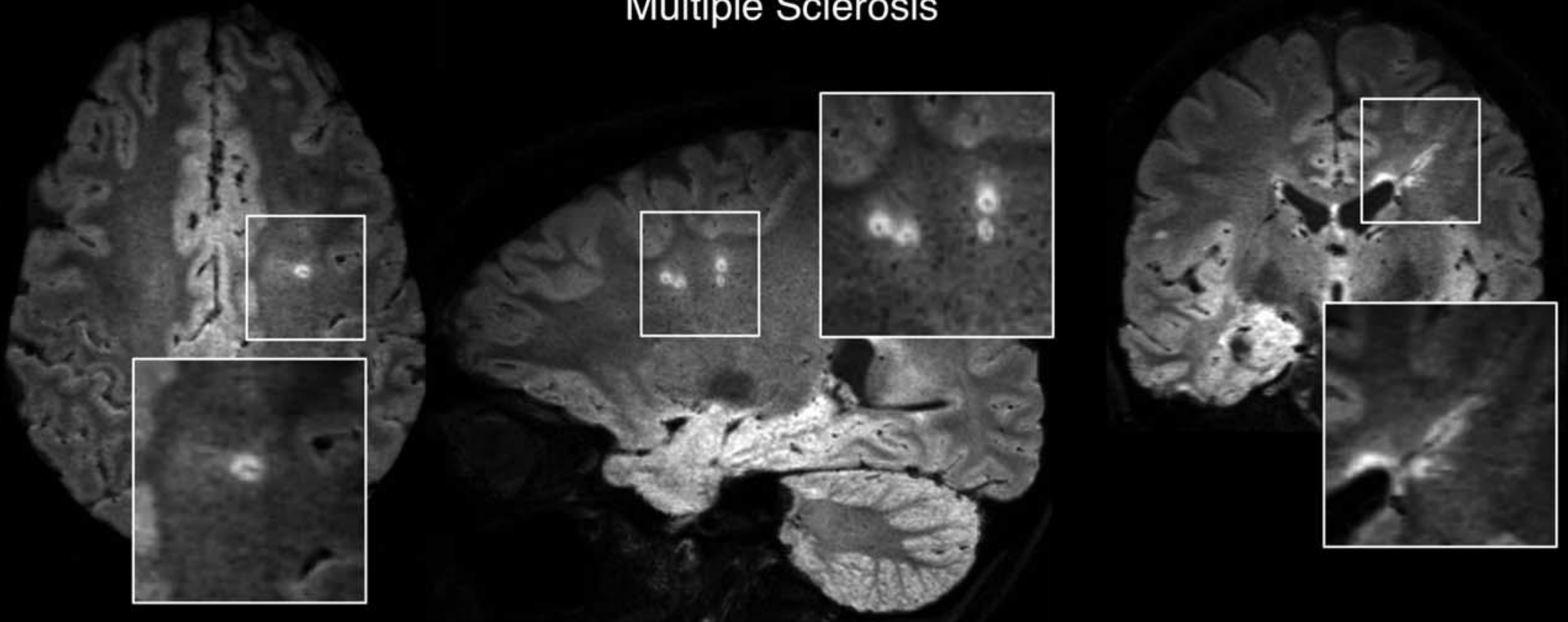
CVS+ chez les CIS et MS



## Central vein sign

CVS+ chez les CIS et MS

### Multiple Sclerosis



## Central vein sign

- 15,7% des patients (148/942) avaient un CVS +

### CVS+ chez les Non-MS

Table 1. Overview of Participa

| Variable                                              | NMOSD                   | SLE                | Migraine and Cluster Headache | Diabetes and (Aging) Controls |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Women, No./No. (%)                                    | 28/32 (87.5)            | 22/25 (88.0)       | 24/34 (70.6)                  | 104/162 (64.2)                |
| Age, mean (SD) [range], y                             | 44.6 (14.6) [18.7-70.8] | 32.1 (9.3) [18-56] | 40.8 (9.8) [23-62]            | 60.2 (16.7) [21-83.3]         |
| Disease duration, mean (SD) [range], y                | 3.3 (2.5) [0.5-9.7]     | NA                 | NA                            | NA                            |
| EDSS score, median (range)                            | 3 (0-6)                 | NA                 | NA                            | NA                            |
| Analyzed lesions                                      |                         |                    |                               |                               |
| No.                                                   | 54                      | 54                 | 121                           | 713                           |
| Median (range)                                        | 2 (1-18)                | 2 (1-17)           | 3 (1-14)                      | 3.5 (1-61)                    |
| Positive CVS lesions                                  |                         |                    |                               |                               |
| No. (%)                                               | 9 (16.7)                | 11 (20.4)          | 21 (17.4)                     | 107 (15.0)                    |
| Median (range)                                        | 0 (0-5)                 | 1 (0-3)            | 1 (0-4)                       | 0 (0-13)                      |
| Proportion of positive CVS lesions, median (range), % | 0 (0-0.5)               | 0.16 (0-1)         | 0.09 (0-1)                    | 0 (0-1)                       |

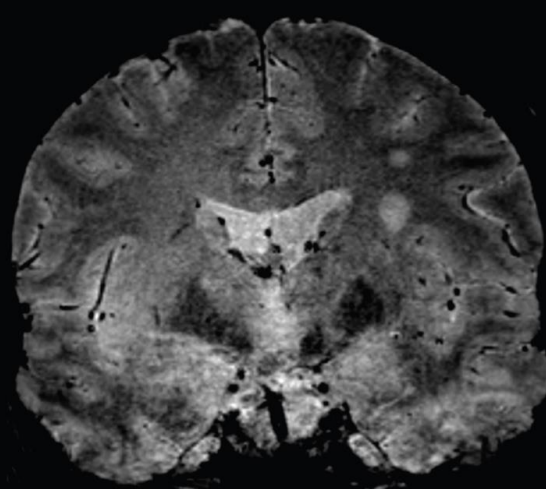
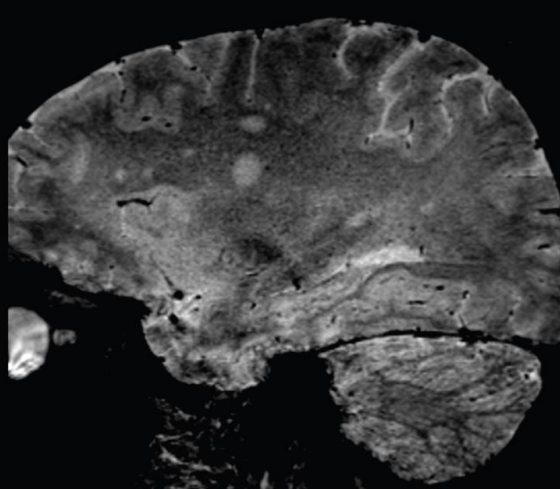
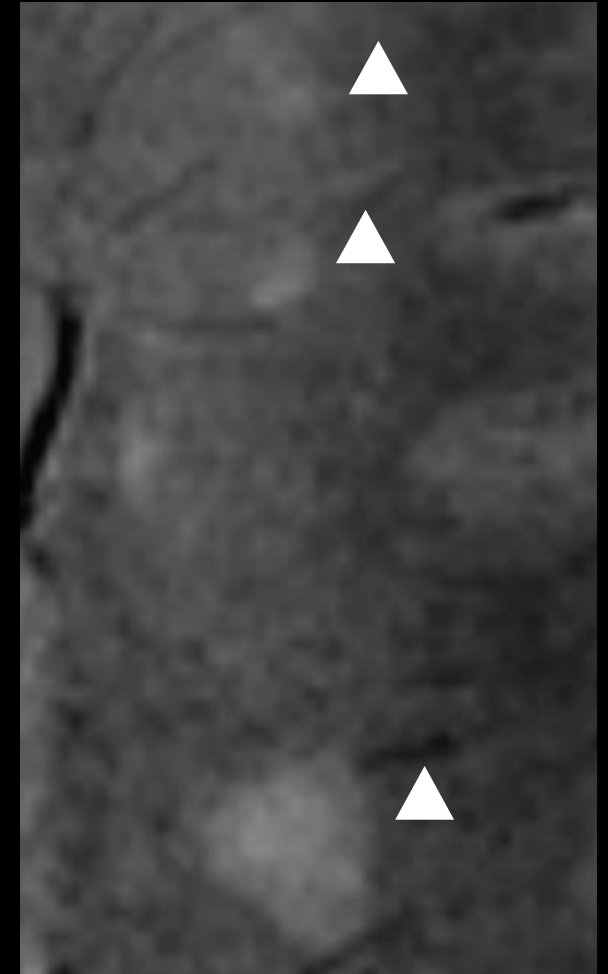
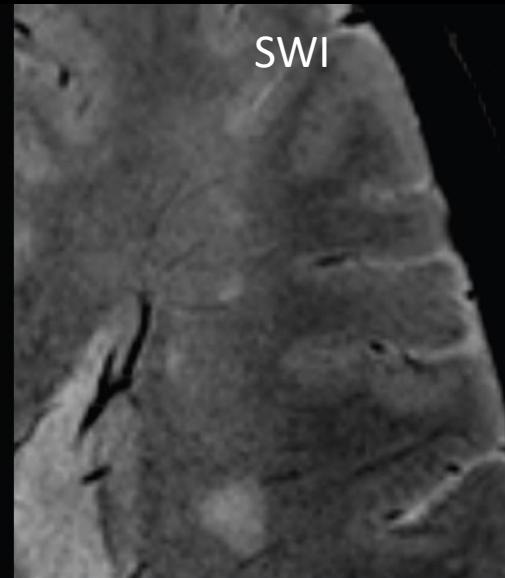
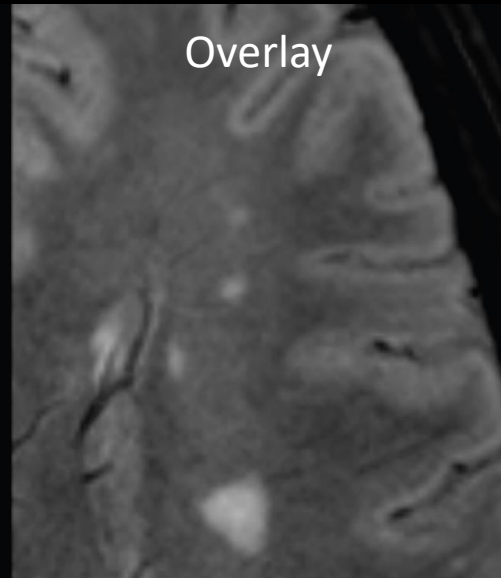
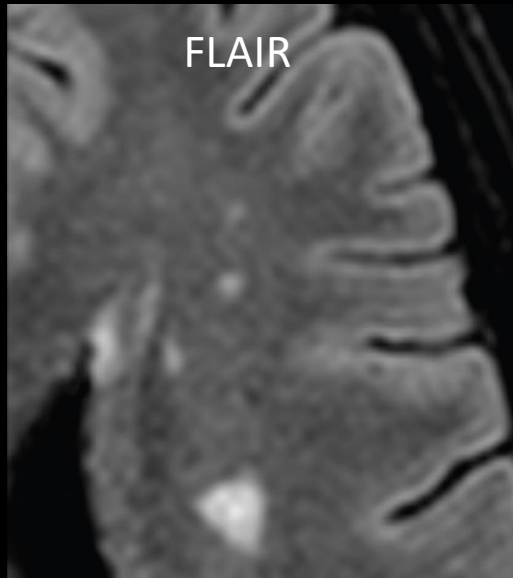
Abbreviations: CIS, clinically isolated syndrome; EDSS, Expanded Disability Status score indicating death from MS);

NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder; SLE, systemic lupus erythematosus.

# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Central vein sign

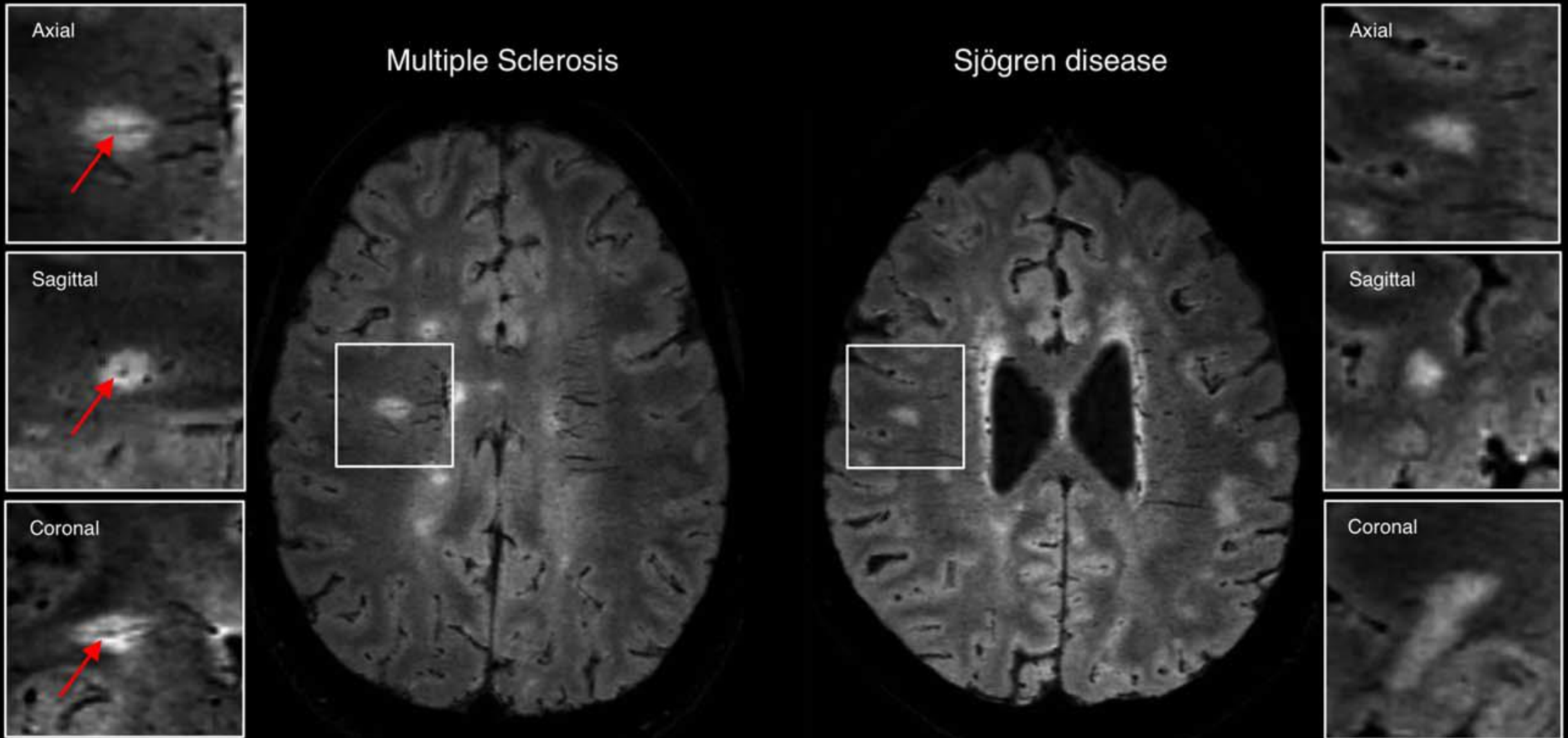
CVS+ chez les Non-MS



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Central vein sign

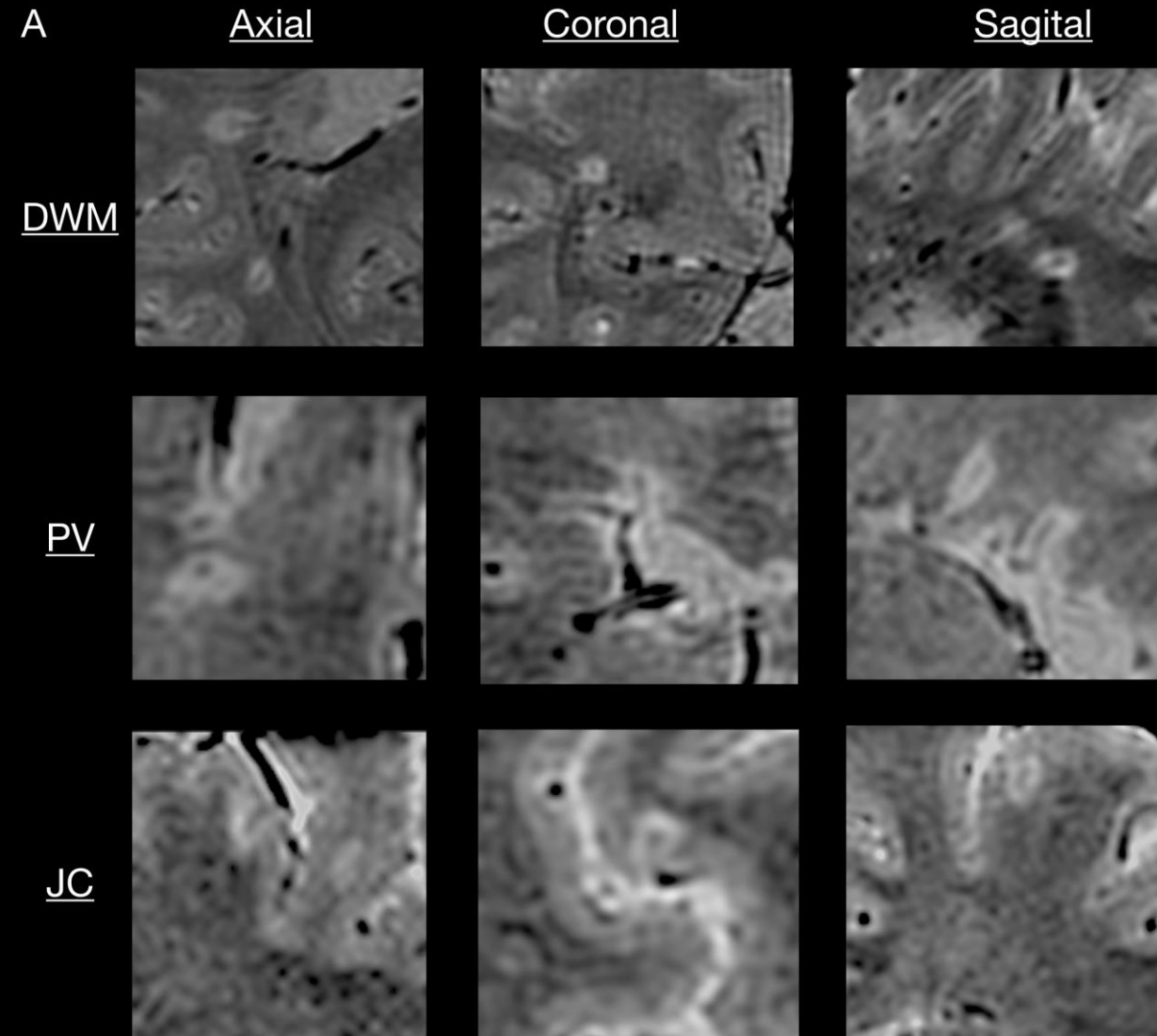
CVS+ chez les Non-MS



## Central vein sign

### CVS et localisation lésionnelle

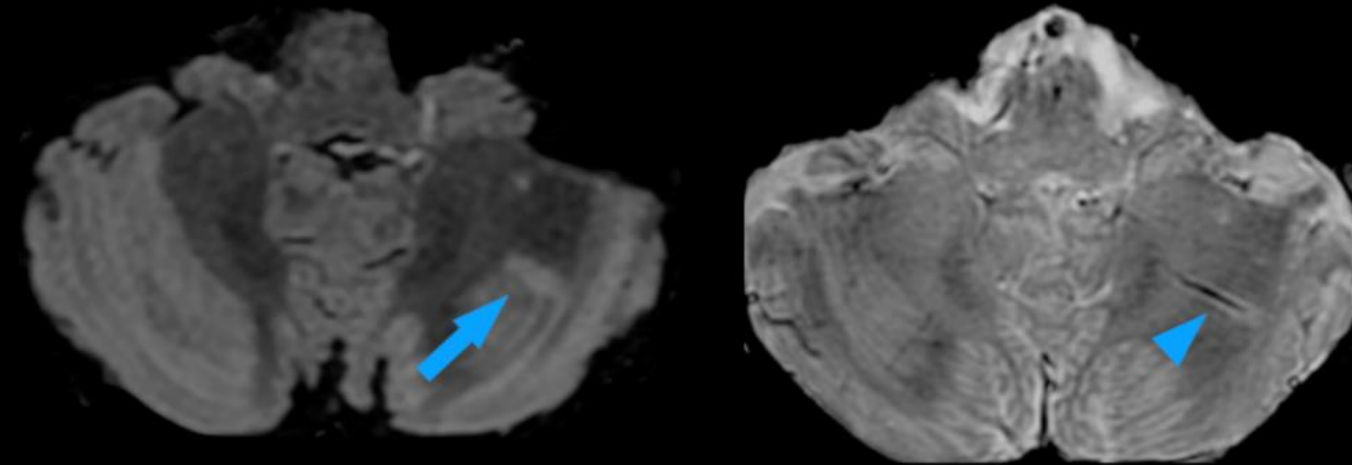
- Les lésions CVS+ sont préférentiellement de localisation périventriculaire (en raison de la densité plus élevée et du calibre plus important des veines à ce niveau) et leur proportion décroît au fur et à mesure que l'on s'éloigne des ventricules :
  - Périventriculaire : 94%
  - Substance blanche profonde : 84%
  - Juxta-cortical : 66%
  - Mixte (jonction cortico-sous-corticale) : 52%
  - Intra-cortical : 25%
- Pas d'études orientées sur les lésions CVS+ infratentorielle et médullaire ou chez l'enfant



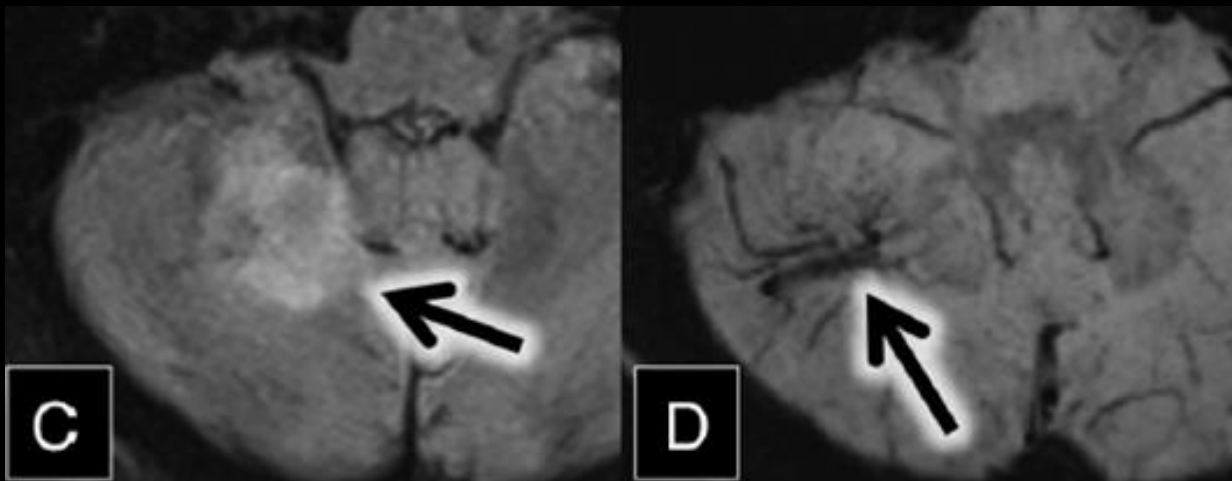
# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Central vein sign

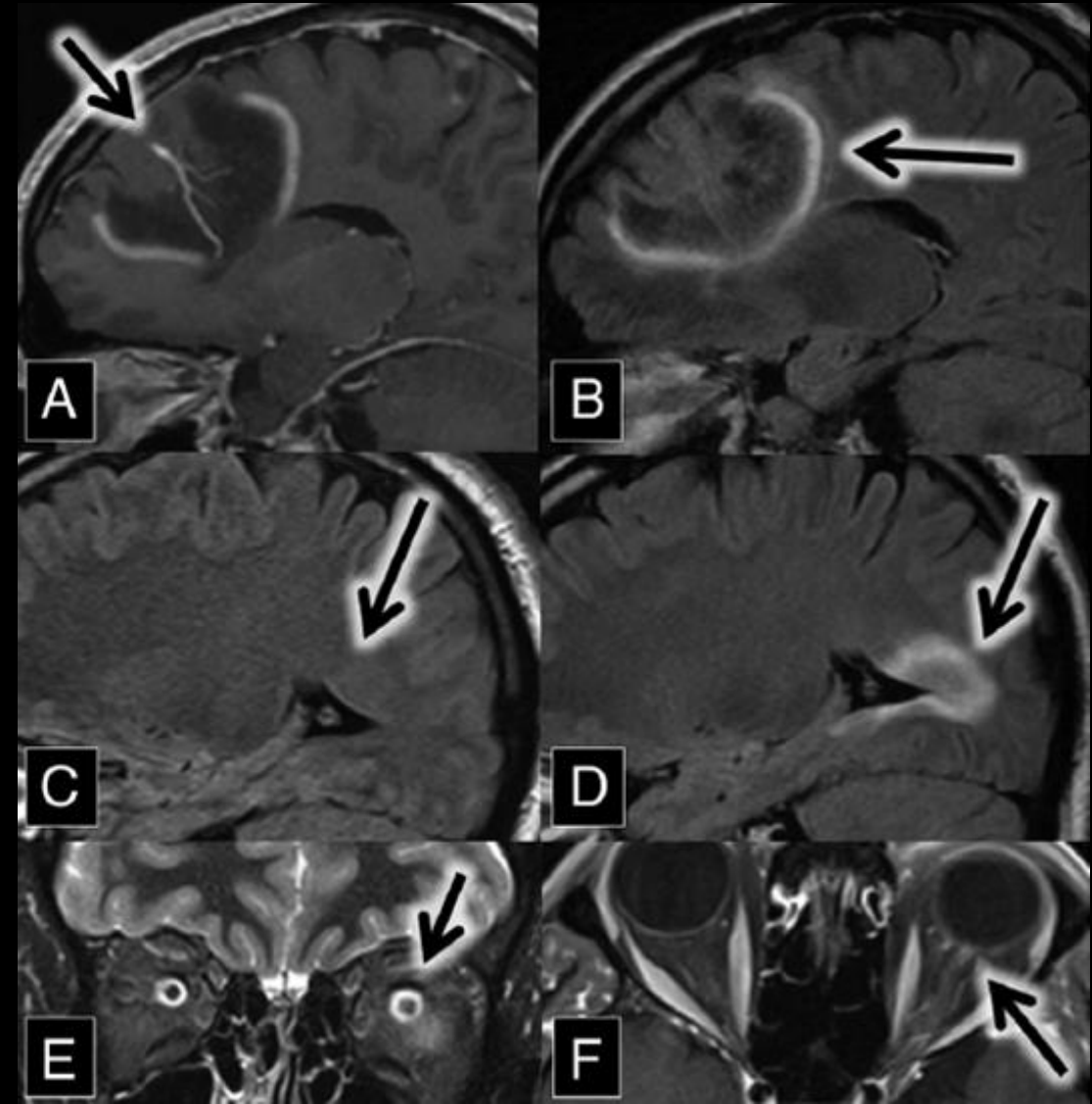
### CVS et localisation lésionnelle



SWAN-venule: a very sensitive susceptibility-based MRI technic to detect the central vein in MS plaques. Gaitan MI et al. Fleni



Association of Developmental Venous Anomalies with Demyelinating Lesions in Patients with Multiple Sclerosis. DM Rogers et al. AJNR Am J Neuroradiol 39:97-101 Jan 2018



## Central vein sign

### CVS et formes de SEP

- La distribution veno-centrée se retrouve dans les différents sous-types de SEP (RR – PP – SP) et dans les mêmes proportions

| central vein       |             |
|--------------------|-------------|
| <b>PPMS</b>        |             |
| No. (ratio of TLC) | 277 (76.5%) |
| Mean+SD            | 78.90±12.23 |
| Range              | 63.38–100   |
| <b>RRMS</b>        |             |
| No. (ratio of TLC) | 394 (80.4%) |
| Mean+SD            | 68.87±28.34 |
| Range              | 0–88.89     |
| $p = 0.863$        |             |

## Central vein sign

### CVS et RIS



- 20 patients présentant un syndrome radiologiquement isolé – Total de 391 lésions
- 292 lésions (75%) présentent un CVS+
- Corrélation entre les lésions CVS+ et l'existence de lésions médullaires
- Facteurs prédictifs d'une conversion en MS chez les RIS :
  - Sexe masculin
  - Age jeune ( $\leq 37$  ans)
  - Présence de  $\geq 1$  lésion médullaire
- → Présence de lésions CVS+ seraient prédictives de l'évolution d'un RIS en MS

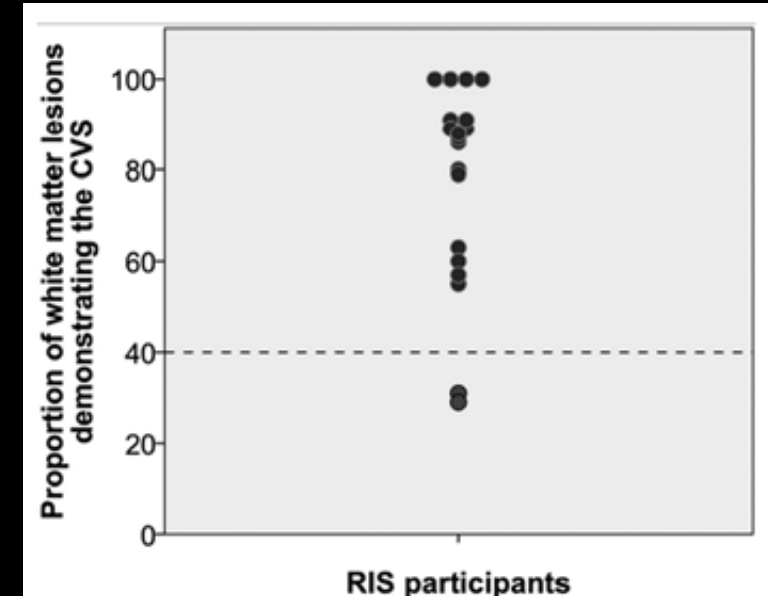


Table 3: Comparison of CVS criteria for MS diagnosis in the RIS cohort

| MS Diagnostic Criteria Using the CVS | No. of RIS Participants |                  |
|--------------------------------------|-------------------------|------------------|
|                                      | Positive for CVS        | Negative for CVS |
| 40% rule                             | 18 (90%)                | 2 (10%)          |
| Rule of 6                            | 19 (95%)                | 1 (5%)           |

Table 4: Relationships between the proportion of white matter lesions demonstrating the central vein sign and demographic and MRI variables in cases of RIS

| Variables                           | Univariable Regression (P Value) | Multivariable Regression (P Value) |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Age                                 | .27                              | .01                                |
| Sex                                 | .30                              | .12                                |
| Total No. of brain lesions          | .33                              | .29                                |
| No. of infratentorial lesions       | .21                              | .06                                |
| No. of cervical spinal cord lesions | .04                              | .002                               |

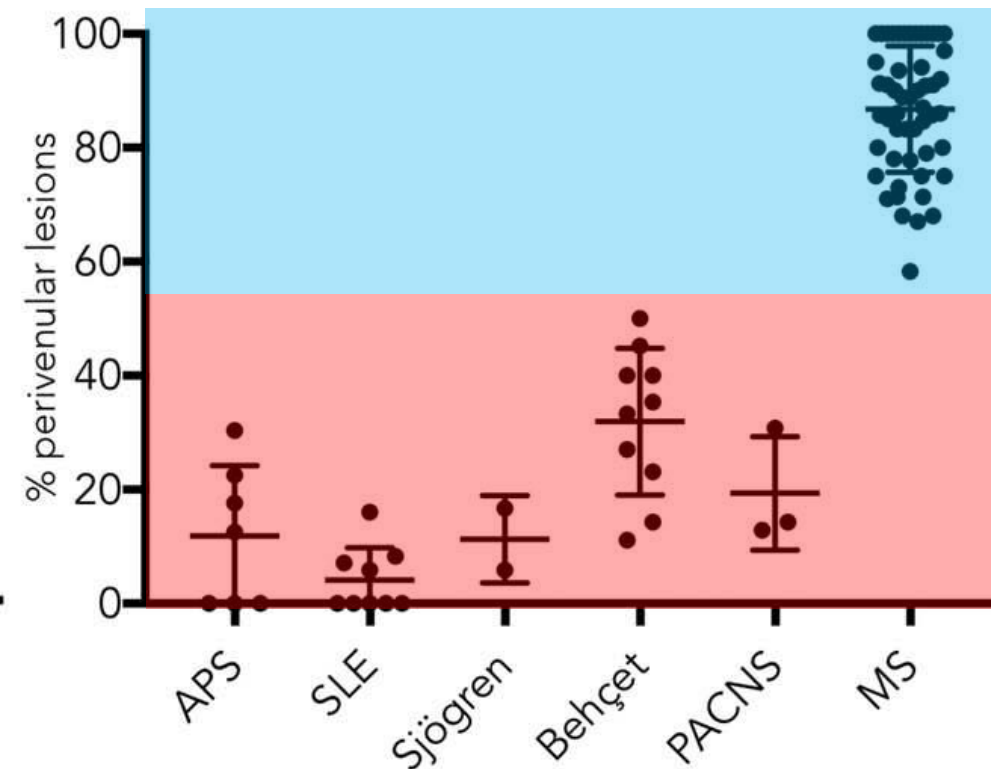
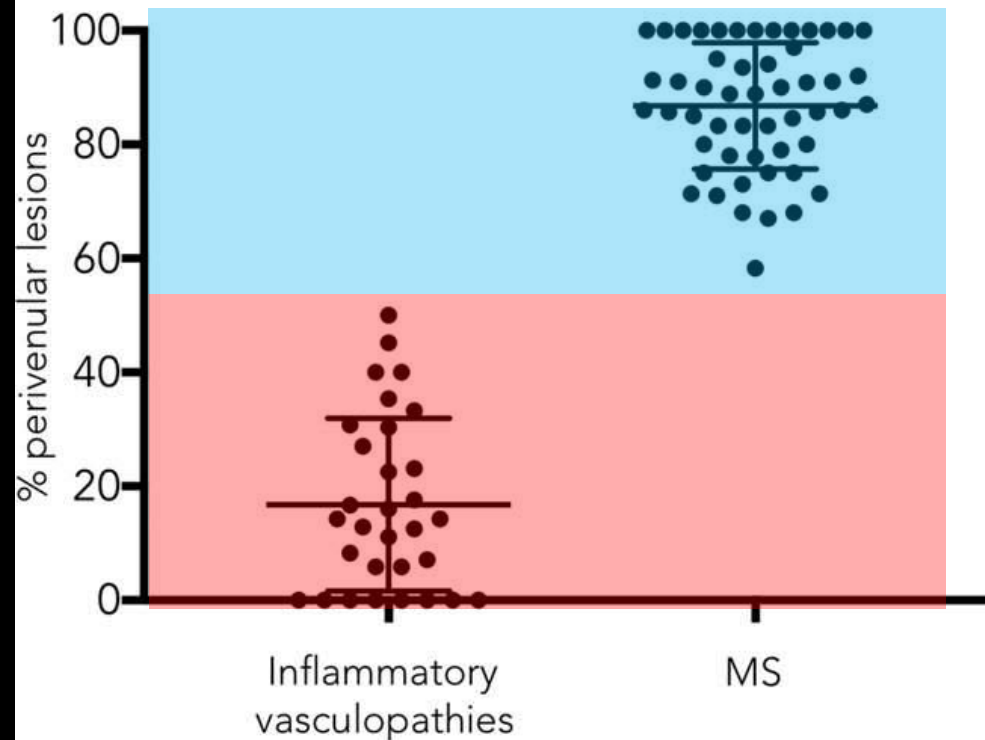
# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Central vein sign

Quel seuil pour faire la différence ?!

Central Vein Sign Differentiates Multiple Sclerosis from Central Nervous System  
Inflammatory Vasculopathies. Maggi et al. ANN NEUROL 2018;83:283–294

Central vein sign assessment



## Central vein sign

Quel seuil pour faire la différence ?!

TABLE 3. Fulfillment of Different MRI Criteria and Diagnostic Test Evaluation

| Variables                   | Inflammatory Vasculopathies,<br>No. (%) of Patients<br>Fulfilling Criteria | Multiple Sclerosis,<br>No. (%) of Patients<br>Fulfilling Criteria | Diagnostic Test<br>Evaluation |             |          |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|----------|
|                             |                                                                            |                                                                   | Sensitivity                   | Specificity | Accuracy |
| Perivenular lesion criteria |                                                                            |                                                                   |                               |             |          |
| 50% perivenular rule        | 0/31 (0%)                                                                  | 52/52 (100%)                                                      | 100%                          | 100%        | 100%     |
| 40% perivenular rule        | 4/31 (13%)                                                                 | 52/52 (100%)                                                      | 100%                          | 94%         | 95%      |
| 6-lesion rule               | 9/31 (29%)                                                                 | 44/52 (85%)                                                       | 85%                           | 71%         | 79%      |
| 3-lesion rule               | 15/31 (48%)                                                                | 51/52 (98%)                                                       | 98%                           | 52%         | 81%      |

Central Vein Sign Differentiates Multiple Sclerosis from Central Nervous System Inflammatory Vasculopathies. Maggi et al. ANN NEUROL 2018;83:283–294

Chronophage +++

Pas suffisant

- « Règle des 40% » : seuil de 40% de lésions CVS permet de distinguer SEP vs non-SEP (Tallantyre EC, et al. Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions. Neurology 2011;76:534–539)
- « Règle des 6 » : parmi 10 lésions prises au hasard, diagnostic de SEP retenu si 6 lésions sont CVS + (Mistry N. et al. Imaging central veins in brain lesions with 3-T T2\*-weighted magnetic resonance imaging differentiates multiple sclerosis from microangiopathic brain lesions. Mult Scler 2016;22:1289–1296)
- « Règle des 3 » : parmi 3 lésions prises au hasard, diagnostic de SEP retenu si 3 lésions sont CVS+ (Solomon AJ, et al. Diagnostic performance of central vein sign for multiple sclerosis with a simplified threelesion algorithm. Mult Scler 2017 Aug 1:1352458517726383)

## Central vein sign

En pratique clinique ?

NATURE REVIEWS | NEUROLOGY

©2016

**CONSENSUS STATEMENT**

OPEN

**EXPERT CONSENSUS DOCUMENT**

The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative

*Pascal Sati<sup>1</sup>, Jiwon Oh<sup>2,3</sup>, R. Todd Constable<sup>4</sup>, Nikos Evangelou<sup>5</sup>, Charles R. G. Guttmann<sup>6</sup>, Roland G. Henry<sup>7</sup>, Eric C. Klawiter<sup>8</sup>, Caterina Mainero<sup>9</sup>, Luca Massacesi<sup>10</sup>, Henry McFarland<sup>1</sup>, Flavia Nelson<sup>11</sup>, Daniel Ontaneda<sup>12</sup>, Alexander Rauscher<sup>13</sup>, William D. Rooney<sup>14</sup>, Amal P. R. Samaraweera<sup>5</sup>, Russell T. Shinohara<sup>15</sup>, Raymond A. Sobel<sup>16</sup>, Andrew J. Solomon<sup>17</sup>, Constantina A. Treaba<sup>9</sup>, Jens Wuerfel<sup>18</sup>, Robert Zivadinov<sup>19</sup>, Nancy L. Sicotte<sup>20</sup>, Daniel Pelletier<sup>21</sup> and Daniel S. Reich<sup>1</sup> on behalf of the NAIMS Cooperative*

JAMA Neurology | **Original Investigation**

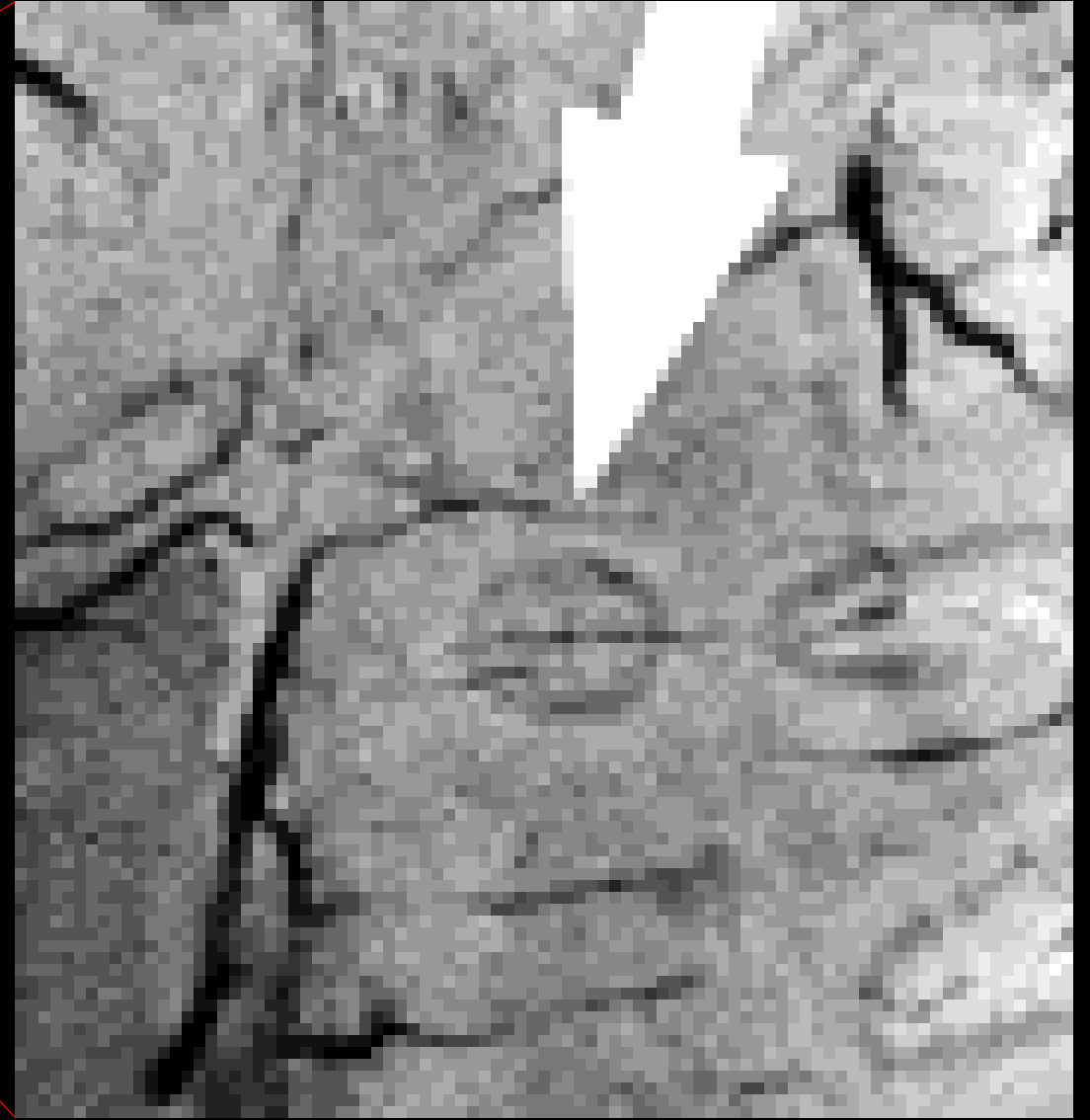
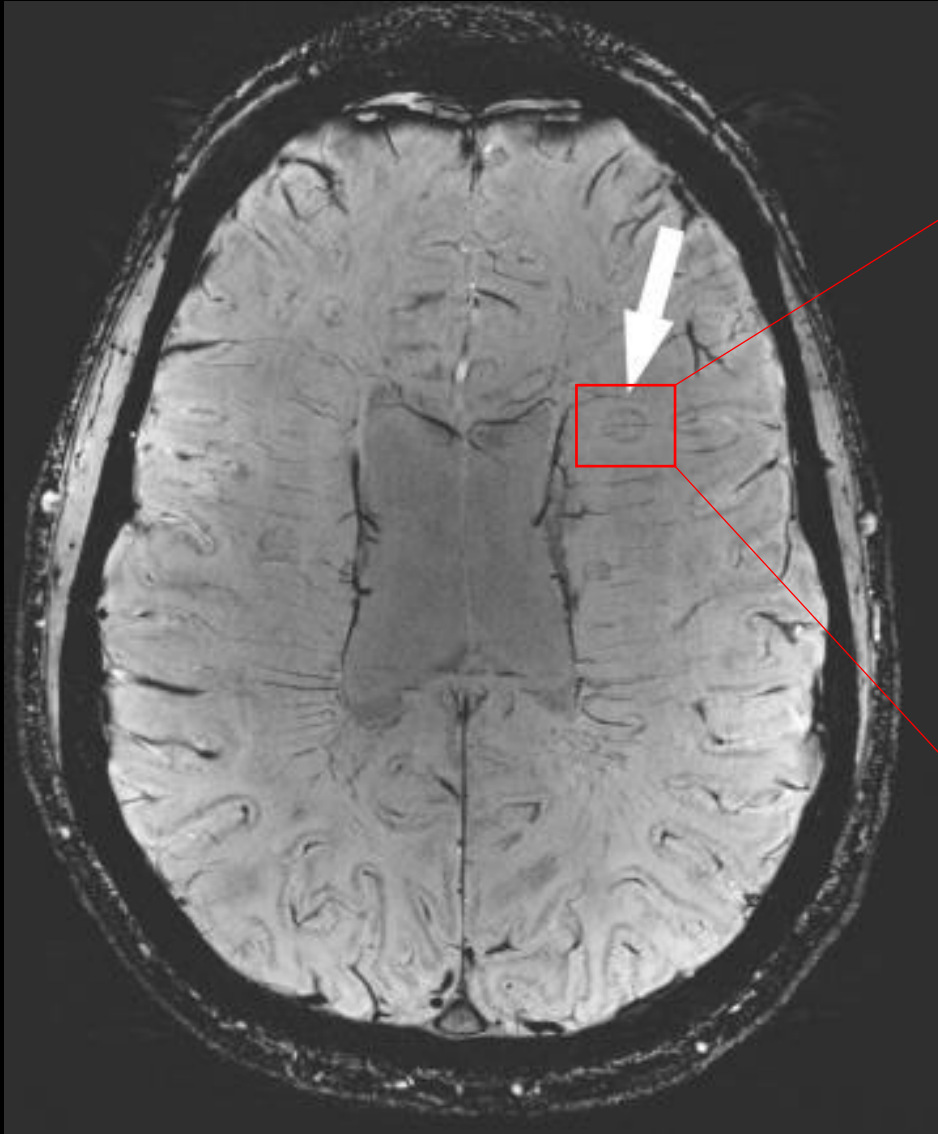
## Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis

Tim Sinnecker, MD; Margareta A. Clarke; Dominik Meier, PhD; Christian Enzinger, MD; Massimiliano Calabrese, MD; Nicola De Stefano, MD; Alain Pitiot, PhD; Antonio Giorgio, MD; Menno M. Schoonheim, MD, PhD; Friedemann Paul, MD; Mikolaj A. Pawlak, MD, PhD; Reinhold Schmidt, MD; Ludwig Kappos, MD; Xavier Montalban, MD, PhD; Àlex Rovira, MD; Nikos Evangelou, MD, PhD; Jens Wuerfel, MD; for the MAGNIMS Study Group

**Meaning** The 3T central vein sign-based criteria showed a high specificity in the differentiation between multiple sclerosis and non-multiple sclerosis; future studies may be needed to confirm the applicability of this finding to support the diagnosis of multiple sclerosis in clinical practice.

- Large, prospective multicentre trials including patients at first presentation of neurological signs are needed to evaluate the clinical value of the CVS for MS diagnosis
- Care should be taken when using the CVS in routine clinical practice until its diagnostic value has been formally established

# Apport des séquences de susceptibilité magnétique



Apport des séquences de susceptibilité magnétique

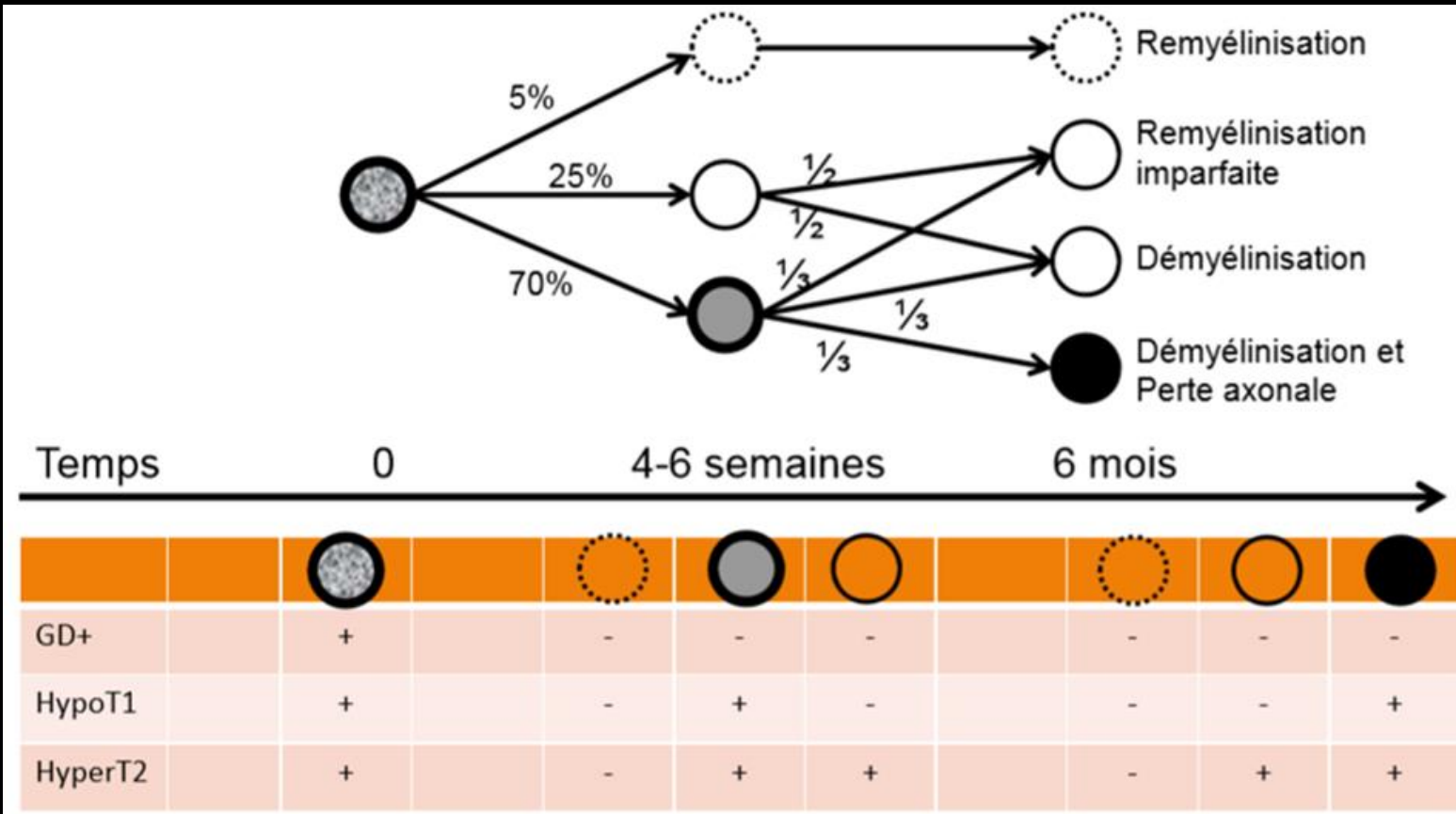
Iron rim lesion

Un anneau pour les diagnostiquer toutes



## Iron rim lesion

### Evolution de la plaque dans le temps



- L'évolution lésionnelle dans le temps peut être variable :
- Certaines lésions démyélinisées à la phase aiguë présentent une remyélinisation et une normalisation
- D'autres peuvent se remyéliniser de façon incomplète ou rester démyélinisées
- D'autres enfin présentent une démyélinisation avec une perte axonale

Lésion active

Lésion normalisée

Trou noir aigu

Lésion T2

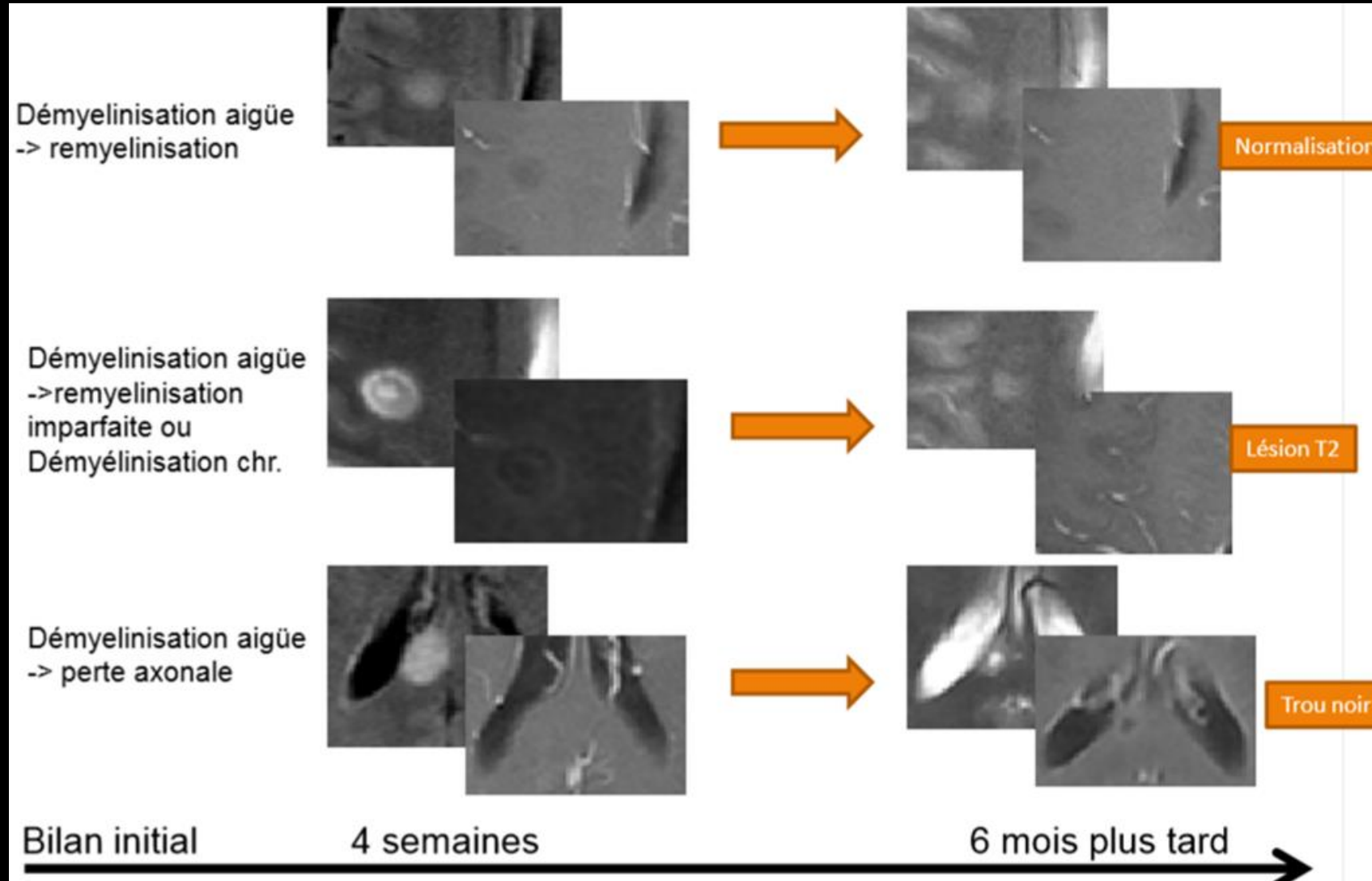
Lésion normalisée

Lésion T2

Trou noir

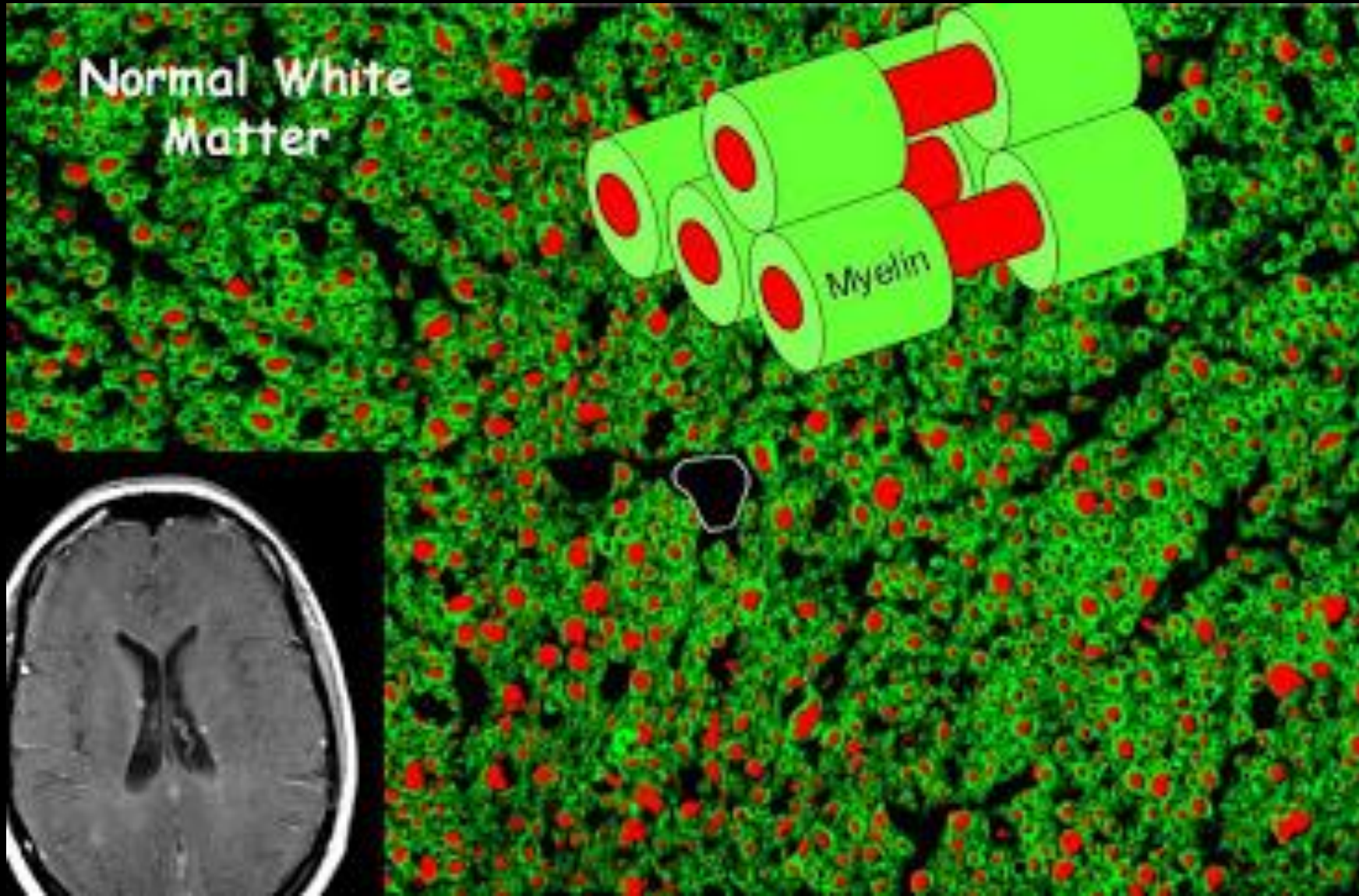
## Iron rim lesion

### Evolution de la plaque dans le temps



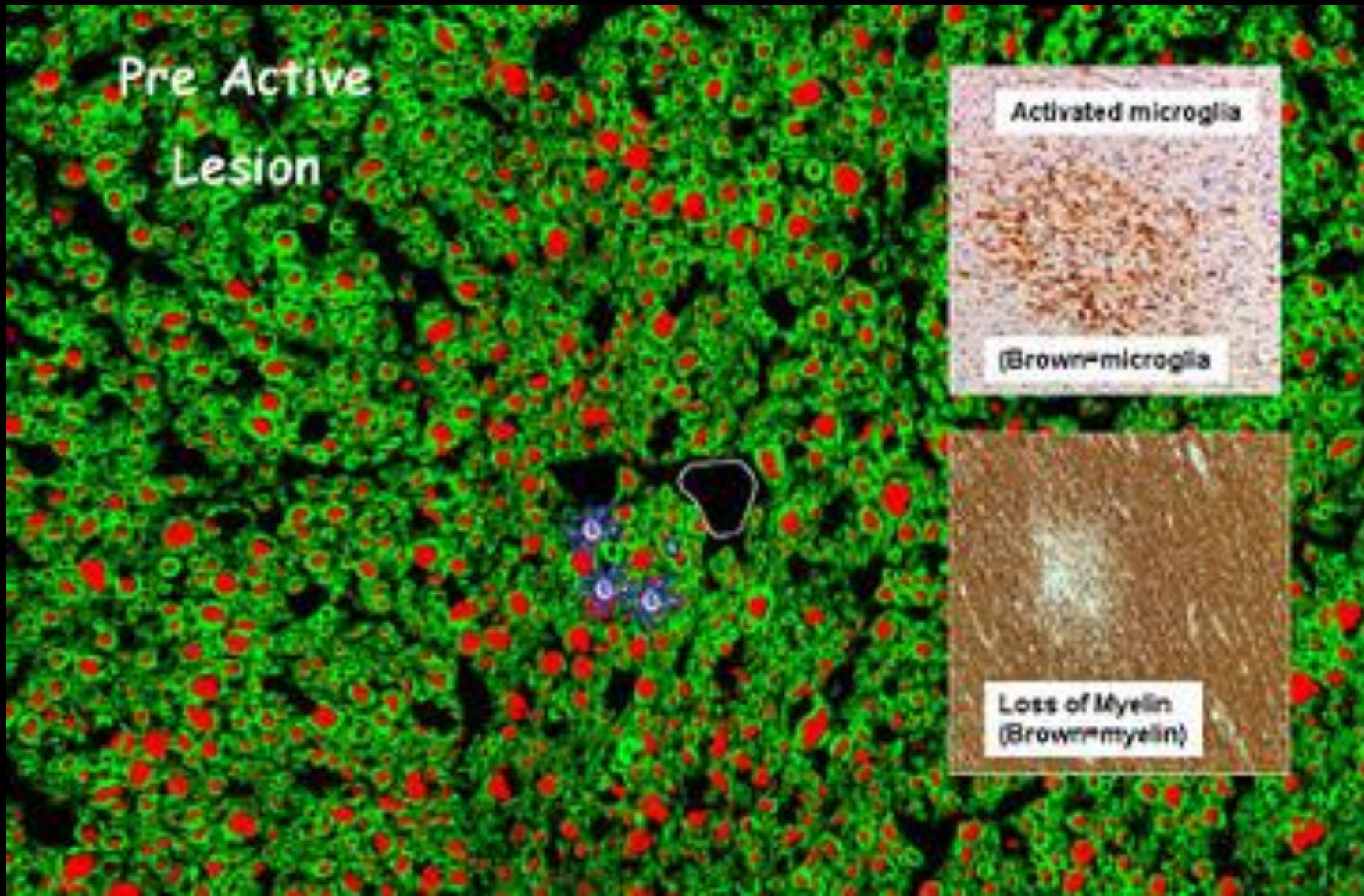
## Iron rim lesion

Evolution de la plaque dans le temps



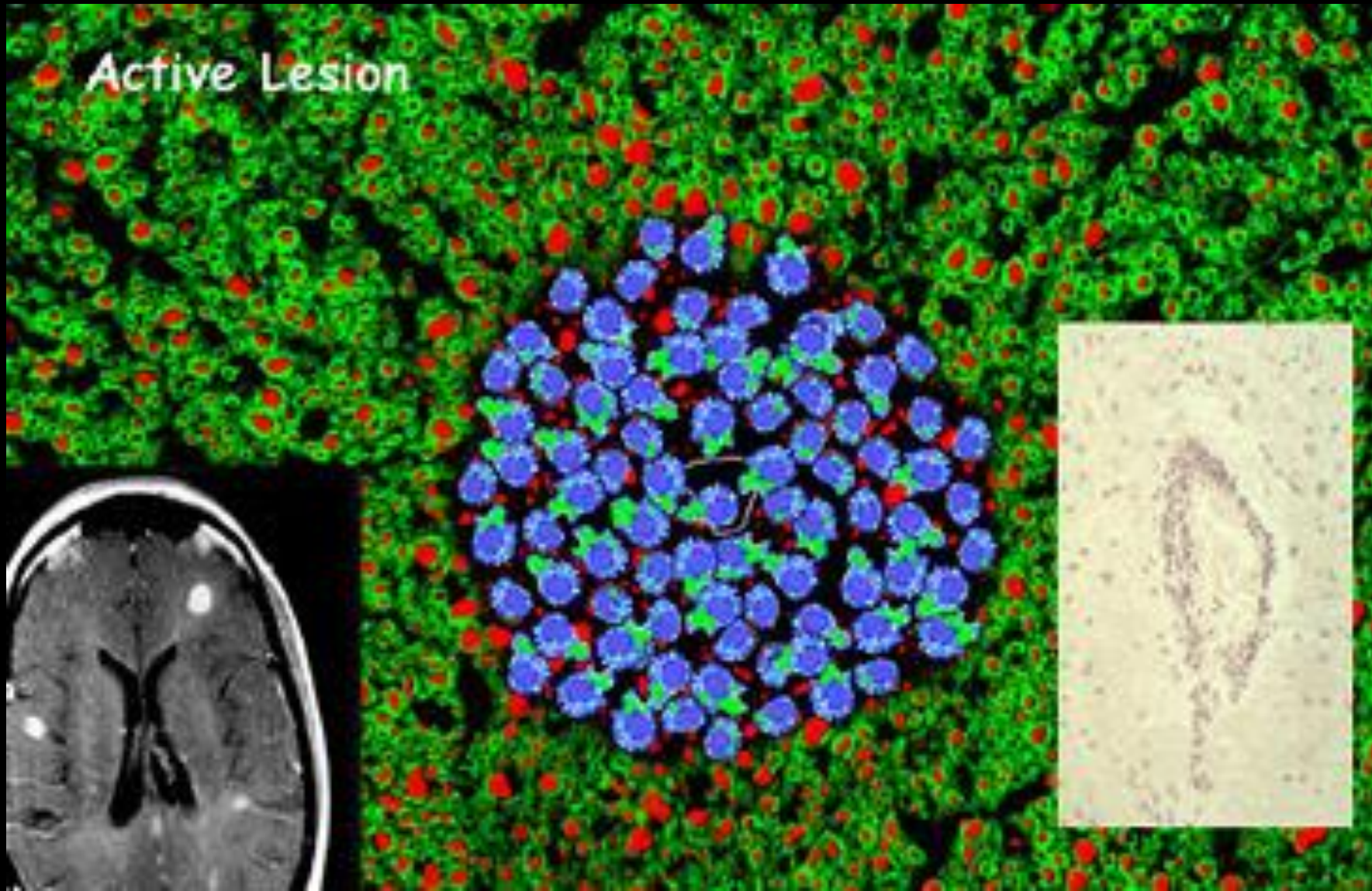
## Iron rim lesion

Evolution de la plaque dans le temps



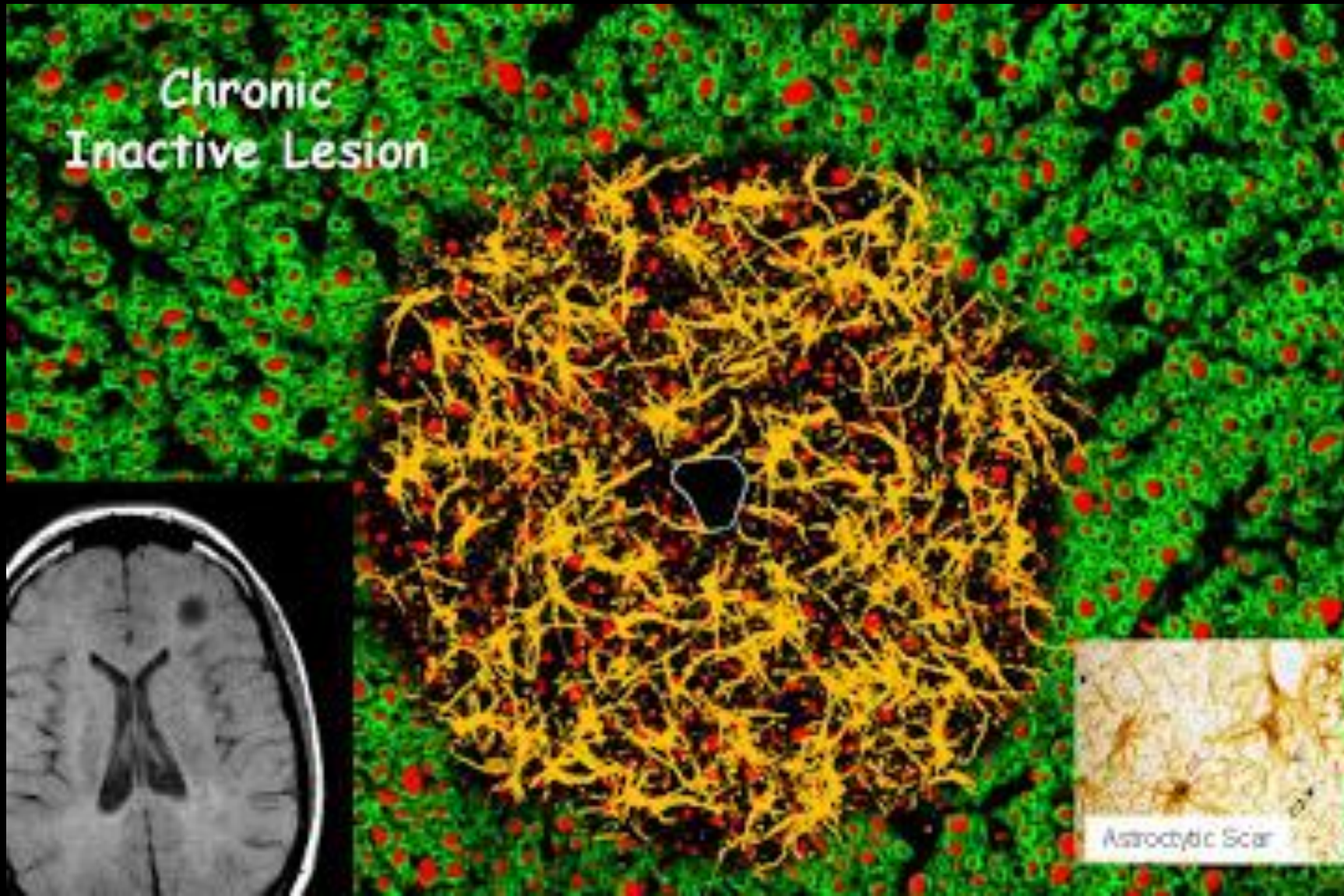
## Iron rim lesion

Evolution de la plaque dans le temps



## Iron rim lesion

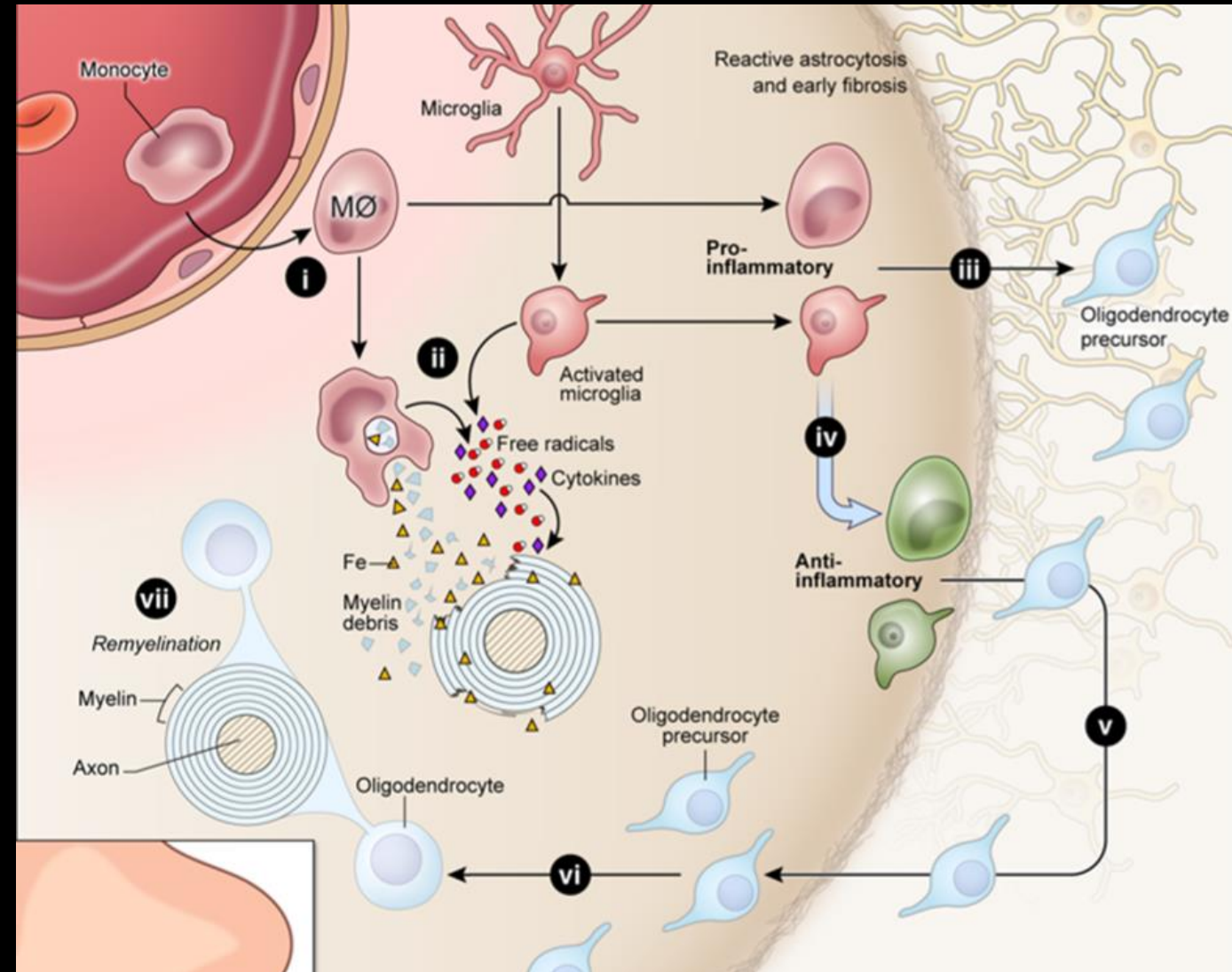
Evolution de la plaque dans le temps



## Iron rim lesion

- Dans un processus normal, les monocytes activés en macrophages pro-inflammatoires et la microglie activée viennent phagocyter les débris de myéline et le fer et produisent des radicaux libres à l'origine d'une cicatrice gliale
- Sous l'effet de facteurs externes les macrophages et la microglie s'orientent vers une action anti-inflammatoire qui permet le recrutement de précurseurs d'oligodendrocytes
- En cas d'entrave à ce processus, l'activité inflammatoire se poursuit et entraine un cercle vicieux

### Evolution de la plaque dans le temps

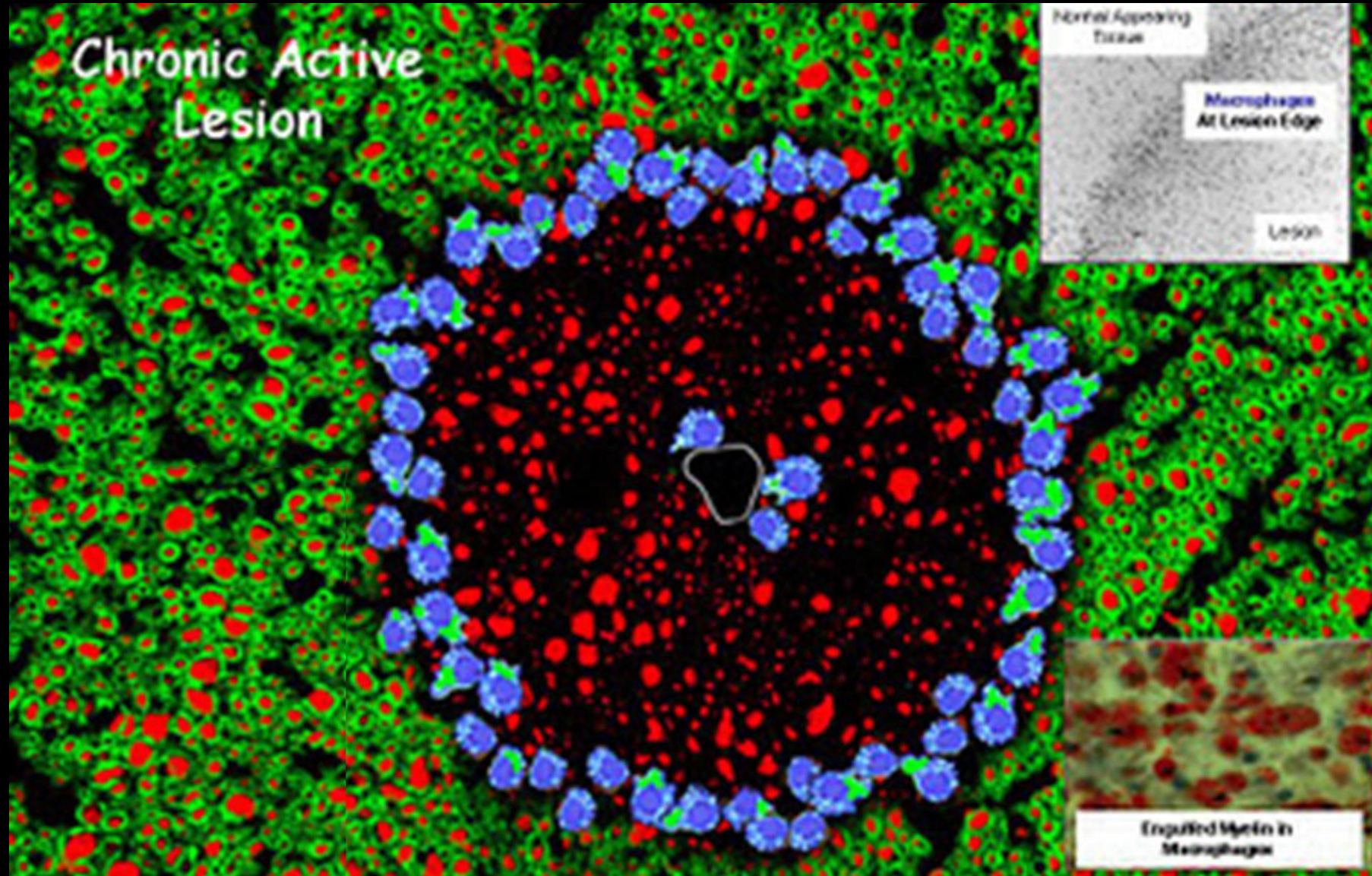


Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions

Martina Absinta,<sup>1,2</sup> Pascal Sati,<sup>1</sup> Matthew Schindler,<sup>1</sup> Emily C. Lebovitch,<sup>1</sup> Joan Ohayon,<sup>1</sup> Tianxia Wu,<sup>1</sup> Alessandro Meani,<sup>2</sup> Massimo Filippi,<sup>1</sup> Steven Jacobson,<sup>1</sup> Irene C.M. Cortese,<sup>1</sup> and Daniel S. Reich<sup>1</sup>

## Iron rim lesion

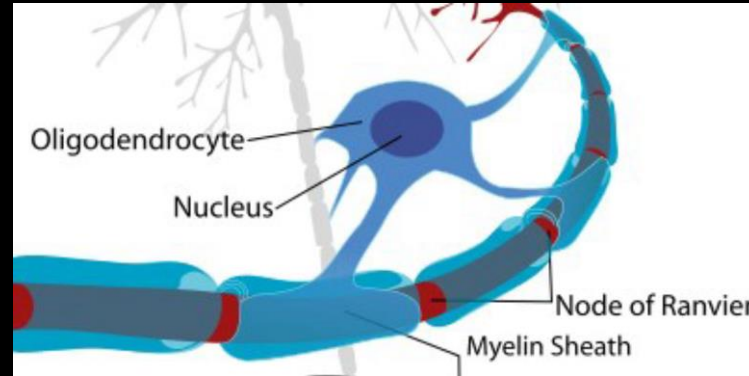
Evolution de la plaque dans le temps



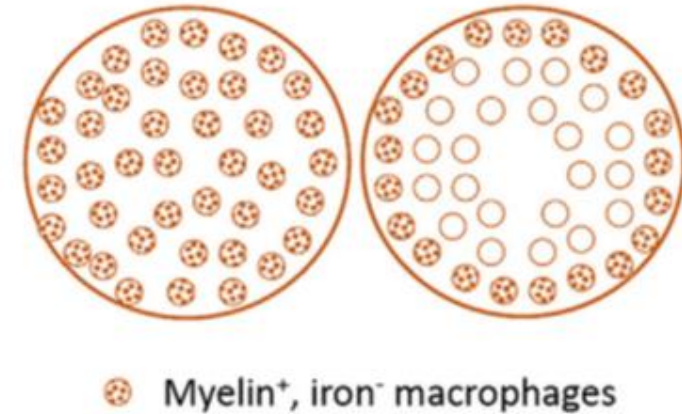
## Iron rim lesion

- Les oligodendrocytes constituant les gaines de myéline sont les cellules du SNC contenant le plus de fer sous forme de ferritine, indispensable à leur fonctionnement
- Dans les lésions actives, le nettoyage progressif des fragments de myéline abouti à une déterision complète de la zone
- Un sous-ensemble de lésions avec des centres démyélinisés inactifs maintient cependant une **dégradation continue de la myéline à leur périphérie** → concept pathologique de **lésion chronique à expansion lente**
- Dans ces lésions, le fer s'accumule à l'intérieur de la microglie et des macrophages activés à la **périphérie inflammatoire formant un anneau de dépôt**, alors visible en hyposignal sur les séquences de susceptibilité magnétique
- Sa visualisation traduit donc le caractère lentement expansif de la lésion

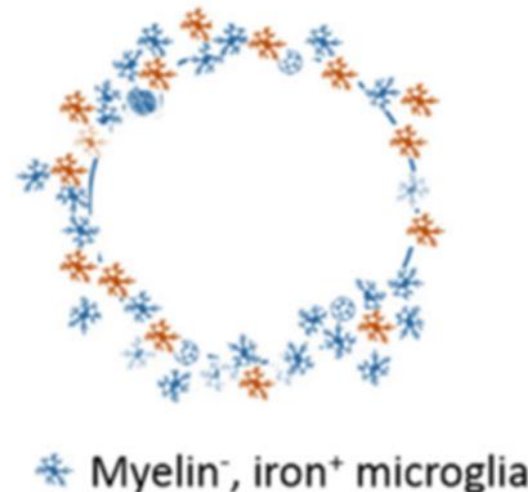
### Evolution de la plaque dans le temps



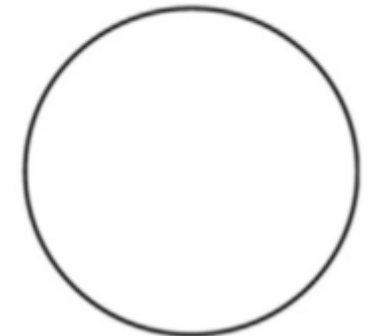
#### Acute lesions



#### Chronic active lesions



#### Chronic silent lesions



## Iron rim lesion

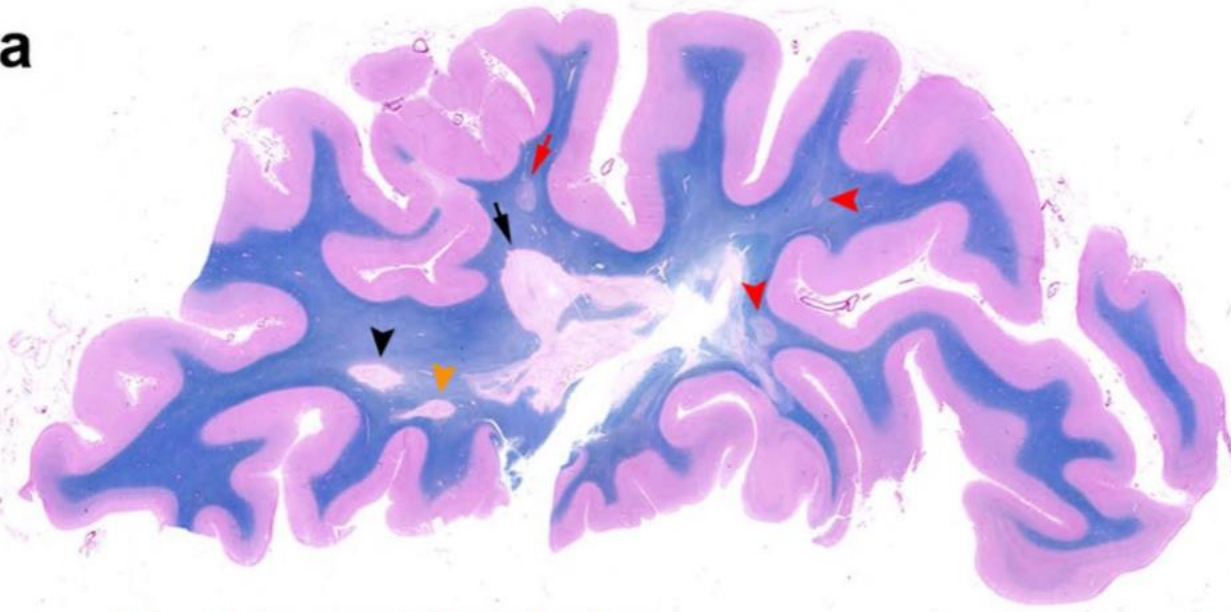
Charge ferrique péri lésionnelle

**Slow expansion of multiple sclerosis iron rim lesions: pathology and 7 T magnetic resonance imaging**

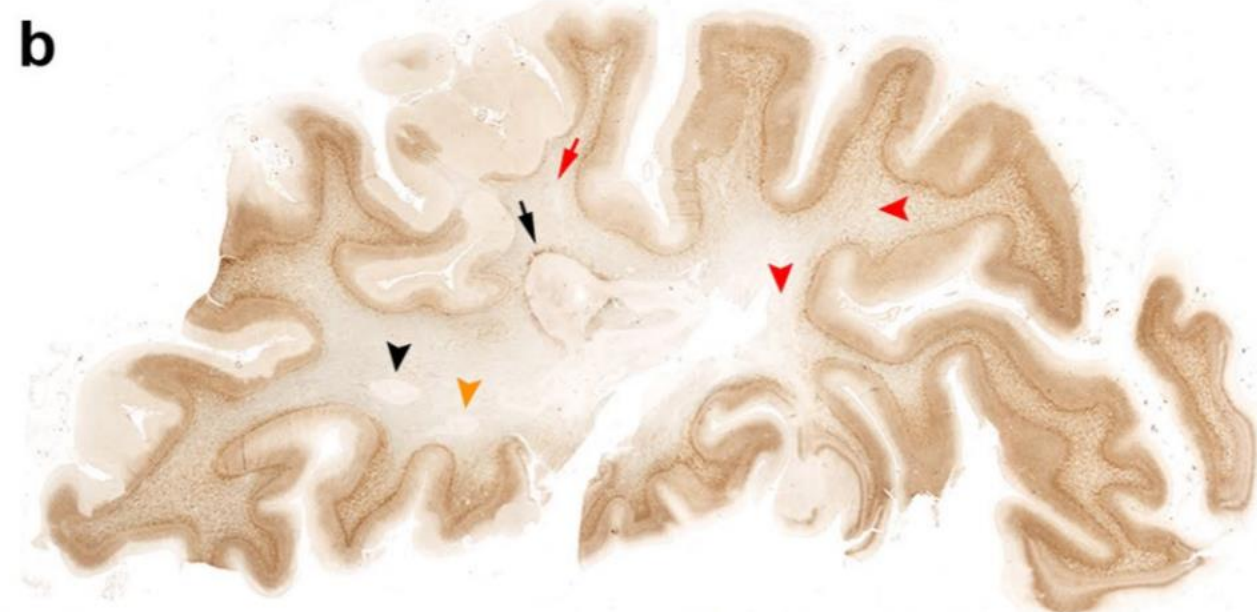
Assunta Dal-Bianco<sup>1</sup> · Günther Grabner<sup>2,3</sup> · Claudia Kronnerwetter<sup>3</sup> · Michael Weber<sup>3</sup> · Romana Höftberger<sup>4</sup> · Thomas Berger<sup>5</sup> · Eduard Auffl<sup>1</sup> · Fritz Leutmezer<sup>1</sup> · Siegfried Trattnig<sup>3</sup> · Hans Lassmann<sup>6</sup> · Francesca Bagnato<sup>7</sup> · Simon Hametner<sup>6</sup> 

Acta Neuropathol (2017) 133:25–42  
DOI 10.1007/s00401-016-1636-z

Etude in vitro et in vivo



Coloration pour la myéline

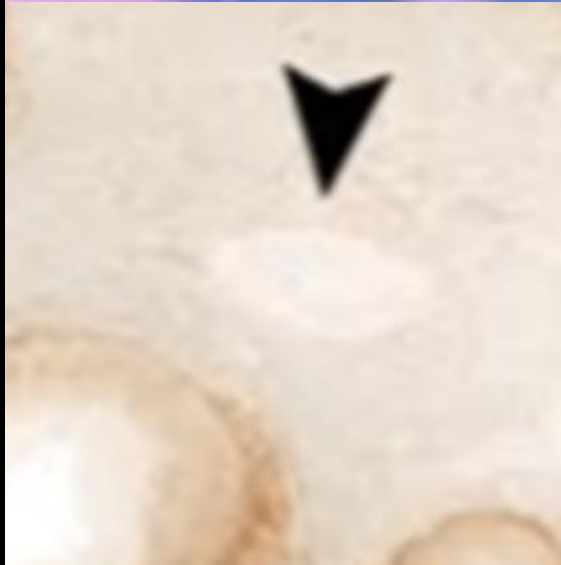


Coloration pour le fer

# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Iron rim lesion

Charge ferrique péri lésionnelle



Lésion chronique active

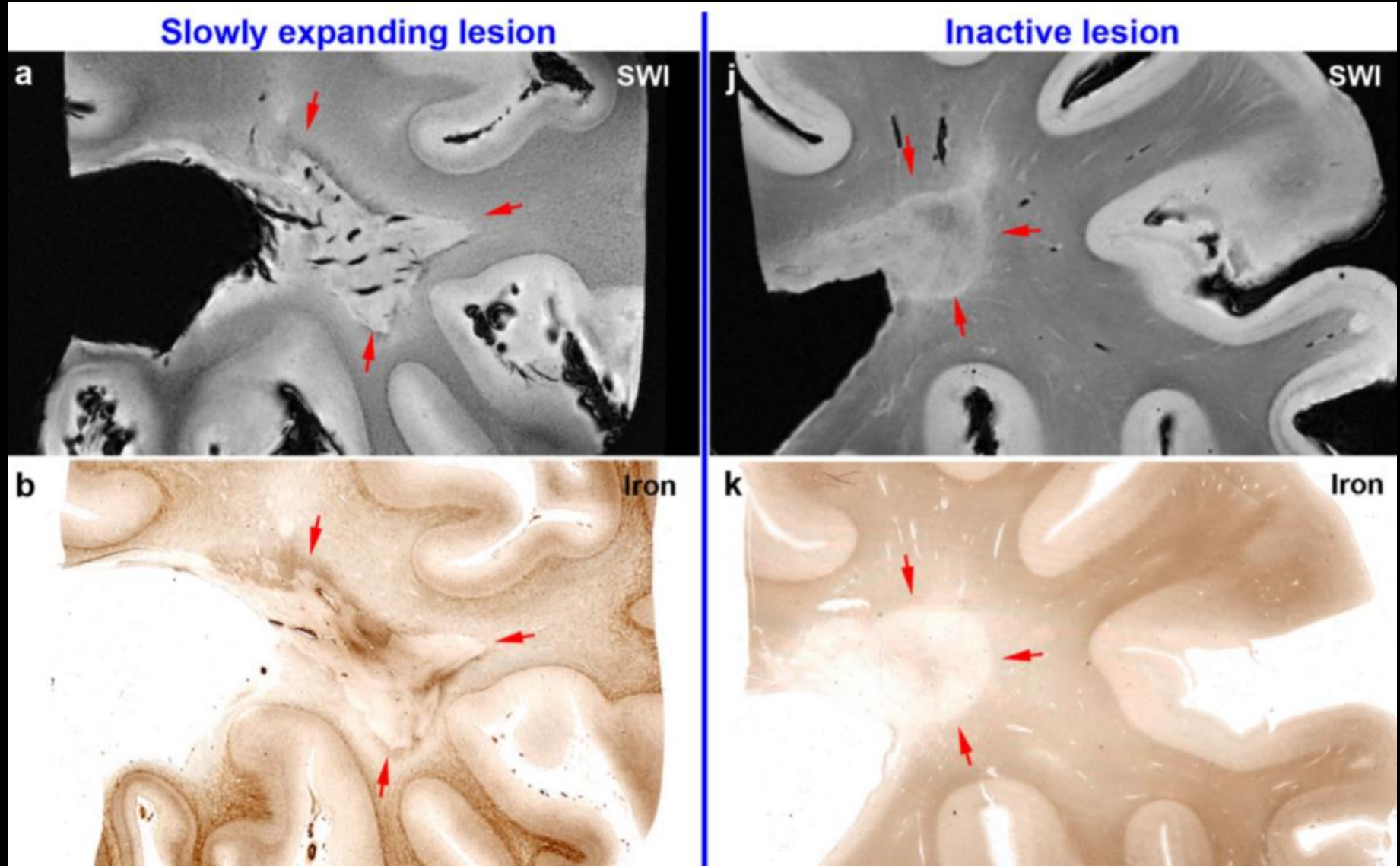
Lésion chronique inactive

## Iron rim lesion

Charge ferrique péri lésionnelle

Coupe cadavérique

- Lésion inflammatoire chronique active présentant une accumulation de dépôts ferreux, se traduisant par un hyposignal SWI
- Lésion inflammatoire chronique inactive ne présentant pas de dépôt ferreux et sans anomalie de signal en SWI

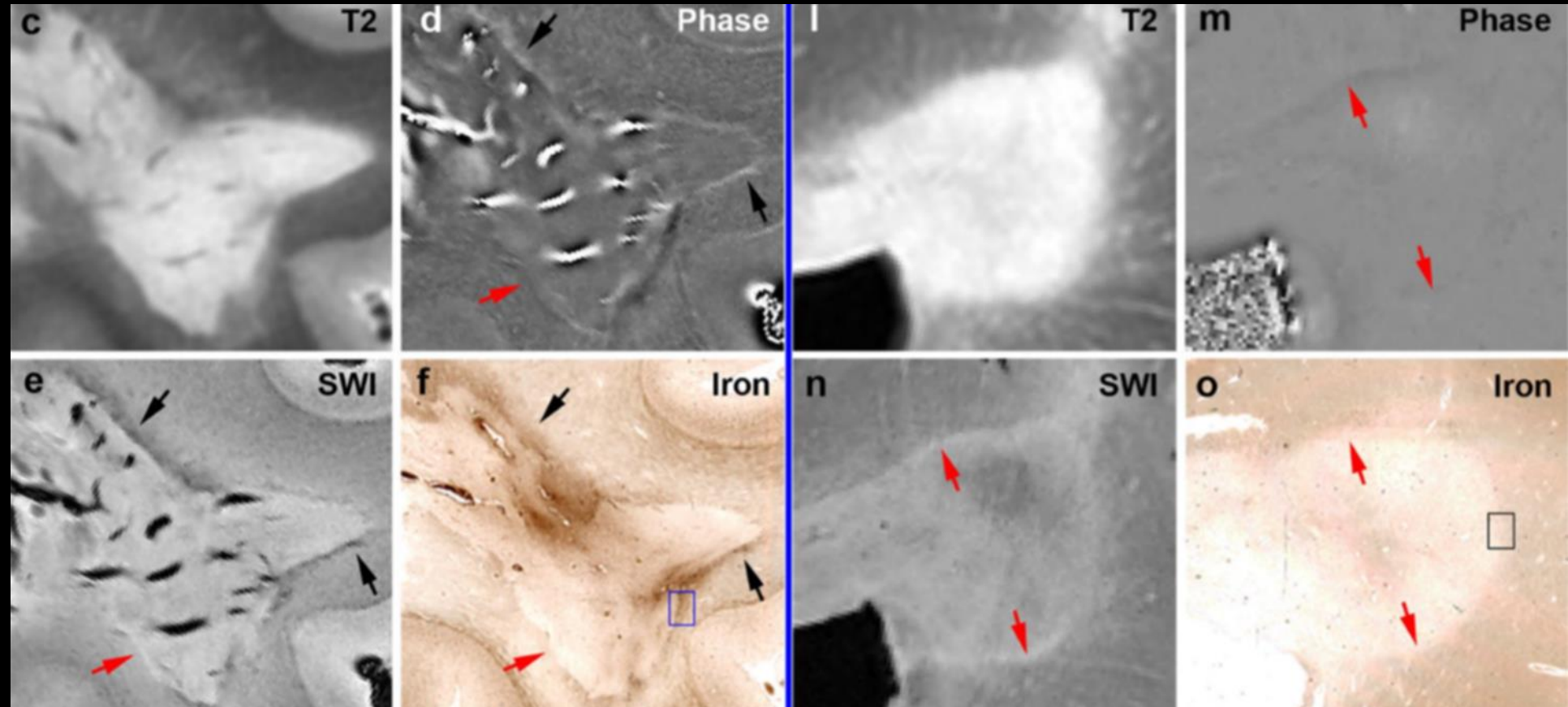


## Iron rim lesion

Charge ferrique péri lésionnelle

### Coupe cadavérique

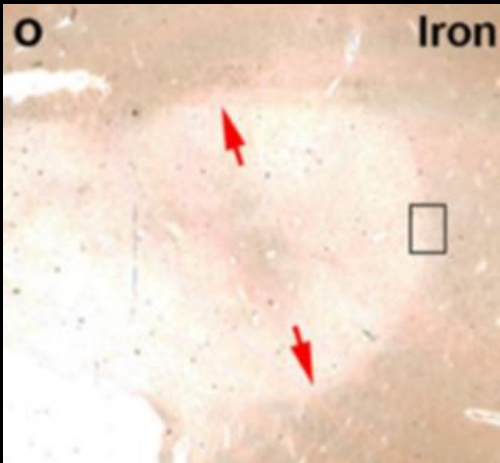
- Lésion inflammatoire chronique active présentant une accumulation de dépôts ferreux, se traduisant par un hyposignal SWI
- Lésion inflammatoire chronique inactive ne présentant pas de dépôt ferreux et sans anomalie de signal en SWI



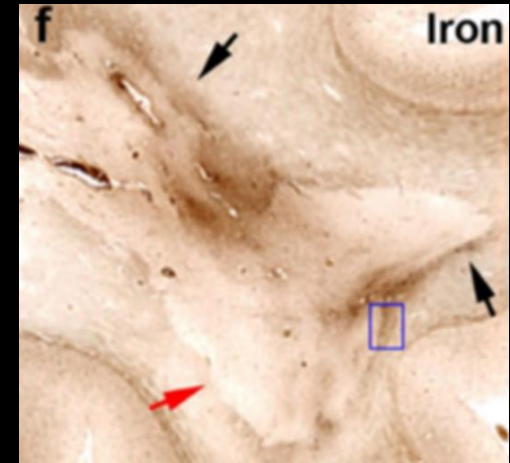
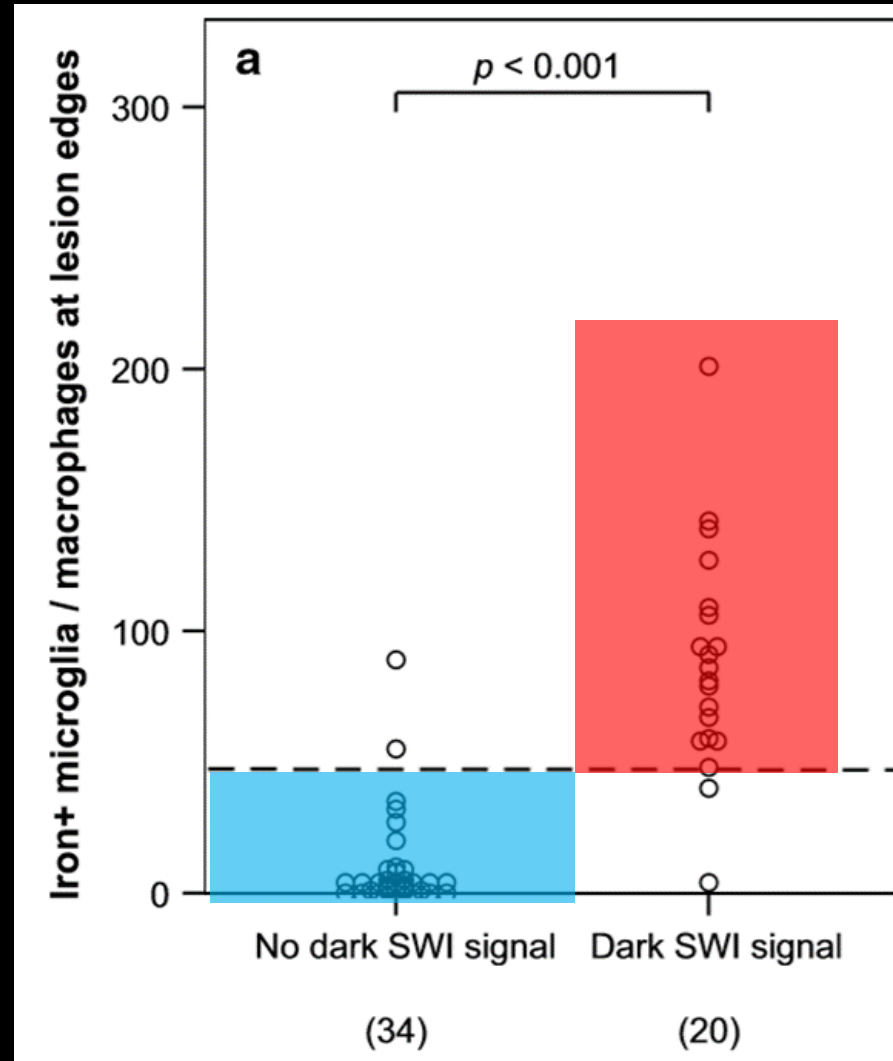
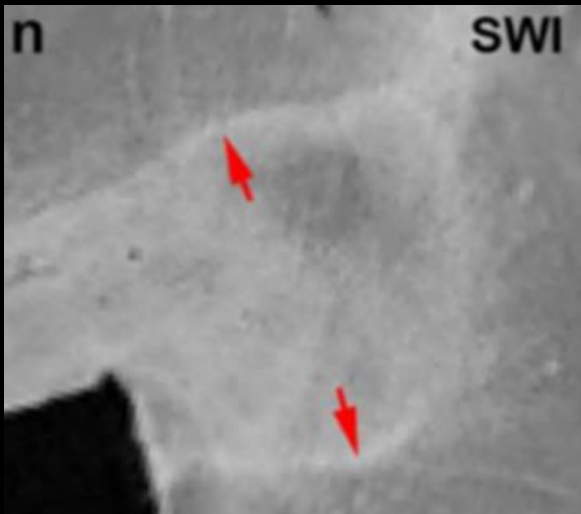
# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Iron rim lesion

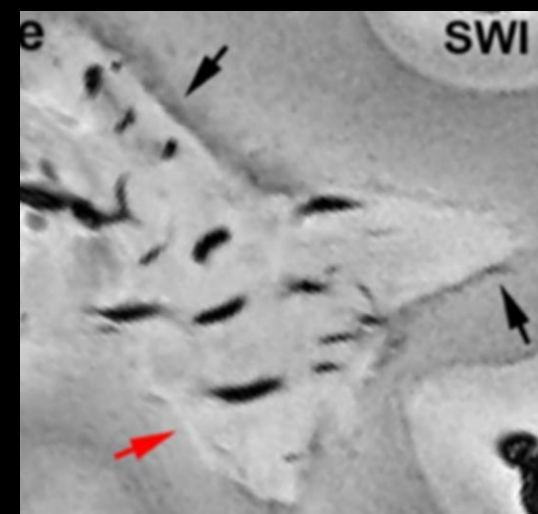
Corrélation de la charge en fer périphérique et signal SWI



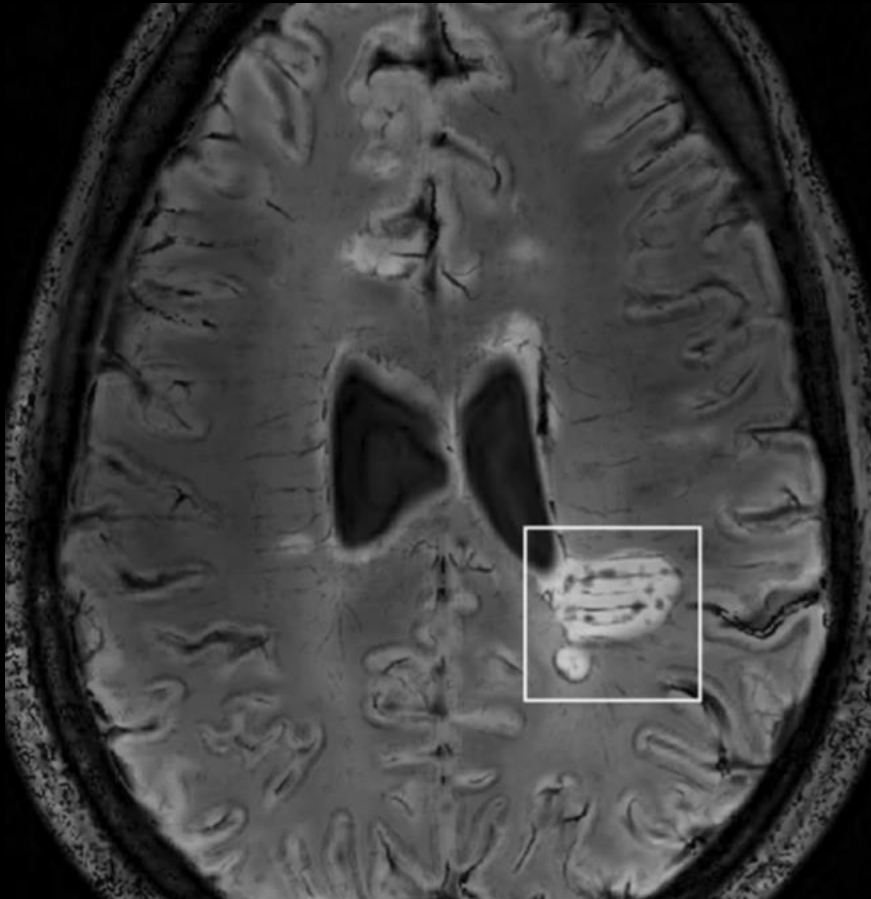
Peu de fer → pas d'hyposignal SWI



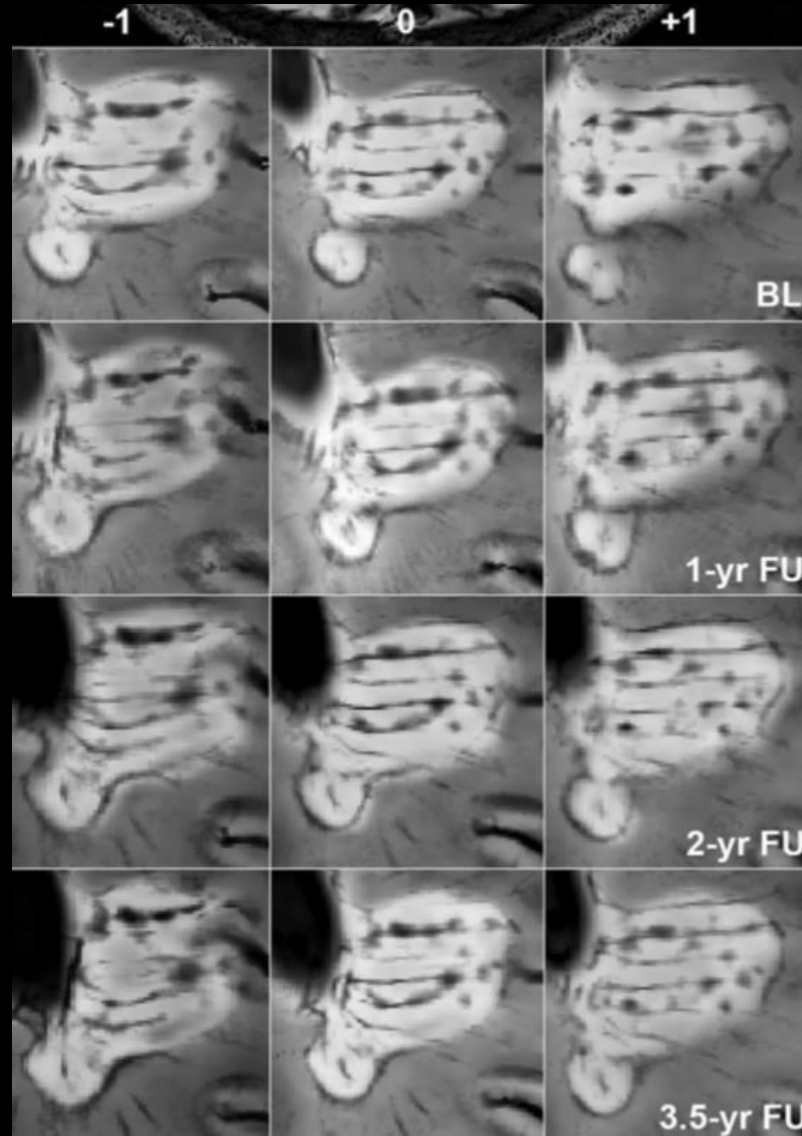
Beaucoup de fer → Hyposignal SWI



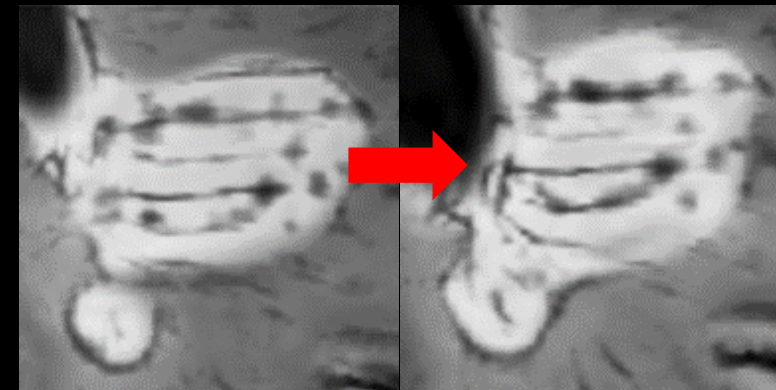
## Iron rim lesion



### Evolution des lésions chroniques actives



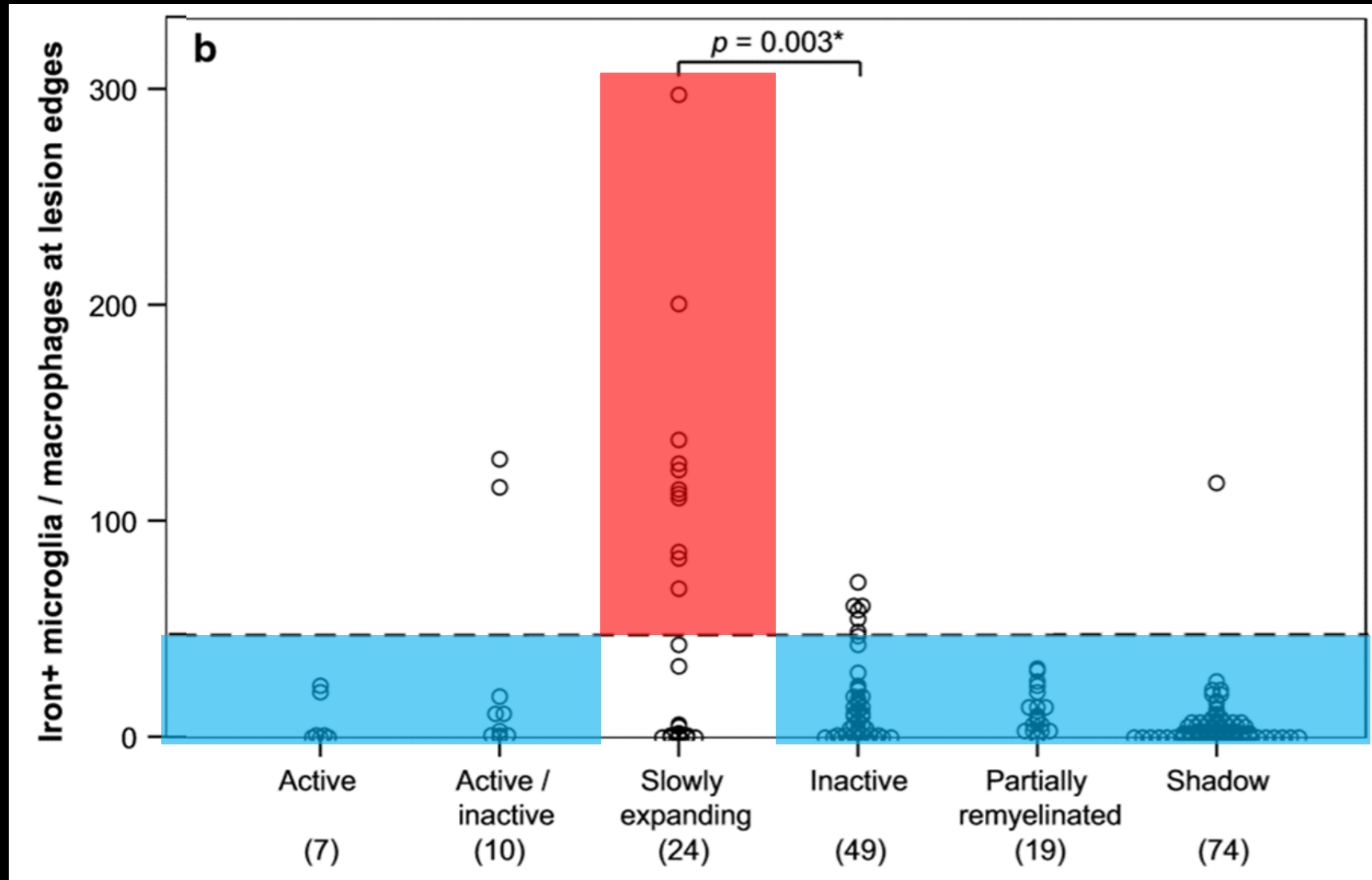
- Expansion progressive de la partie postérieure d'une lésion chronique active



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Iron rim lesion

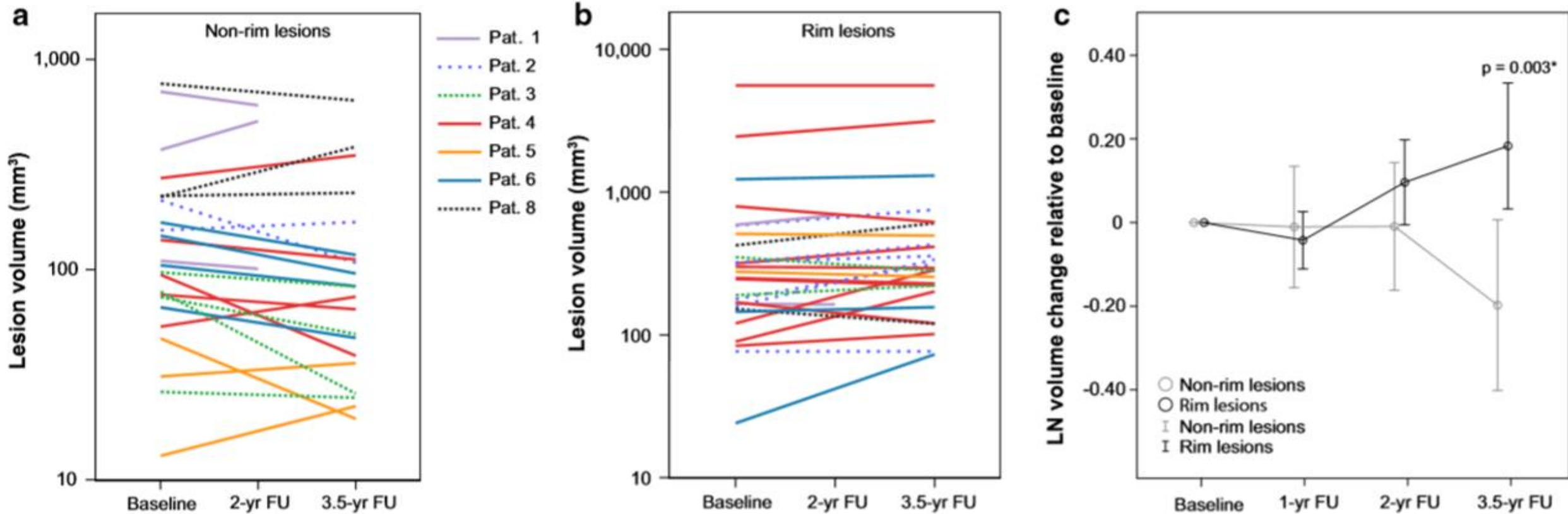
Corrélation de la charge en fer périphérique et type de plaque



# Apport des séquences de susceptibilité magnétique

## Iron rim lesion

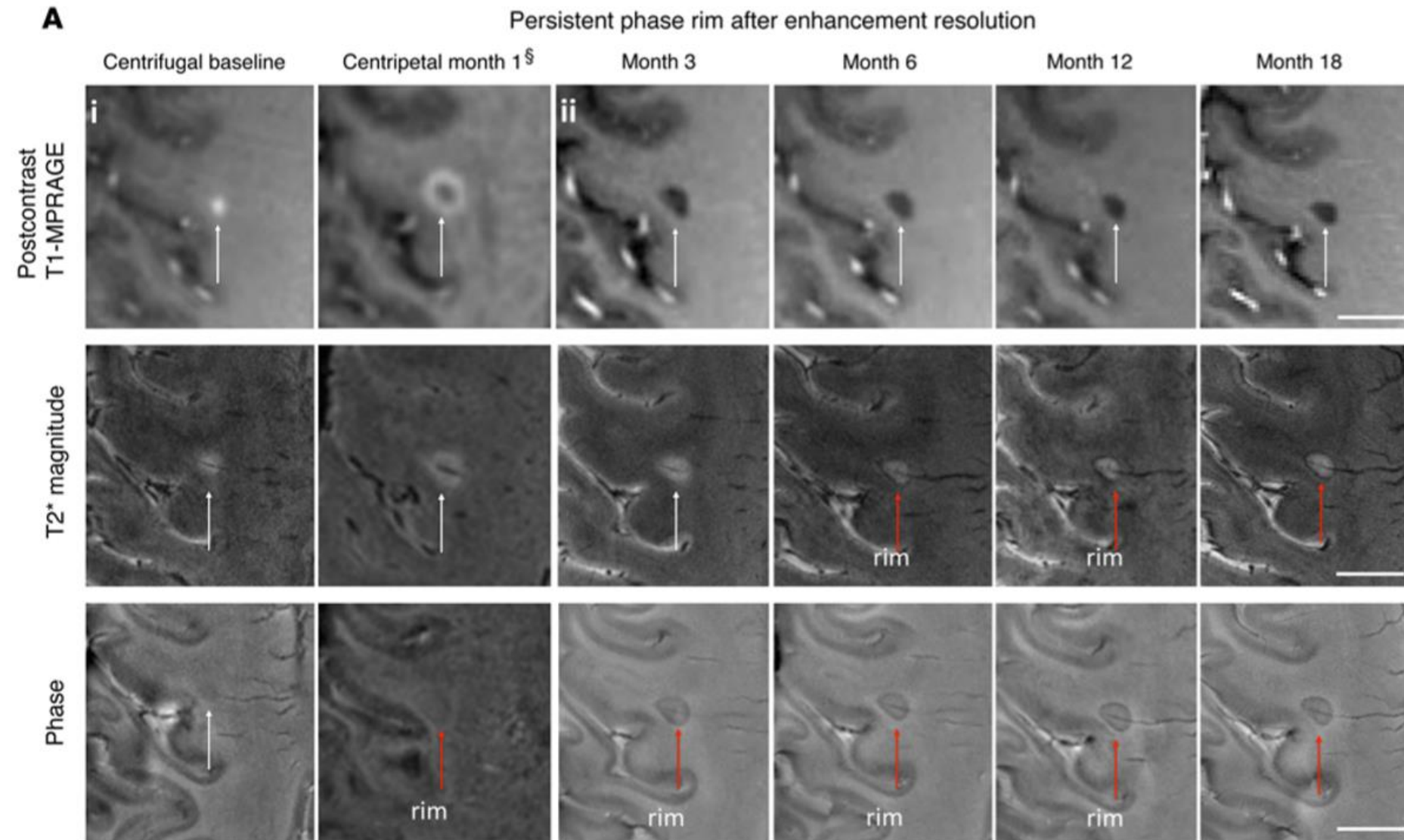
### Evolution volumique des plaques



## Iron rim lesion

### Intérêt du SWI par rapport au T1 Gado

- Lésion inflammatoire aigue avec prise de contraste sans anneau périphérique
- Disparition de la prise de contraste et apparition et persistance d'un anneau périphérique en hyposignal SWI



## Iron rim lesion

À 7T c'est bien mais ... et à 3T ???!

ORIGINAL RESEARCH  
ADULT BRAIN

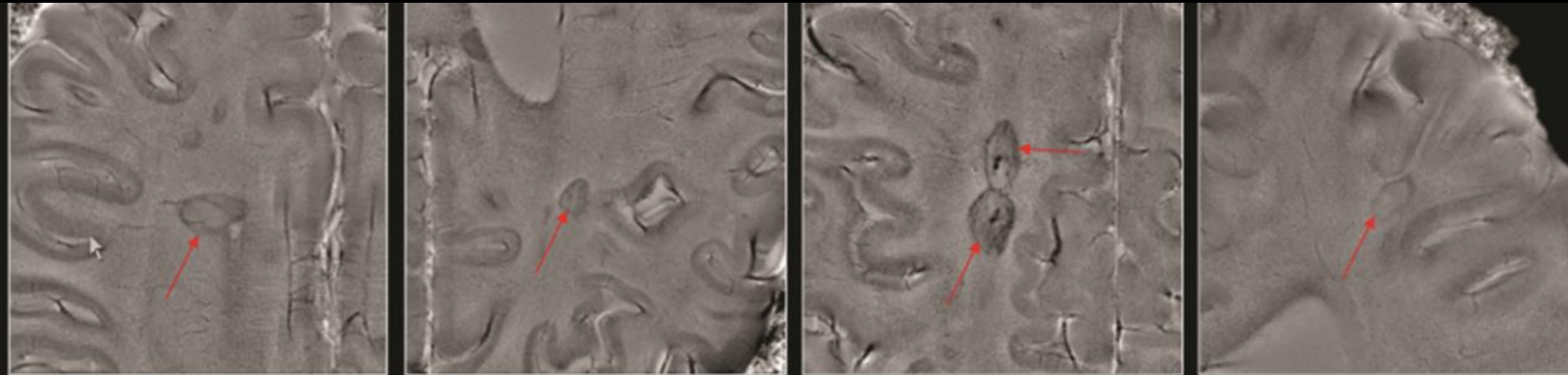
### Identification of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions on 3T MRI

M. Absinta, P. Sati, A. Fechner, M.K. Schindler, G. Nair, and D.S. Reich

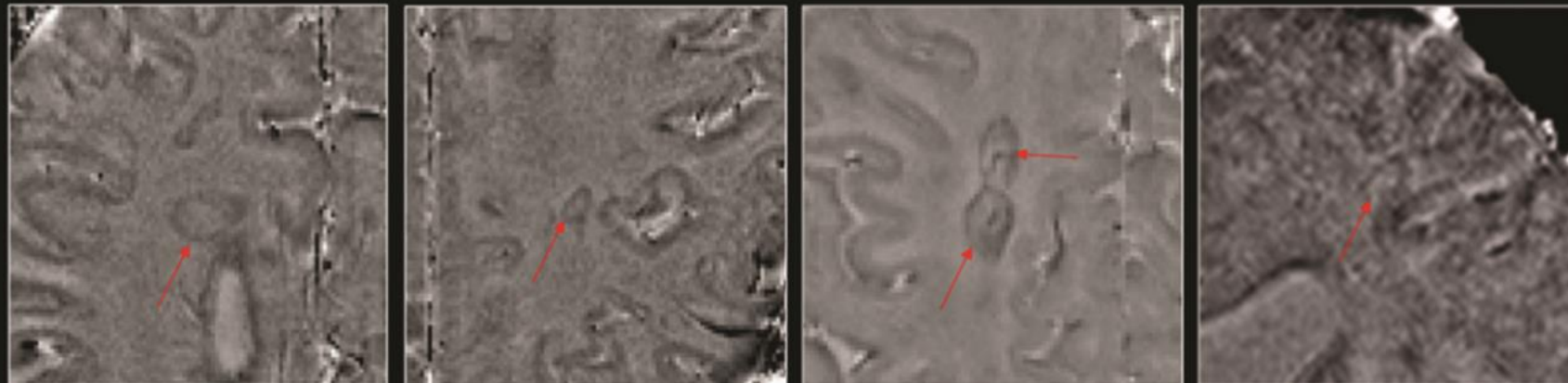
**CONCLUSIONS:** Nearly all 7T paramagnetic rims can also be seen at 3T. Imaging at 3T opens the possibility of implementing paramagnetic rims as an outcome measure in multicenter, MR imaging–based clinical trials aimed at treating perilesional persistent inflammation and its potential effects on remyelination.

- La détection d'une « Iron rim lesion » est d'autant plus fiable que l'anneau est visualisé :
  - Sur les images de phase et de magnitude
  - Sur plus d'une coupe
  - Sur des vues orthogonales

7T



3T



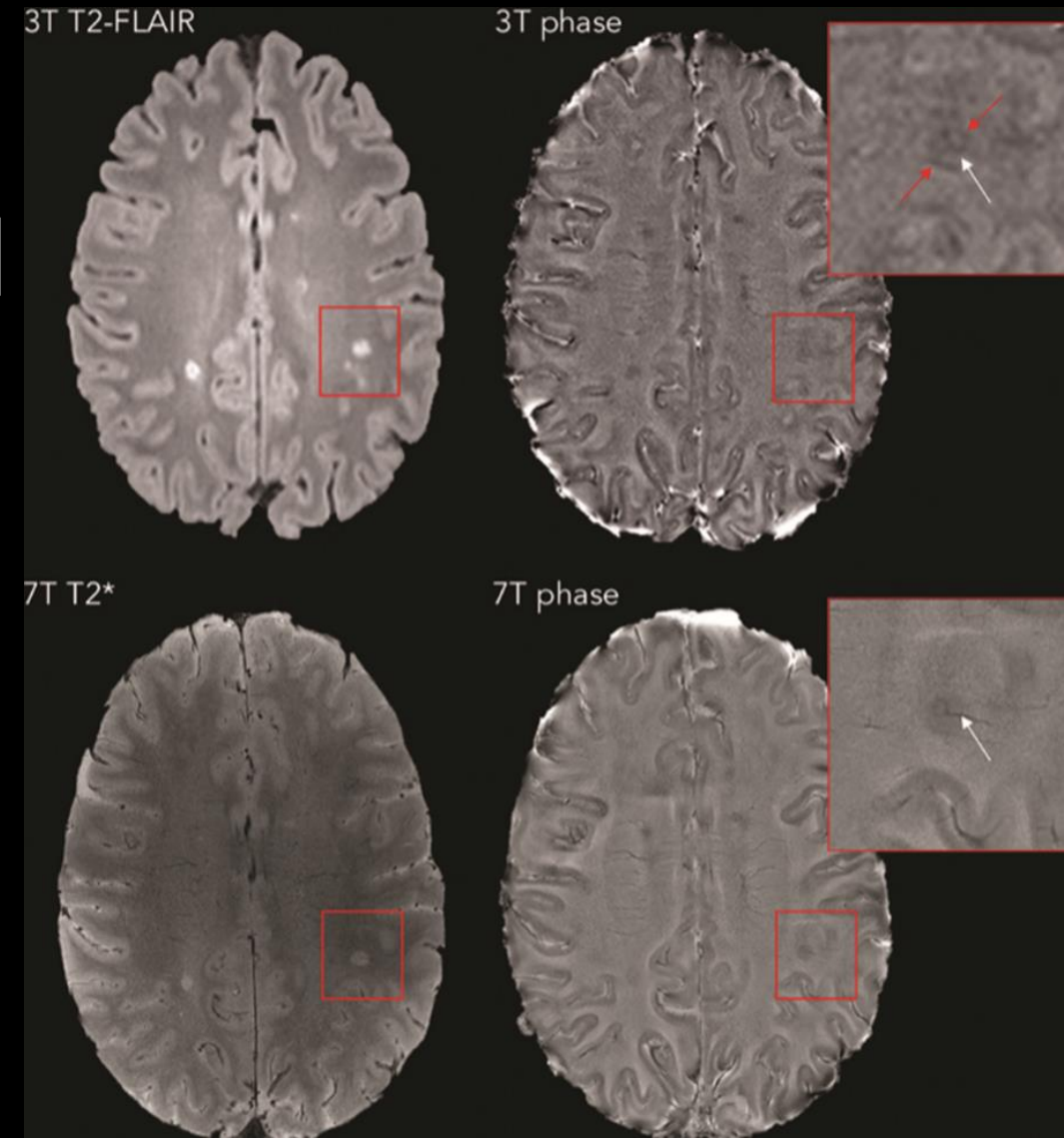
## Iron rim lesion

À 7T c'est bien mais ... et à 3T ???!

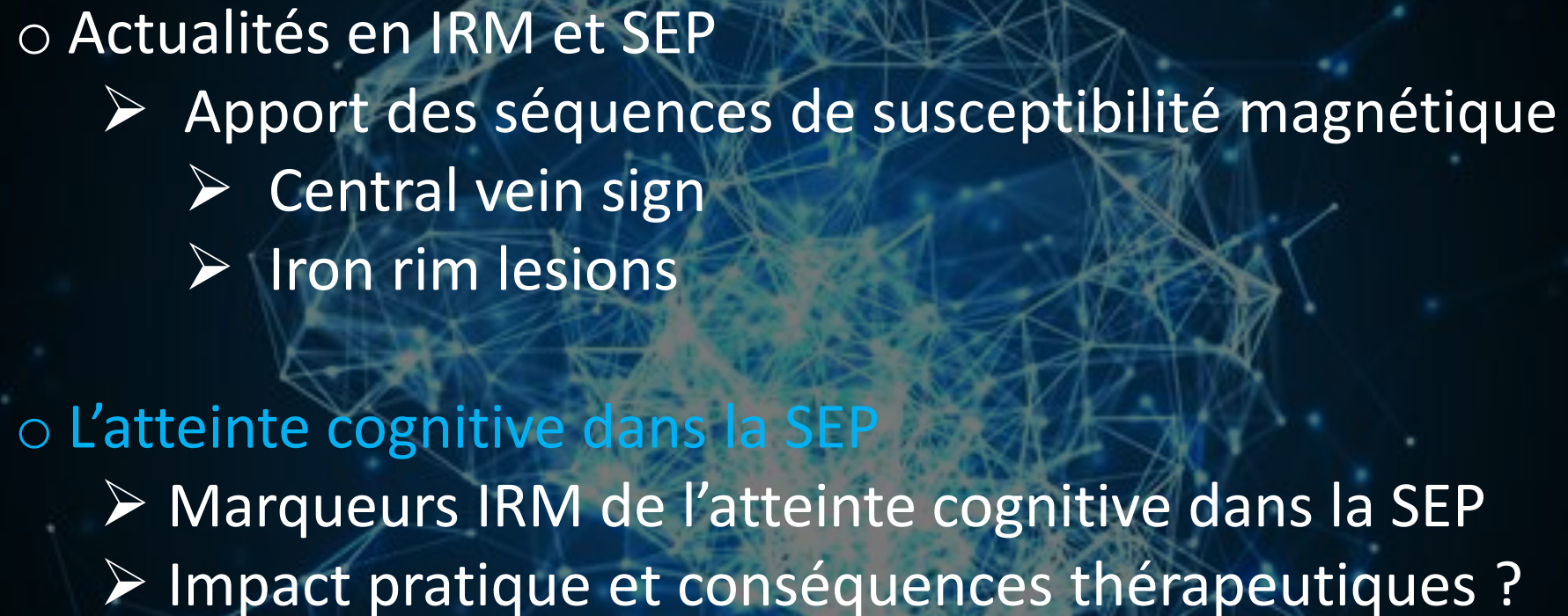


*Faux positif à 3T*

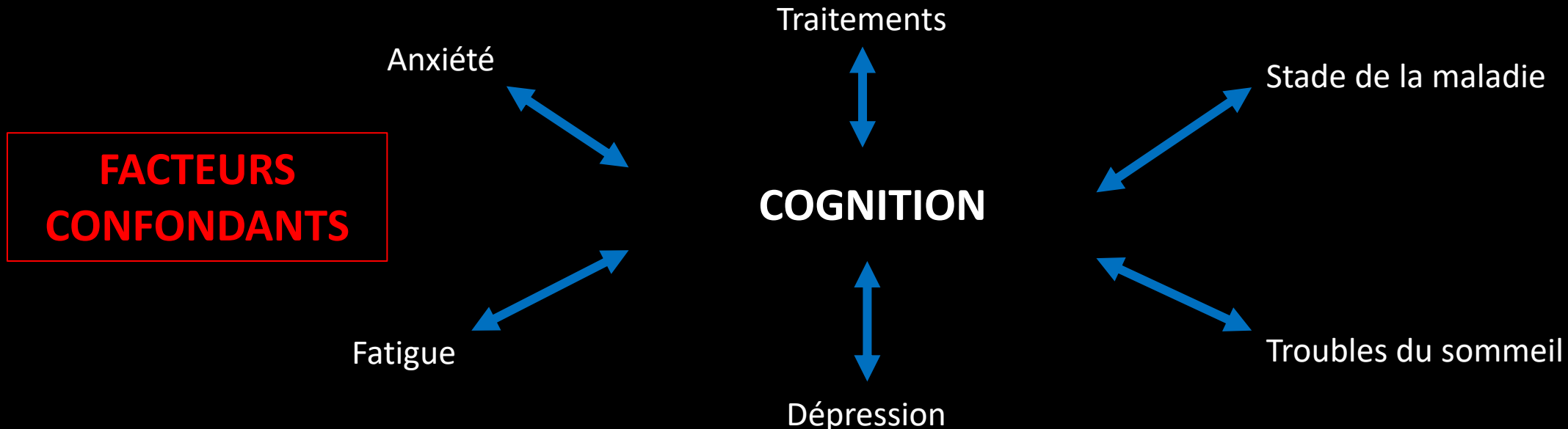
- La détection de ces lésions est cependant peu fiable :
  - Dans les zones à forte densité de veines, comme autour des cornes ventriculaires
  - Au niveau du corps calleux
  - Lorsque l'anneau n'était pas vu en entier autour de la lésion
  - Lorsque le bord ne correspond pas au bord de la lésion vu sur les images FLAIR
  - Dans les zones présentant des artefacts de mouvement et / ou de susceptibilité magnétique



# SEP et Cognition

- 
- Actualités en IRM et SEP
    - Apport des séquences de susceptibilité magnétique
      - Central vein sign
      - Iron rim lesions
  - L'atteinte cognitive dans la SEP
    - Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP
    - Impact pratique et conséquences thérapeutiques ?

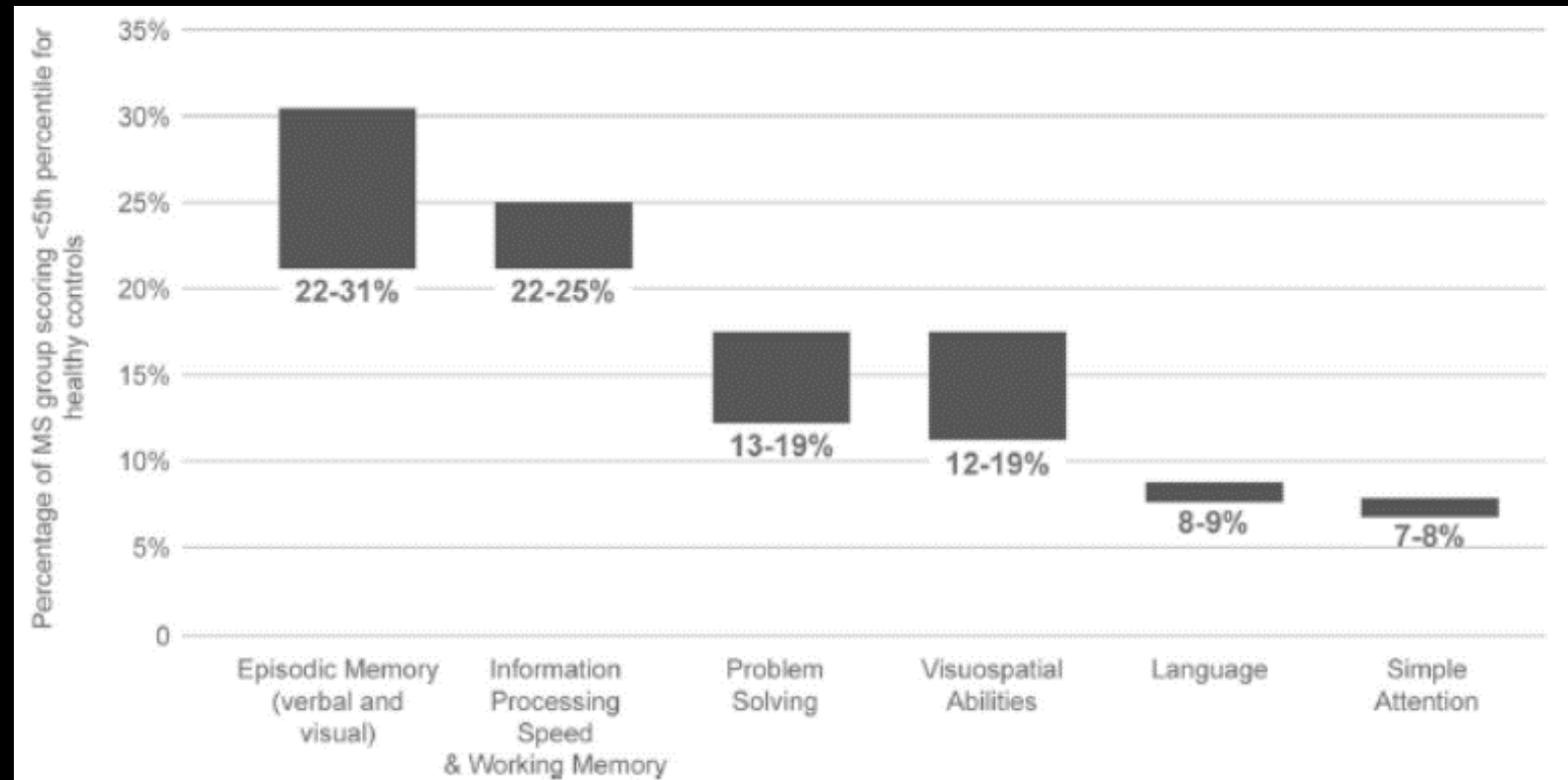
- Atteinte cognitive dans la SEP
  - Fréquente  $\approx$  40-60%
  - Sous-estimée
  - Handicapante => Impact socio-professionnel



# Atteinte cognitive dans la SEP

## Généralités

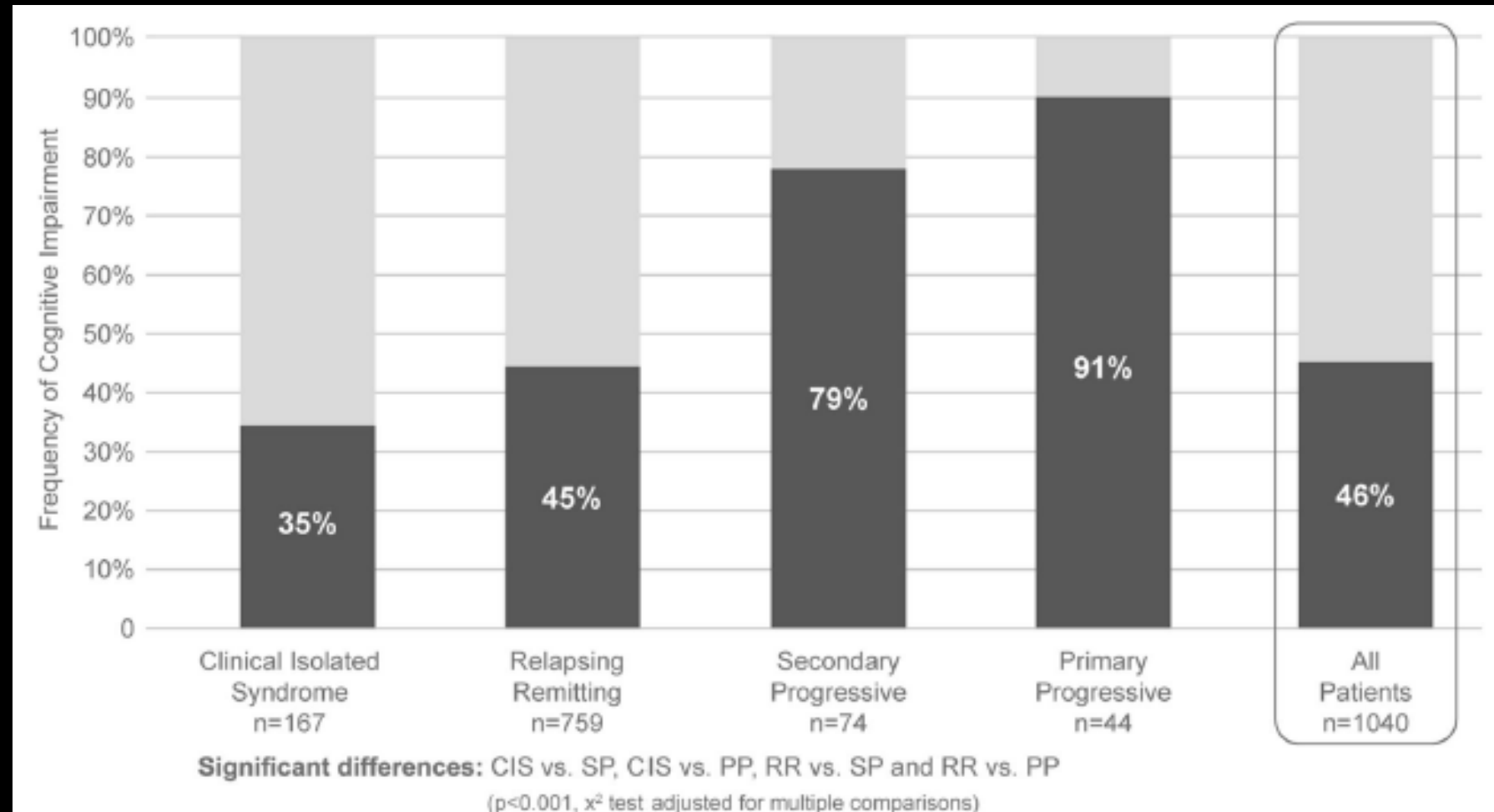
- Déficits variés et polymorphes
  - Vitesse de traitement de l'information
  - Mémoire de travail
  - Fonctions exécutives
  - Fluence verbale
  - Analyse visuospatiale
- Variabilité inter-individuelle



# Atteinte cognitive dans la SEP

## Généralités

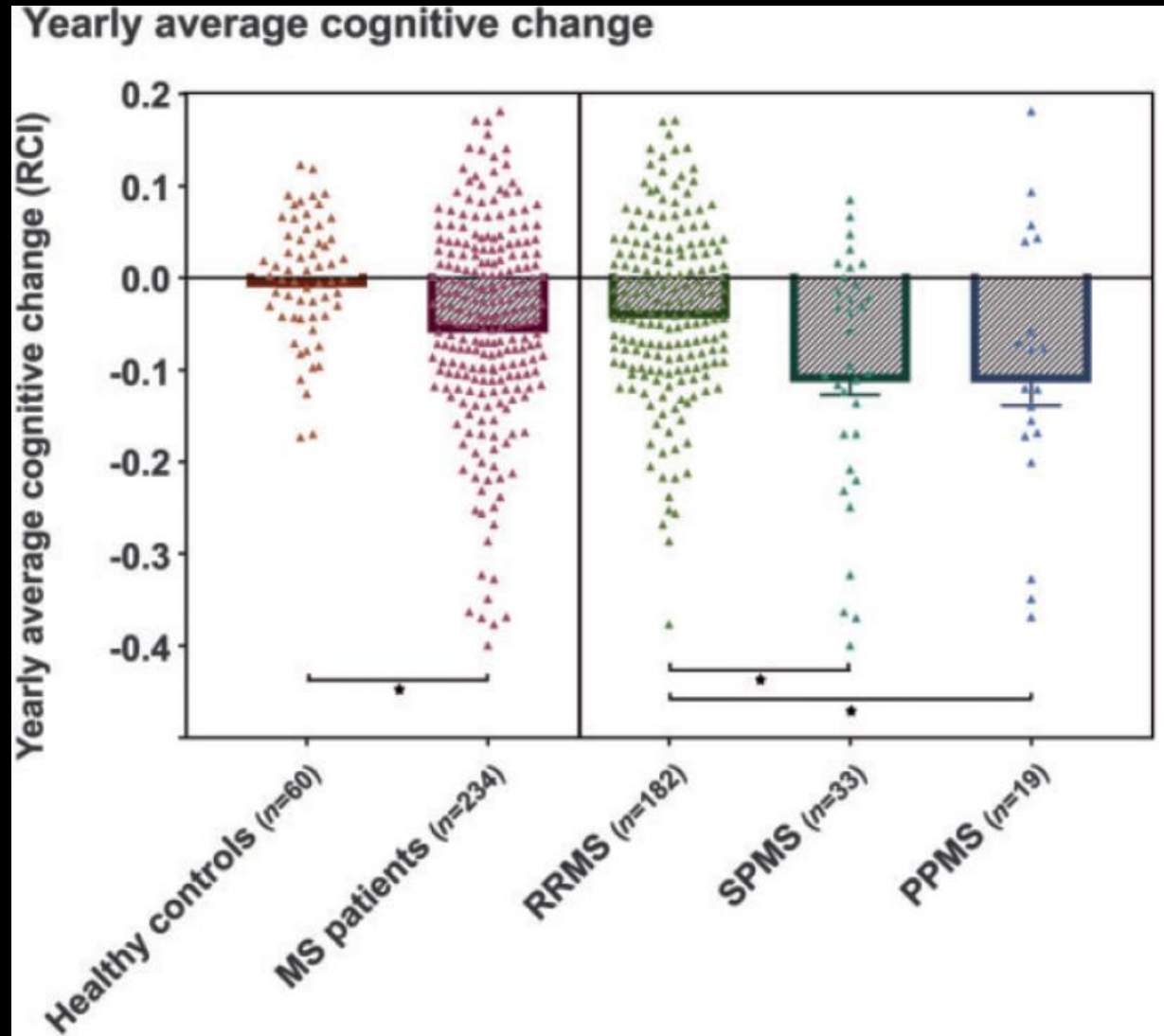
- A tous les stades de la maladie



# Atteinte cognitive dans la SEP

## Généralités

- Mais à un degré variable...



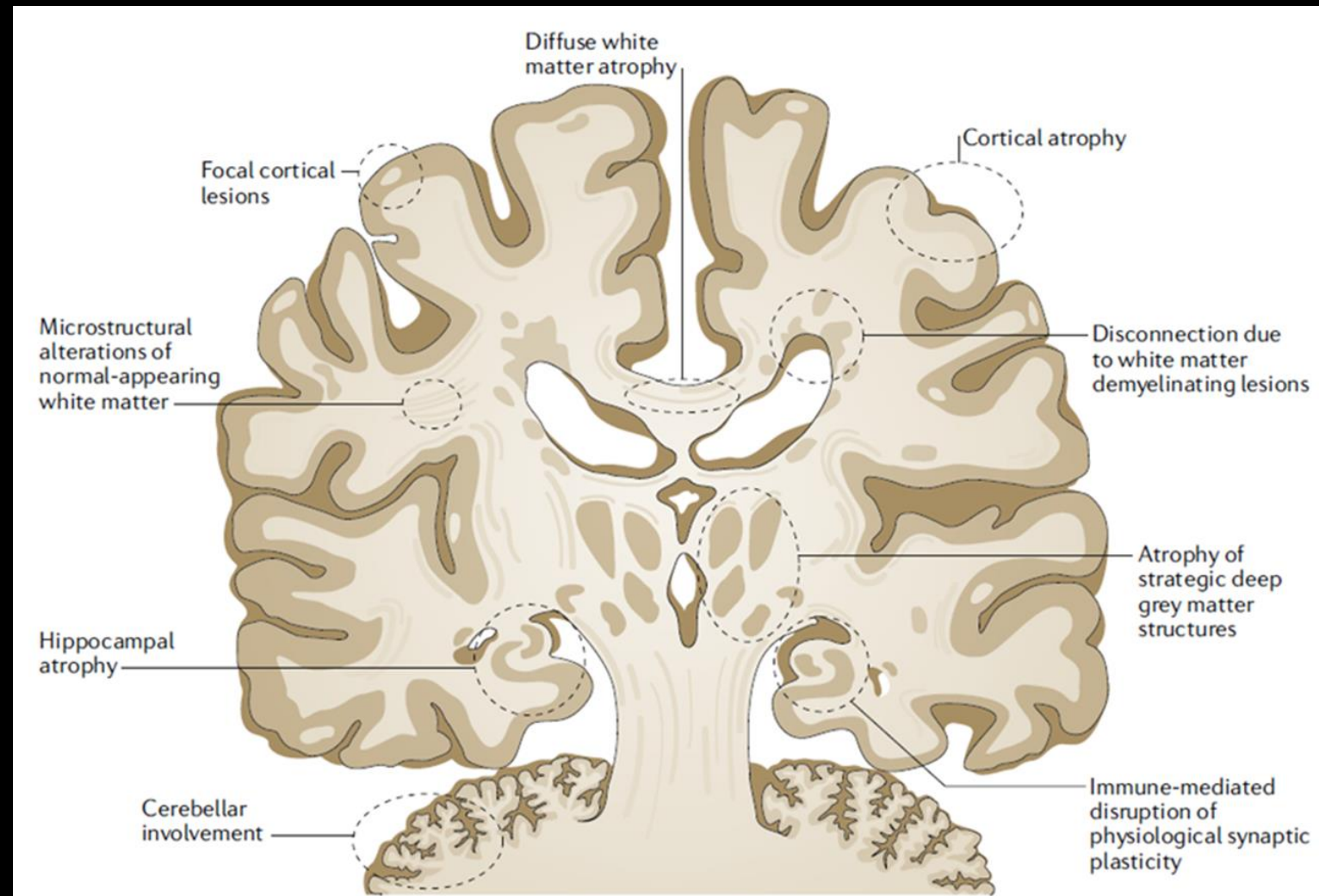
- Corrélation médiocre avec
  - EDSS
  - IRM conventionnelle
  - Durée d'évolution de la maladie
  - Phénotype

| Fonction cérébrale |                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|
| Score              | Critères                                                    |
| 0                  | Normal                                                      |
| 1                  | Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS) |
| 2                  | Diminution légère de l'idéation                             |
| 3                  | Diminution modérée de l'idéation                            |
| 4                  | Diminution marquée de l'idéation                            |
| 5                  | Démence                                                     |

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Contribution relative de l'atteinte de la substance blanche et de la substance grise aux troubles cognitifs dans la SEP débattue
- Les études ayant combiné ces différents paramètres ont des résultats hétérogènes : certaines montrent l'importance prédominante des lésions inflammatoires et de l'atteinte de la substance blanche, alors que d'autres mettent en avant l'atteinte de la substance grise notamment corticale
- Ces discordances peuvent s'expliquer par des différences méthodologiques

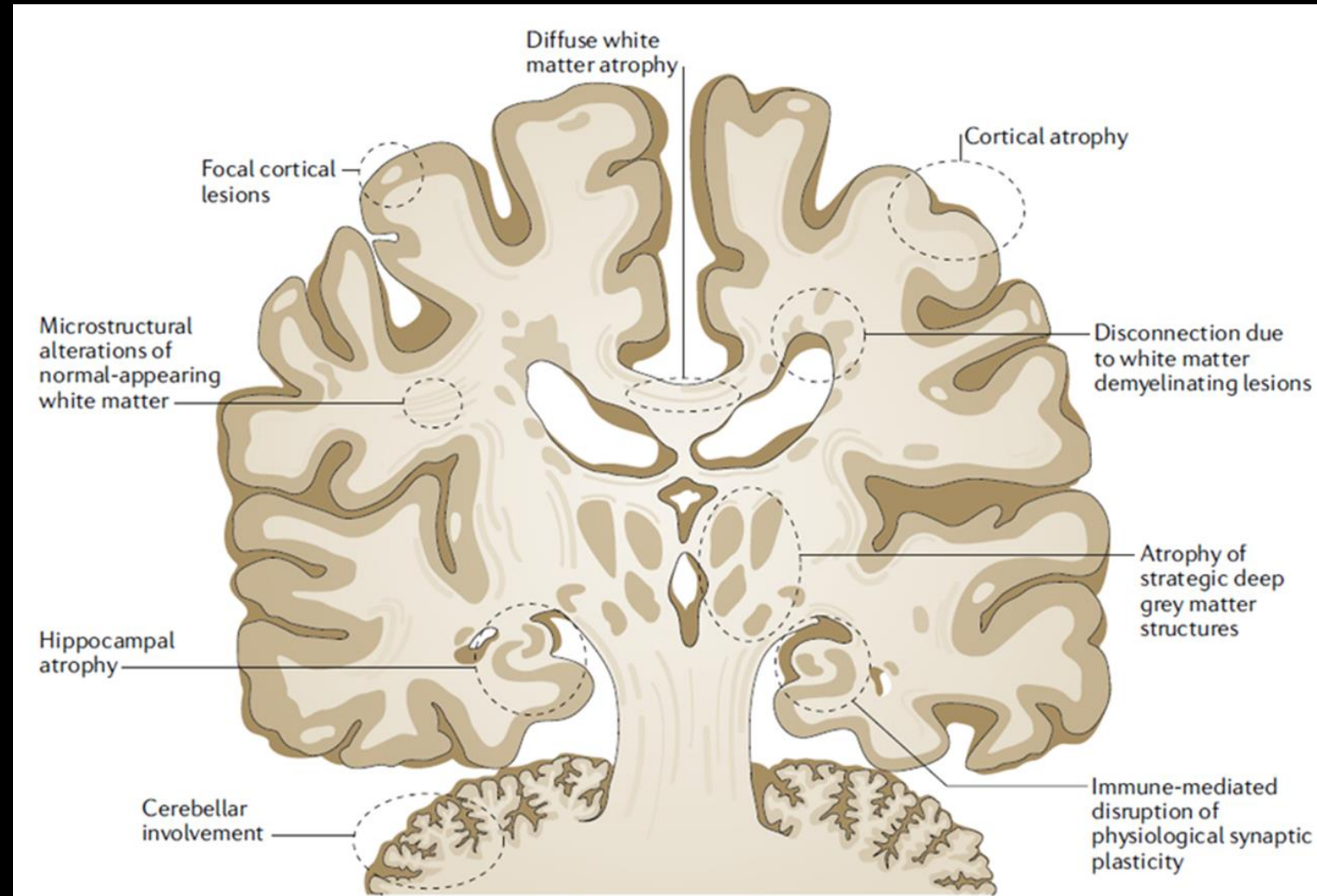
## Paradoxe clinico-radiologique



## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Paradoxe clinico-radiologique

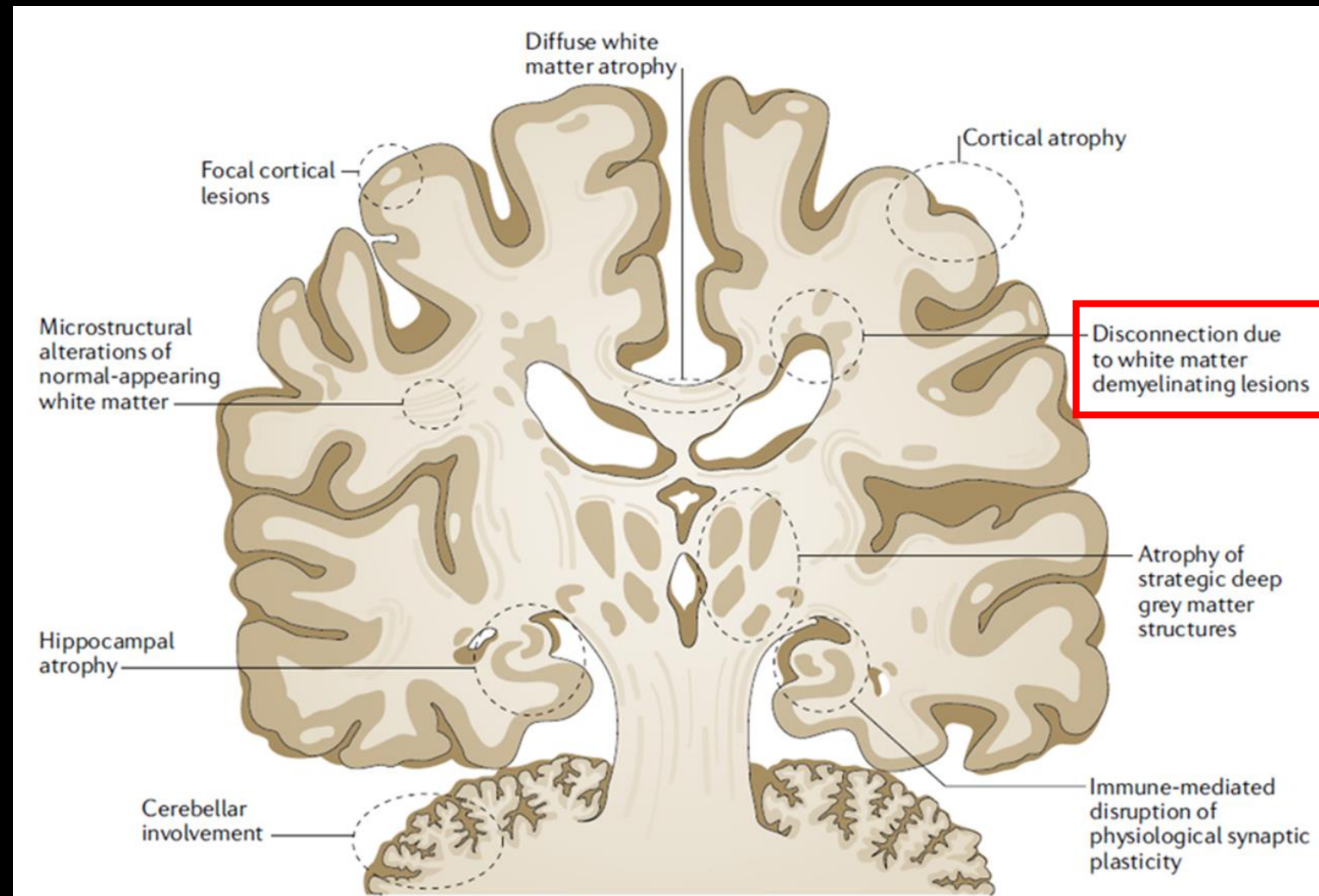
- Absence de corrélation stricte entre visualisation d'une lésion en IRM conventionnelle et symptomatologie présentée
- Plusieurs hypothèses formulées pour expliquer le caractère décevant des corrélations entre la clinique et les données de l'IRM conventionnelle
  - Certaines lésions ne touchent que des zones cérébrales non fonctionnelles et ainsi restent silencieuses d'un point de vue clinique
  - L'aggravation progressive du handicap peut être, au moins en partie, indépendante des lésions macroscopiques visibles sur les séquences conventionnelles IRM et être directement liée à l'atteinte de la SB et de la SG qui n'est pas (ou partiellement) accessible aux techniques IRM conventionnelles
  - Enfin, les séquences conventionnelles permettent essentiellement d'évaluer, soit le caractère inflammatoire focal de l'affection, soit la destruction tissulaire globale
- Ces séquences ne reflètent alors que de manière insuffisante les différents processus physiopathologiques mis en jeu dans la maladie



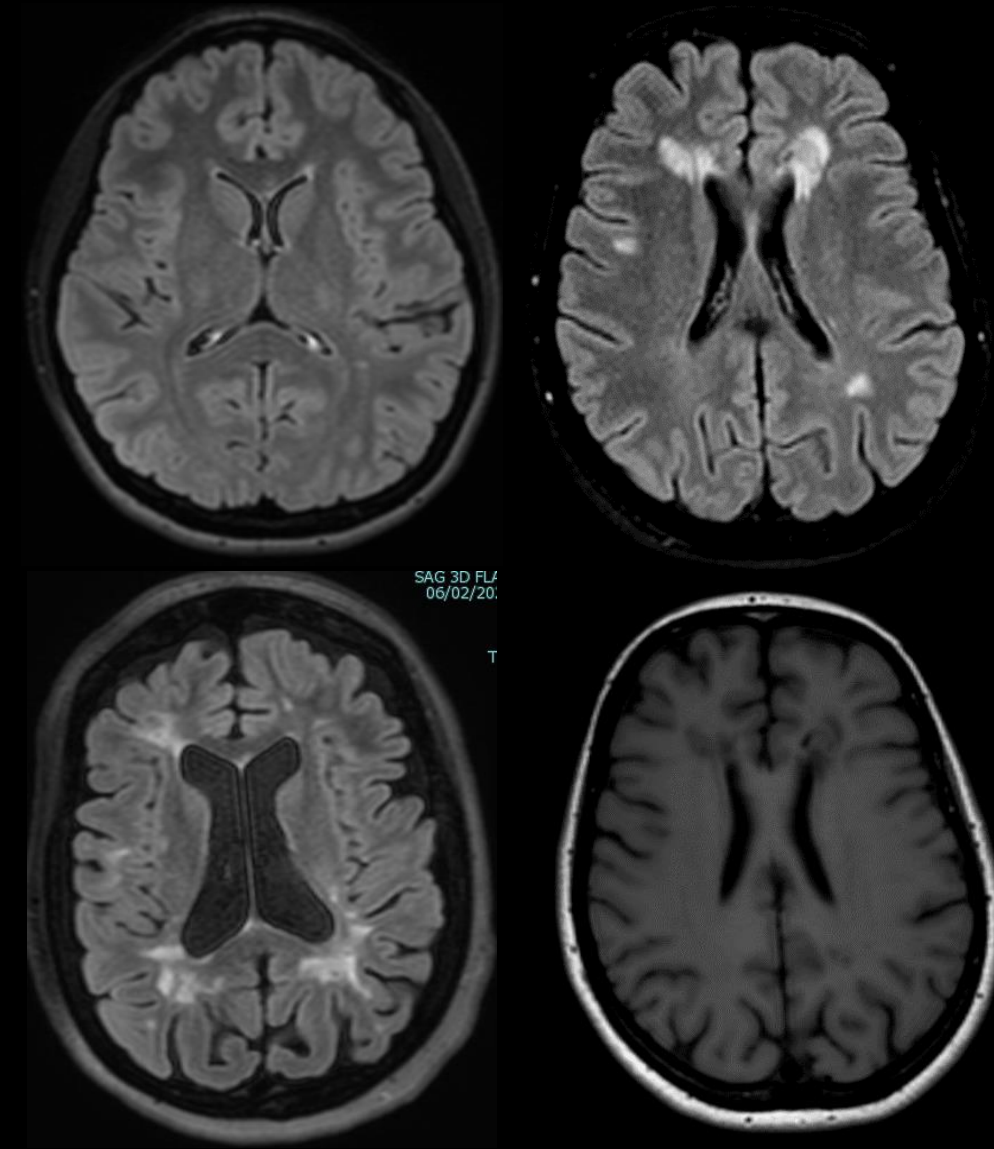
## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Atteinte de la substance blanche :
  - Lésions focales démyélinisantes
  - Substance blanche d'apparence normale
- Atteinte de la substance grise :
  - Lésions corticales démyélinisantes
  - Atteinte des noyaux gris centraux
- Atteinte hippocampique
- Atteinte cérébelleuse
- Atrophie parenchymateuse

## Atteinte de la substance blanche



- **Lésions focales démyélinisantes**
- Reflètent une combinaison de mécanismes d'inflammation, œdème, démyélinisation et dommages axonaux
- **Facteurs pronostics :**
  - Le nombre de lésions sur la 1<sup>ère</sup> IRM diagnostique de CIS est prédictive du handicap à 10 ans (O'Riordan et al.) 1998
  - L'évolution du volume lésionnel dans les 5 premières années est prédictif du handicap à 14 ans (Brex et al. 2002)
- Bien que certaines études aient rapportées l'association entre le volume des lésions et l'atteinte cognitive dans des domaines spécifiques, tels que la vitesse de traitement des informations, la mémoire verbale, l'attention soutenue et les fonctions exécutives, **la charge lésionnelle globale a une faible corrélation avec la progression de l'atteinte cognitive**
- Cette faible corrélation est en partie le reflet du **manque de spécificité des techniques conventionnelles en IRM et sous-estime l'atteinte démyélinisante et dégénérative du parenchyme cérébral d'apparence saine**

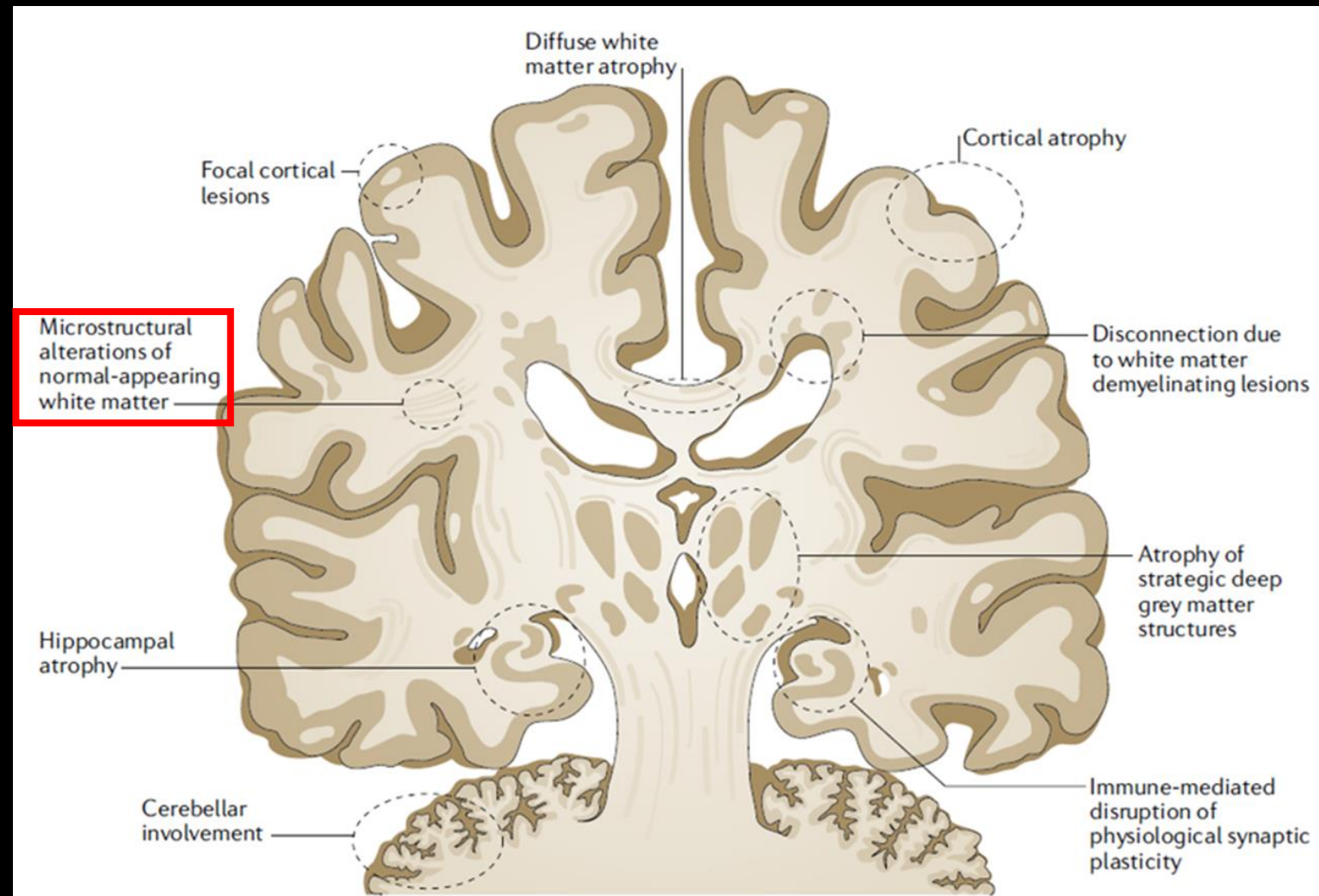


- La localisation des lésions serait un déterminant plus fort pour les dysfonctionnements neurologiques dans la SEP plutôt que la charge lésionnelle globale
- Certaines études ont retrouvé des corrélations significatives entre la charge lésionnelle périventriculaire et l'invalidité physique
- Cependant, la présence de lésions dans des localisations plus périphériques a montré des associations plus fortes avec le déclin cognitif
- Un nombre et un volume élevés de lésions juxta-corticales ont été observés chez des patients présentant une atteinte cognitive, retrouvant une corrélation significative avec les fonctions exécutive et la mémoire
- De plus, des corrélations spécifiques ont été rapporté en fonction de la localisation régionale des lésions :
  - Lésions pariétales et temporales et mémoire verbale
  - Lésions frontales et temporales et attention soutenue, vitesse de traitement de l'information et fonctions exécutives
  - Lésions frontales et raisonnement abstrait
  - Lésions pariétales et temporales et mémoire visuo-spatiale
- Les lésions de la substance blanche périventriculaire et profonde joueraient un rôle plus important dans l'invalidité physique alors que les lésions juxta-corticales et celles atteignant les faisceaux de communications auraient un impact plus important sur le fonctionnement neuropsychologique

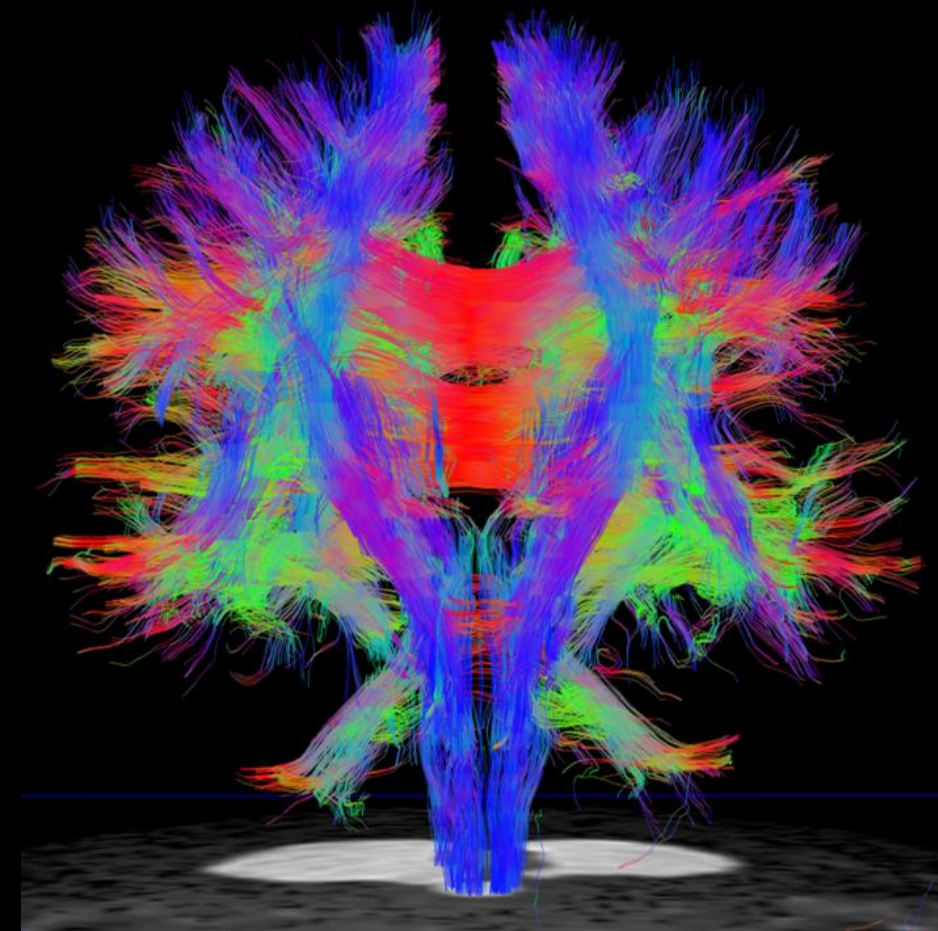
## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Atteinte de la substance blanche :
  - Lésions focales démyélinisantes
  - Substance blanche d'apparence normale
- Atteinte de la substance grise :
  - Lésions corticales démyélinisantes
  - Atteinte des noyaux gris centraux
- Atteinte hippocampique
- Atteinte cérébelleuse
- Atrophie parenchymateuse

## Atteinte de la substance blanche



- Substance blanche d'apparence normale (Normal Appearing white matter)
  - DTI (Diffusion Tensor Imaging) → faisceaux de substance blanche
  - Fraction d'anisotropie et diffusivité moyenne
- Diffusion : exploration des mouvements des molécules d'eau (mouvements Browniens)
- Au sein du tissu cérébral, la diffusion ne se fait pas uniformément dans toutes les directions de l'espace et il est possible de définir la directionnalité de cette diffusion en multipliant les directions de sensibilisation du signal à la diffusion
- Tenseur de diffusion : modélisation mathématique de la diffusion des molécules d'eau par un tenseur permettant de déterminer la direction prépondérante de diffusion moyennée à l'échelle du voxel
- Visualisation artificielle du trajet des fibres de substance blanche caractérisées par une orientation commune

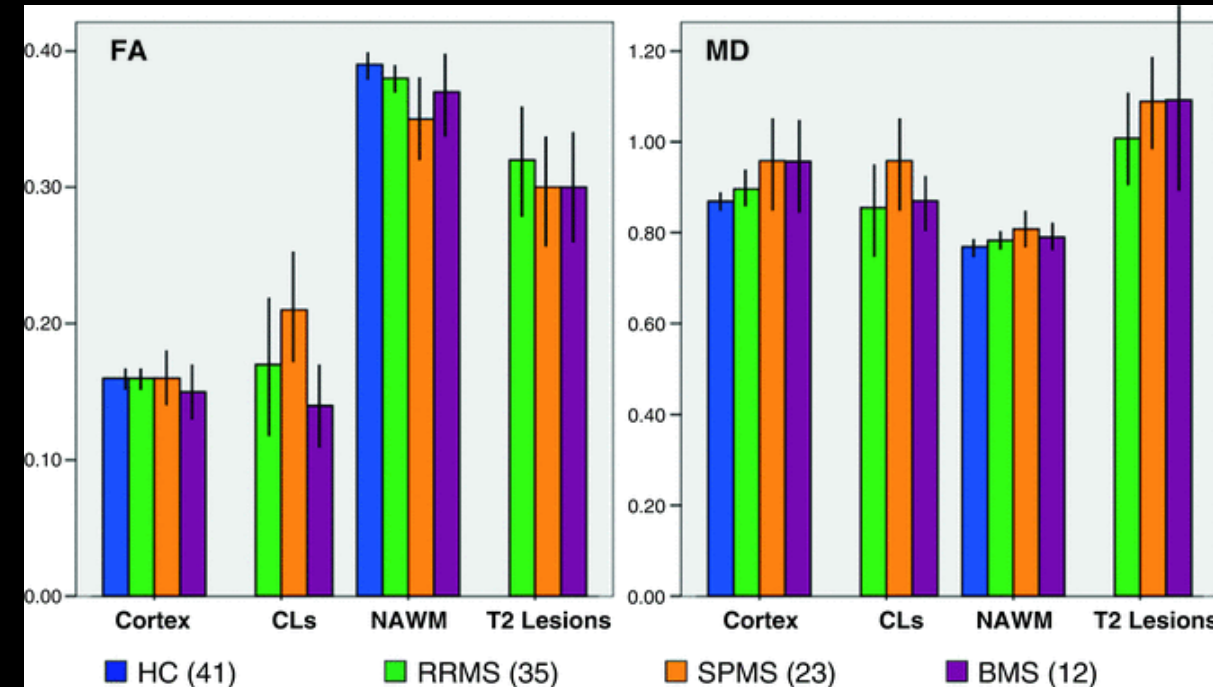


# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Atteinte de la substance blanche

- Diminution de la fraction d'anisotropie et augmentation de la diffusivité moyenne en faveur d'une atteinte tissulaire diffuse rencontrée dès le stade le plus précoce de la maladie
- Atteinte du corps calleux en tenseur de diffusion présente dès la phase précoce, alors même qu'il n'y a pas de lésion visualisée sur les séquences conventionnelles : marqueur de mauvais pronostic notamment dans les formes secondairement progressives
- Chez les SEP cognitivement atteintes Hulst et al. (2013) ont mis en évidence des anomalies de la SB dans plusieurs régions cérébrales, avec une réduction de la fraction d'anisotropie significative dans le corps calleux, les faisceaux longitudinaux supérieurs et inférieurs, dans les fibres cortico-spinales et du forceps, ainsi que dans le fornix et le cingulum

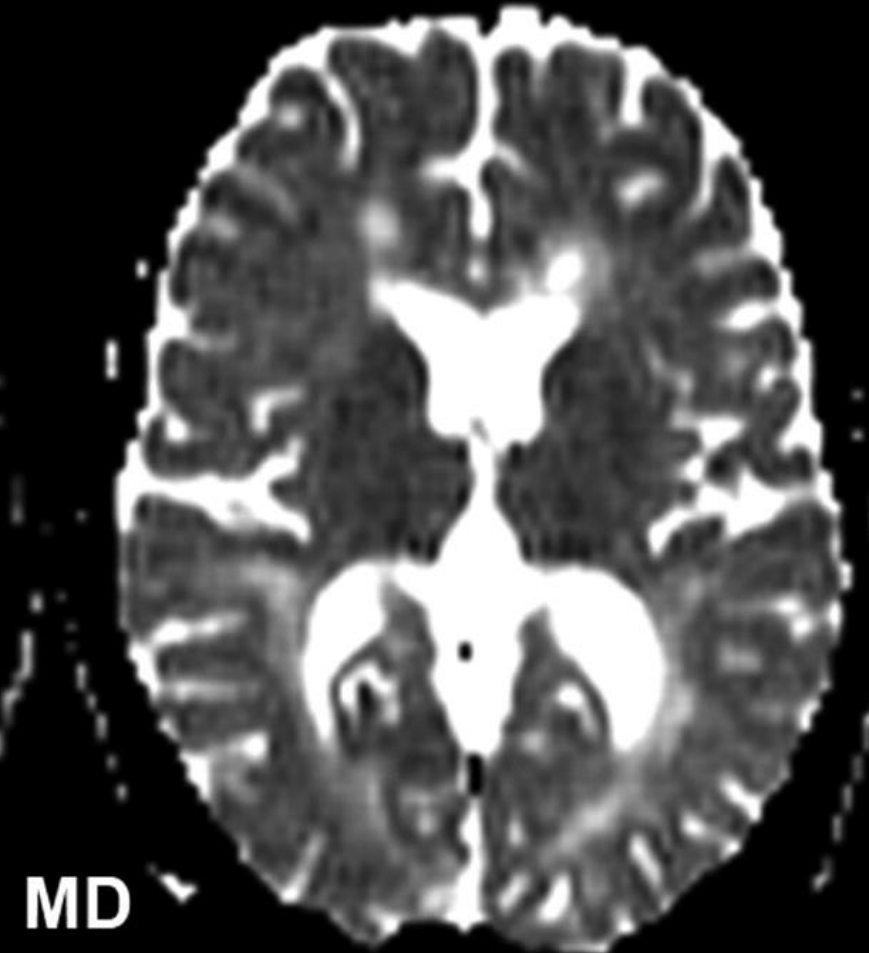
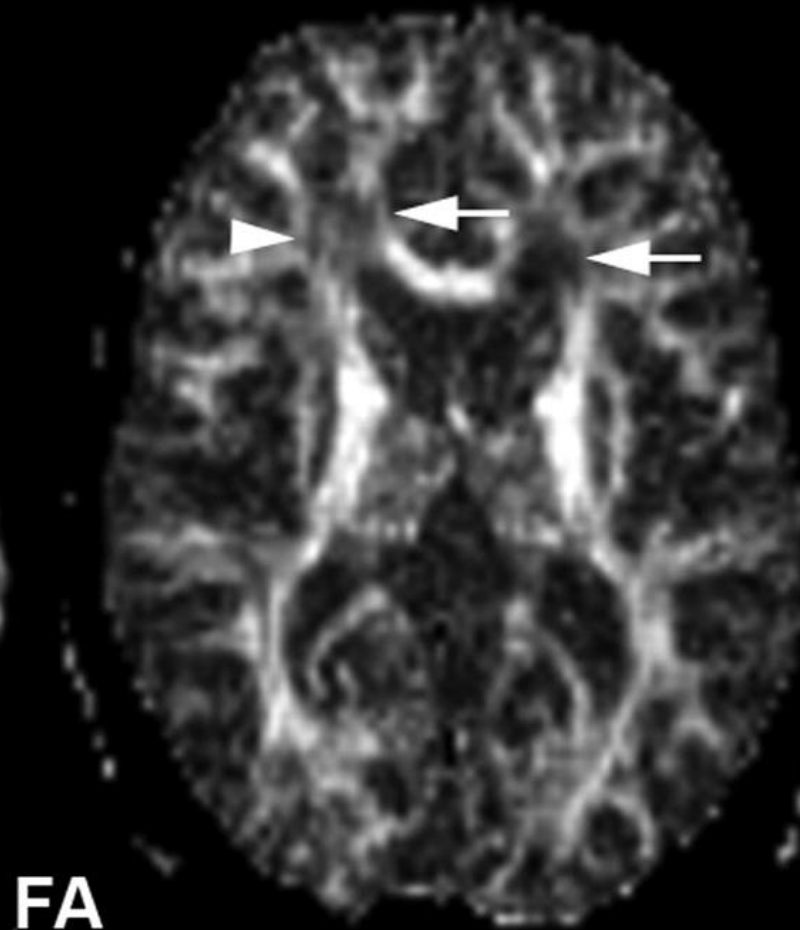
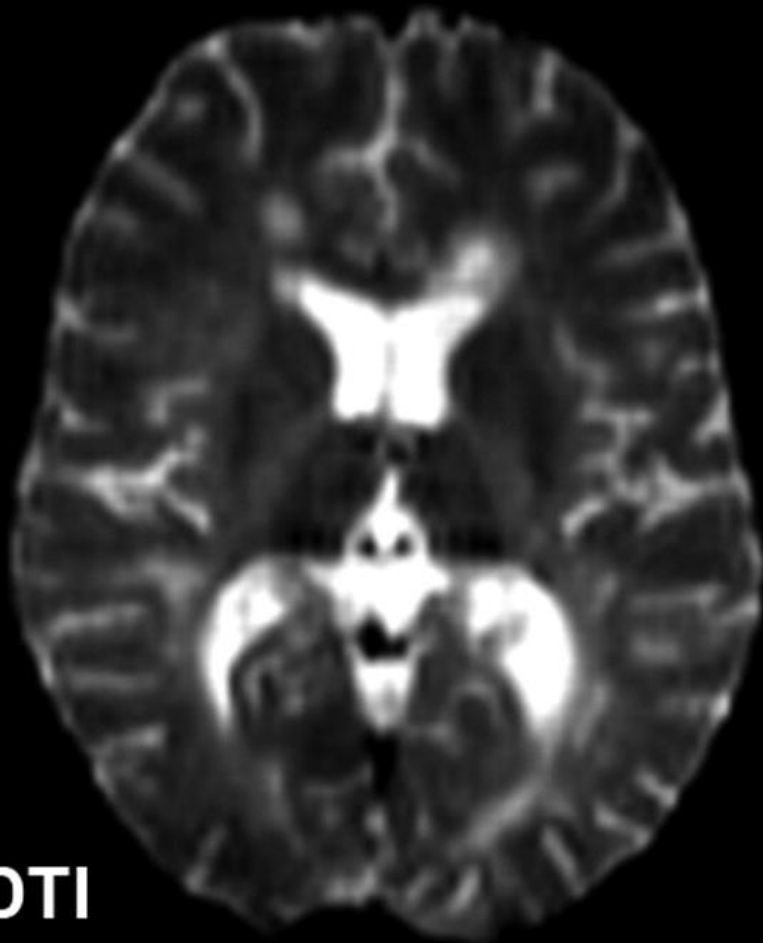


# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Atteinte de la substance blanche

SEP RR chez une patiente de 31 ans  
Diminution de la FA et augmentation de la MD au niveau des plaques

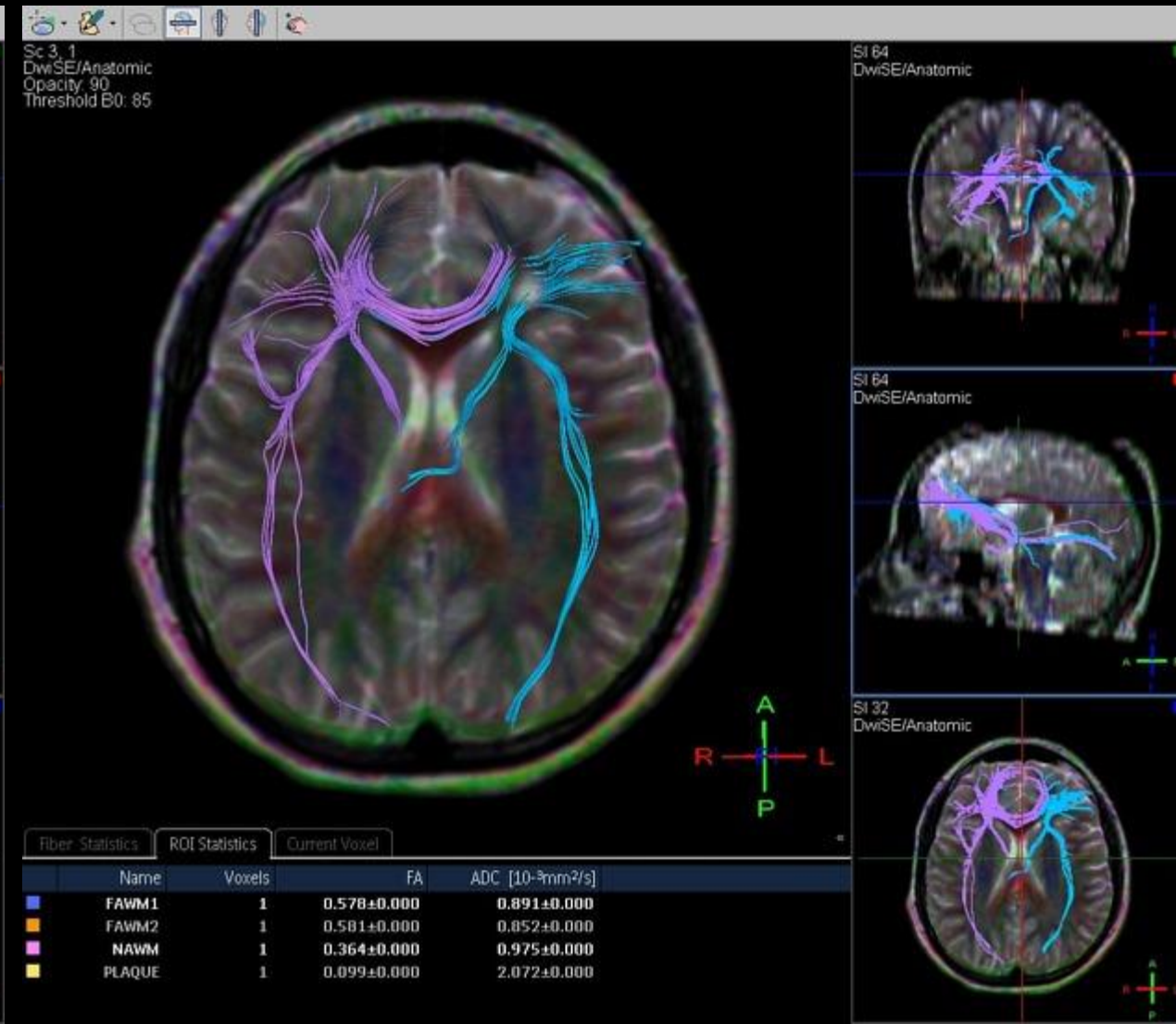
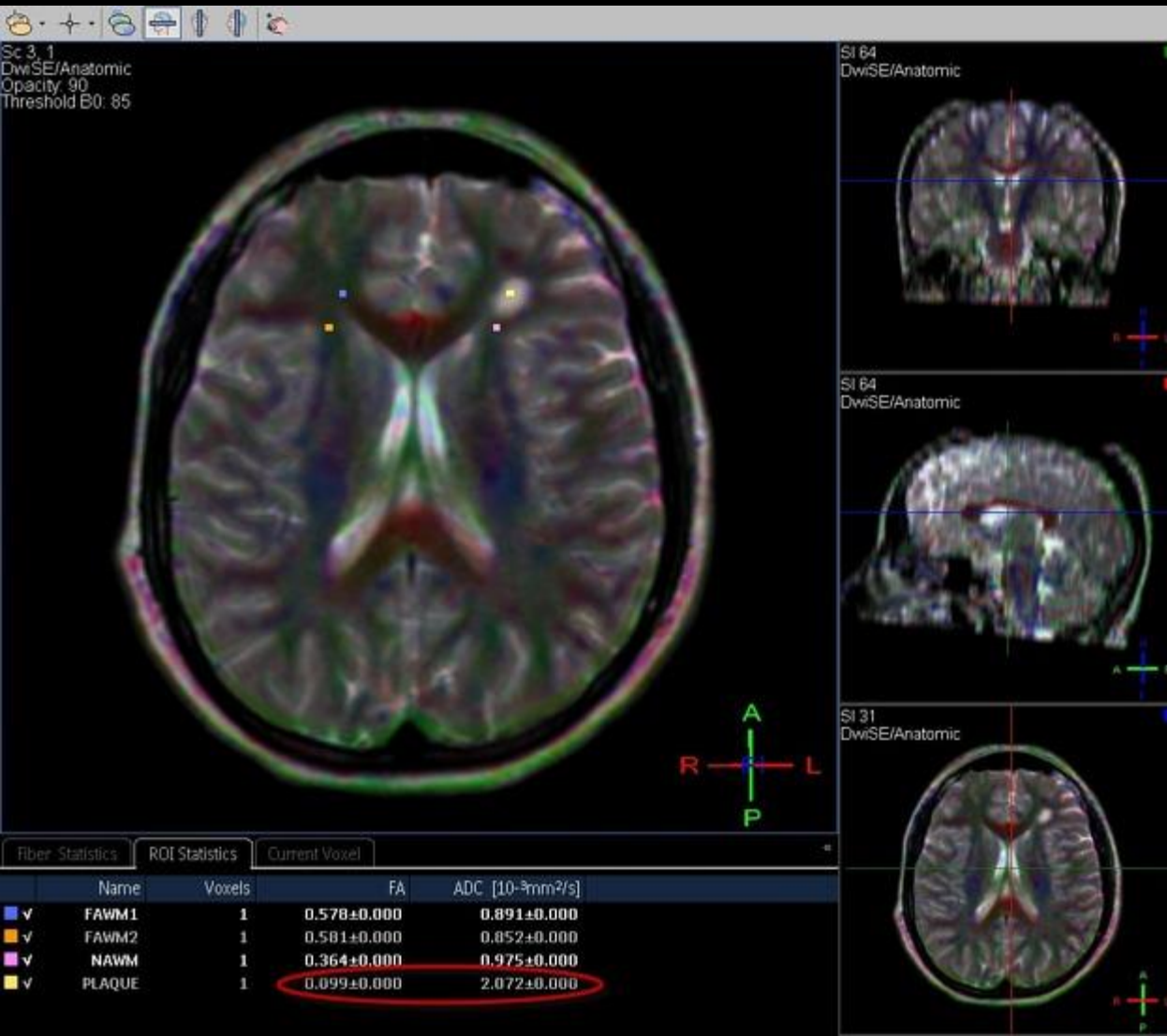


# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Atteinte de la substance blanche

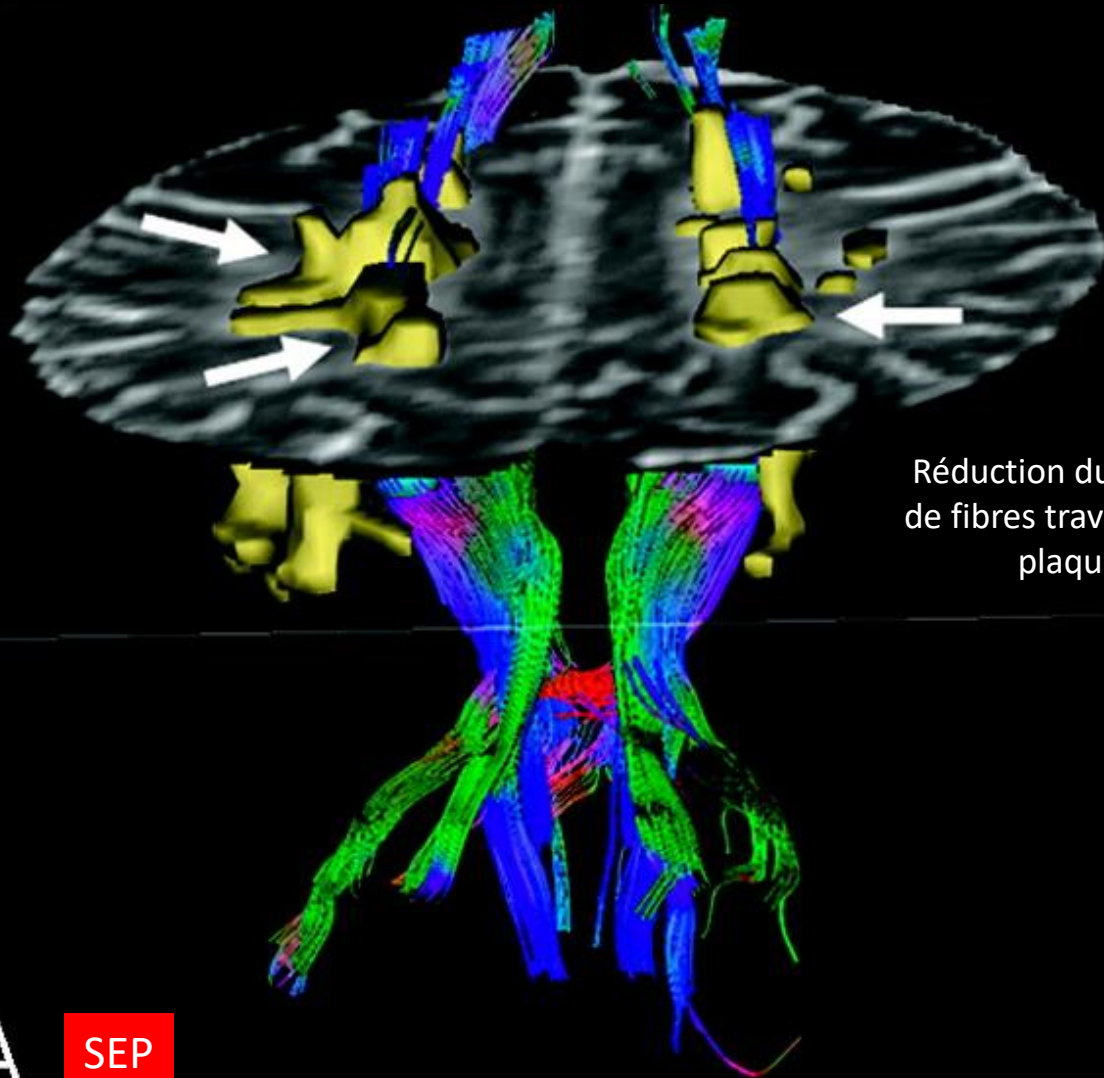
<https://radiopaedia.org/cases/multiple-sclerosis-and-diffusion-tensor-imaging>



# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

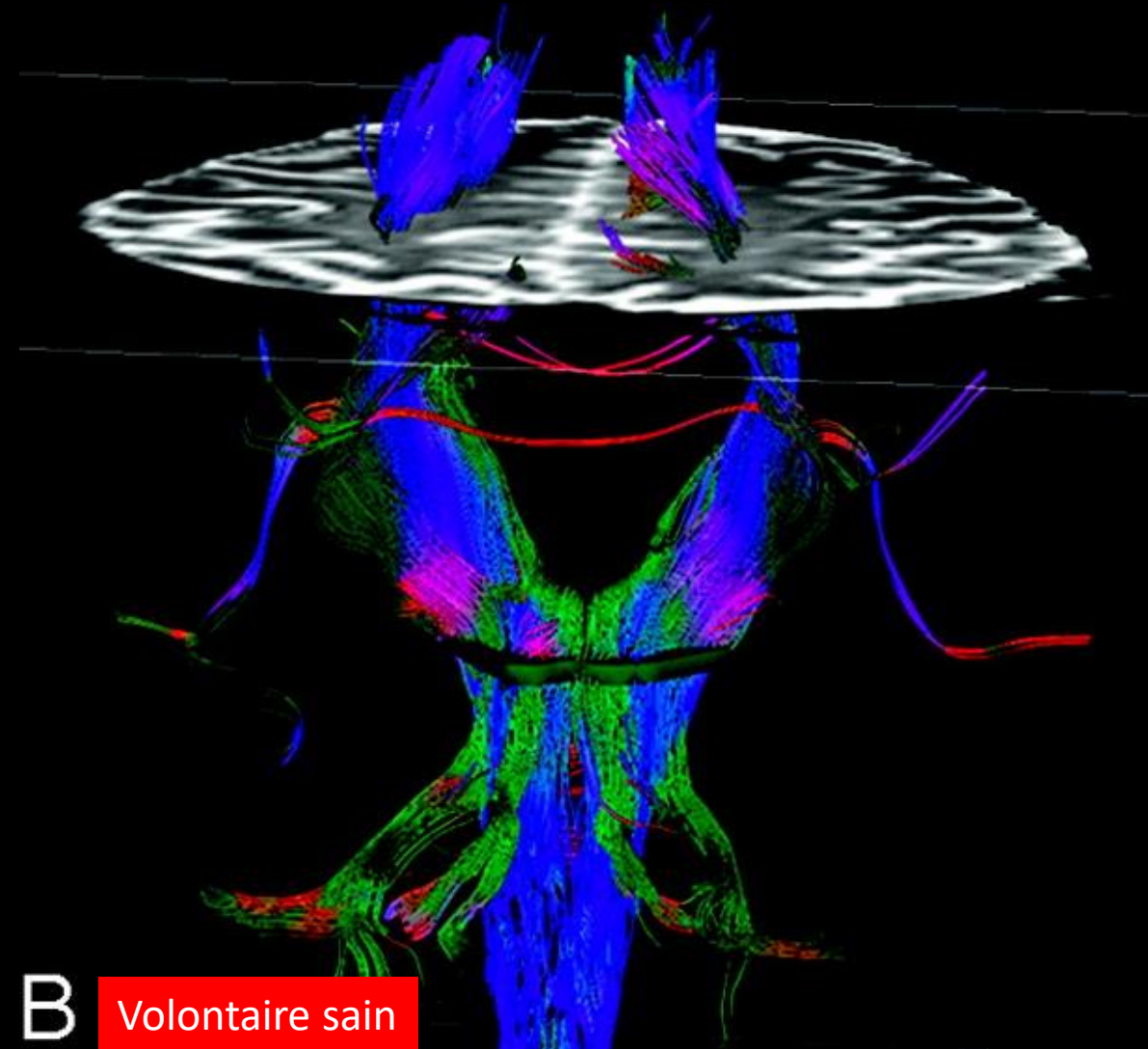
Mécanismes  
de l'atteinte cognitive

Atteinte de la substance blanche



A

SEP

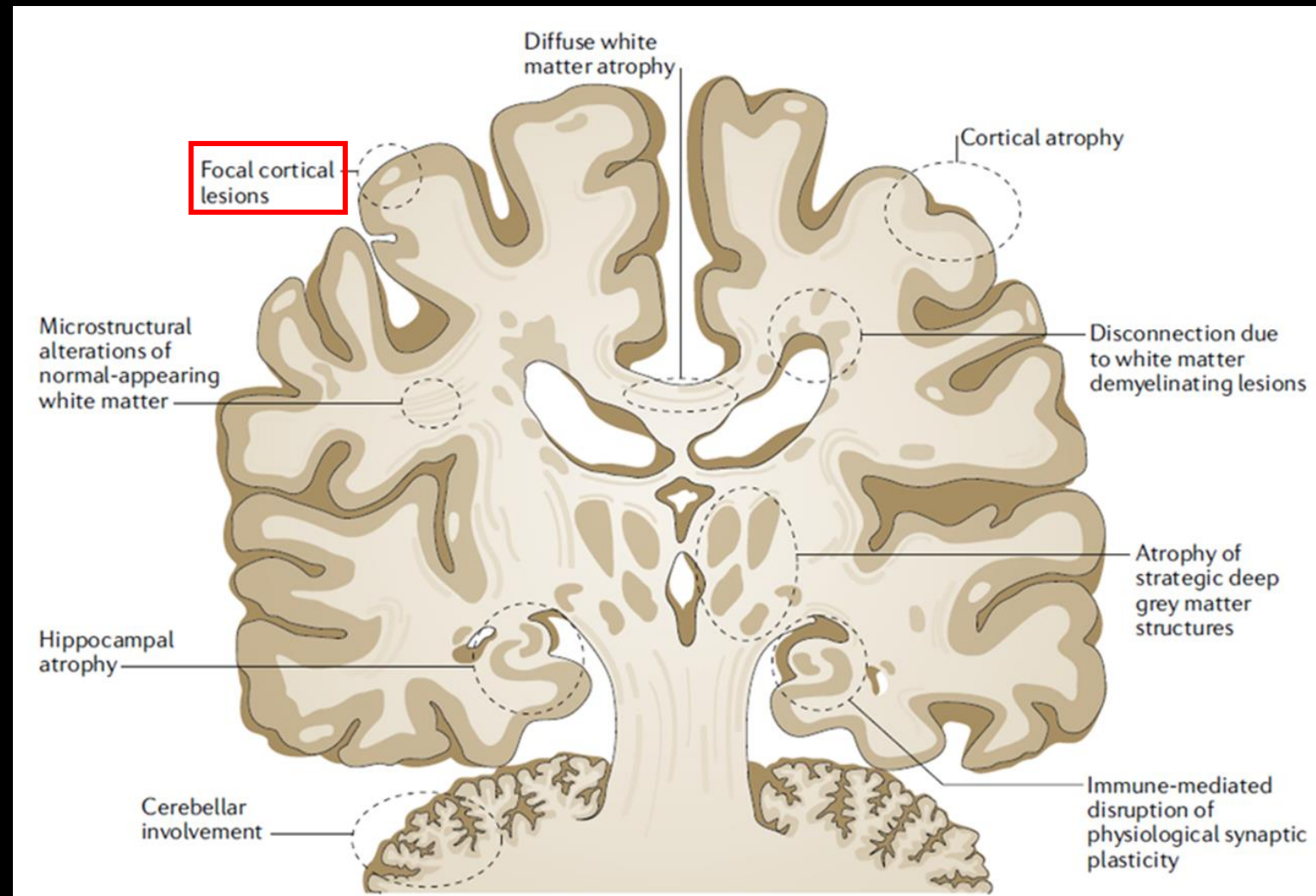


Volontaire sain

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Atteinte de la substance blanche :
  - Lésions focales démyélinisantes
  - Substance blanche d'apparence normale
- Atteinte de la substance grise :
  - **Lésions corticales démyélinisantes**
  - Atteinte des noyaux gris centraux
- Atteinte hippocampique
- Atteinte cérébelleuse
- Atrophie parenchymateuse

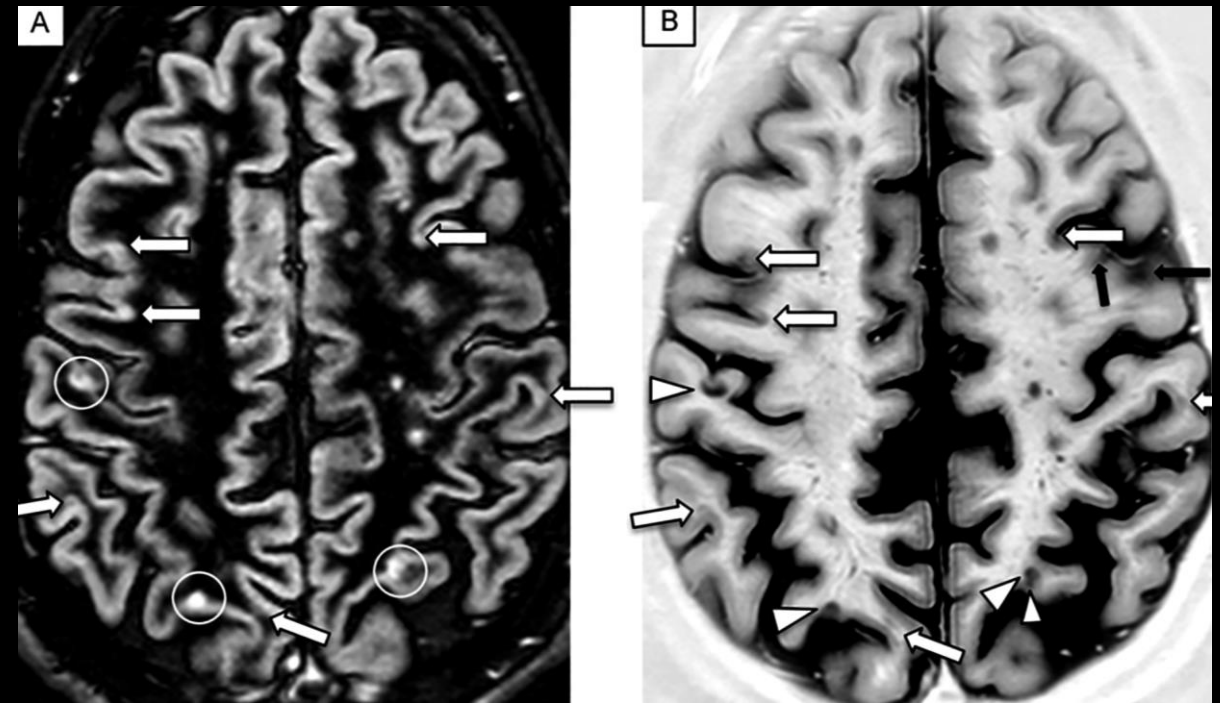
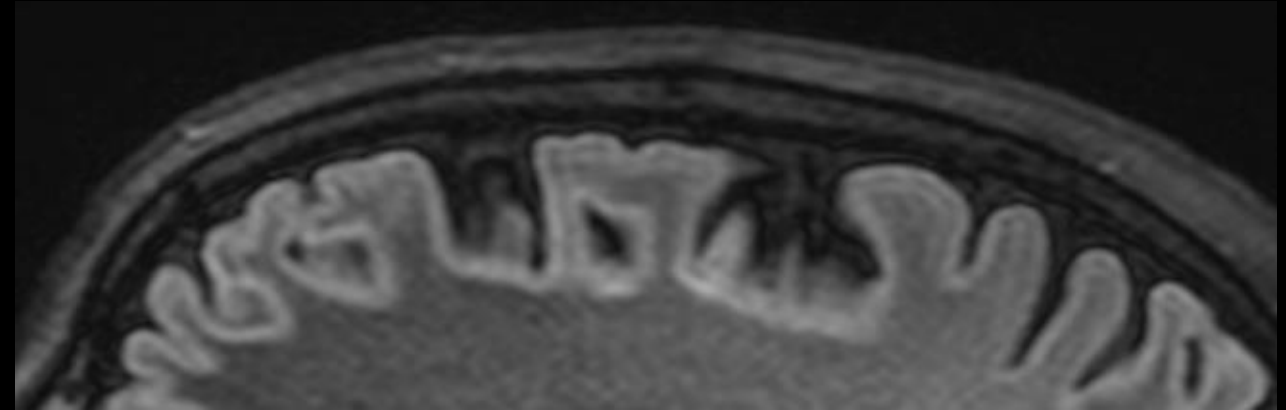
## Atteinte de la substance grise



## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Atteinte de la substance grise

- Lésions corticales démyélinisantes :
  - Meilleure visualisation des lésions corticales (séquences DIR, PSIR, SWI...)
  - Critères de Mc Donald 2017
- Les patients possédant plus de lésions corticales ont une atteinte plus marquée des fonctions cognitives
- Des lésions corticales localisées dans les cortex associatifs et les lésions hippocampiques sont fortement associées à une altération de la mémoire visuo-spatiale et à la vitesse de traitement de l'information
- Au sein des sous-types de lésions corticales, les localisations sous-piales et mixtes à la jonction blanc-gris ont la plus forte corrélation avec le statut physique et cognitif

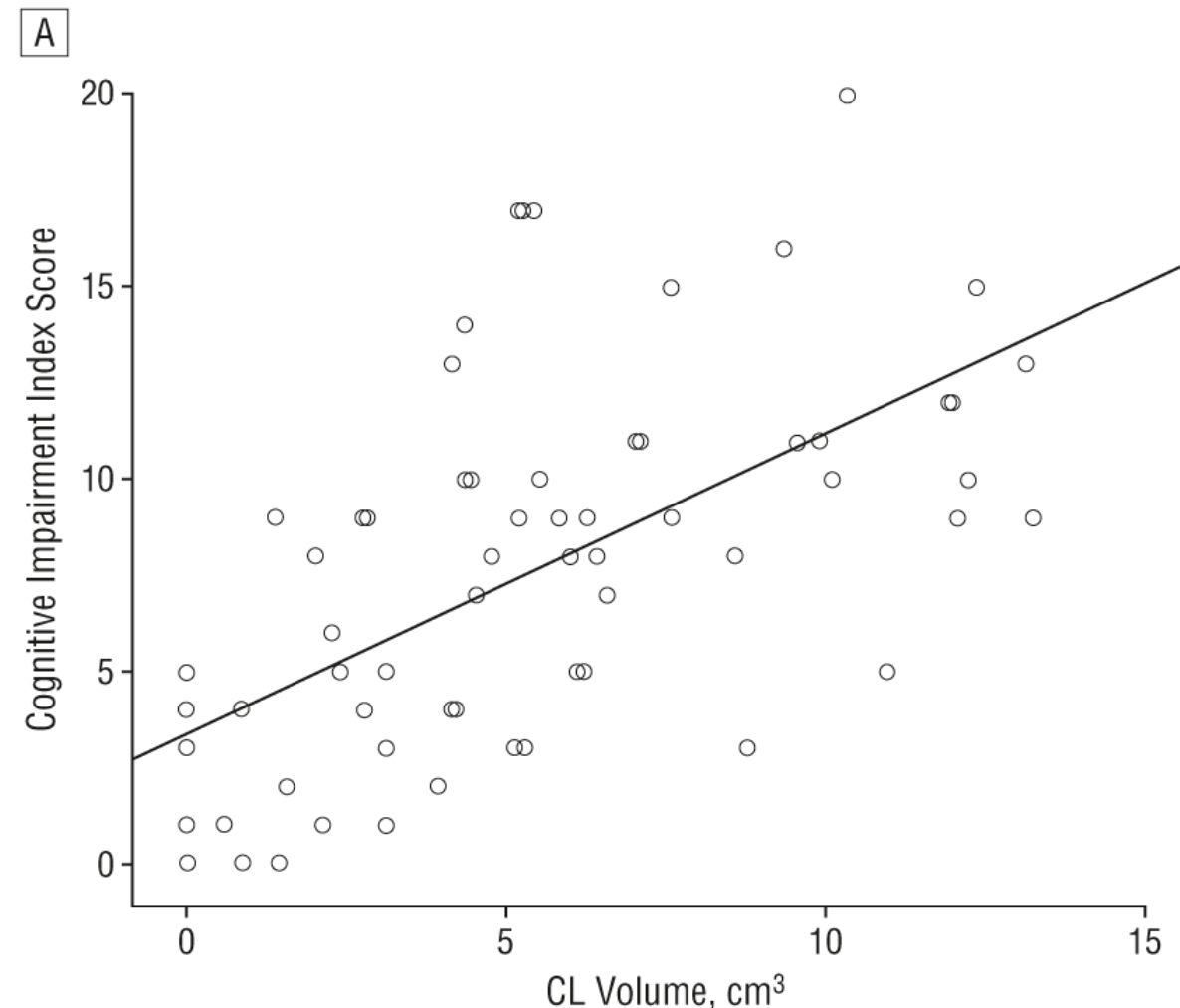


## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Atteinte de la substance grise

- **Lésions corticales démyélinisantes :**
  - Meilleure visualisation des lésions corticales (séquences DIR, PSIR, SWI...)
  - Critères de Mc Donald 2017
- **Les patients possédant plus de lésions corticales ont une atteinte plus marquée des fonctions cognitives**
- Des lésions corticales localisées dans les cortex associatifs et les lésions hippocampiques sont fortement associées à une altération de la mémoire visuo-spatiale et à la vitesse de traitement de l'information
- Au sein des sous-types de lésions corticales, les localisations sous-piales et mixtes à la jonction blanc-gris ont la plus forte corrélation avec le statut physique et cognitif

Calabrese, M. et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arch. Neurol. 66, 1144–1150 (2009).



# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

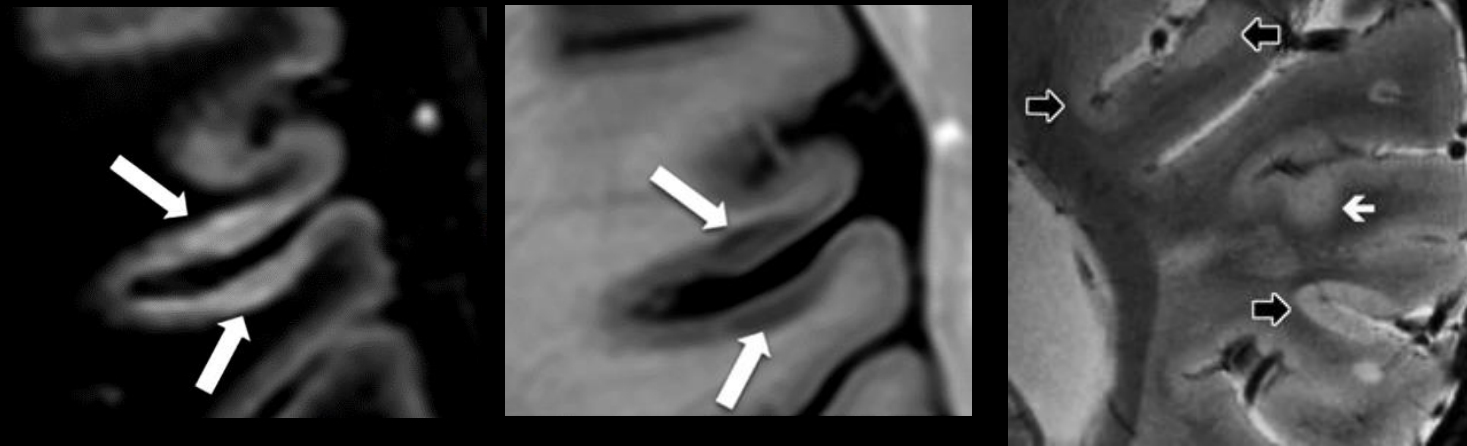
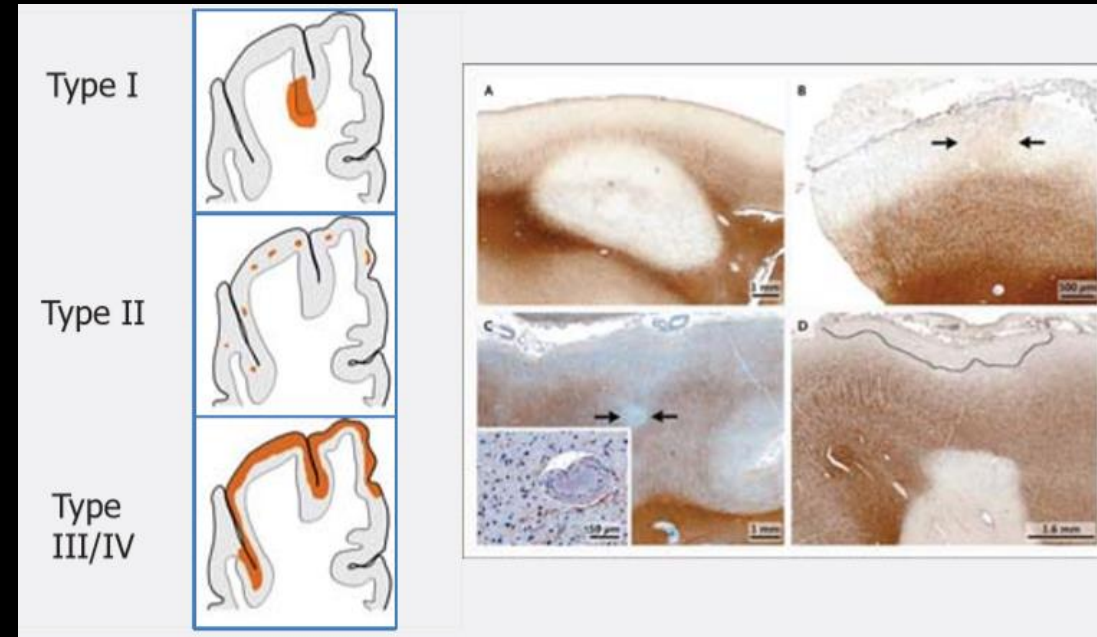
### Atteinte de la substance grise

- **Lésions corticales démyélinisantes :**
  - Meilleure visualisation des lésions corticales (séquences DIR, PSIR, SWI...)
  - Critères de Mc Donald 2017
- Les patients possédant plus de lésions corticales ont une atteinte plus marquée des fonctions cognitives
- Des lésions corticales localisées dans les cortex associatifs et les lésions hippocampiques sont fortement associées à une altération de la mémoire visuo-spatiale et à la vitesse de traitement de l'information
- Au sein des sous-types de lésions corticales, **les localisations sous-piales et mixtes à la jonction blanc-gris ont la plus forte corrélation avec le statut physique et cognitif**

Leucocorticale = mixte

Corticale

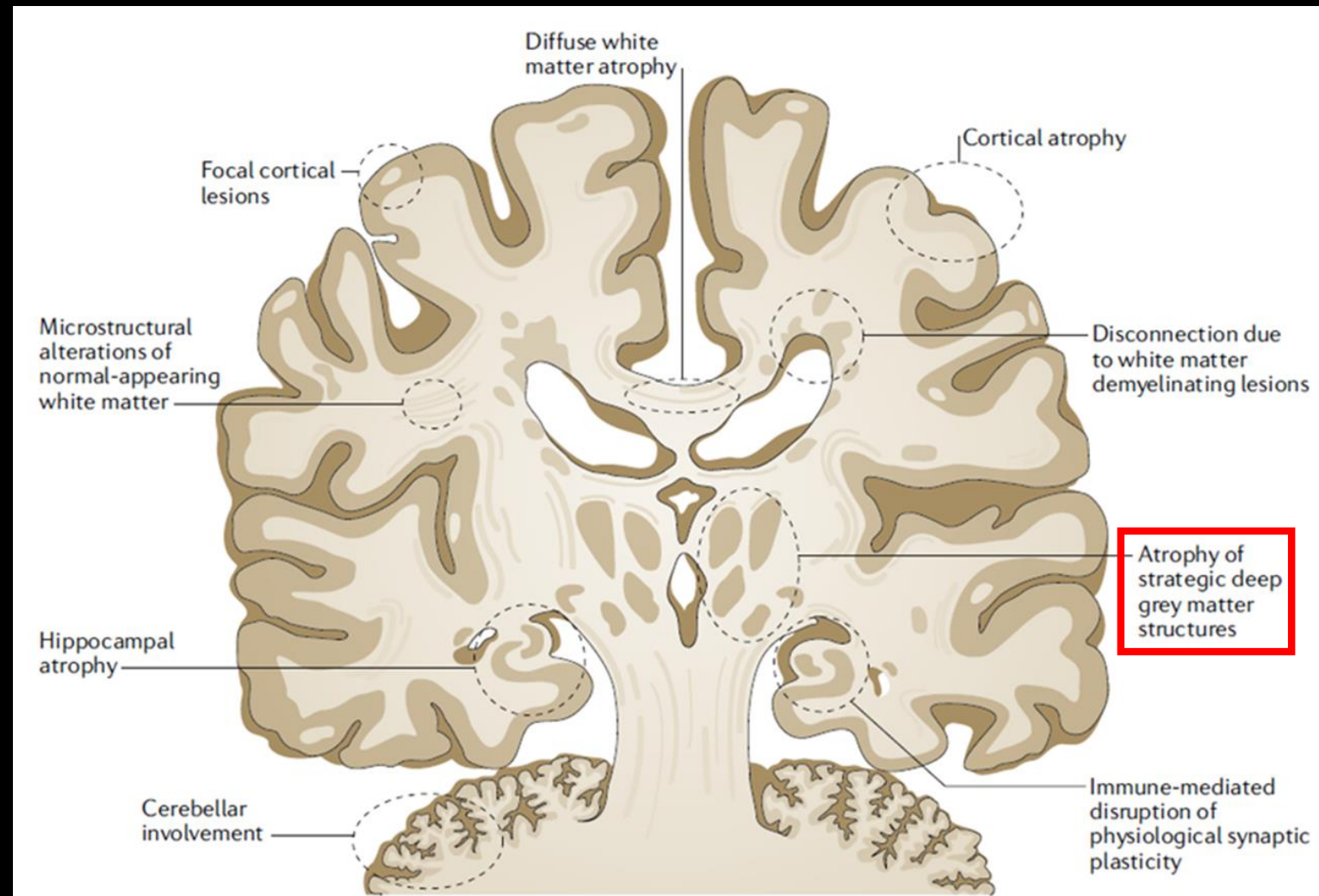
Sous-piale



## Mécanismes de l'atteinte cognitive

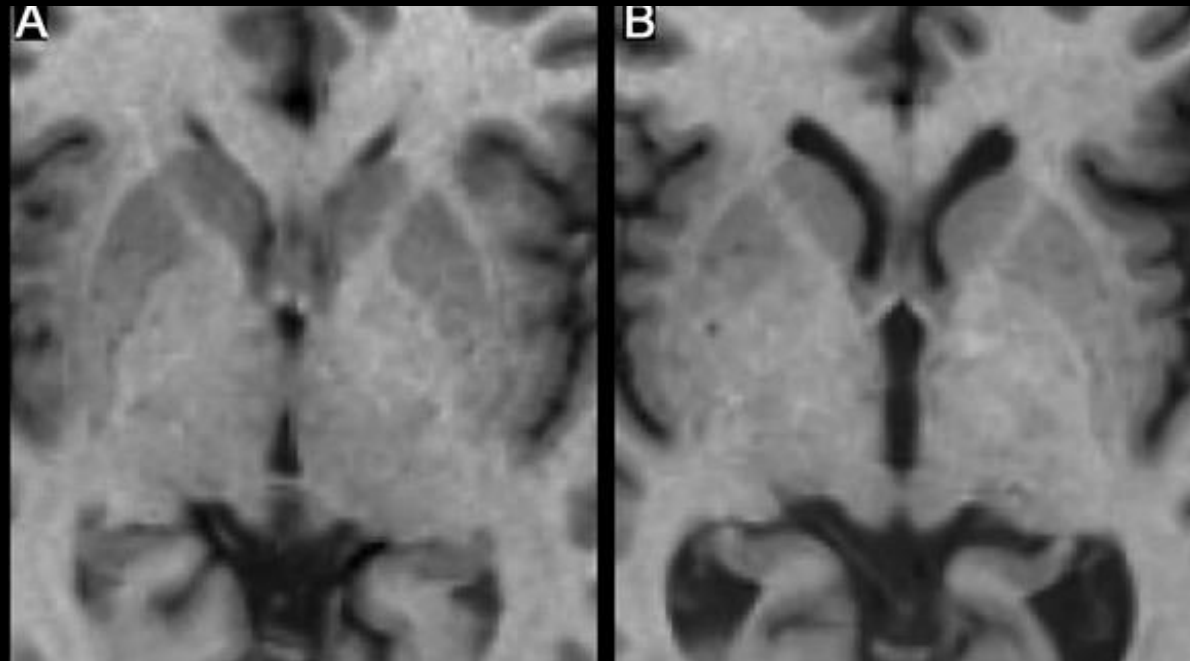
- Atteinte de la substance blanche :
  - Lésions focales démyélinisantes
  - Substance blanche d'apparence normale
- Atteinte de la substance grise :
  - Lésions corticales démyélinisantes
  - Atteinte des noyaux gris centraux
- Atteinte hippocampique
- Atteinte cérébelleuse
- Atrophie parenchymateuse

## Atteinte de la substance grise



## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Atteinte des noyaux gris centraux (Thalamus +++):
  - Forte corrélation avec troubles cognitifs ++
  - Atrophie des NGC (thalamus++)
  - Lésions des NGC



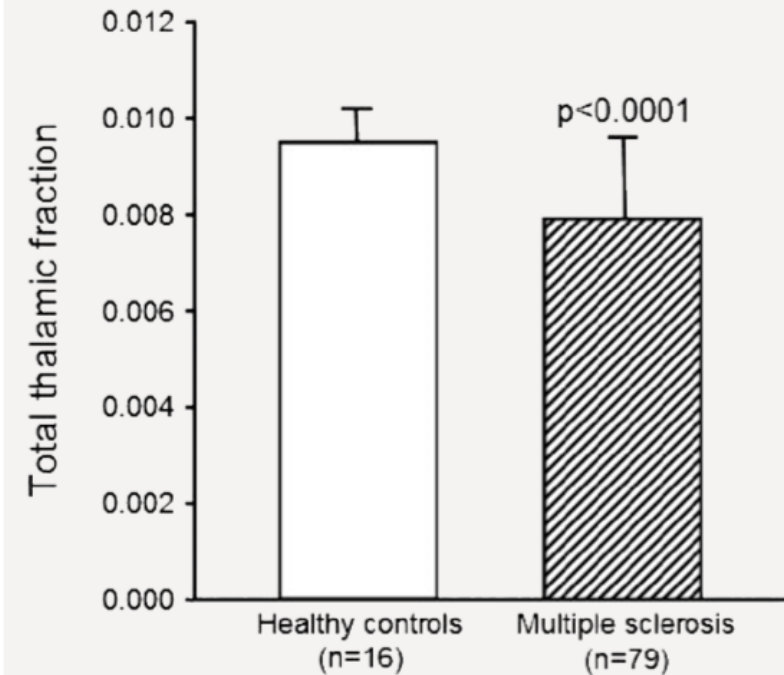
Thalamic atrophy and third ventricle width in multiple sclerosis

## Atteinte de la substance grise

Bar heights represent mean and error bars represent SD of thalamic fraction (bilateral thalamic volume normalized to intracranial volume) in the healthy controls (n = 16, open bar) and multiple sclerosis (MS) group (n = 79, hatched bar) ( $p < 0.0001$ ).

**Figure 2**

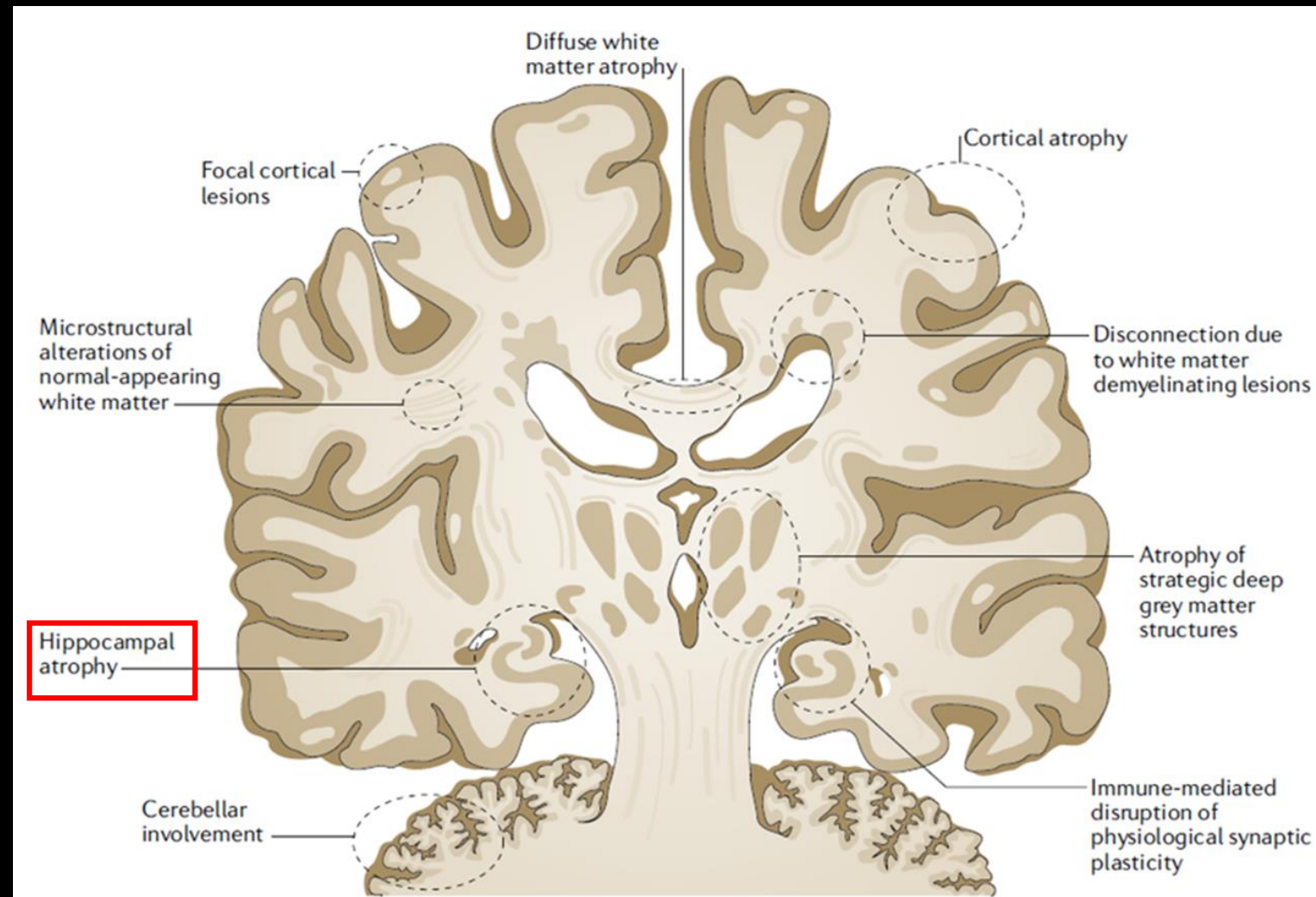
Thalamic atrophy in MS



## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Atteinte de la substance blanche :
  - Lésions focales démyélinisantes
  - Substance blanche d'apparence normale
- Atteinte de la substance grise :
  - Lésions corticales démyélinisantes
  - Atteinte des noyaux gris centraux
- **Atteinte hippocampique :**
  - Lésions hippocampiques
  - Atrophie hippocampique
  - Atteinte structurelle
- Atteinte cérébelleuse
- Atrophie parenchymateuse

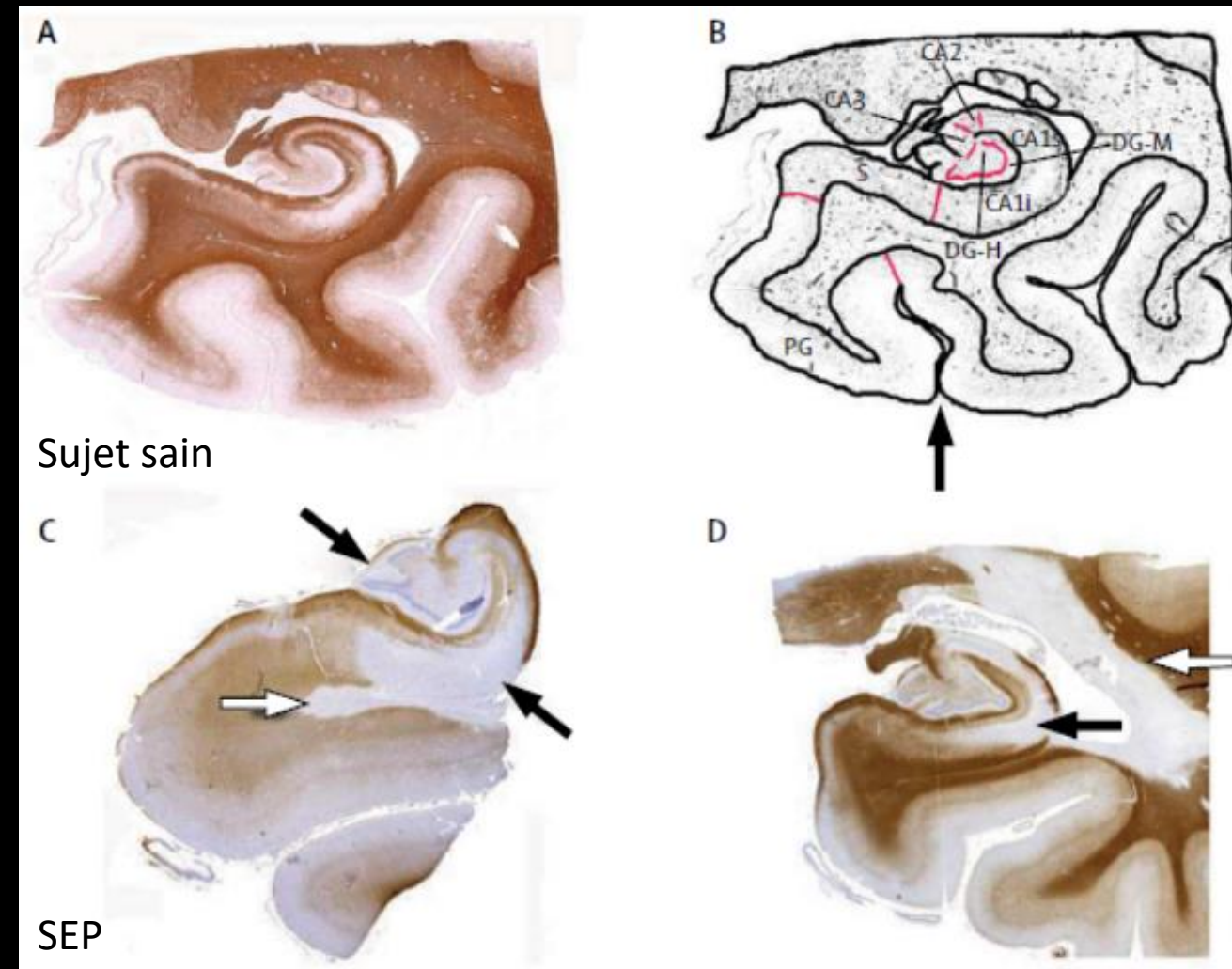
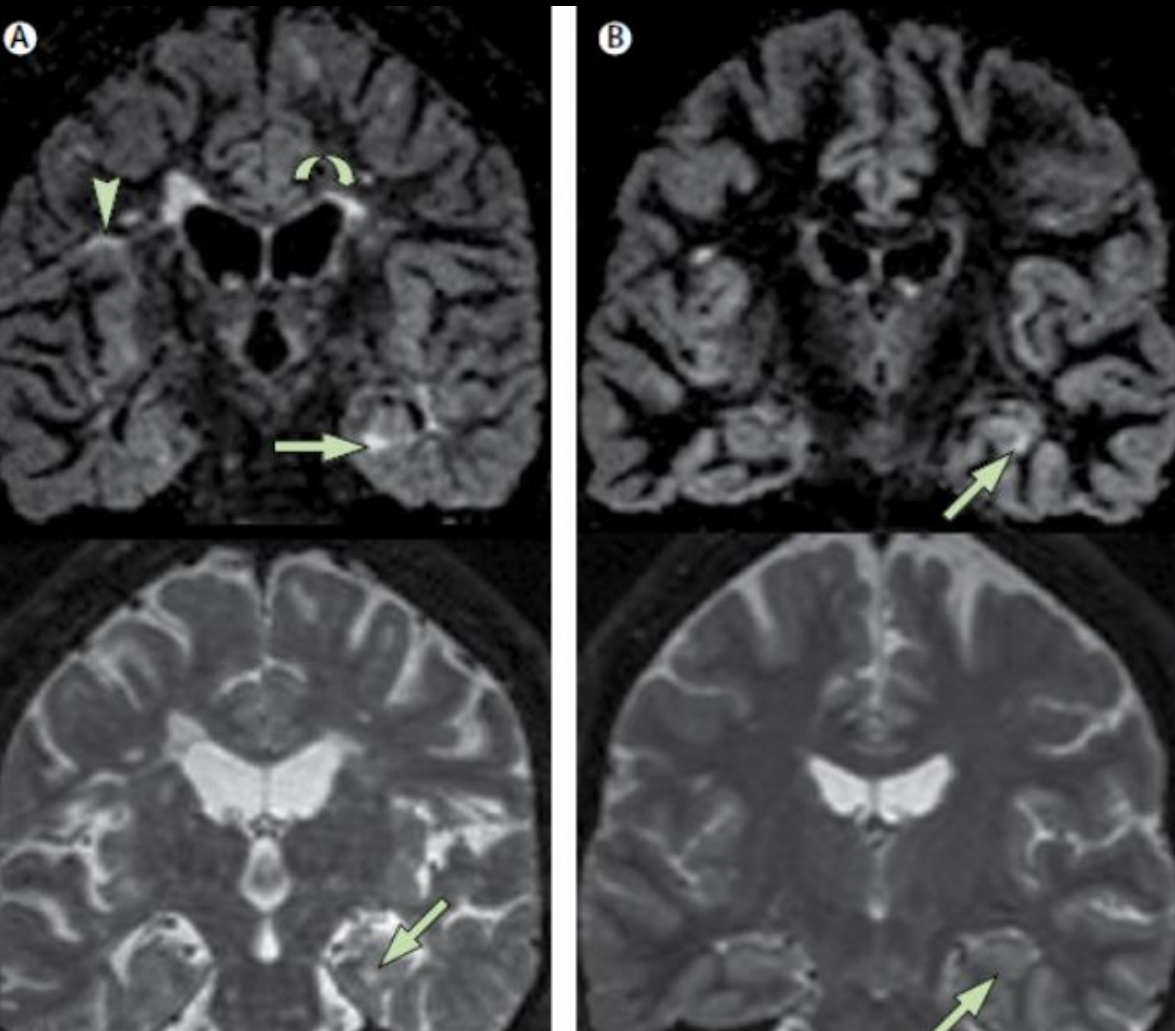
## Atteinte hippocampique



# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

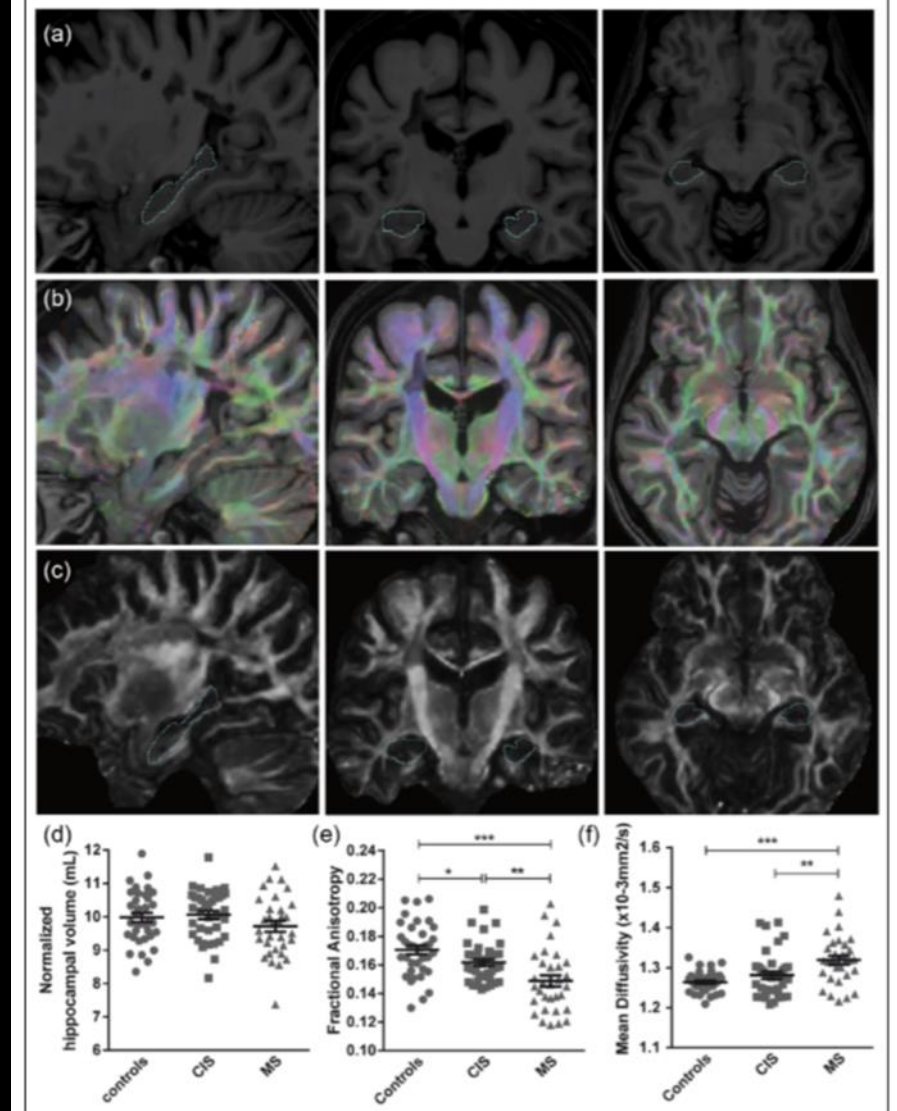
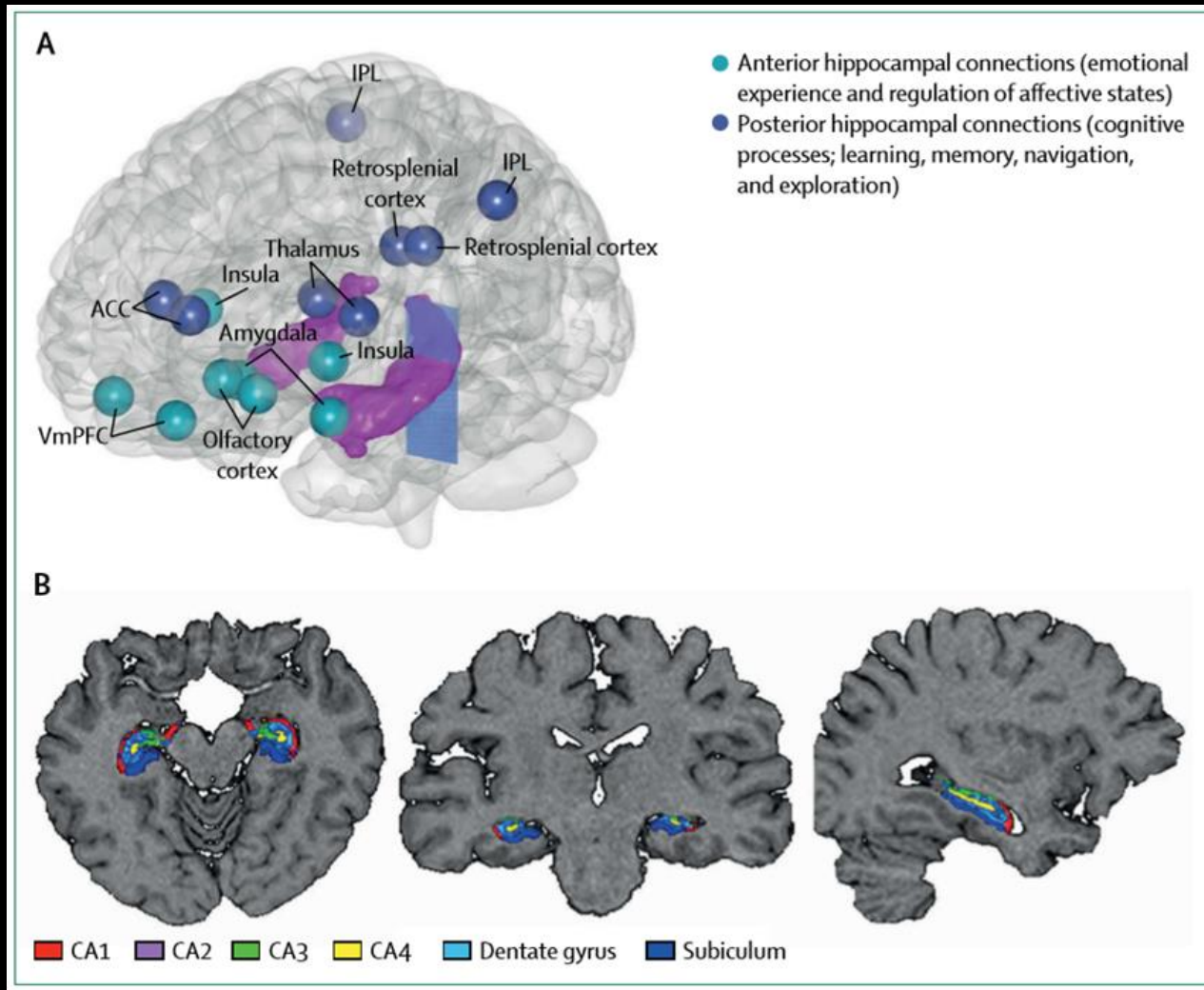
### Atteinte hippocampique



# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

## Atteinte hippocampique

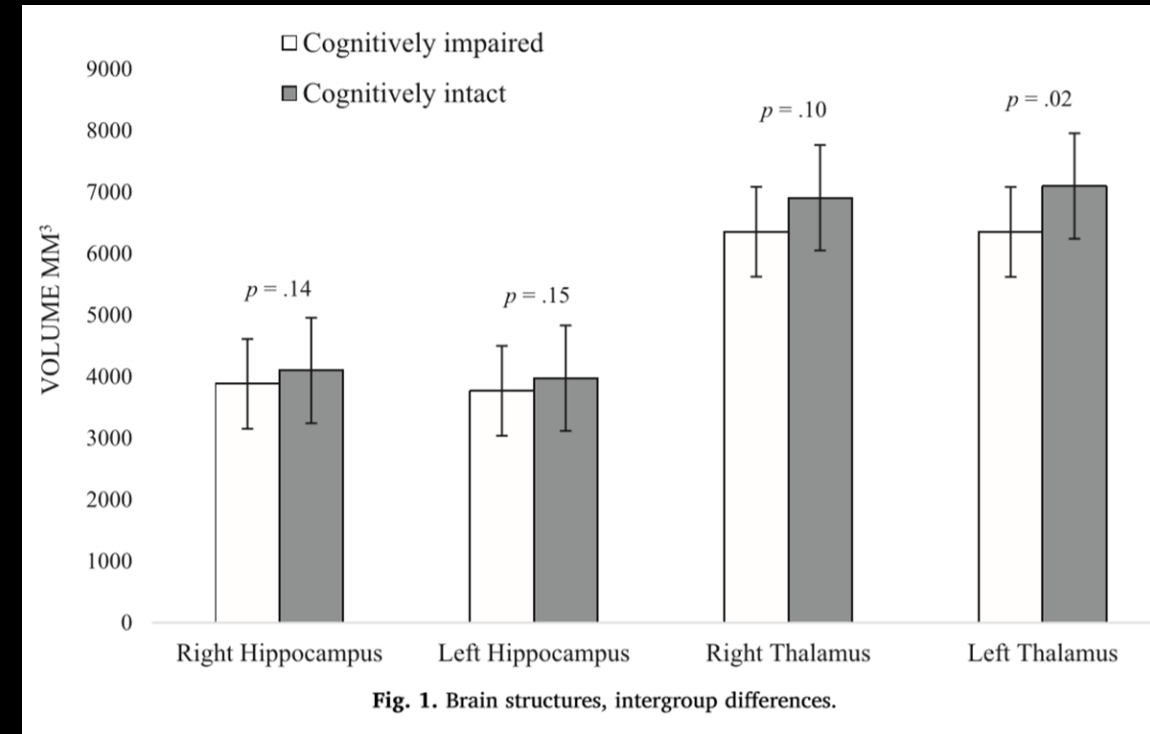
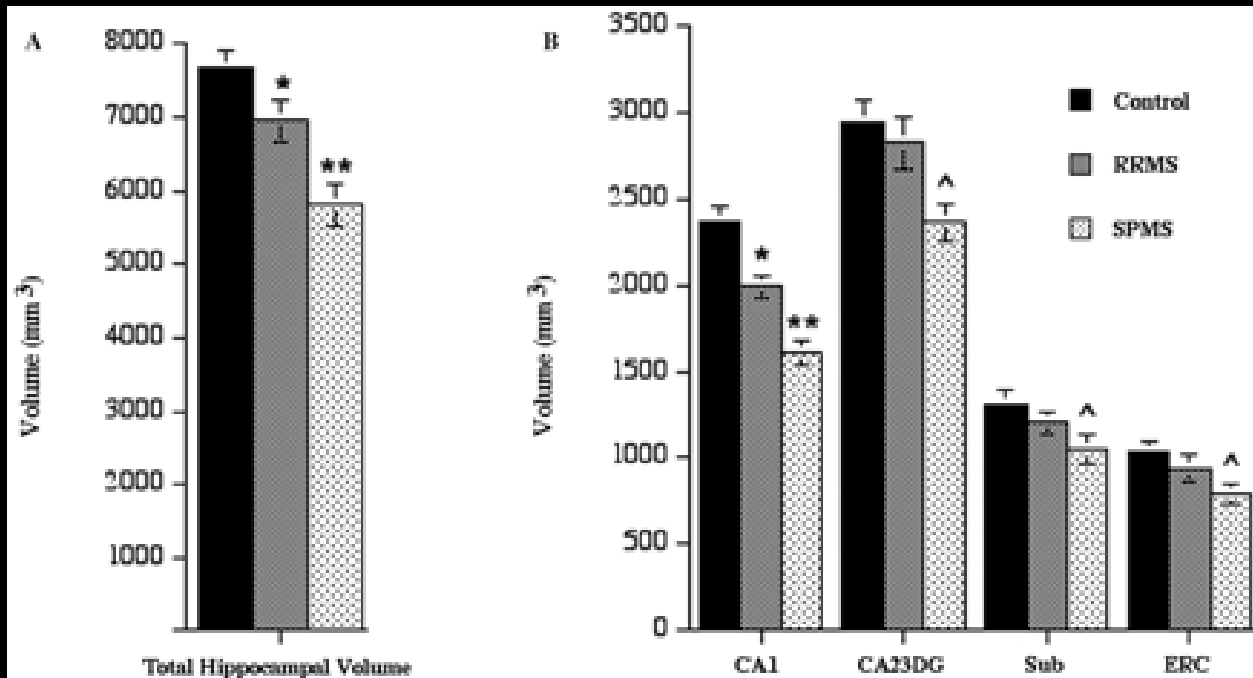


# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- L'atrophie régionale et globale de l'hippocampe est associée à de moins bonnes performances mnésiques, des troubles cognitifs, dépressifs et psychiatriques
- Altération clinique préférentielle en cas d'atteinte de CA1
- Association avec une atrophie des NGC (thalamus +++)

## Atteinte hippocampique



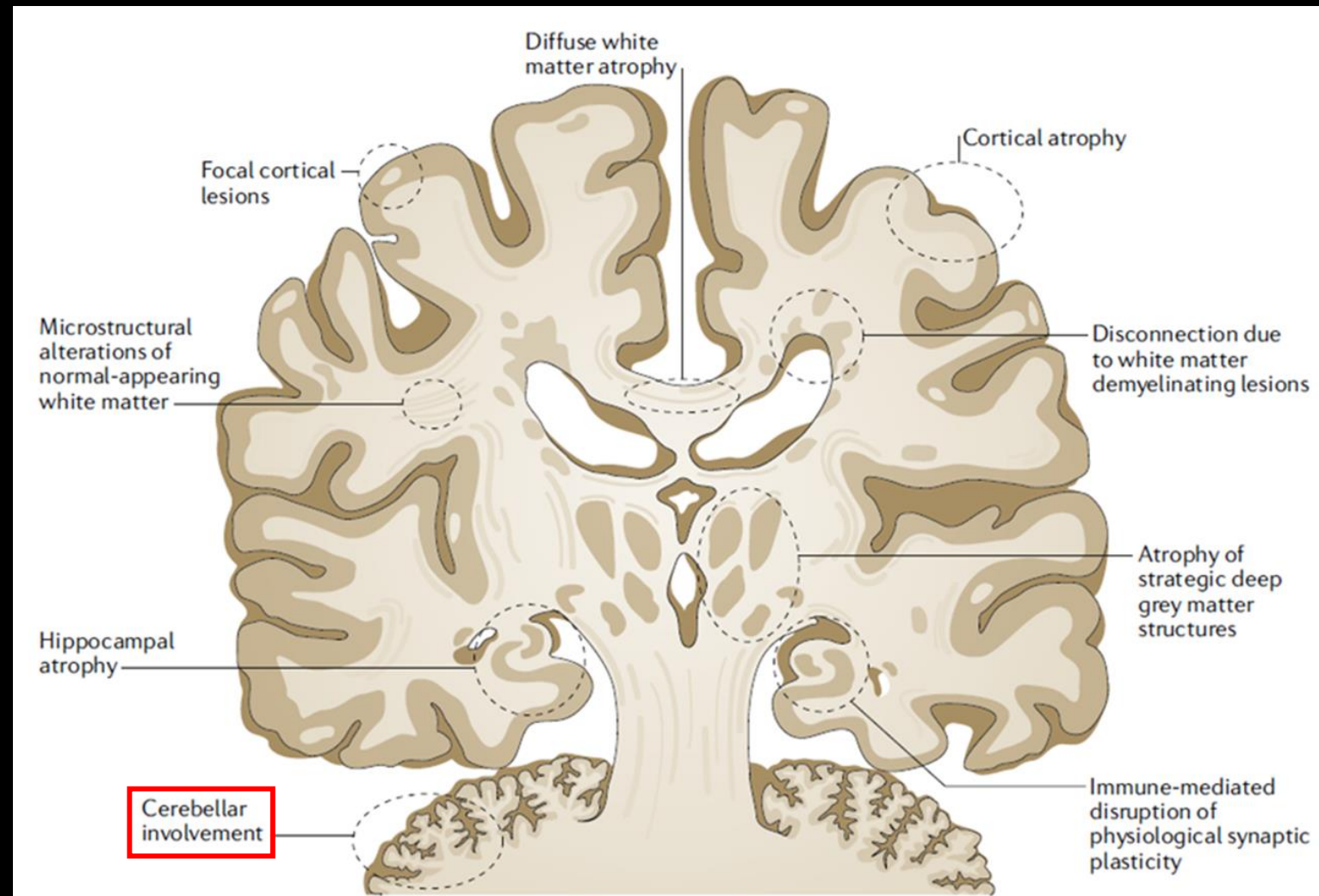
Tremblay et Al., Thalamic and hippocampal volume associated with memory functions in multiple sclerosis, Brain and Cognition 2018

Progressive regional hippocampal volume loss in MS. Mean volumes for total hippocampal volume and in each of four hippocampal subregions after correction for head size only are shown. (A) Total hippocampal volume is decreased in both RRMS and SPMS compared to controls. (B) Examining specific subregions shows that RRMS patients have a significant and selective volume loss in the CA1 region compared to controls (average decrease of 12%). SPMS patients show further worsening of CA1 atrophy (average decrease of 25%) with extension into the other hippocampal regions

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Atteinte de la substance blanche :
  - Lésions focales démyélinisantes
  - Substance blanche d'apparence normale
- Atteinte de la substance grise :
  - Lésions corticales démyélinisantes
  - Atteinte des noyaux gris centraux
- Atteinte hippocampique
- **Atteinte cérébelleuse**
- Atrophie parenchymateuse

## Atteinte cérébelleuse

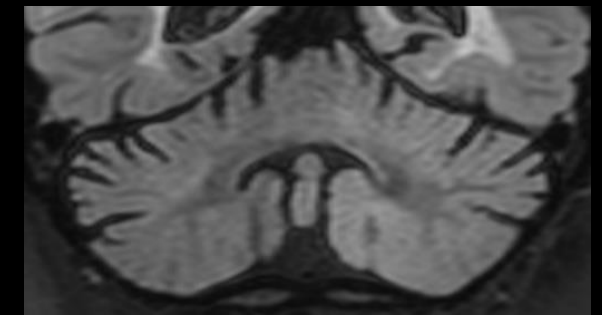
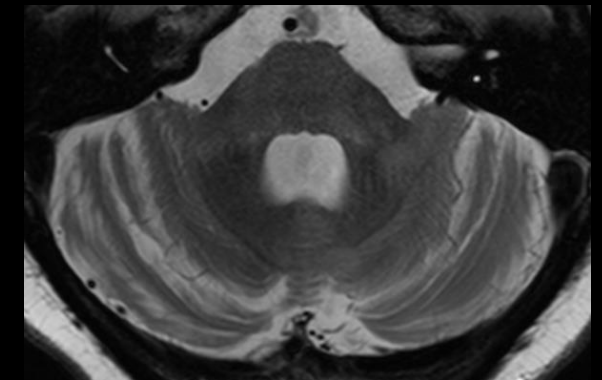
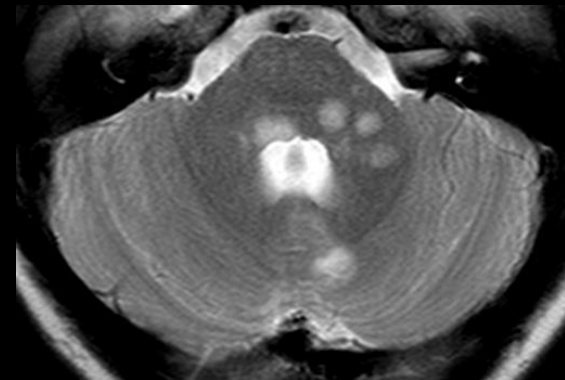
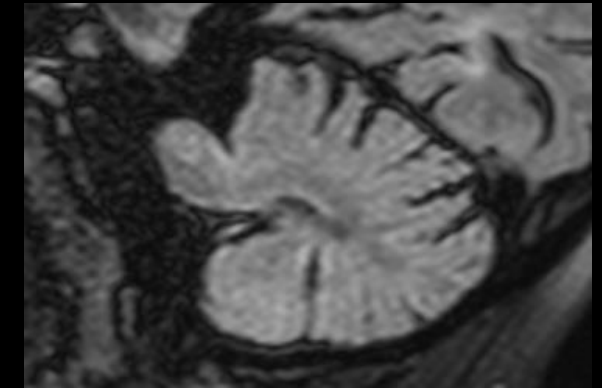
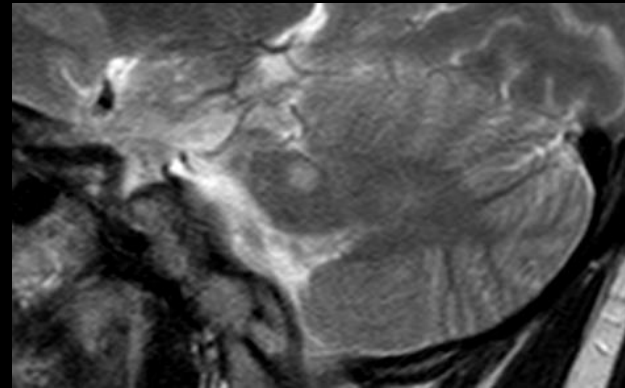


# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Présente à un stade précoce (CIS et RIS)
- L'atteinte cérébelleuse a été corrélée à la dysfonction cognitive dans la SEP
- Chez un patient sain, les boucles cortico-cérébelleuses ont un rôle dans les tâches attentionnelles et les régions cérébelleuses postérieures ont une participation cognitive spécifique
- L'atrophie des lobules cérébelleux postérieurs est associée à une atteinte de la VTI (Vitesse de Traitement de l'Information) chez les patients porteurs de SEP

## Atteinte cérébelleuse

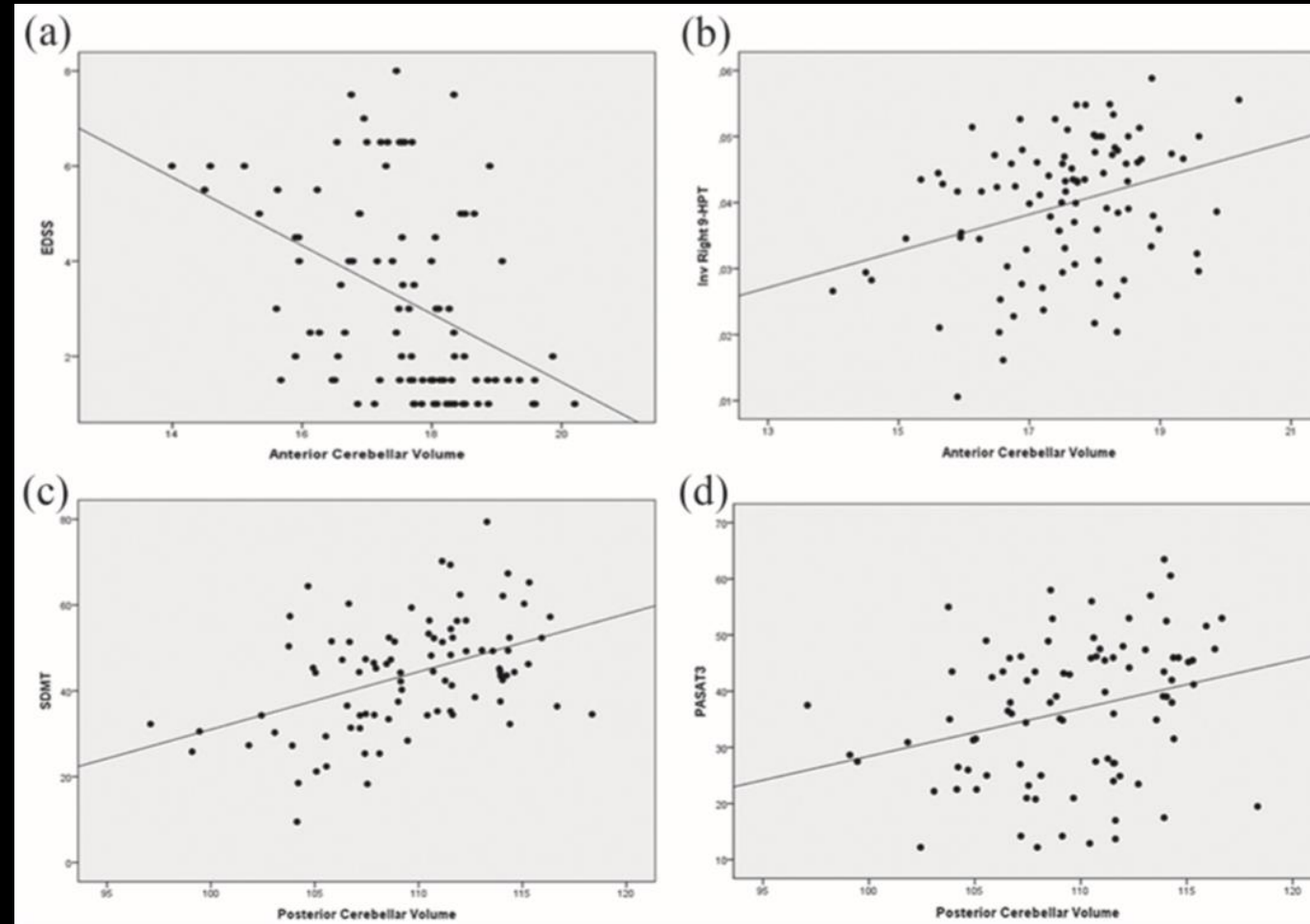


# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Présente à un stade précoce (CIS et RIS)
- L'atteinte cérébelleuse a été corrélée à la dysfonction cognitive dans la SEP
- Chez un patient sain, les boucles cortico-cérébelleuses ont un rôle dans les tâches attentionnelles et les régions cérébelleuses postérieures ont une participation cognitive spécifique
- L'atrophie des lobules cérébelleux postérieurs est associée à une atteinte de la VTI (Vitesse de Traitement de l'Information) chez les patients porteurs de SEP

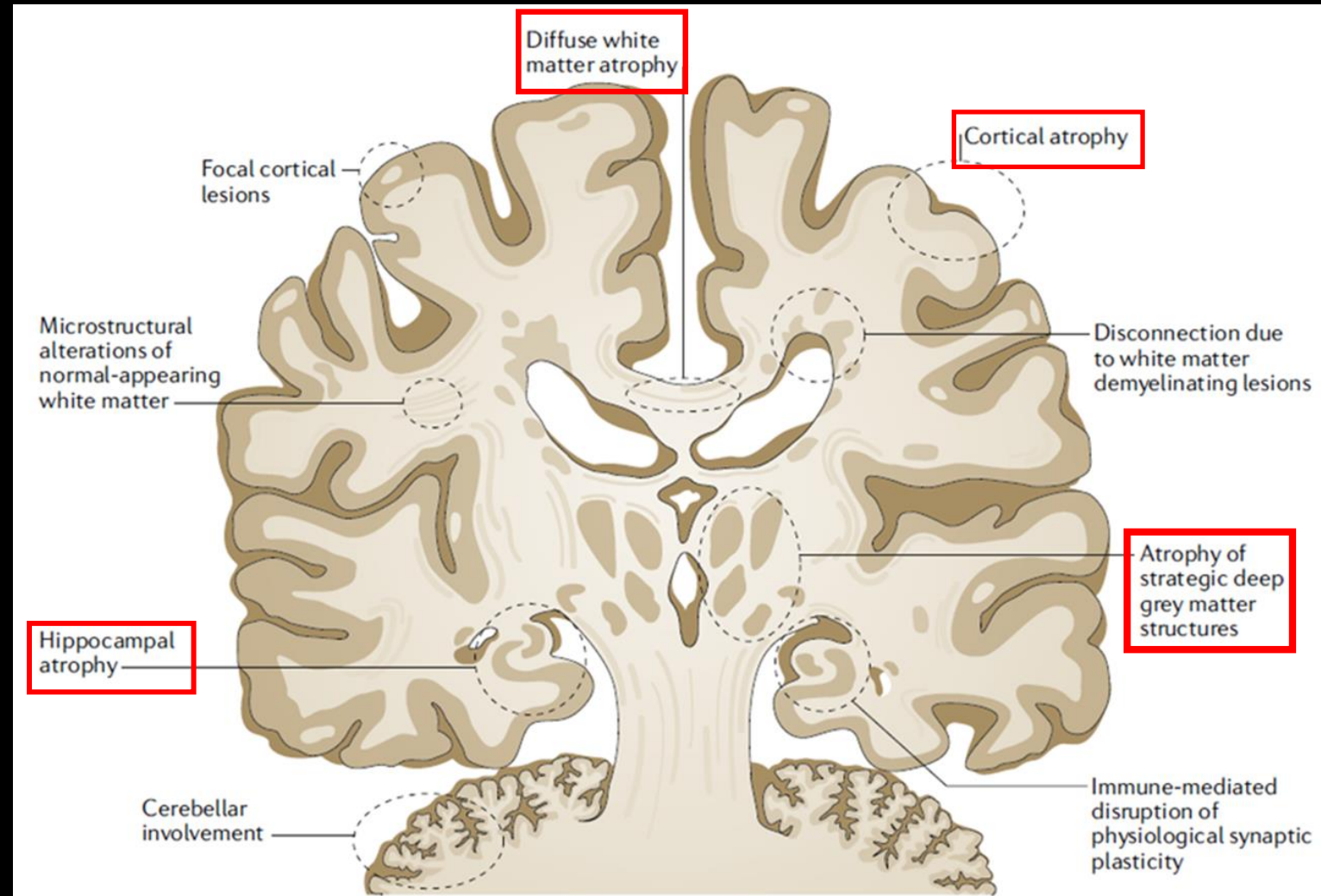
## Atteinte cérébelleuse



## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Atteinte de la substance blanche :
  - Lésions focales démyélinisantes
  - Substance blanche d'apparence normale
- Atteinte de la substance grise :
  - Lésions corticales démyélinisantes
  - Atteinte des noyaux gris centraux
- Atteinte hippocampique
- Atteinte cérébelleuse
- Atrophie parenchymateuse

## Atrophie parenchymateuse

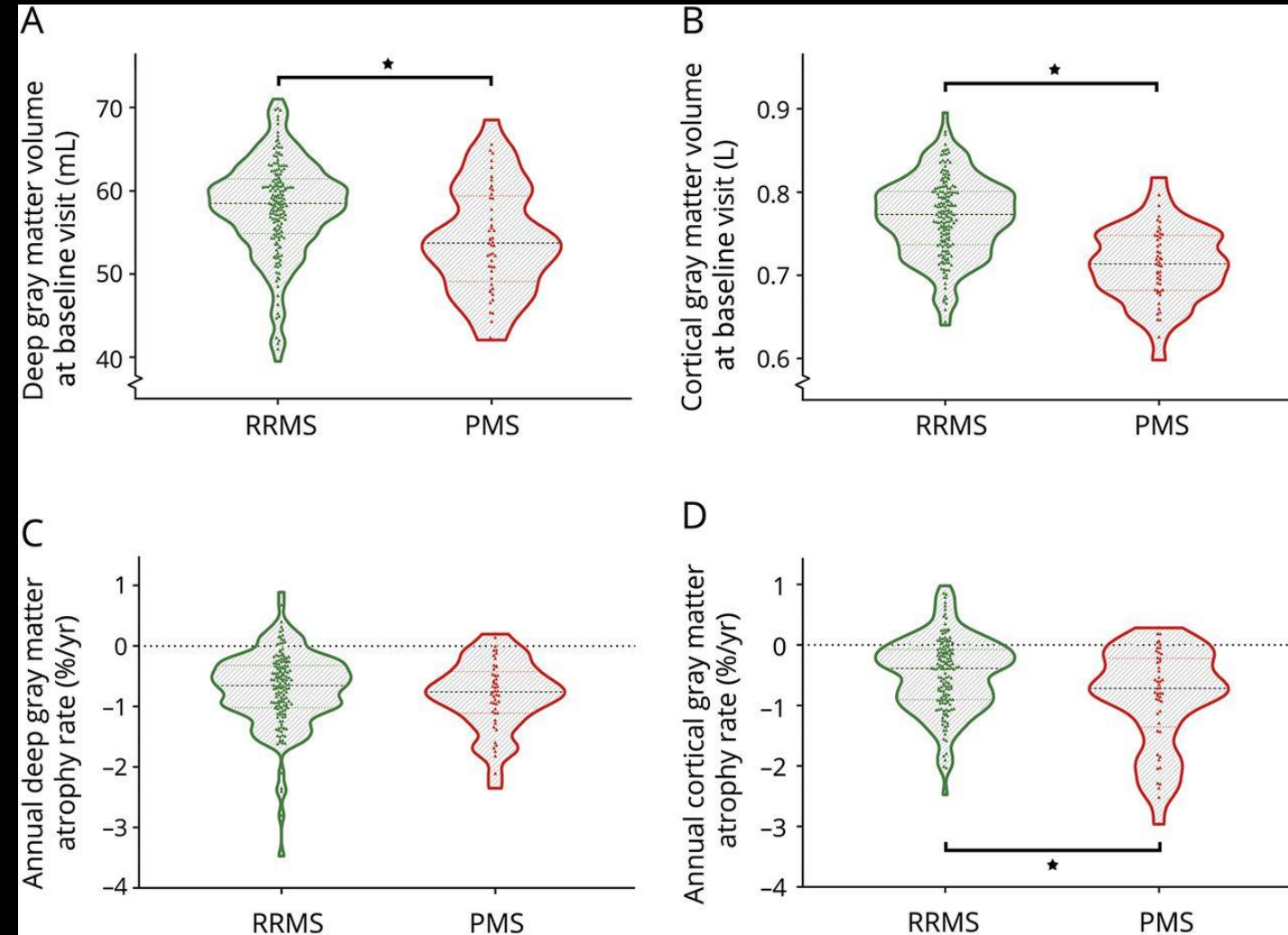


# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- L'atrophie cérébrale, objectivée lors d'études longitudinales, est plus marquée chez les patients porteurs de SEP (atrophie cérébrale annuelle de 0,5 à 1 %) en comparaison aux sujets contrôles (0,1 à 0,3 %)
- Elle est détectée dès le début de la maladie et semble plus marquée chez les patients SEP-SP que chez les SEP-RR
- En outre, elle semble correspondre à un processus continu tout au long de la maladie

## Atrophie parenchymateuse

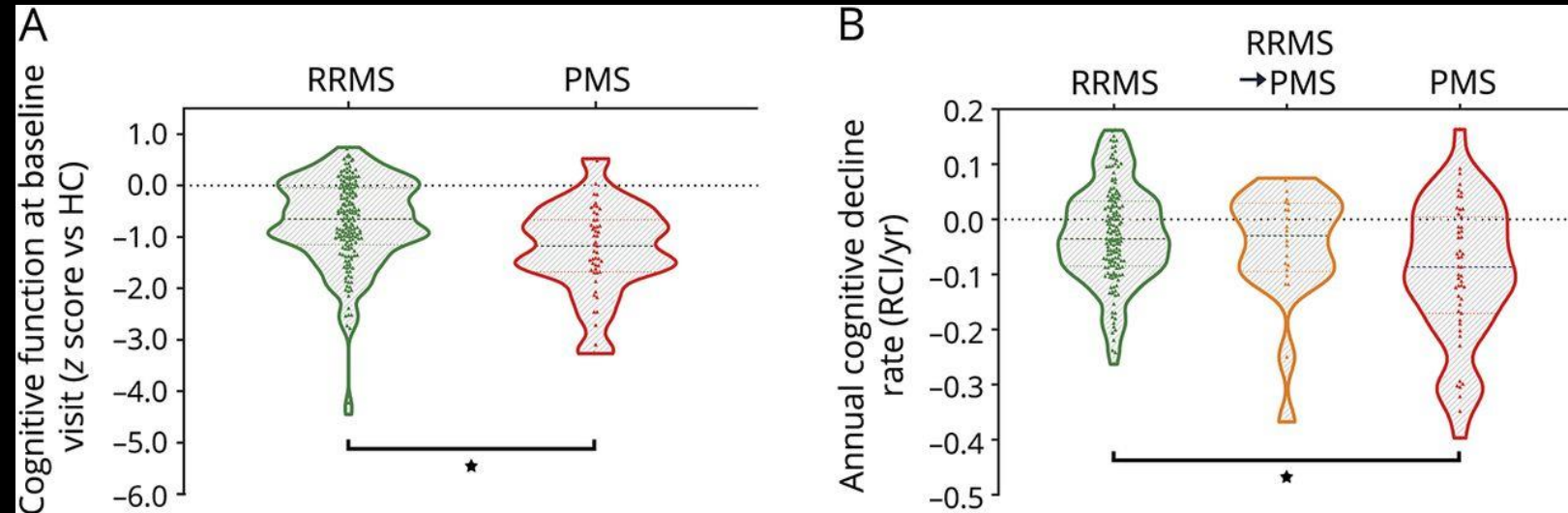


# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

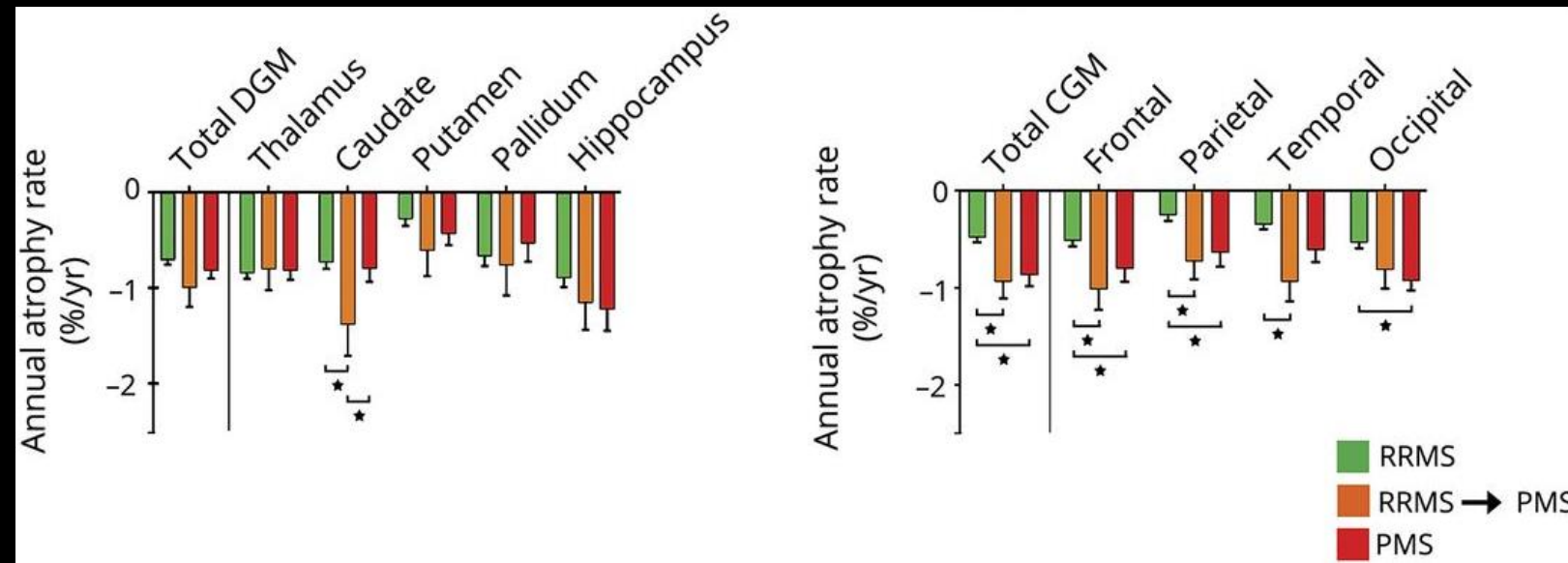
## Mécanismes de l'atteinte cognitive

- Filippi et al. (2013) ont récemment montré que les anomalies de la SG corticale et sous-corticale constituaient un facteur pronostique des troubles cognitifs
- Plus spécifiquement, Morgen et al., (2006) ont montré que l'atrophie corticale est plus importante chez les SEP présentant une atteinte de la VTI que chez les SEP sans atteinte comparativement aux sujets sains pour chaque groupe. Ils ont précisé que les régions les plus atrophiées étaient le gyrus frontal inférieur gauche et le gyrus temporal supérieur gauche

## Atrophie parenchymateuse

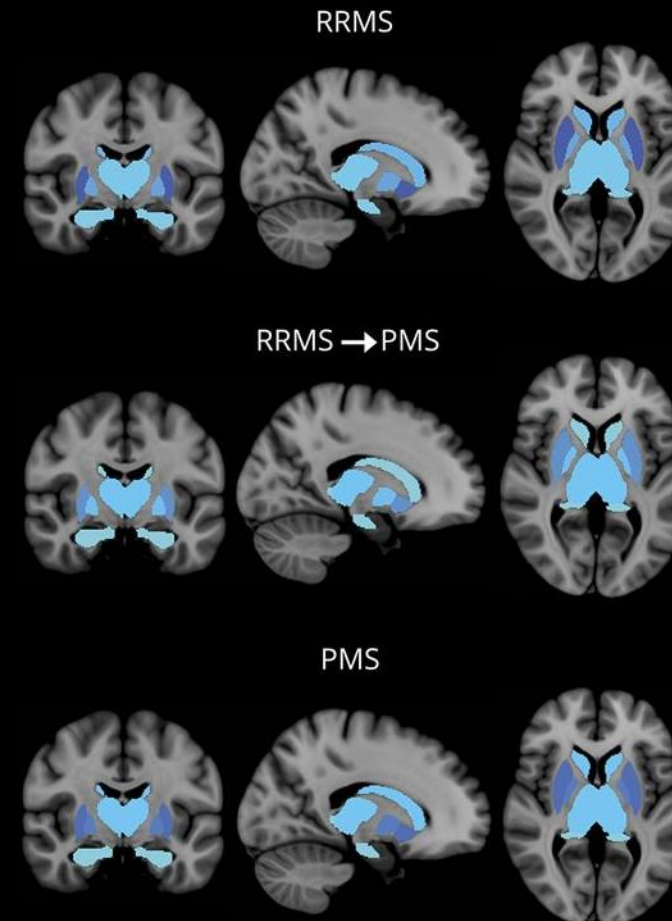


Cortical atrophy accelerates as cognitive decline worsens in multiple sclerosis. Anand J.C. Eijlers, et al. Neurology Oct 2019, 93 (14) e1348-e1359



- L'atteinte de la SG dans la SEP diffère en fonction de son phénotype et apparaît plus marquée dans les formes secondaires progressive et primitivement progressive

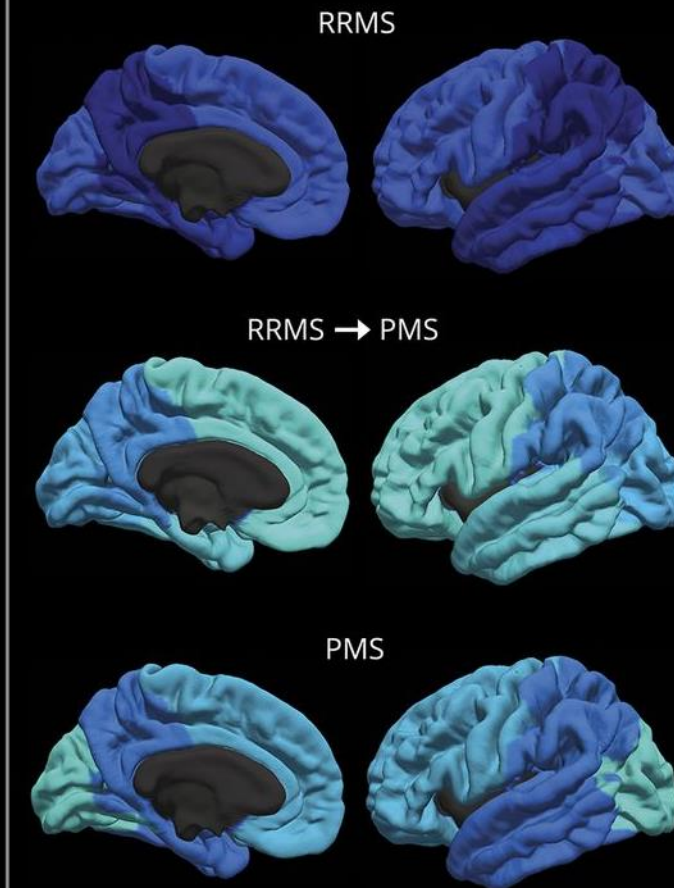
A. Deep gray matter atrophy rates



Annual atrophy rate

0% -1%

B. Cortical gray matter atrophy rates



Annual atrophy rate

0% -1%

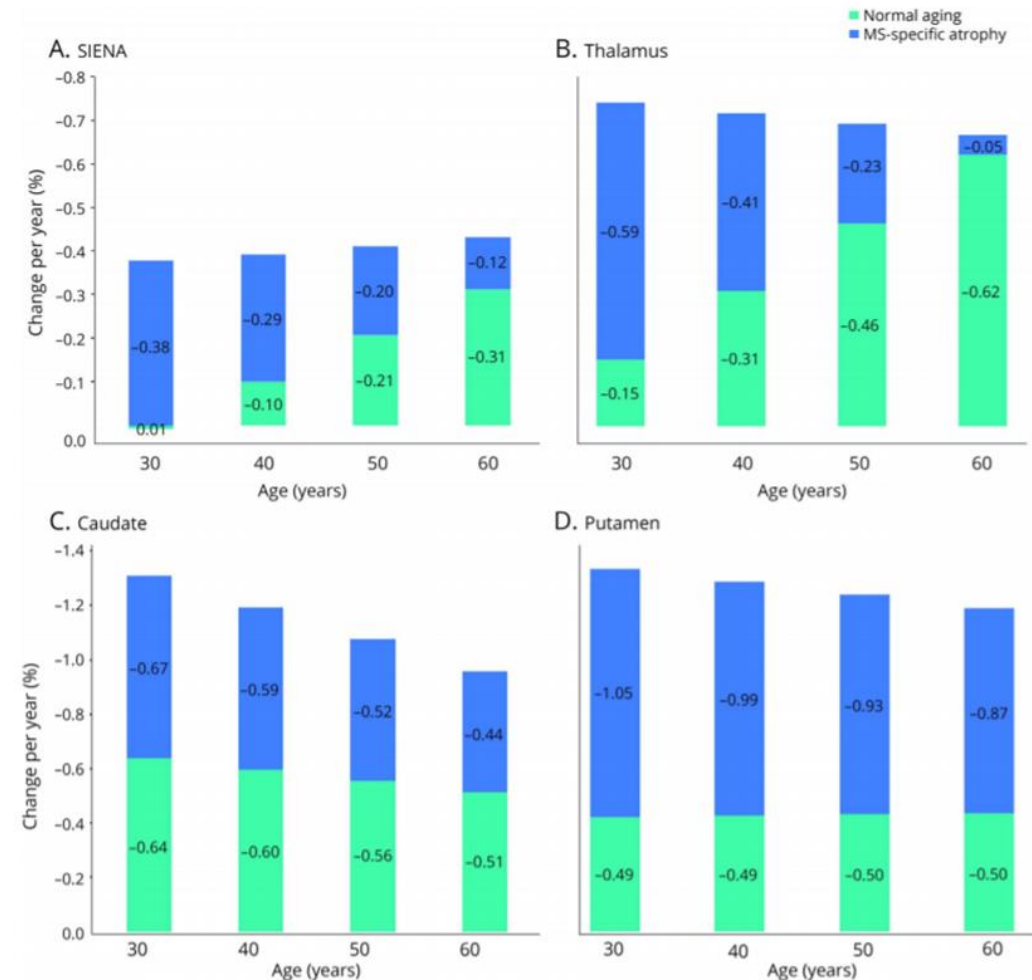
# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Atrophie parenchymateuse

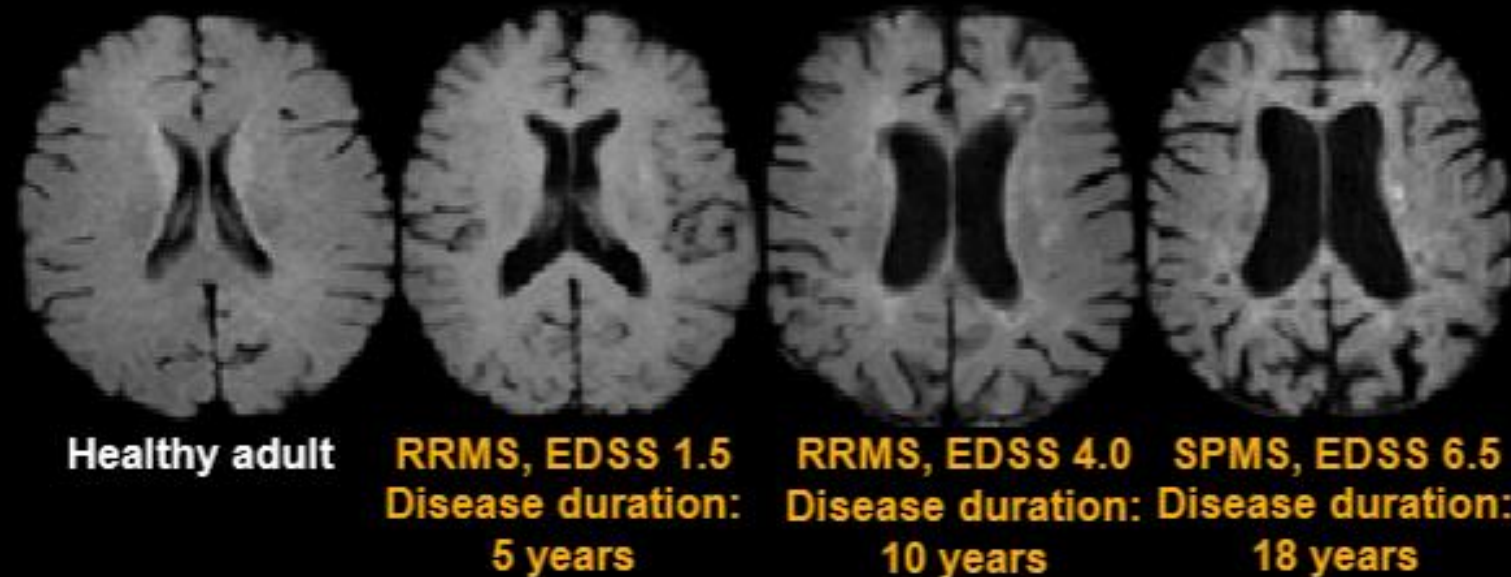
- L'atrophie de la substance grise profonde est plus prononcée que l'atrophie corticale dans les phases initiales de la maladie et chez les patients CIS
- L'atrophie temporo-mésiale (hippocampe et amygdale) et thalamique est l'atteinte de la substance grise profonde la plus fréquente en association avec les troubles cognitifs
- L'atrophie thalamique semble responsable de l'atteinte des fonctions exécutives, de la vitesse de traitement de l'information, de l'attention et de la vitesse de traitement psychomoteur
- L'atteinte hippocampique est plus spécifiquement associée avec l'atteinte mnésique
- L'amincissement cortical global est faible dans les stades précoces et chez les CIS et augmente avec la sévérité de la maladie

Figure Contribution of normal aging to total atrophy in MS by decade



Stacked histograms showing the trend of brain atrophy slopes by age in HCs (green) and MS-specific atrophy (blue). The total rate of atrophy in patients with MS is represented by the total height of each histogram bar (combining colors). For SIENA (A) and thalamus (B), the contribution of MS-specific atrophy and normal aging to the total atrophy slope changed significantly across decades, whereas normal aging was stable across decades in the caudate (C) and putamen (D). HC = healthy control; SIENA = structural image evaluation using normalization of atrophy.

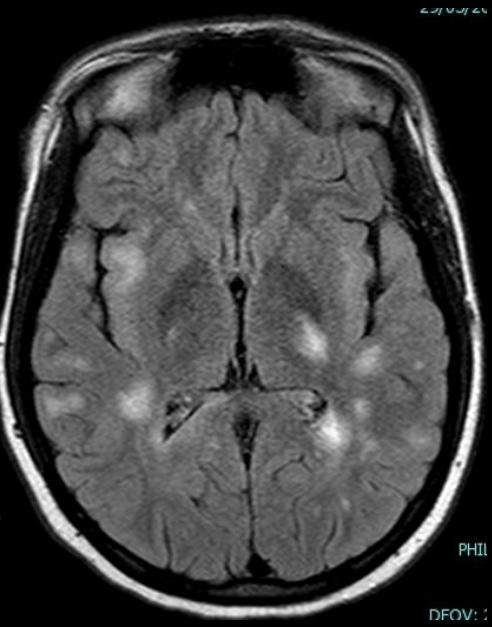
- Comment évaluer le développement de l'atrophie :
  - Bien que certaines techniques soient plus fréquemment utilisées que d'autres, il n'existe actuellement aucune technique de référence concernant l'analyse volumétrique
  - Intégrer l'atrophie « physiologique » liée au vieillissement
  - Pour que l'atrophie cérébrale devienne mesurable, il faut du temps !
    - Au moins un intervalle de 1 an
    - Au moins 2 ans pour objectiver l'effet bénéfique d'un médicament



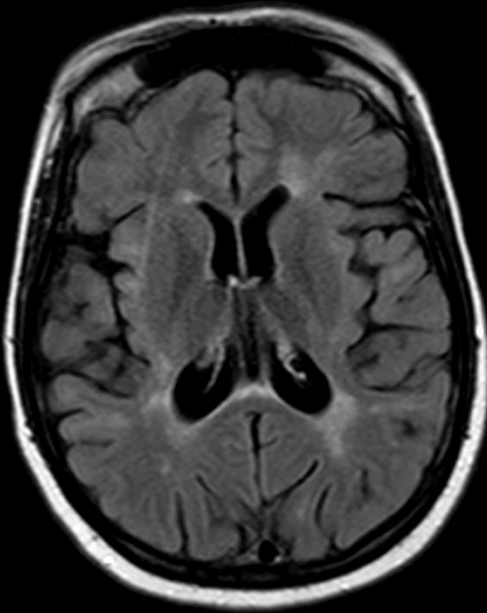
# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

Mécanismes  
de l'atteinte cognitive

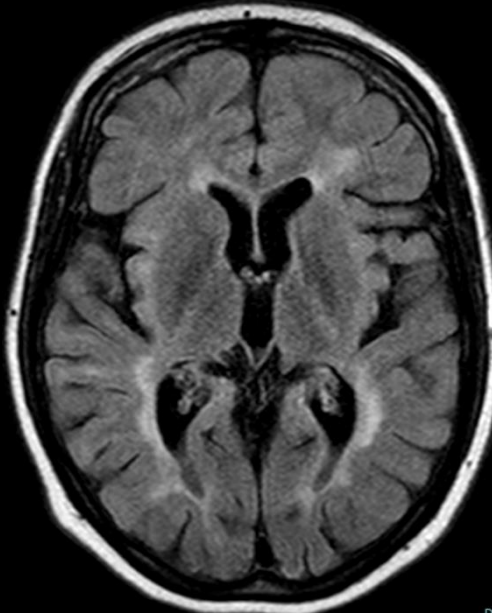
Atrophie parenchymateuse



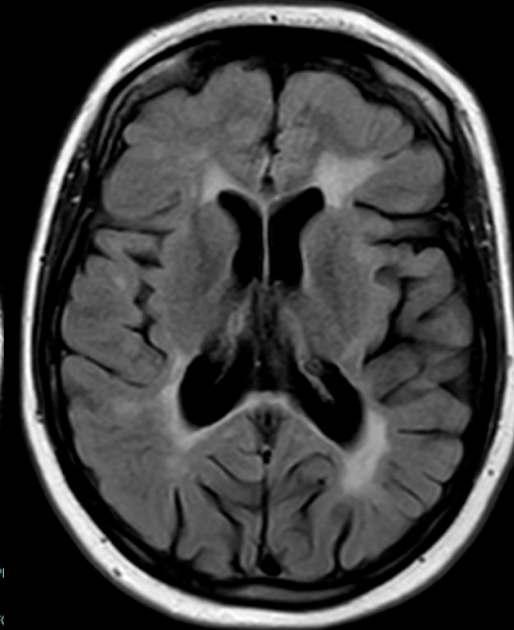
2008



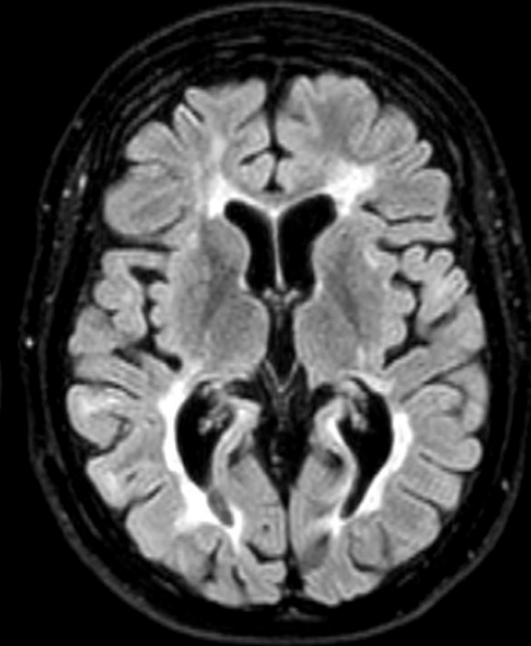
2009



2010



2014

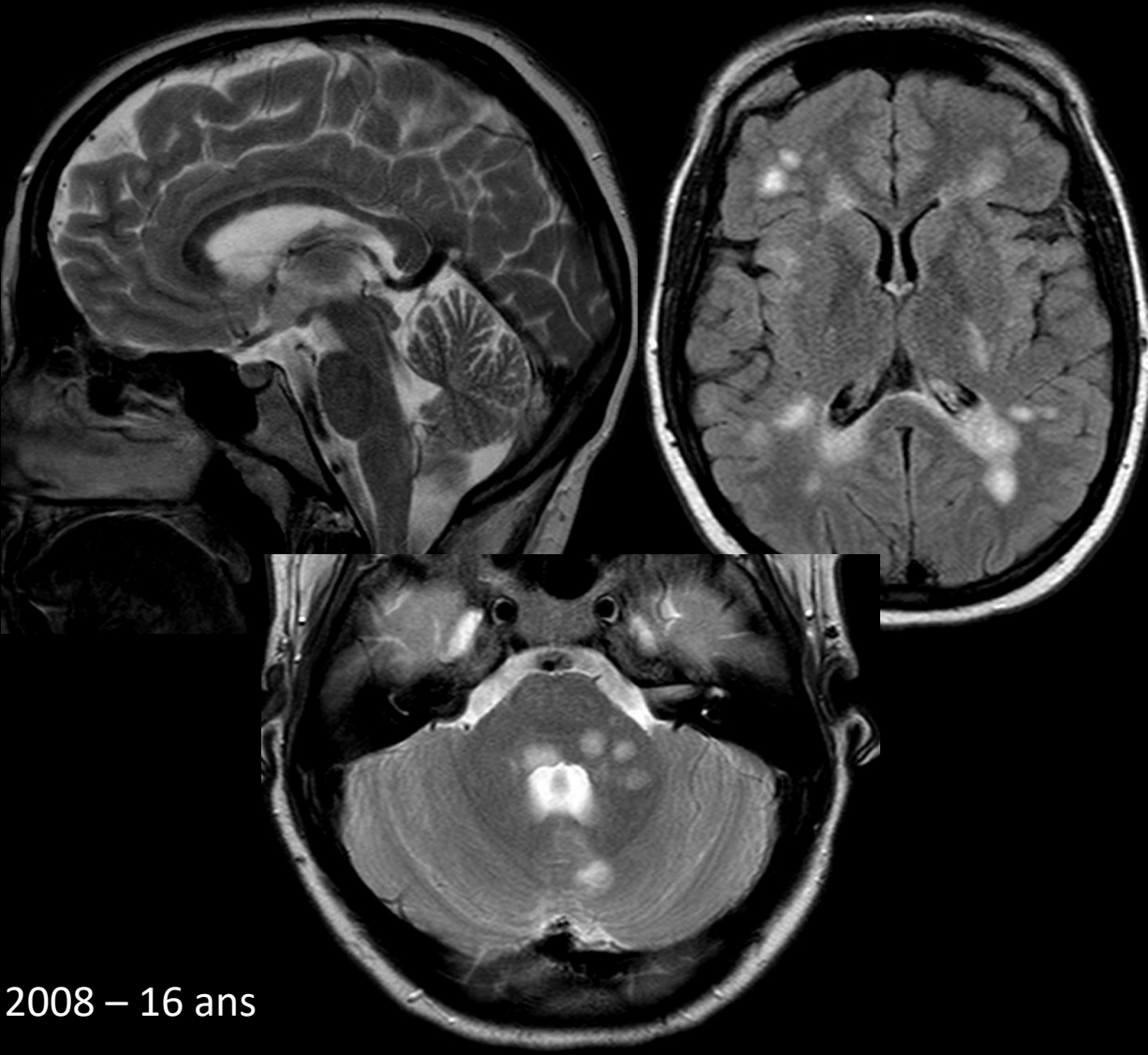


2019

# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

Mécanismes  
de l'atteinte cognitive

Atrophie parenchymateuse



2008 – 16 ans



2020 – 28 ans

# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Atrophie parenchymateuse

Quelles mesures pour l'atrophie ?!

Volume de l'hippocampe (Hults et al. 2015)

Largeur du V3 (Benedict et al., 2006; Sánchez et al., 2008)

Volume des lésions de SB (Mineev et al. 2015)

Volume du putamen (Debernard et al. 2015)

Surface du corps calleux (Bergendal et al. 2013)

Volume du gyrus cingulaire (Geisseler et al. 2016)

Volume des structures sous-corticales (Damjanovic et al. 2016)

Ratio bi-caudé (Bermel et al. 2002)

Lésions corticales (Harrison et al. 2015)

Volume du noyau caudé (Batista et al. 2012)

Volume des SB et SG (Sanfilipo et al. 2006)

Volume du thalamus (Bergsland et al. 2016)

Volume du cervelet (Valentino et al. 2009)

Volume de la SG périphérique (Jonkman et al. 2015)

Toutes sont liées au déclin cognitif ...

# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

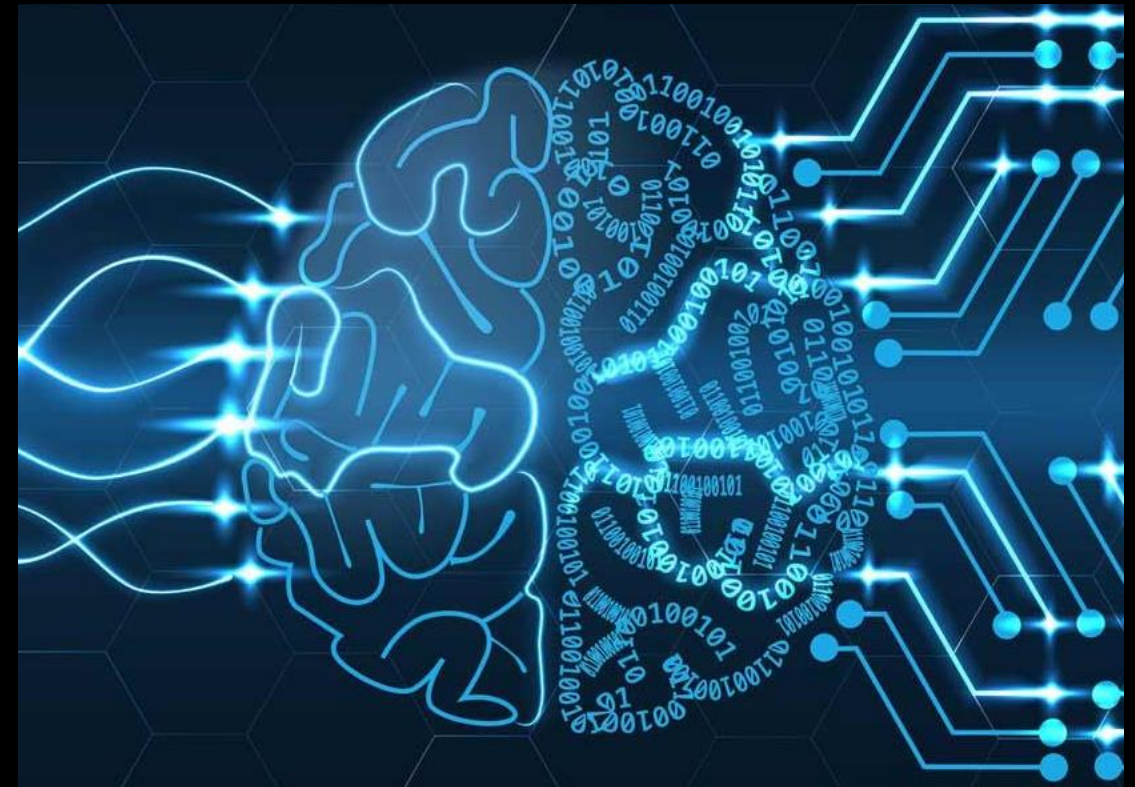
# Mécanismes de l'atteinte cognitive

# Atrophie parenchymateuse

|                                 | Ty<br>st  | Type of study                                                                     | Type of study                                                                      | Wh<br>lesi       | Type of study                                                                   | Nocentini et al <sup>48</sup> | Cross-sectional | Total T2 lesion volume; frontal T2 lesion volume; non frontal T2 lesions volume | Corpus callosum area; measures of frontal and non-frontal atrophy                     | 42 (all secondary progressive MS)             | Tests of attention, information processing speed, visuospatial skills, memory, language, and abstract or conceptual reasoning     | Performance in some tests that assessed frontal functions correlated with frontal and non-frontal lesion volume                                                           | Performance in some tests that assessed frontal functions correlated with frontal and non-frontal atrophy                      |
|---------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rao et al <sup>33</sup>         | Cri<br>se | (Continued from previous page)<br><br>Lazeron et al <sup>43</sup> Cross-sectional | (Continued from previous page)<br><br>Benedict et al <sup>44</sup> Cross-sectional | T2   vol<br>lesi | (Continued from previous )<br><br>Calabrese et al <sup>61</sup> Cross-sectional |                               |                 |                                                                                 |                                                                                       |                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |
|                                 |           | Foong et al <sup>44</sup> Cross-sectional                                         |                                                                                    |                  |                                                                                 |                               |                 |                                                                                 |                                                                                       |                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |
| Swirsky-Sacchetti <sup>34</sup> | Cri<br>se | Filippi et al <sup>45</sup> Cross-sectional                                       |                                                                                    |                  | Heesen et al <sup>62</sup> Cross-sectional                                      |                               |                 |                                                                                 |                                                                                       |                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |
|                                 |           | Zivadinov et al <sup>46</sup> Cross-sectional                                     |                                                                                    |                  | Rossi et al <sup>63</sup> Cross-sectional                                       |                               |                 |                                                                                 |                                                                                       |                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |
| Arnett et al <sup>35</sup>      | Cri<br>se |                                                                                   |                                                                                    |                  |                                                                                 | Archibald et al <sup>50</sup> | Cross-sectional | Global and regional T2 lesion volume; global and regional T1 lesion volume      | None                                                                                  | 20 (mixed clinical phenotypes)                | Processing speed (Sternberg Memory Scanning Test)                                                                                 | Correlation between posterior fossa lesion volume and memory scanning speed                                                                                               | None                                                                                                                           |
| Foong et al <sup>36</sup>       | Cri<br>se | Pujol et al <sup>47</sup> Cross-sectional                                         |                                                                                    |                  | Hulst et al <sup>64</sup> Cross-sectional                                       | Benedict et al <sup>51</sup>  | Cross-sectional | T2 lesion volume; T1 lesion volume                                              | Third ventricle width; bicaudate ratio; brain parenchymal fraction                    | 37 (mixed clinical phenotypes)                | Minimal Assessment of Cognitive Function test in MS                                                                               | No correlation                                                                                                                                                            | Third ventricle width only measure retained in regression models predictive of neuropsychological performance                  |
| Miki et al <sup>37</sup>        | Cri<br>se | Nocentini et al <sup>48</sup> Cross-sectional                                     | Sánchez et al <sup>56</sup> Cross-sectional                                        | T2   vol<br>lesi |                                                                                 | Lazeron et al <sup>52</sup>   | Cross-sectional | Global and regional T2 lesion volume; global and regional T1 lesion volume      | Brain volume                                                                          | 82 (55 cognitively impaired)                  | Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests                                                                              | Strong correlations between the subtests of the Brief Repeatable Battery and the lesion loads in the brain regions hypothesised to be associated with that cognitive test | All tests correlated with brain volume                                                                                         |
| Rovarís et al <sup>38</sup>     | Cri<br>se | Rovarís et al <sup>49</sup> Cross-sectional                                       | Amato et al <sup>57</sup> Cross-sectional                                          | T2   vol<br>lesi | Papadopoulou et al <sup>65</sup> Cross-sectional                                | Deloire et al <sup>53</sup>   | Cross-sectional | T2 lesion volume; number of gadolinium-enhancing lesions                        | Brain atrophy; average lesion MTR; normal-appearing white matter MTR; grey matter MTR | 58 (all early RRMS [28 cognitively impaired]) | Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests plus tests for inhibition, naming, non-verbal fluency, and conceptualisation | Correlations between T2 lesion volumes and performance in individual neuropsychological tests                                                                             | Significant correlations between average lesion MTR and white matter MTR vs performance at individual neuropsychological tests |
| Fulton et al <sup>39</sup>      | Cri<br>se |                                                                                   |                                                                                    |                  | Hohol et al <sup>66</sup> Longitudinal                                          |                               |                 |                                                                                 |                                                                                       |                                               |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                |

(Table continues on next page)

- Mesurer l'atrophie cérébrale ... exercice très difficile pour un radiologue ...



- ... beaucoup plus simple pour un algorithme !

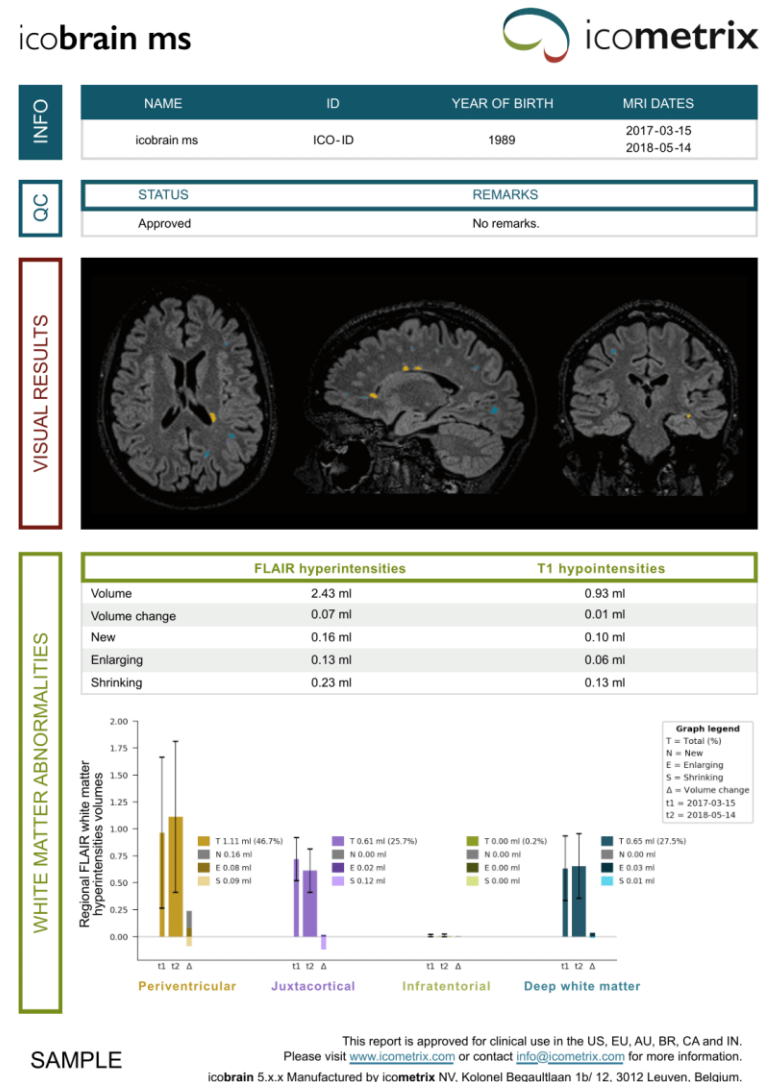
# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

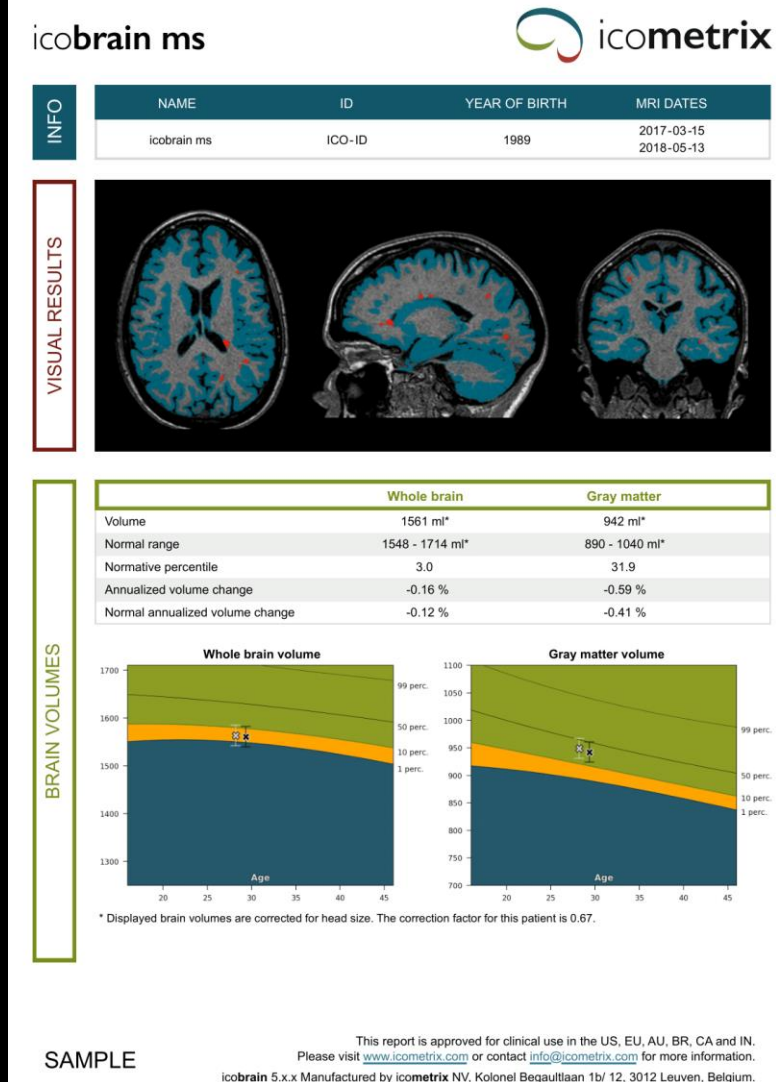


- Icometrix MS
- Société Belge créée en 2011

## Apport de l'intelligence artificielle



SAMPLE



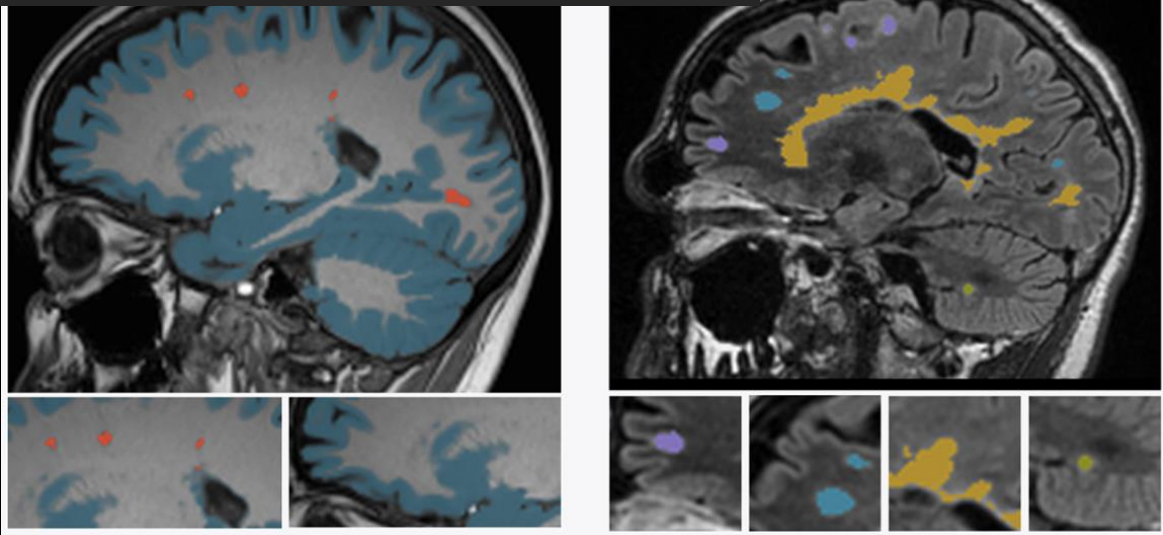
SAMPLE

# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

## Apport de l'intelligence artificielle

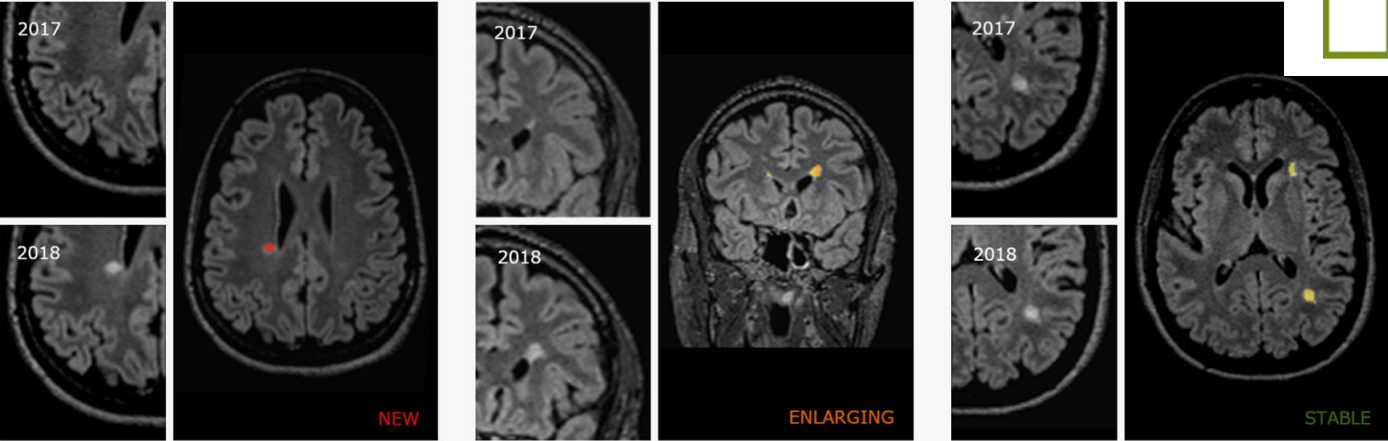
### Localisation et segmentation lésionnelle



NEW

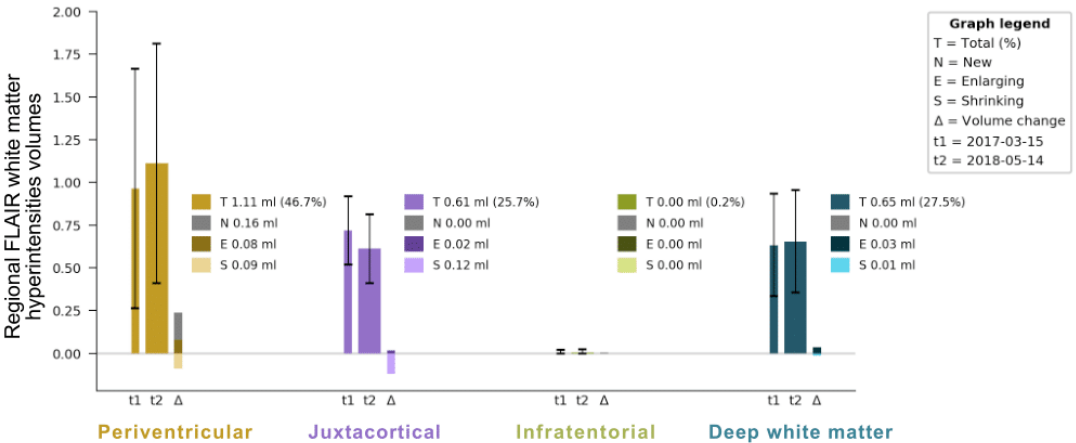
ENLARGING

STABLE



### WHITE MATTER ABNORMALITIES

|               | FLAIR hyperintensities | T1 hypointensities |
|---------------|------------------------|--------------------|
| Volume        | 2.43 ml                | 0.93 ml            |
| Volume change | 0.07 ml                | 0.01 ml            |
| New           | 0.16 ml                | 0.10 ml            |
| Enlarging     | 0.13 ml                | 0.06 ml            |
| Shrinking     | 0.23 ml                | 0.13 ml            |



Evolution des lésions de substance blanche

Evolutivité lésionnelle

# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

## Apport de l'intelligence artificielle

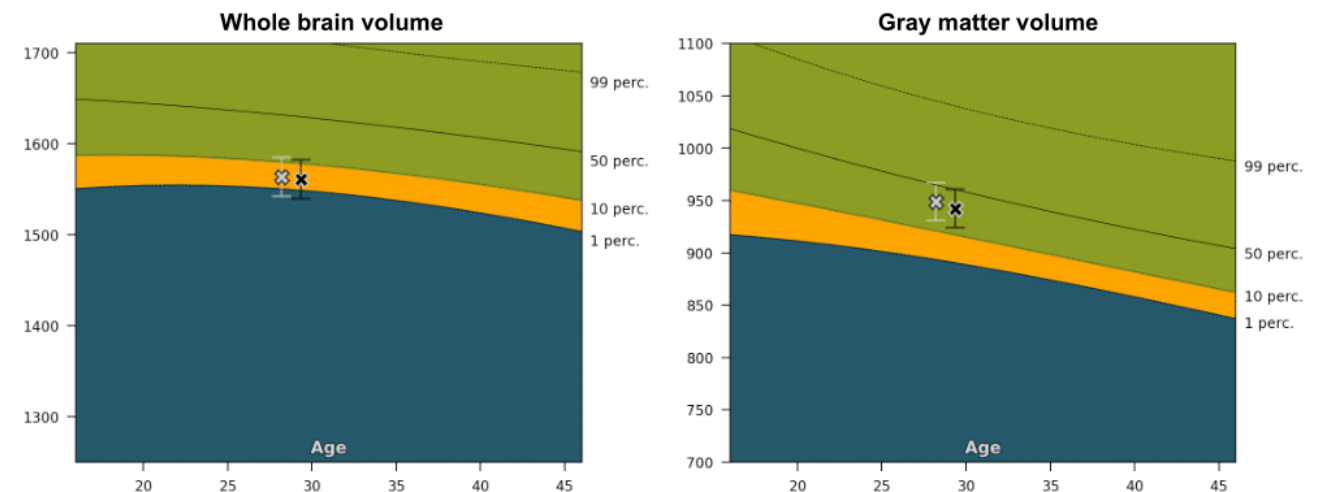
VISUAL RESULTS



Modification du volume cérébral

BRAIN VOLUMES

|                                 | Whole brain     | Gray matter    |
|---------------------------------|-----------------|----------------|
| Volume                          | 1561 ml*        | 942 ml*        |
| Normal range                    | 1548 - 1714 ml* | 890 - 1040 ml* |
| Normative percentile            | 3.0             | 31.9           |
| Annualized volume change        | -0.16 %         | -0.59 %        |
| Normal annualized volume change | -0.12 %         | -0.41 %        |



\* Displayed brain volumes are corrected for head size. The correction factor for this patient is 0.67.

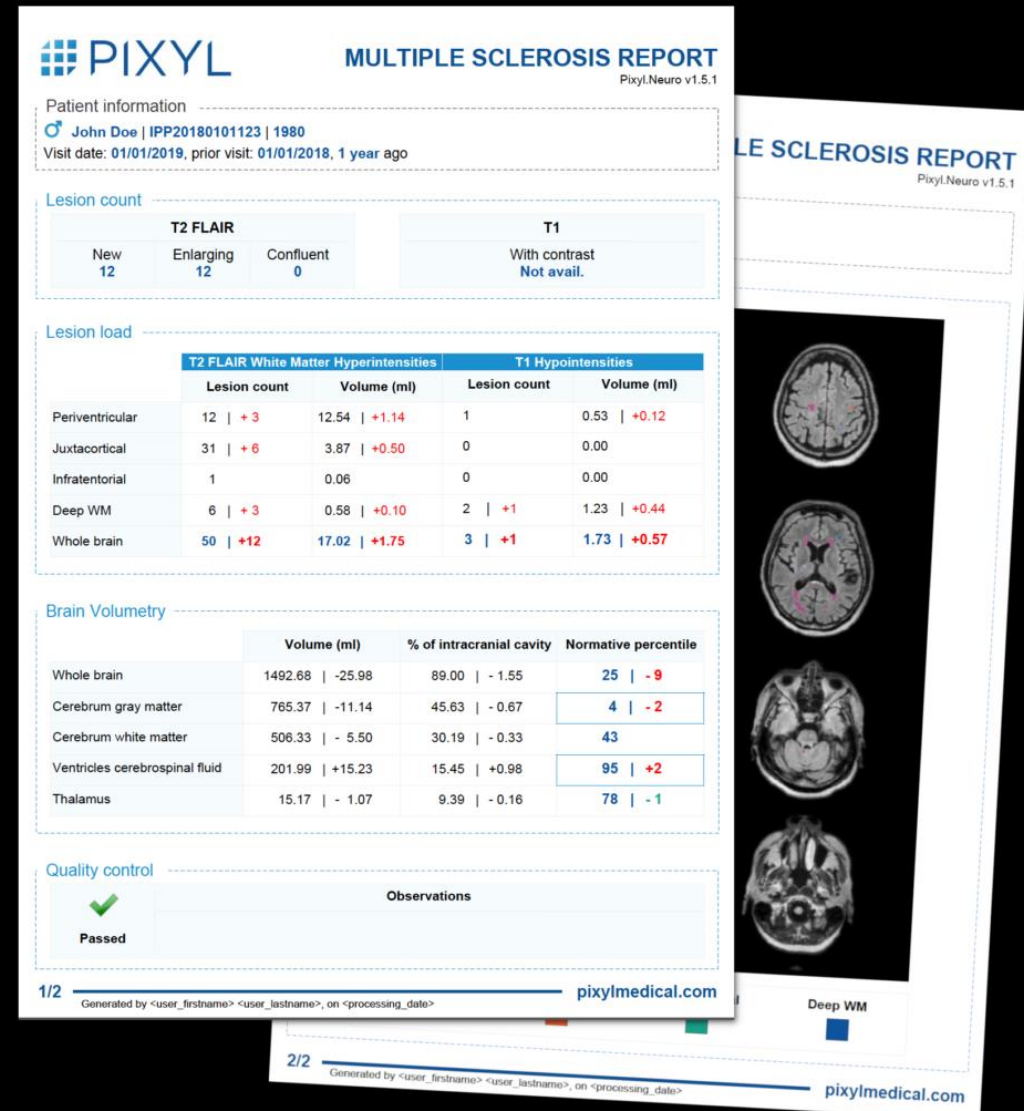
# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

## Mécanismes de l'atteinte cognitive

## Apport de l'intelligence artificielle



- Pixyl
- Société Française créée en 2015
- SEP ... mais aussi Démences, AVC et Traumas crâniens



# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

Mécanismes  
de l'atteinte cognitive

Apport de l'intelligence artificielle



Hôpitaux publics : #10 years challenge

- **Notion de « pseudo-atrophie » :**
  - Zivadinov et al. ont montré que le ralentissement de l'atrophie cérébrale, lorsqu'elle est mesurée de manière globale, peut être **dissimulé durant la première année** en raison d'une **pseudo-atrophie causée par les effets anti-inflammatoires de ces traitements**
  - Ce ralentissement peut aussi bien représenter un effet anti-inflammatoire agissant ainsi sur l'œdème associé à l'inflammation, qu'un autre mécanisme indépendant de l'inflammation et encore mal expliqué actuellement
- **L'atrophie cérébrale ne se révèle alors significative qu'au cours de la seconde année de traitement**
- La perte axonale n'est pas l'unique cause d'atrophie cérébrale qui peut, en effet, être liée à la perte de myéline elle-même, à une variation de la masse gliale, de l'inflammation et de la composition en eau des tissus
- Alors qu'une poussée inflammatoire entraînera une augmentation du volume cérébrale, **une diminution de la composition en eau ou de l'inflammation suite à un traitement, une déshydratation ou tout autre facteur sera responsable d'une diminution de ce volume cérébrale**

**Table 1** Mechanisms that may decrease brain volume in multiple sclerosis

|                           | Beneficial                           | Non-tissue-related<br>(fluid shifts)                                 | Fluctuating                                                                                                  | Irreversible                        |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Natural history           |                                      |                                                                      | Demyelination (reduced via remyelination); loss of glial cells (reduced via recruitment and differentiation) | Axonal loss; Wallerian degeneration |
| DMA-related               |                                      |                                                                      | Inhibition of "good" inflammation                                                                            | Chemotoxicity; protein catabolism   |
| DMA-induced pseudoatrophy | Resolution of inflammation and edema | Change in electrolyte balance and vascular permeability; dehydration |                                                                                                              |                                     |

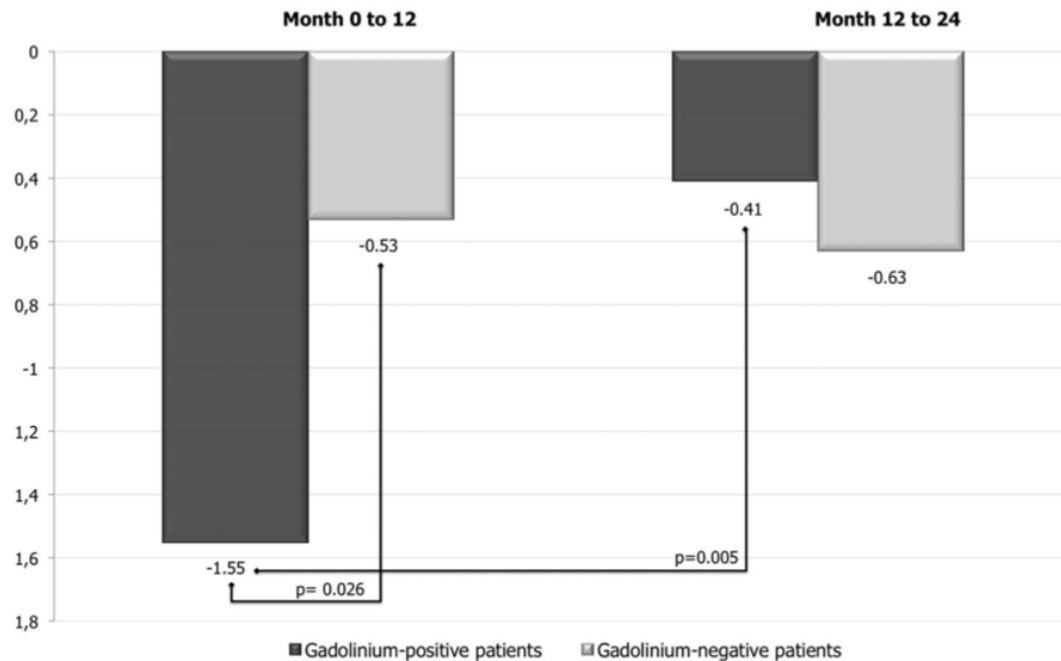
DMA = disease-modifying agent.

# Marqueurs IRM de l'atteinte cognitive dans la SEP

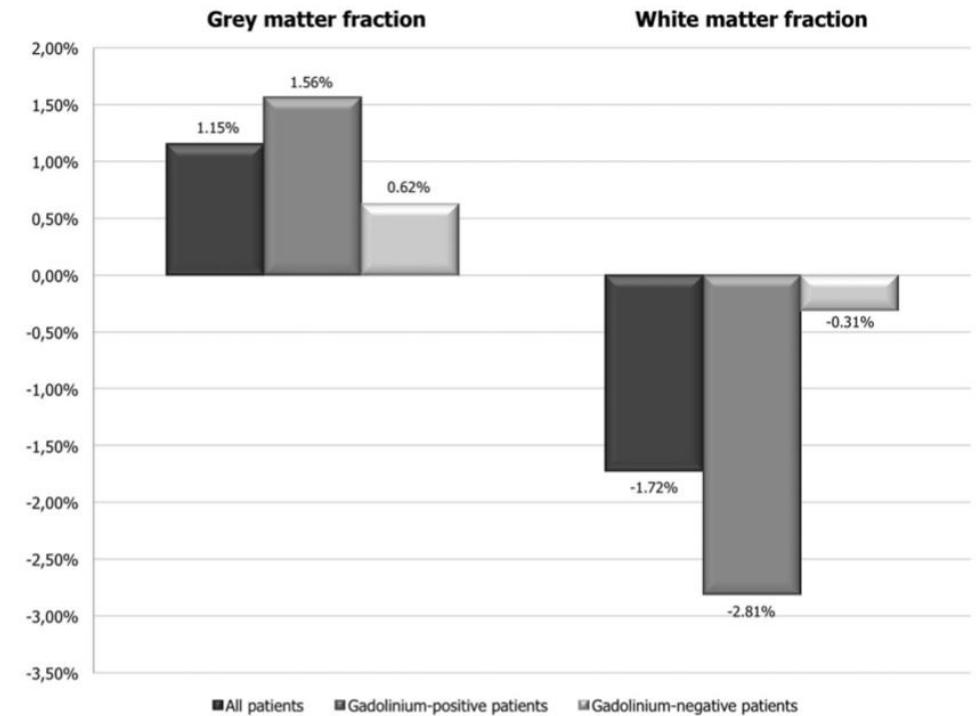
## Mécanismes de l'atteinte cognitive

### Atrophie parenchymateuse

- Pseudo-atrophie la 1<sup>ère</sup> année sous **Natalizumab** plus importante chez les patients avec lésions Gado+ à l'inclusion
- Lien avec les remaniements de la substance blanche « post-inflammatoires »



**Figure 1.** Brain volume changes during the first and second year of natalizumab treatment based on baseline gadolinium-enhancing lesions. Brain volume loss occurred at a different rate during the two 1-year periods, for those patients with baseline gadolinium-enhancing lesions ( $p = 0.005$ ). During the first year, patients with baseline gadolinium-enhancing lesions developed greater decreases in percentage of brain volume changes, as compared to those patients without any baseline inflammation ( $p = 0.026$ ).



**Figure 2.** Grey and white matter volume changes in the first year of natalizumab treatment based on gadolinium-enhancing lesions. The white matter fraction significantly decreased during the first year of treatment, for all patients ( $p = 0.017$ ). We observed a trend toward greater white matter loss in those patients having gadolinium-enhancing lesions at baseline ( $p = 0.071$ ). The changes in the grey matter fraction did not reach statistical significance.

## En pratique !

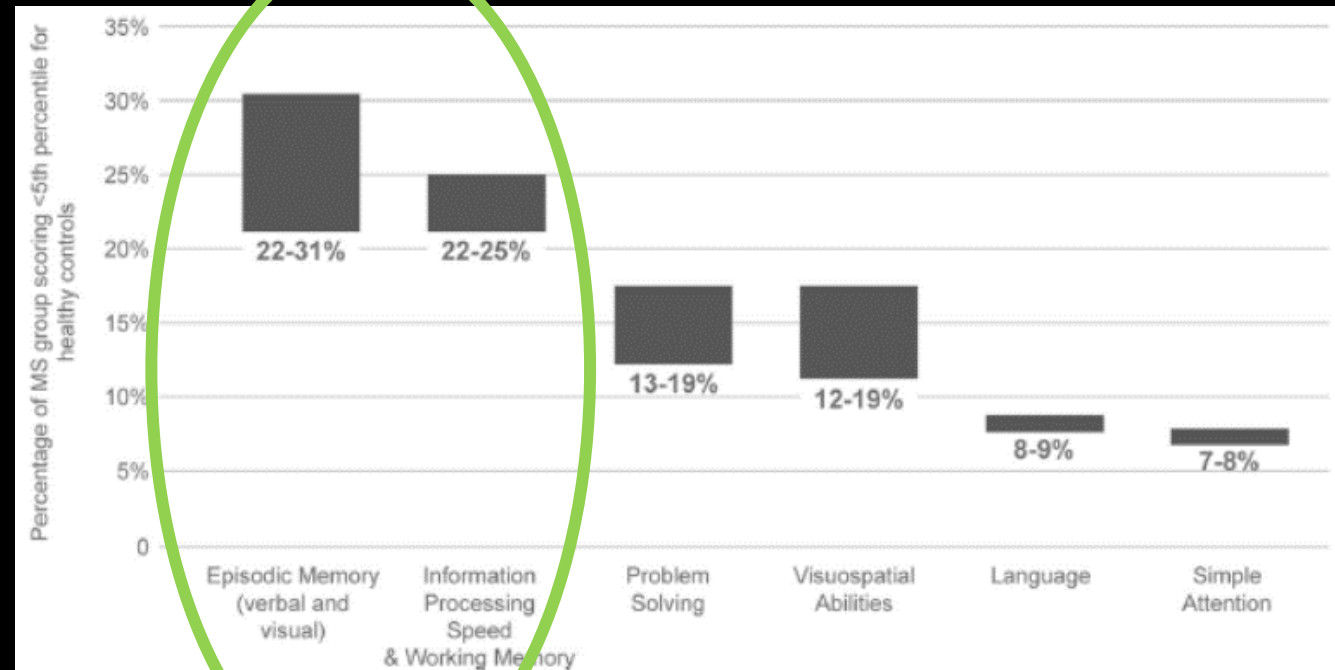
- D'un point de vue pratique
  - Quand réaliser un BNP ?
  - Faut il proposer une prise en charge spécifique ?
  - Doit-on modifier le traitement de fond en cas d'aggravation cognitive ?

- Plainte cognitive spontanée ou sur questionnement
  - Questionnaires peu prédicteurs des résultats aux tests sauf lorsqu'ils sont administrés aux aidants (Benedict *et Al.*, 2004)
  - Mieux corrélée à l'existence d'une dépression
- Test de dépistage ?

En pratique !

Quand réaliser un BNP ?

- Test de dépistage



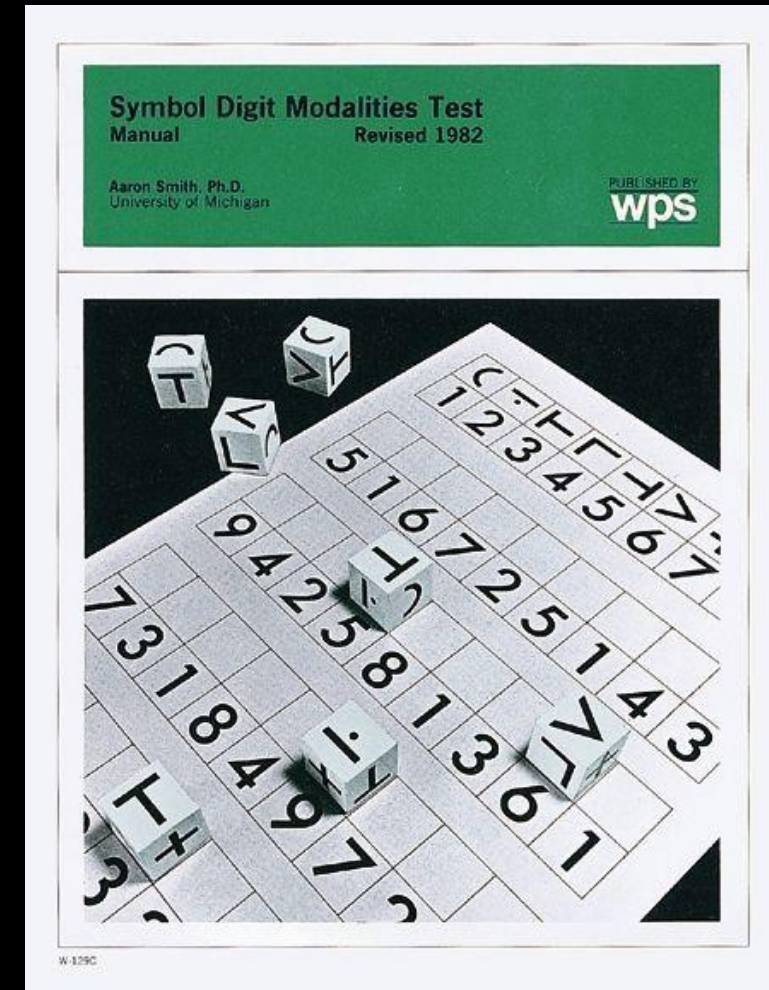
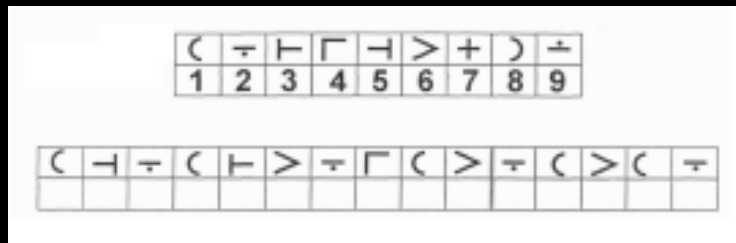
En pratique !

Quand réaliser un BNP ?

- Test de dépistage
  - Ralentissement de la vitesse de traitement de l'information

⇒ **SDMT** (Symbol-Digit-Modalities Test)

- ☐ Substitution de chiffres et symboles chronométrée en 90 secondes
- ☐ Réponses données **verbalement**



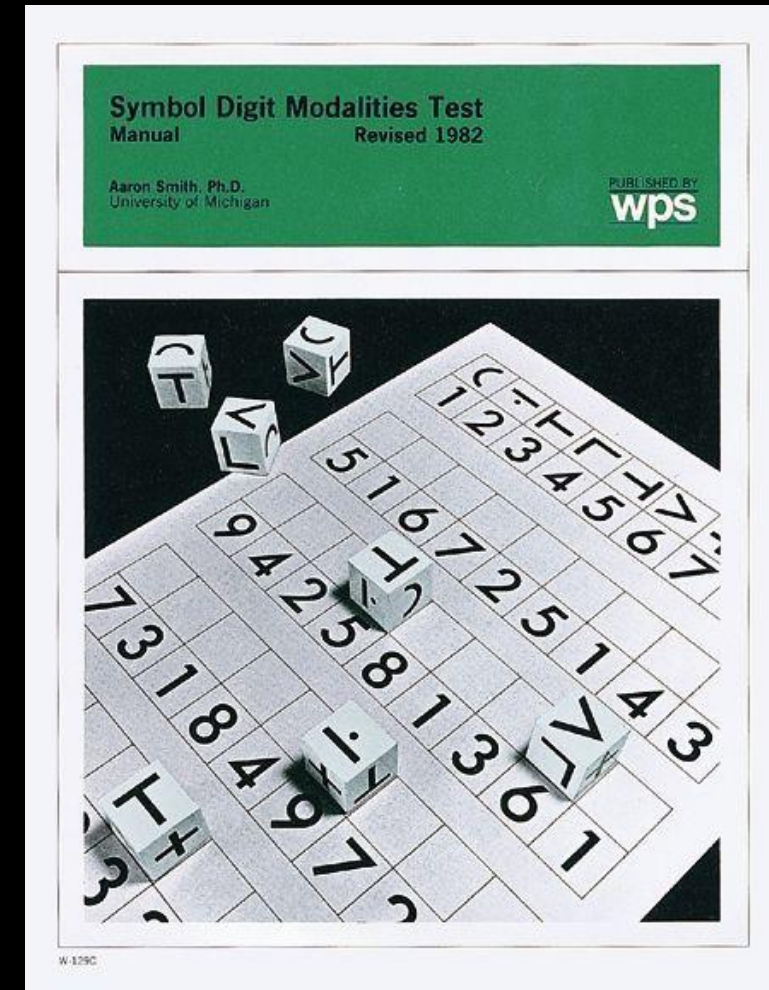
En pratique !

Quand réaliser un BNP ?

- Test de dépistage
  - Ralentissement de la vitesse de traitement de l'information

⇒ **SDMT** (Symbol-Digit-Modalities Test)

- ☐ A la phase précoce, test le plus sensible et le plus spécifique pour dépister une atteinte cognitive
- ☐ Valeur anormale < 55/90
- ☐ Explore également attention et mémoire de travail



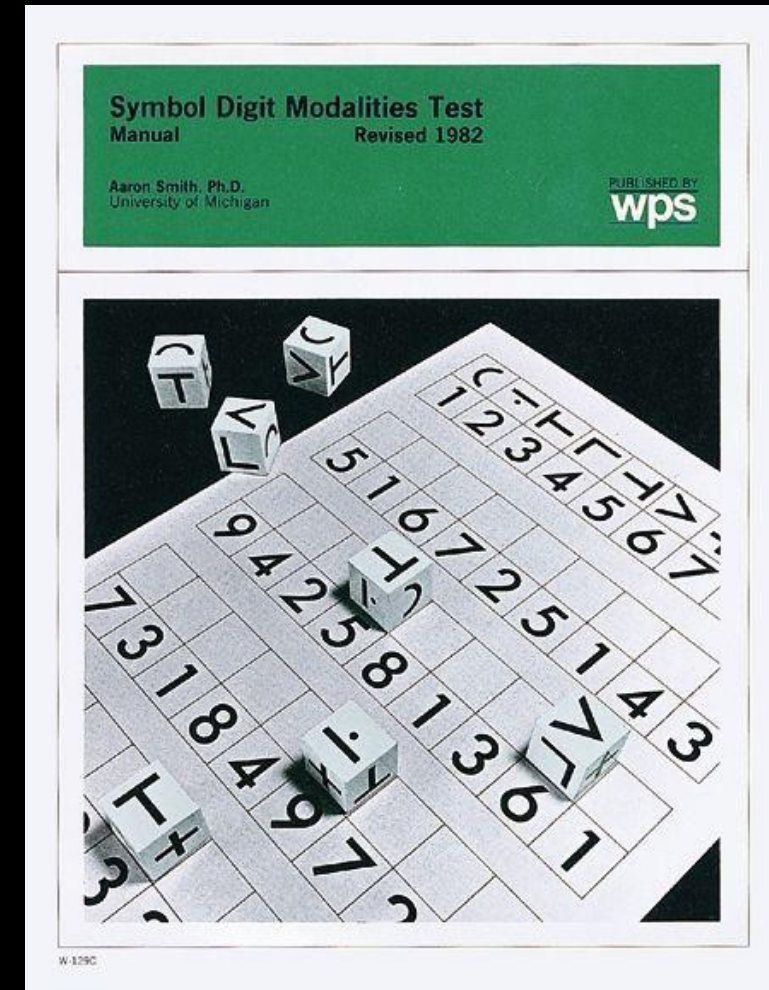
En pratique !

Quand réaliser un BNP ?

- Test de dépistage
  - Ralentissement de la vitesse de traitement de l'information

⇒ **SDMT** (Symbol-Digit-Modalities Test)

- ☐ Rapide
- ☐ Version informatisée (CSCT)



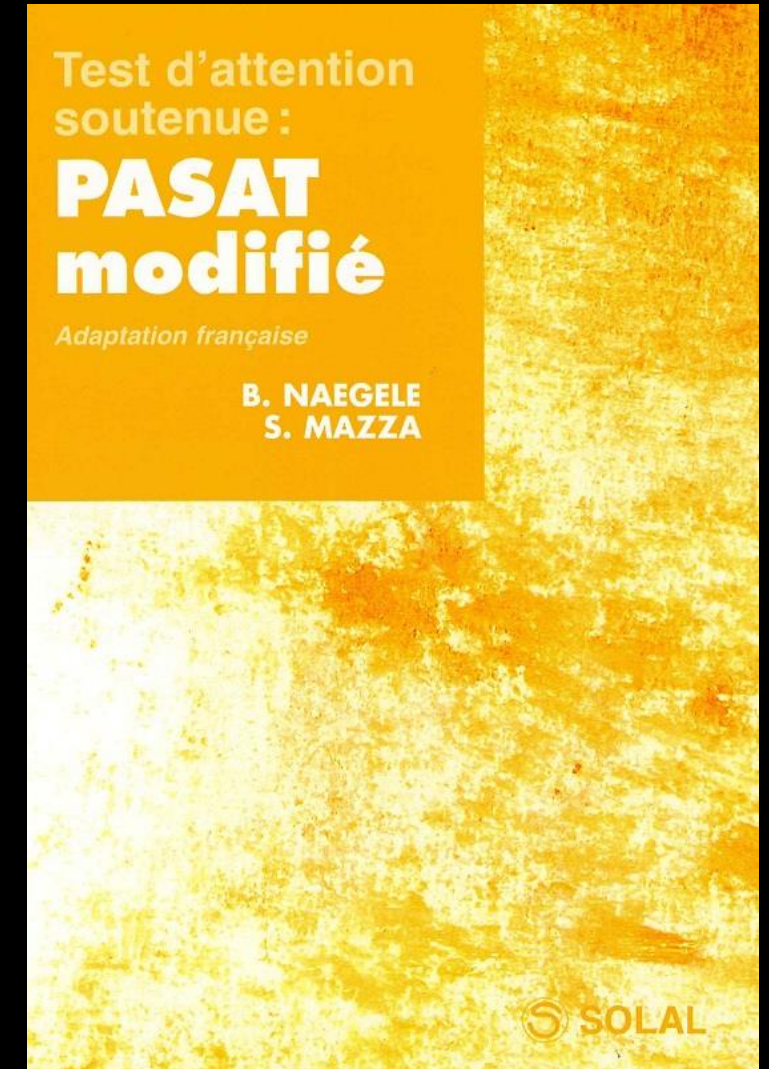
- Test de dépistage

- Mémoire de travail

- ⇒ **Empan de chiffres**

- ⇒ **PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test)**

- ☐ Test d'attention auditive et de mémoire de travail
  - ☐ Très sensible à la vitesse de traitement de l'information
  - ☐ Dépendant des capacités de calcul mental et l'anxiété générée par le test



- Tests d'évaluation
  - Batteries de test

- ⇒ **BRB-N** (**B**rief **R**epeatable **B**attery of **N**europsychological tests in MS)
- ⇒ **MACFIMS** (**M**inimal **A**ssessment of **C**ognitive **F**unction **I**n **MS**)
- ⇒ **BICAMS** (**B**rief **I**nternational **C**ognitive **A**ssessment for **MS**)
- ⇒ **BCcogSEP** (**B**atterie **C**ourte d'évaluation des fonctions **c**ognitives destinée aux patients souffrant de **S**clérose **E**n **P**laques)
  - ❑ 1<sup>ère</sup> batterie en français destinée aux patients souffrant de SEP
  - ❑ Screening rapides des grandes fonctions cognitives

En pratique !

Quand réaliser un BNP ?

- Tests d'évaluation
  - Batteries de test

|         | Fonctions Testées    | Temps d'administration | Expertise requise | Etudes publiées | Validité internationale | PUBMED |
|---------|----------------------|------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|--------|
| BRB-N   | VTI<br>MV, MS<br>FV  | 45 min                 | ***               | *****           | **                      | 42     |
| MACFIMS | VTI<br>MV, MS<br>FVS | 90 min                 | ****              | ***             | **                      | 45     |
| BICAMS  | VTI<br>MV, MS        | 15 min                 | **                | *****           | *****                   | 60     |

- VTI = Vitesse de traitement de l'information
- MV = Mémoire verbale
- MS = mémoire spatiale
- FV = Fluence verbale
- FVS = Fonctions visuo-spatiales

- Remédiation cognitive
  - **Postulat** : Fonctions cognitives sous-tendues par des réseaux incluant plusieurs régions cérébrales
  - Capacité de réorganisation du cerveau « lésé » => Notion de **plasticité cérébrale**
  - **Principe** : Modifier l'organisation fonctionnelle cérébrale par un entraînement
  - **Objectif** : Réduire l'impact socio-professionnel de l'atteinte cognitive

En pratique !

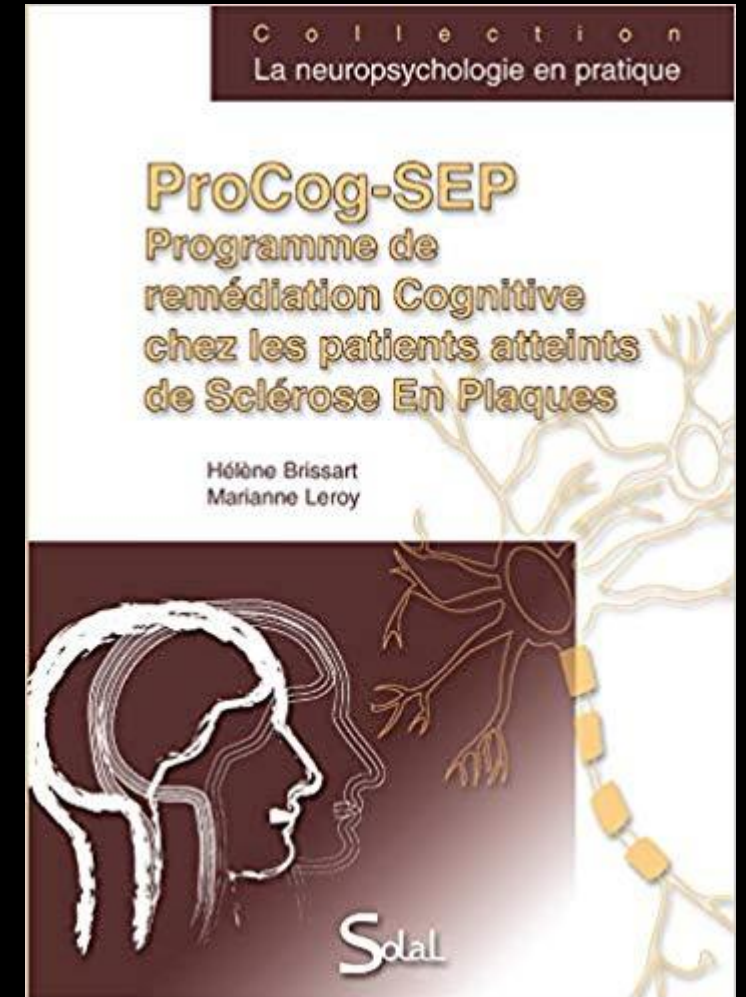
Faut-il réaliser une prise en charge spécifique ?

- Remédiation cognitive
  - Rétablissement de fonction = restauration du niveau de fonctionnement cognitif antérieur
    - Ex : Réinstallation de processus attentionnels => Tâches de temps de réaction à choix
  - Techniques de restauration (« entraînements » répétitifs) : peu efficaces
  - Réorganisation fonctionnelle et exploitation des fonctions intactes (stratégies de facilitation)

En pratique !

Faut-il réaliser une prise en charge spécifique ?

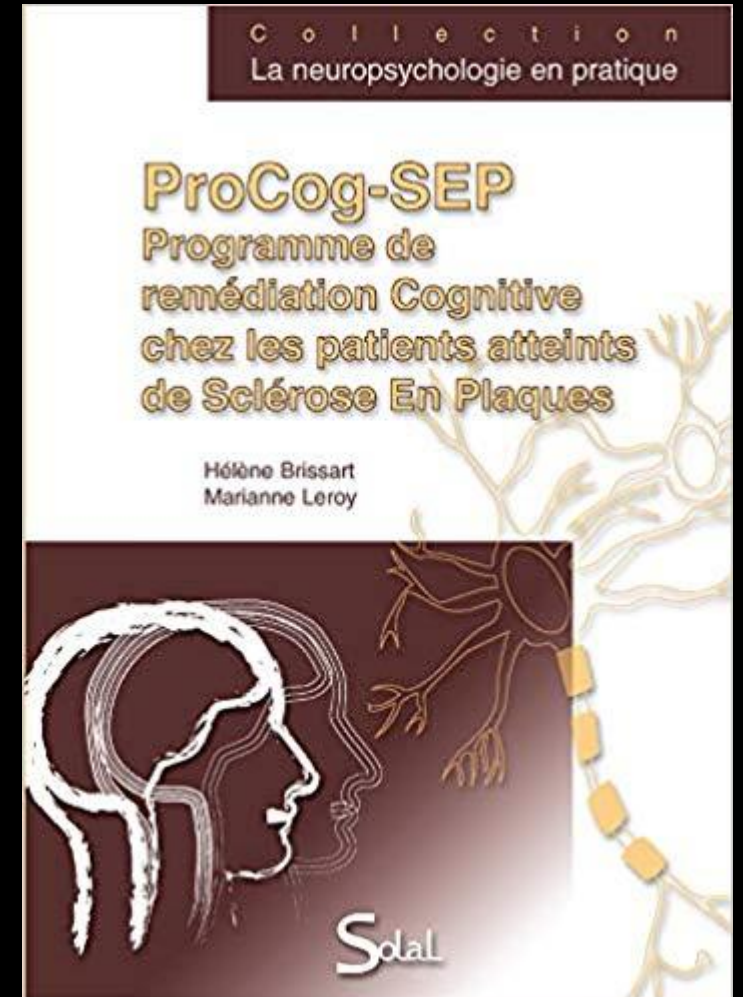
- Remédiation cognitive
  - Techniques de facilitation/réorganisation
  - 1 Session de 2 heures tous les 15 jours pendant > 6 mois
  - Etude en aveugle 128 patients (ProCog SEP programme VS exercices « occupationnels »)



En pratique !

Faut-il réaliser une prise en charge spécifique ?

- Remédiation cognitive
  - Apprentissage en mémoire verbale et mémoire de travail dans le groupe ProCog SEP
  - Pas de différence sur les autres sphères cognitives ni qualité de vie
  - Encourage la mise en place de programmes de remédiation cognitive



En pratique !

Faut-il réaliser une prise en charge spécifique ?

- Remédiation cognitive
  - Autres prises en charge spécifiques en fonction des domaines cognitifs atteints :
    - Troubles exécutifs
    - Vitesse de traitement de l'information
    - Langage (difficultés d'accès lexical)
  - Ne pas négliger la composante dépressive associée, plus fréquente dans les premières années d'évolution de la maladie

# Atteinte cognitive dans la SEP

En pratique !

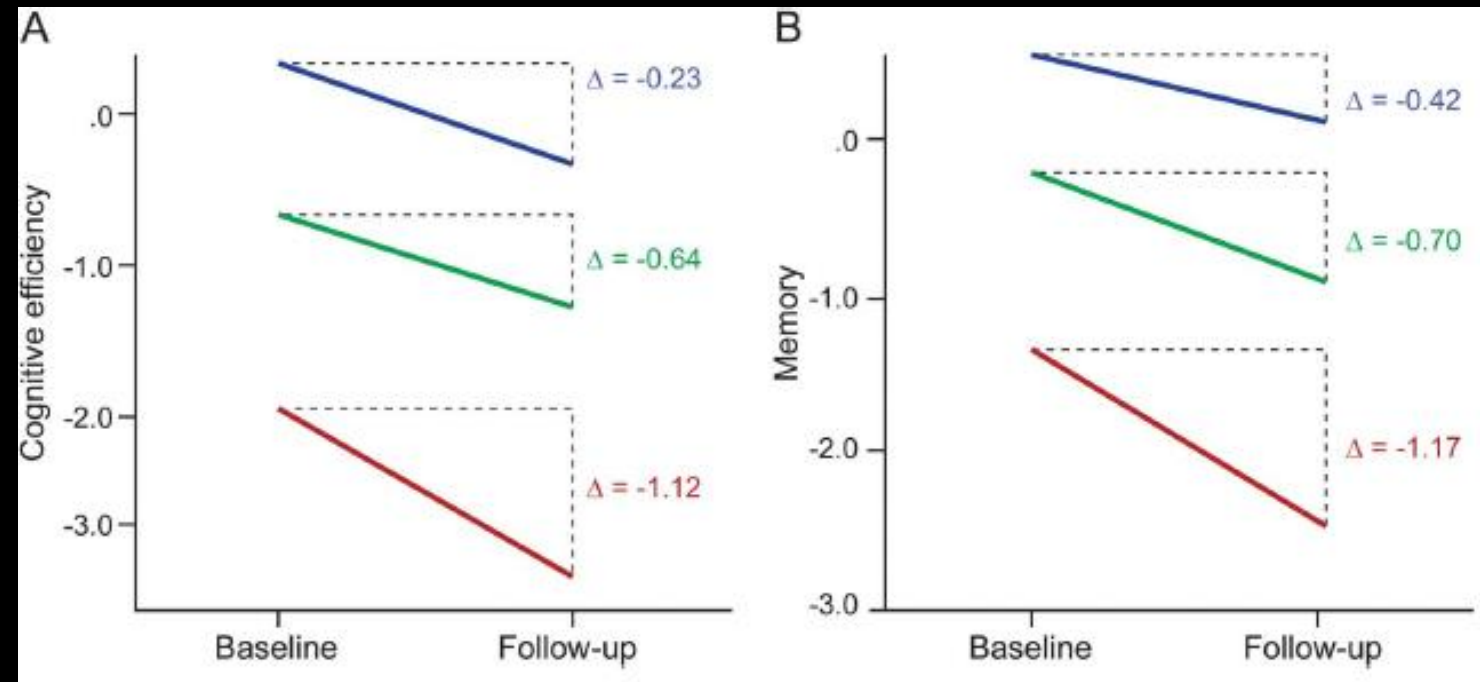
Enrichissement intellectuel et déclin cognitif

- Déclin cognitif global et mnésique en fonction de l'enrichissement intellectuel

- Bas
- Modéré
- Elevé



Réserve cognitive ?

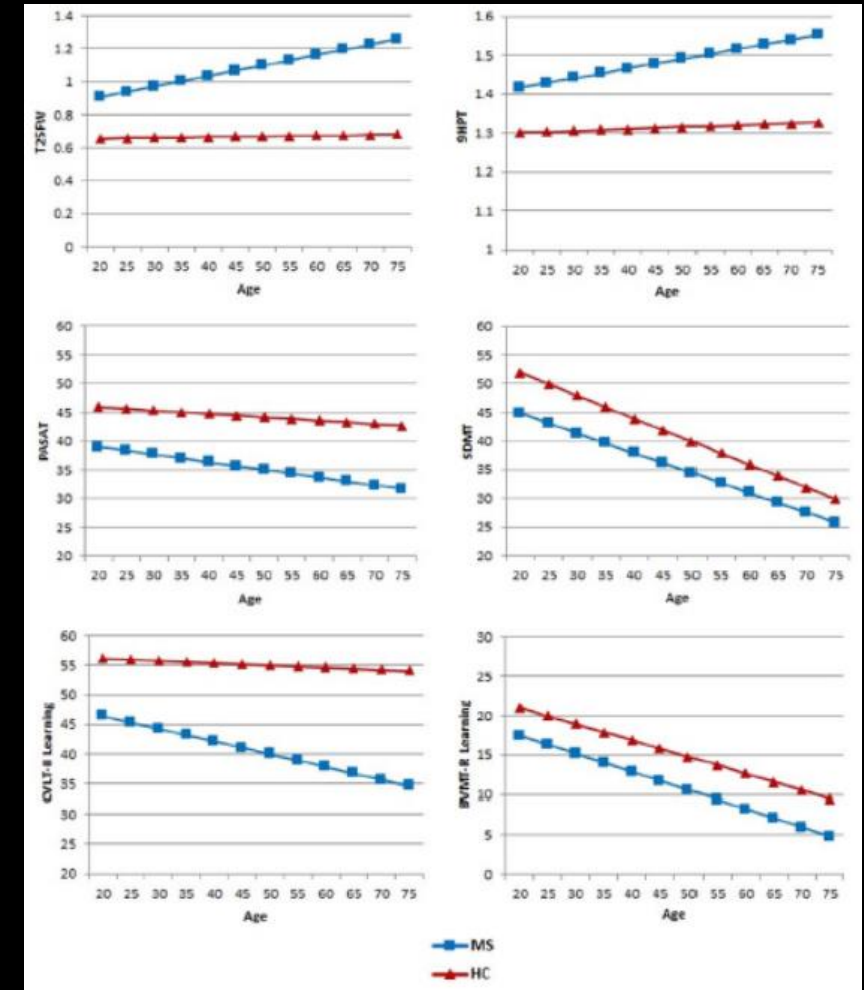
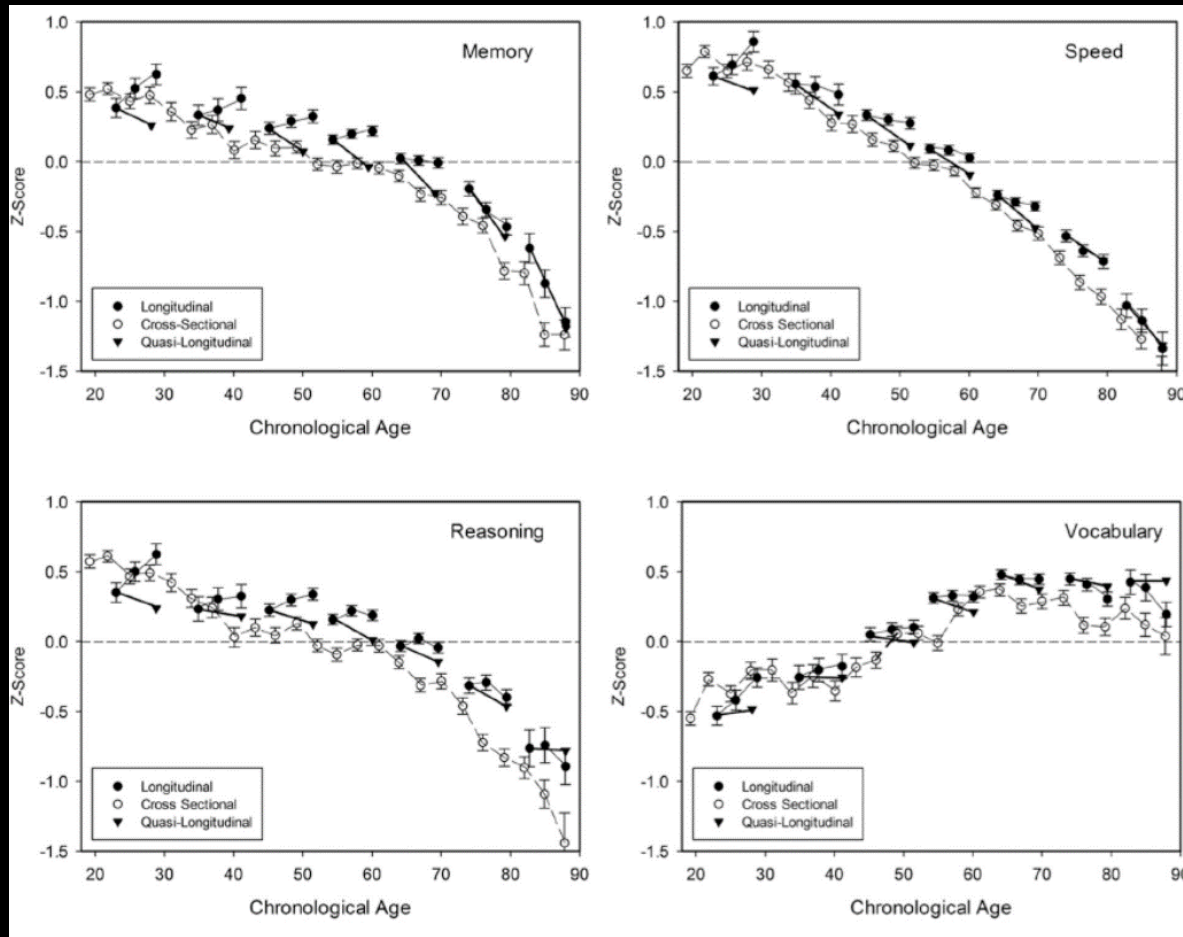


Sumowski et Al., 2014

# Atteinte cognitive dans la SEP

En pratique !

Impact du vieillissement



Salhouse et Al., *Trajectories of normal cognitive aging*, Psychol Aging 2019

Roy et Al., *Differential effects of aging on motor and cognitive functioning in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2016

# Atteinte cognitive dans la SEP

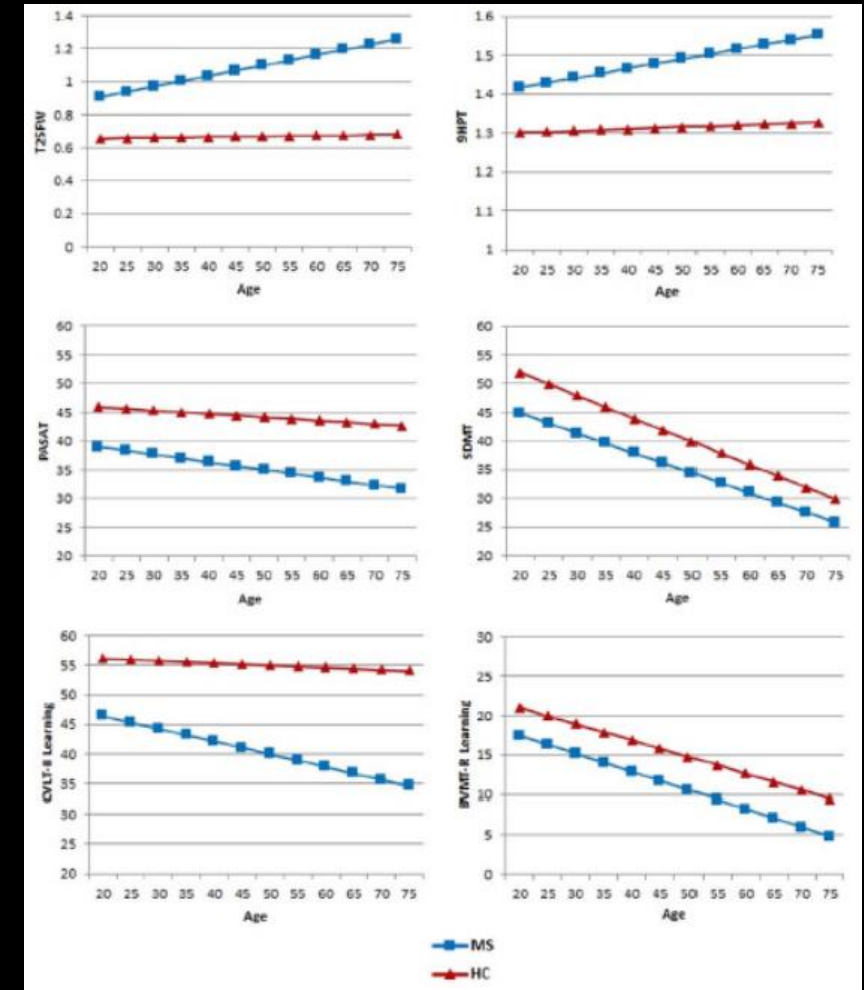
En pratique !

Impact du vieillissement

- Majoration du risque de troubles moteurs avec l'âge
- MAIS, Pas de différence significative concernant la dégradation des tests cognitifs



- Ne pas négliger d'autres étiologies
- Biais lié à la réserve cognitive ?



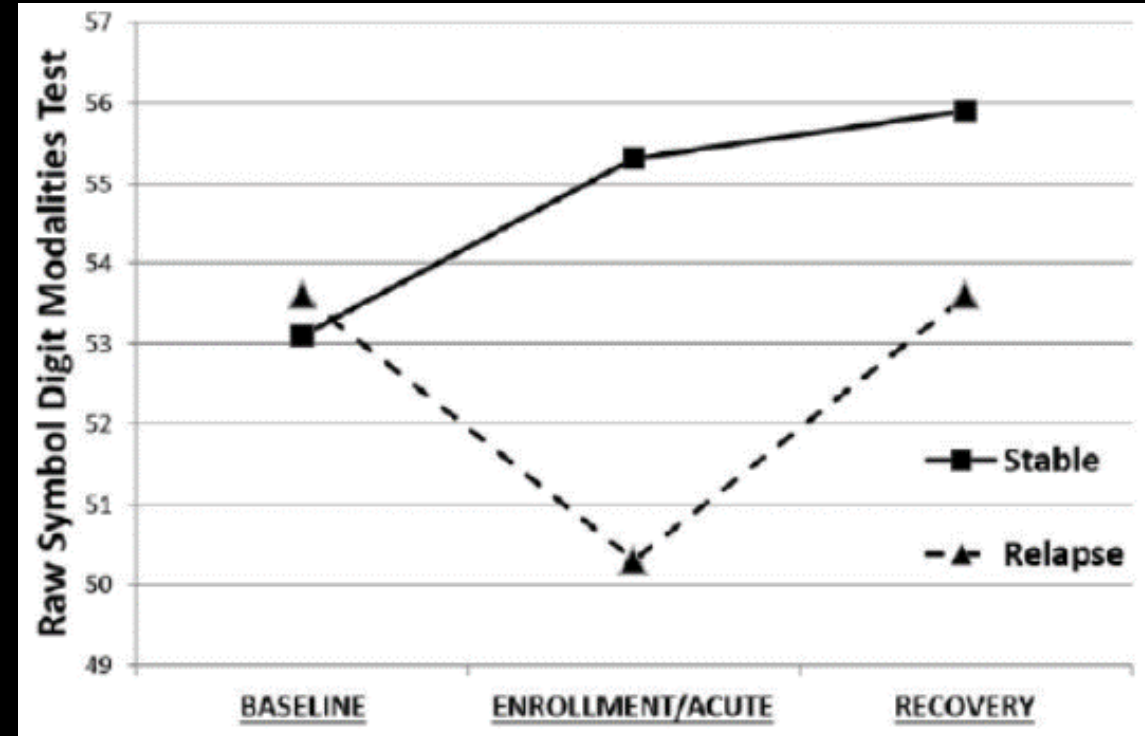
Roy et Al., *Differential effects of aging on motor and cognitive functioning in multiple sclerosis*, Multiple Sclerosis 2016

# Atteinte cognitive dans la SEP

En pratique !

Doit-on modifier le traitement de fond en cas d'aggravation cognitive ? OUI

- Notions de **poussées cognitives**
  - 48 patients RR
    - 24 Stable
    - 24 présentant au moins 1 poussée traitée par corticoïdes
    - Suivi 4 ans
  - Présence de lésions gado + vérifiée lors des poussées
  - Association significative avec une diminution du SDMT



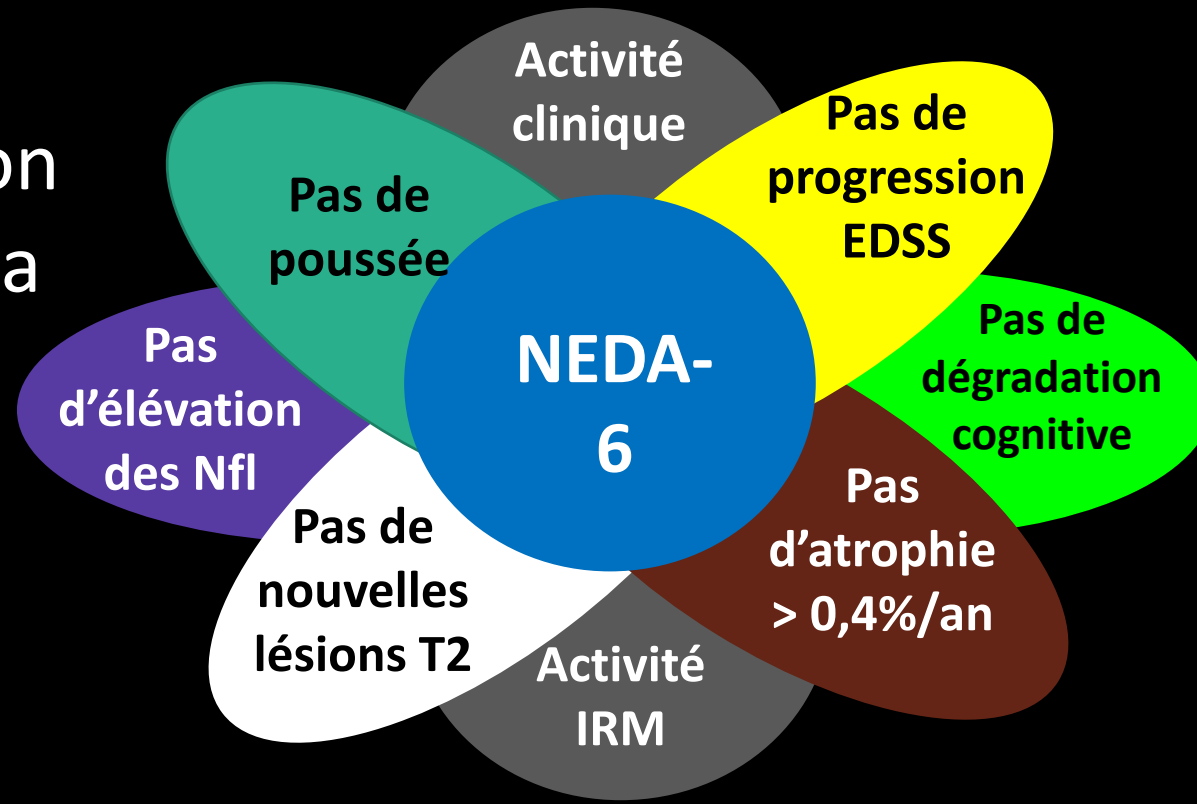
Benedict et Al., *Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis*, Multiple sclerosis 2014

# Atteinte cognitive dans la SEP

En pratique !

Doit-on modifier le traitement de fond en cas d'aggravation cognitive ? OUI

- Utilisation de plus en plus fréquente de critères composites d'absence d'activité de la maladie (**NEDA** = **N**o **E**vidence of **D**isease **A**ctivity)
- NEDA = très bon prédicteur de la stabilité à long terme



En pratique !

Doit-on modifier le traitement de fond en cas d'aggravation cognitive ? NON

- Utilisation de plus en plus fréquente de critères composites d'absence d'activité de la maladie (**NEDA** = **No Evidence of Disease Activity**)
  - Quid des patients EDA ? Prédicteur médiocre de l'aggravation à long terme
  - Déséquilibre entre les différents paramètres
    - ❑ 1 nouvelle lésion T2 = 8 nouvelles lésions = 1 poussée sévère handicapante = Absence de NEDA

# Atteinte cognitive dans la SEP

En pratique !

Doit-on modifier le traitement de fond en cas d'aggravation cognitive ? NON

- Utilisation de plus en plus fréquente de critères composites d'absence d'activité de la maladie (**NEDA** = **No Evidence of Disease Activity**)

- Difficultés ++ de maintenir l'absence d'activité de la maladie à long terme
- Ajout de nouveaux marqueurs cognitifs (Volumétrie cérébrale et BNP) semble encore prématuré

Table 3. NEDA in Clinical Studies

| Clinical Study | Study Duration, y | Patients With NEDA Status, %                                                                                       |
|----------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADVANCE        | 1                 | Placebo, 15%; pegylated interferon beta-1a every 2 weeks, 34%                                                      |
| AFFIRM         | 1                 | Placebo, 15%; natalizumab, 47%                                                                                     |
| SELECT         | 1                 | Placebo, 11%; daclizumab, 39%                                                                                      |
| AFFIRM         | 2                 | Placebo, 7%; natalizumab, 37%                                                                                      |
| CARE-MS I      | 2                 | SC interferon beta-1a, 27%; alemtuzumab, 39%                                                                       |
| CARE-MS II     | 2                 | SC interferon beta-1a, 13%; alemtuzumab, 32%                                                                       |
| CLARITY        | 2                 | Placebo, 16%; cladribine, 46%                                                                                      |
| CLIMB          | 2                 | Early MS, 24%; established MS, 31%                                                                                 |
| FREEDOMS       | 2                 | Placebo, 13%; fingolimod, 33%                                                                                      |
| DEFINE         | 2                 | Placebo, 15%; dimethyl fumarate, 28%                                                                               |
| CombiRx        | 3                 | IM interferon beta-1a alone, 21%; glatiramer acetate alone, 19%; glatiramer acetate and IM interferon beta-1a, 33% |
| CLIMB          | 7                 | Early MS, 6%; established MS, 10%                                                                                  |

## En pratique !

- Aucun examen paraclinique ne remplace le bilan neuropsychologique pour dépister les troubles cognitifs
- Une charge lésionnelle importante à l'IRM cérébrale doit inciter le clinicien à s'interroger sur l'existence de troubles cognitifs dans la sclérose en plaque (SEP) rémittente
- Pour autant, charge lésionnelle et troubles cognitifs pour un individu ne sont pas forcément liés
- L'existence d'une atrophie cérébrale, et en particulier un élargissement du 3e ventricule à l'IRM cérébrale, doit inciter le clinicien à s'interroger sur l'existence de troubles cognitifs dans la SEP rémittente
- Aujourd'hui il n'est pas recommandé d'utiliser l'IRM non conventionnelle ou de faire des mesures d'atrophie à titre pronostique dans le syndrome clinique isolé ou la SEP
- Le dépistage des troubles cognitifs reste prépondérant devant les conséquences socio-professionnelles et la possibilité de proposer une remédiation cognitive

REVUE NEUROLOGIQUE 168 (2012) 328-337

### Recommendations

#### Recommendations for a definition of multiple sclerosis in support of early treatment

*Consensus formalisé d'experts : recommandations pour une définition précoce de la sclérose en plaques justifiant une prise en charge précoce*

H. Zéphir<sup>a,\*</sup>, E. Bodiguel<sup>b,c,d</sup>, C. Bensa<sup>e</sup>, F. Blanc<sup>f</sup>, D. Laplaud<sup>g,h</sup>, L. Magy<sup>i</sup>, J.-C. Ouallet<sup>j</sup>, J. De Seze<sup>k</sup>, D. Brassat<sup>l</sup>