

# La neuro-imagerie à l'ère du patient numérique

Stéphane Lehéricy



**Collège de France – 20 mai 2014**



# La neuro-imagerie à l'ère du patient numérique

---

## 1. L'IRM une approche multimodale de la pathologie cérébrale

- L'exploration des tumeurs cérébrales

## 2. La recherche de marqueurs précoces des maladies

- Autour de la maladie de Parkinson

## 3. L'image pour localiser les cibles chirurgicales

- Un atlas tridimensionnel pour la chirurgie stéréotaxique

## 4. Le développement de thérapies guidées par l'imagerie

- Ultrasons focalisés à haute intensité
- Stimulation magnétique transcrânienne

# L'IRM : une approche multimodale de la pathologie cérébrale

---

## Un exemple : les tumeurs gliales (gliomes)

- Tumeurs primitives du cerveau
- Prévalence 5 / 100.000
- Bas grade et haut grade (maligne)

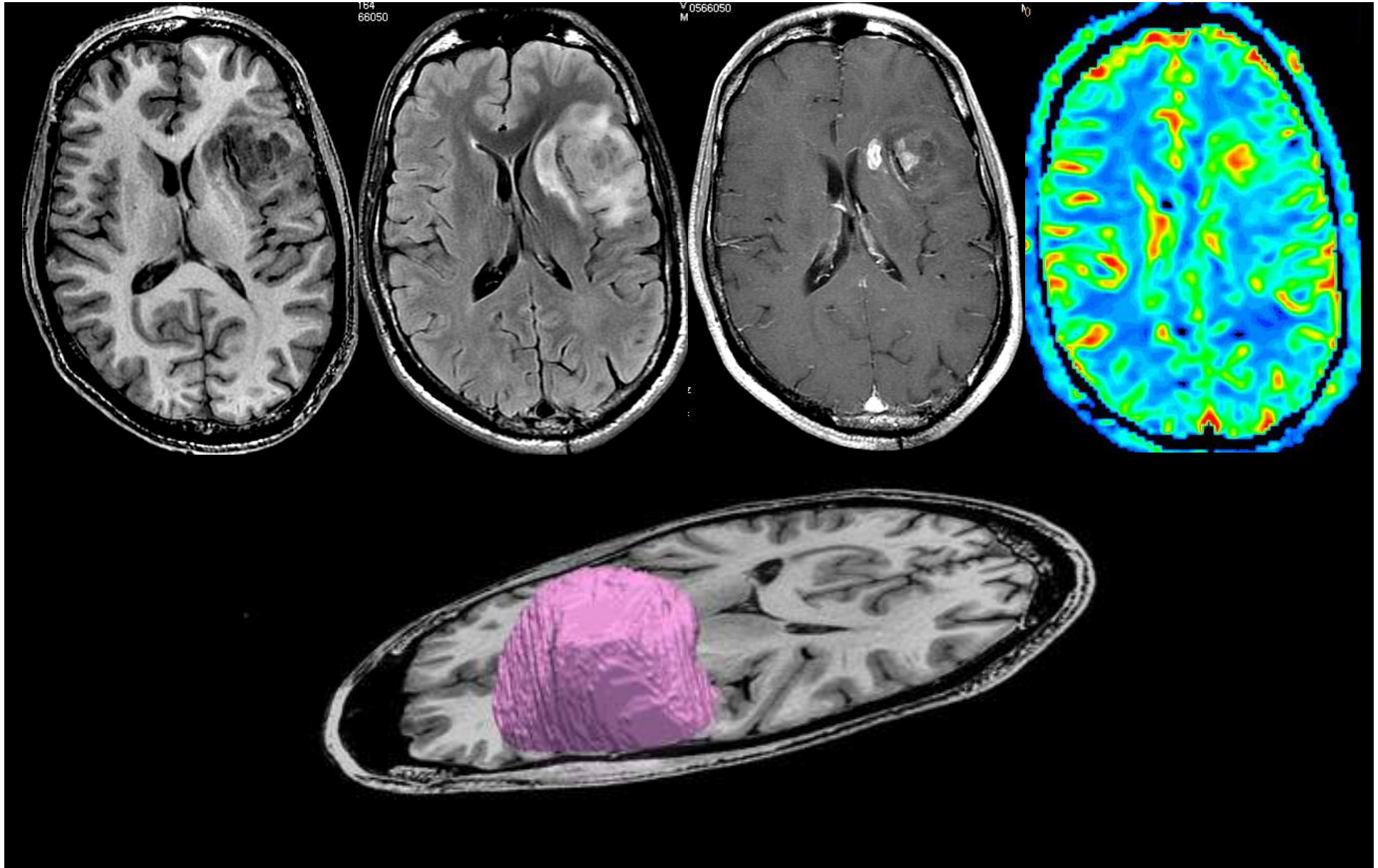
# Exploration multimodale IRM des tumeurs cérébrales

T1

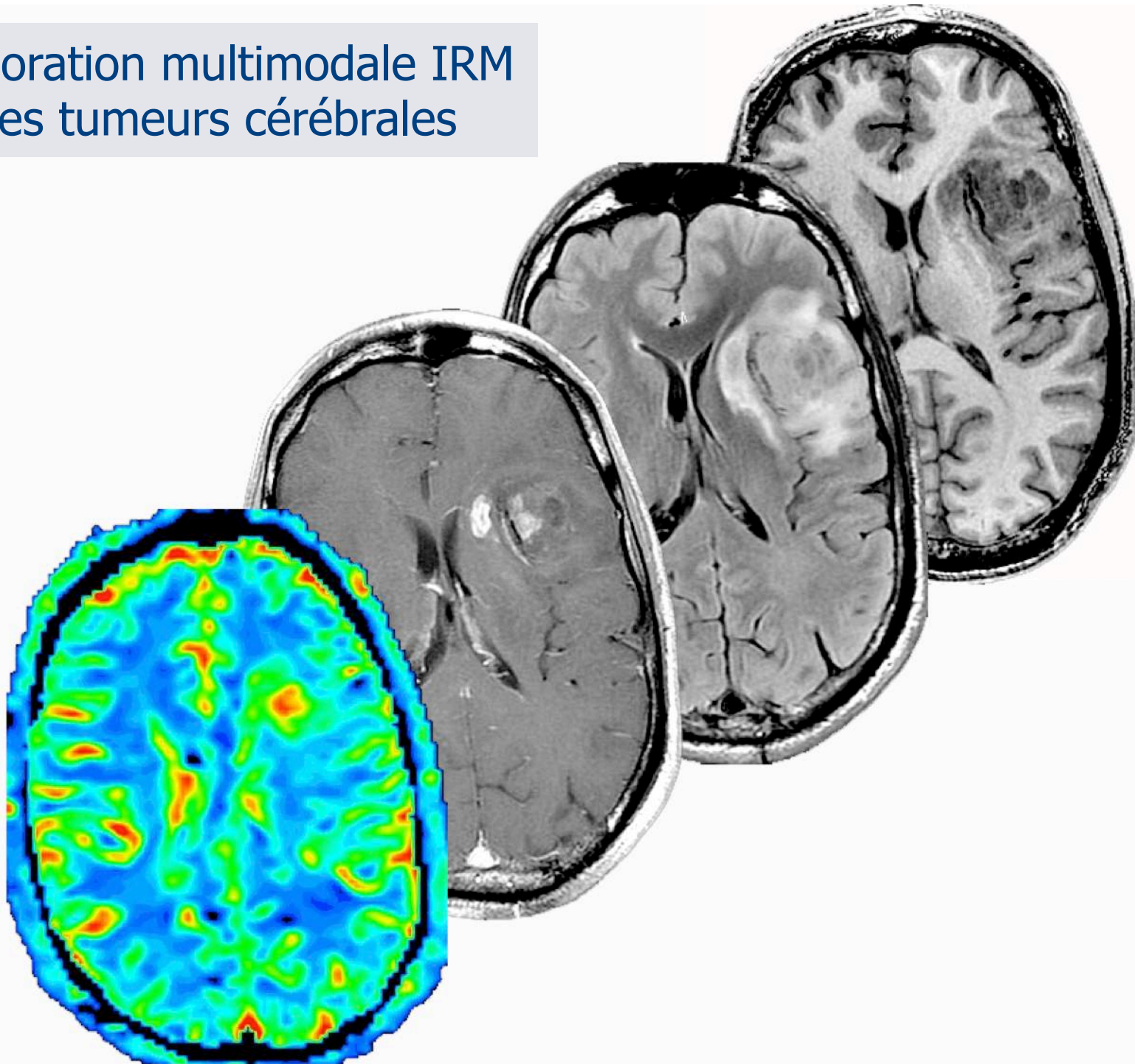
FLAIR

Injection

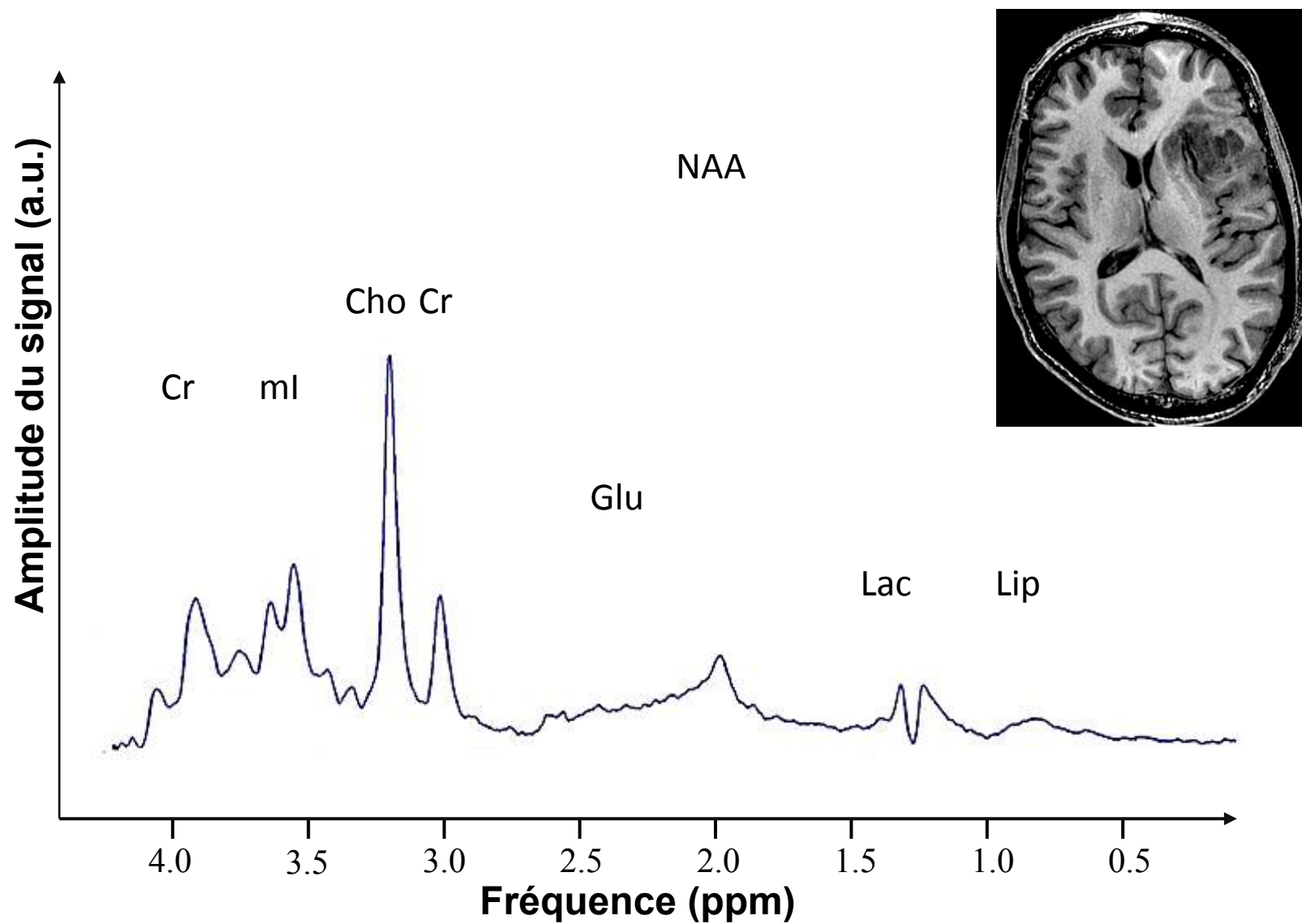
Perfusion



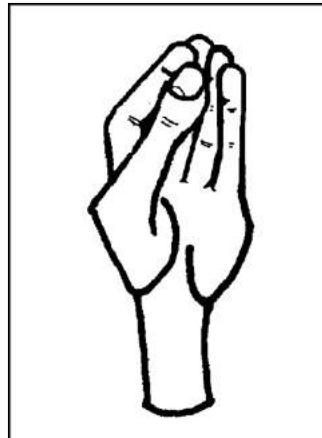
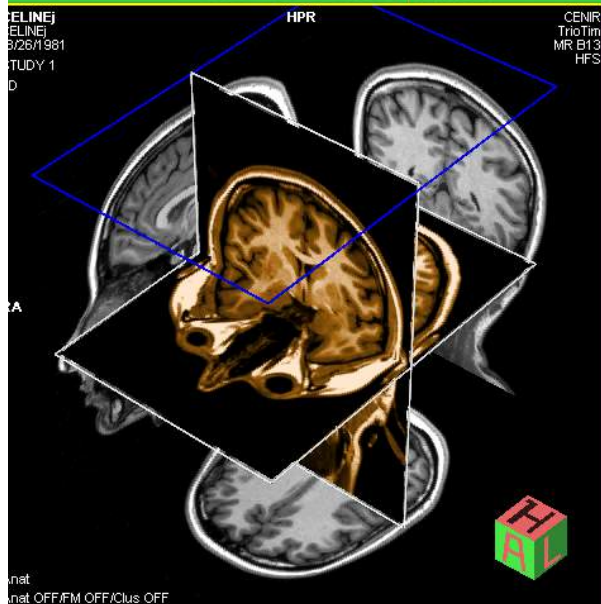
## Exploration multimodale IRM des tumeurs cérébrales



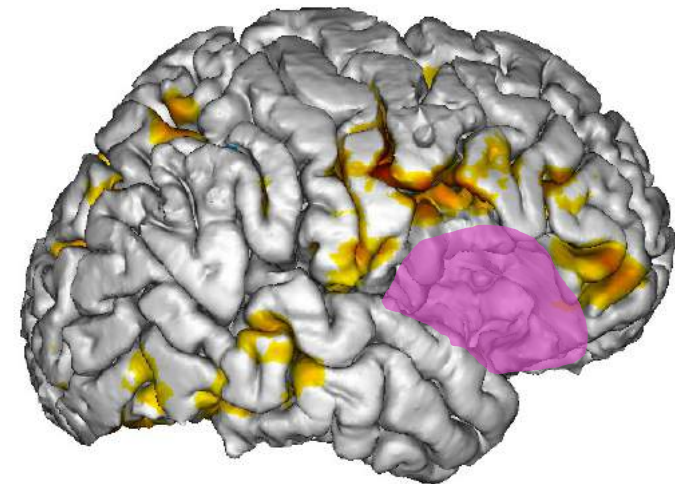
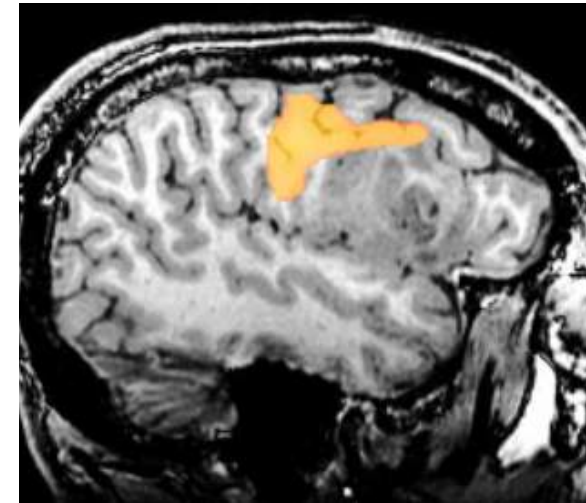
# L'analyse du métabolisme cérébral



# L'imagerie de la fonction cérébrale

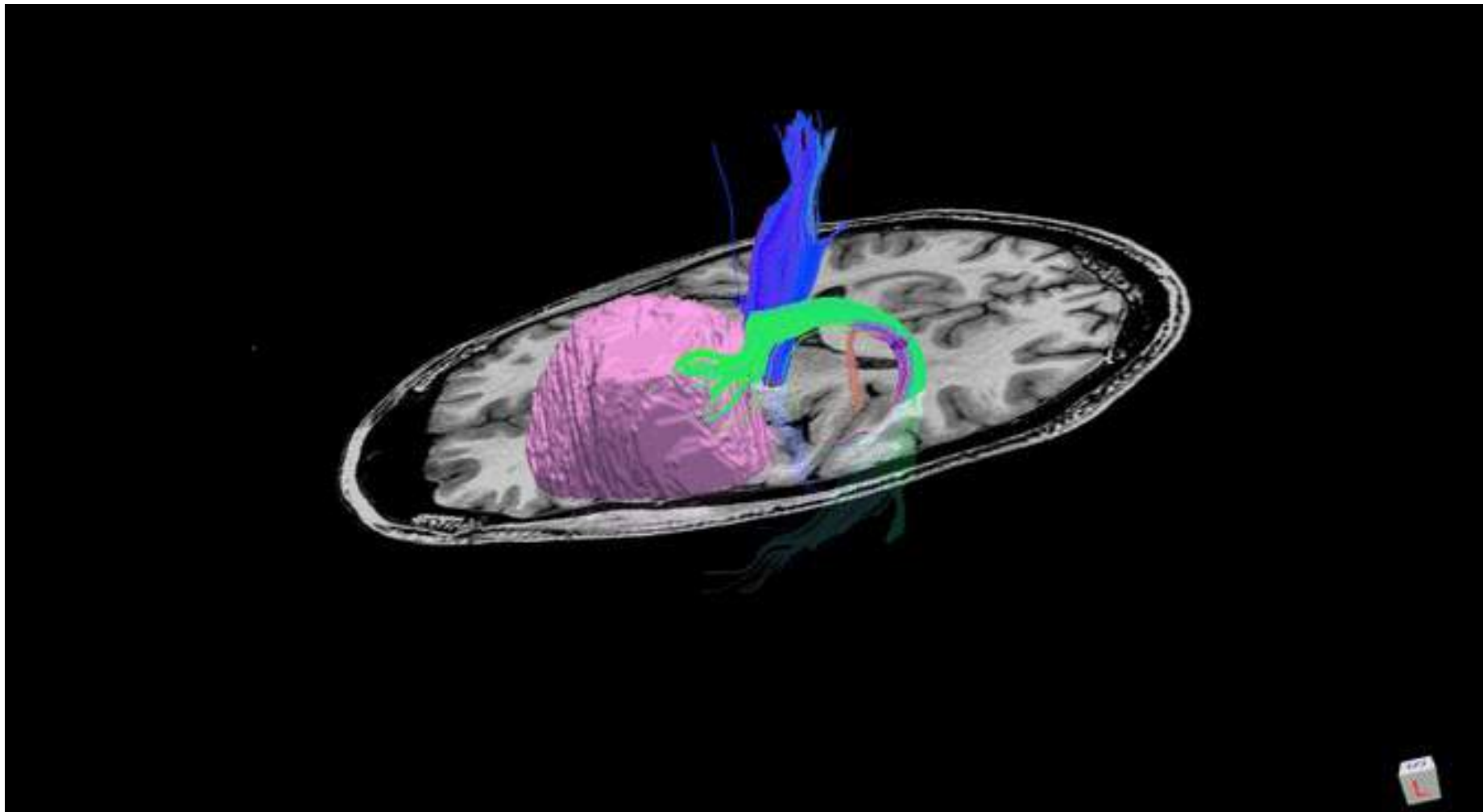


Chat  
Chien  
Lion  
Lapin  
Poule  
Loup  
Mouton



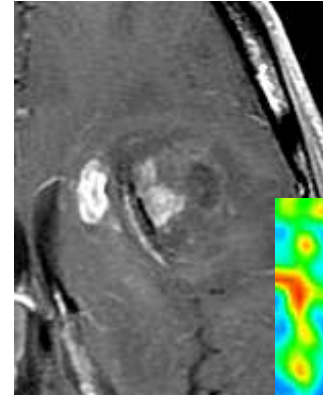
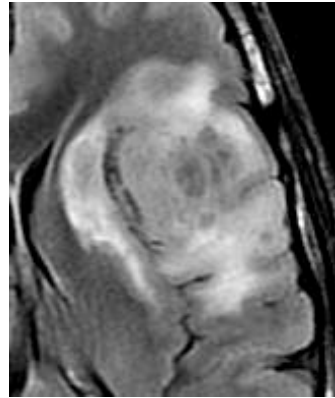


# L'imagerie des connexions cérébrales

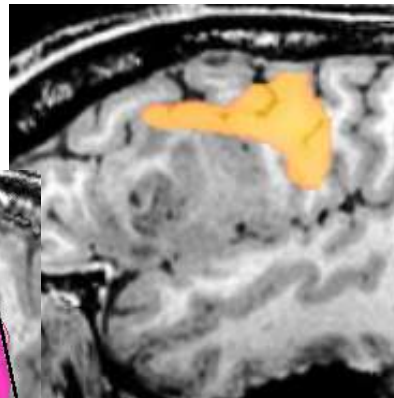
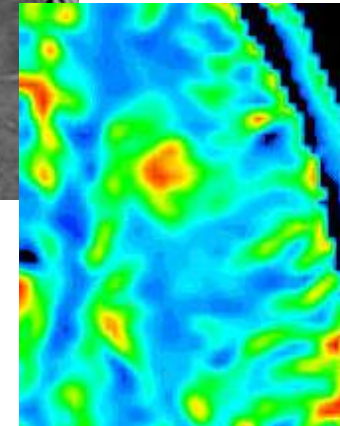


# L'IRM : une approche multimodale de la pathologie cérébrale

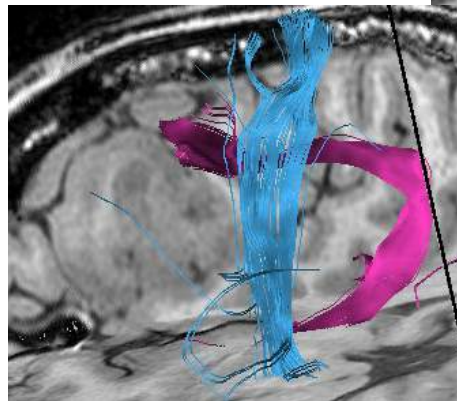
Anatomie



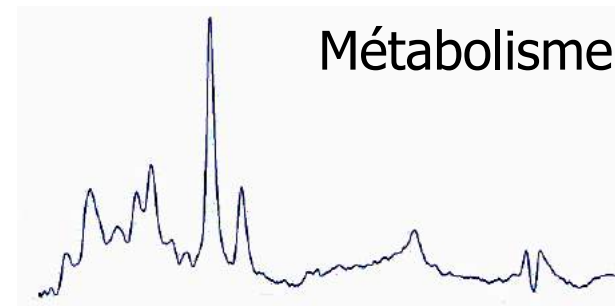
Grade / Sévérité



Fonction



Connexions



Métabolisme

# La recherche de marqueurs précoces des maladies

---

# La maladie de Parkinson

- ⇒ Environ 120.000 – 150.000 personnes en France (2 /1000)
- ⇒ **Akinésie, rigidité, tremblement de repos**



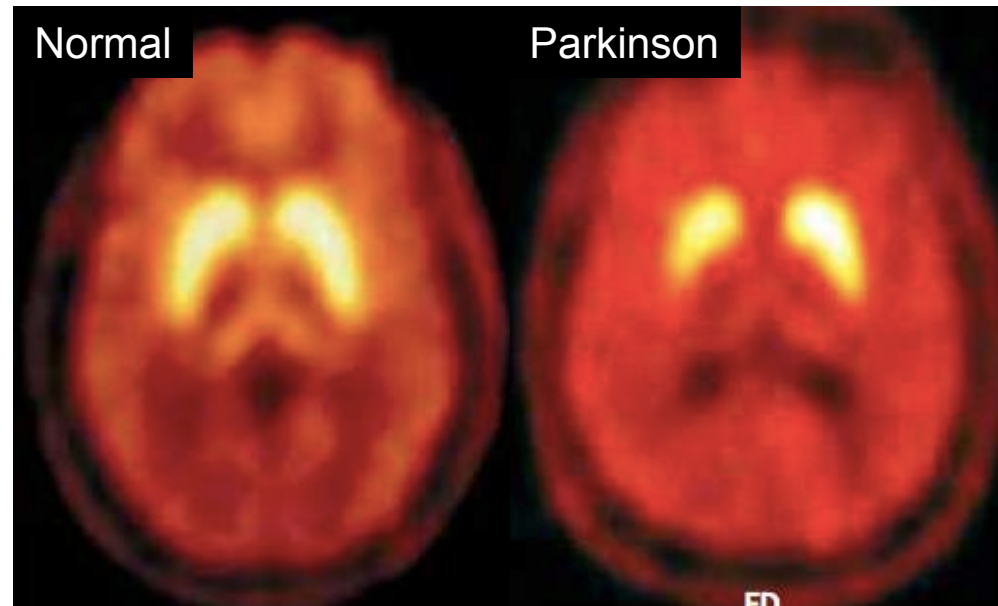
Sir William Richard Gowers  
1886

## Atteinte du système dopaminergique nigro-striatal

⇒ Perte des neurones de la substance noire qui ont la **dopamine** comme neurotransmetteur (neurones dopaminergiques)

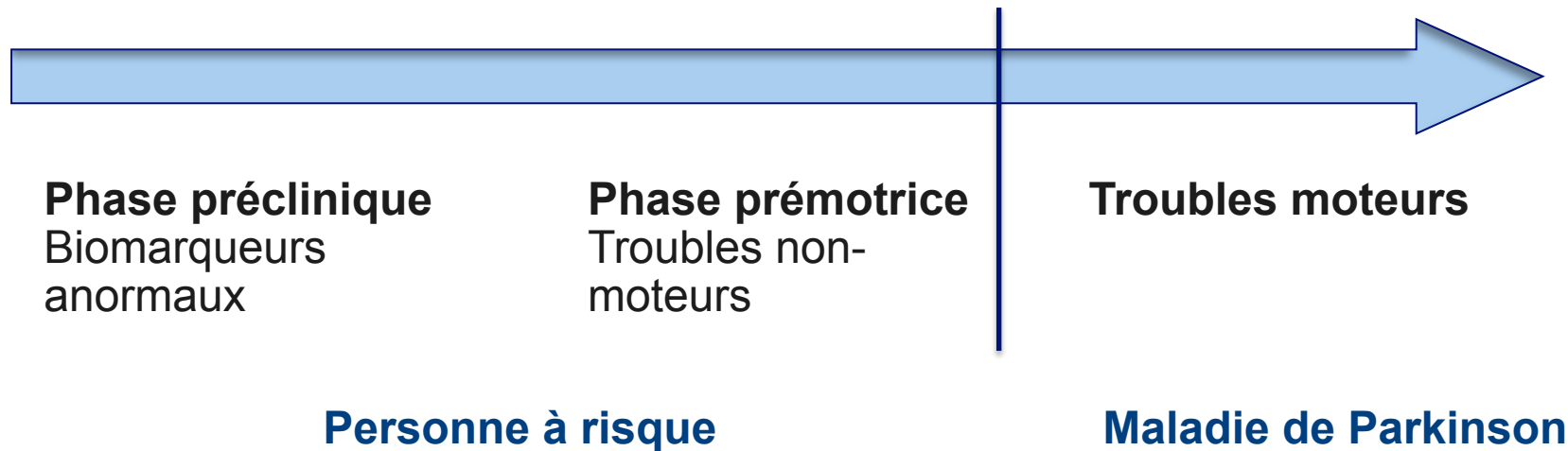


Tomographie par Emission de Positons (TEP)  
<sup>18</sup>F-Fluoro-dopa



*Stoessl, Lehericy, Strafella, Lancet Neurol sous presse (revue)*

# Détecter la maladie de Parkinson avant les troubles moteurs



## Importance de détecter précocement la maladie de Parkinson

- Mieux comprendre la progression de la maladie avant son début clinique
- Détecter la maladie avant l'apparition des troubles moteurs
- Sélectionner les patients pour les essais thérapeutiques

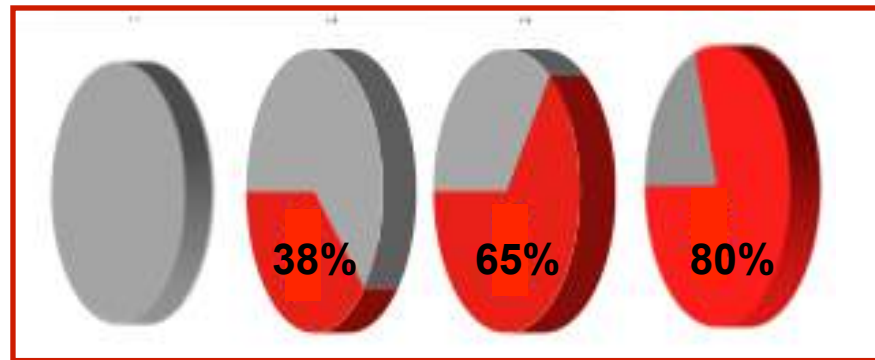
## Un symptôme pré moteur de la maladie de Parkinson : Le trouble du comportement pendant le sommeil paradoxal

### Rapid Eye Movement (REM) sleep Behavior Disorders (RBD)

- Activité motrice importante avec augmentation du tonus musculaire
- Pendant le sommeil paradoxal



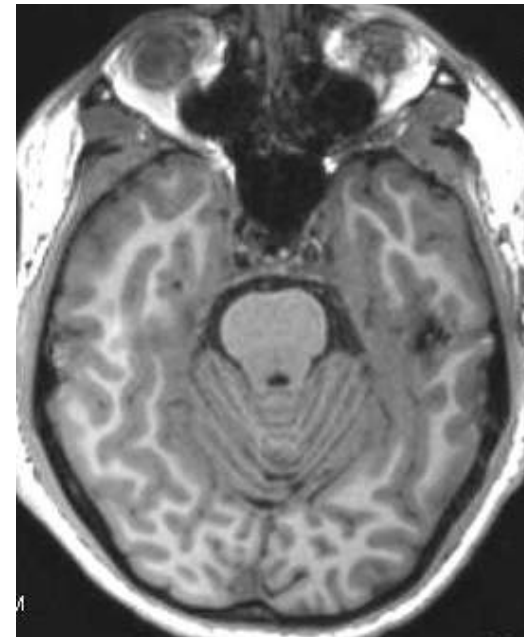
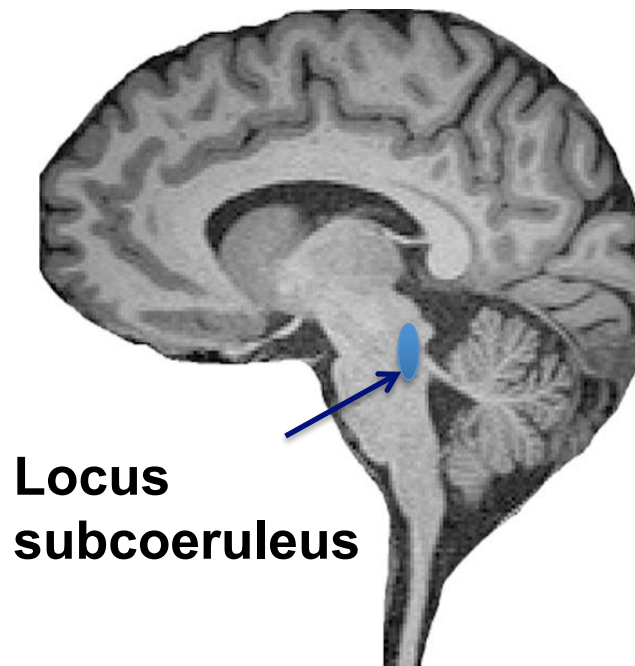
# Les troubles du comportement moteur pendant le sommeil paradoxal : un facteur de risque de maladie de Parkinson



10 à 15 ans

**Maladie de Parkinson**  
**Syndromes parkinsoniens**

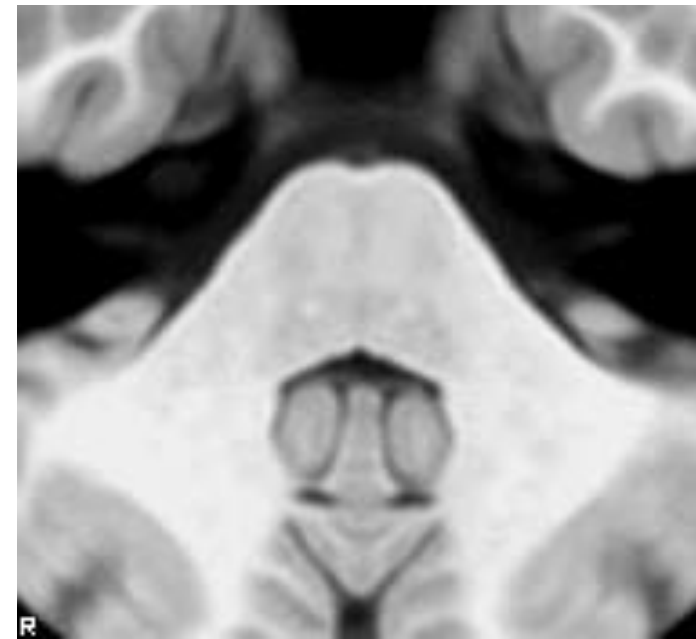
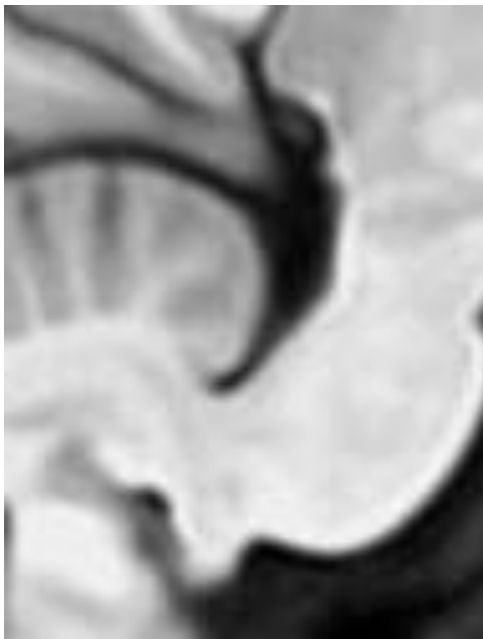
*Iranzo et al. Lancet Neurol 2011*



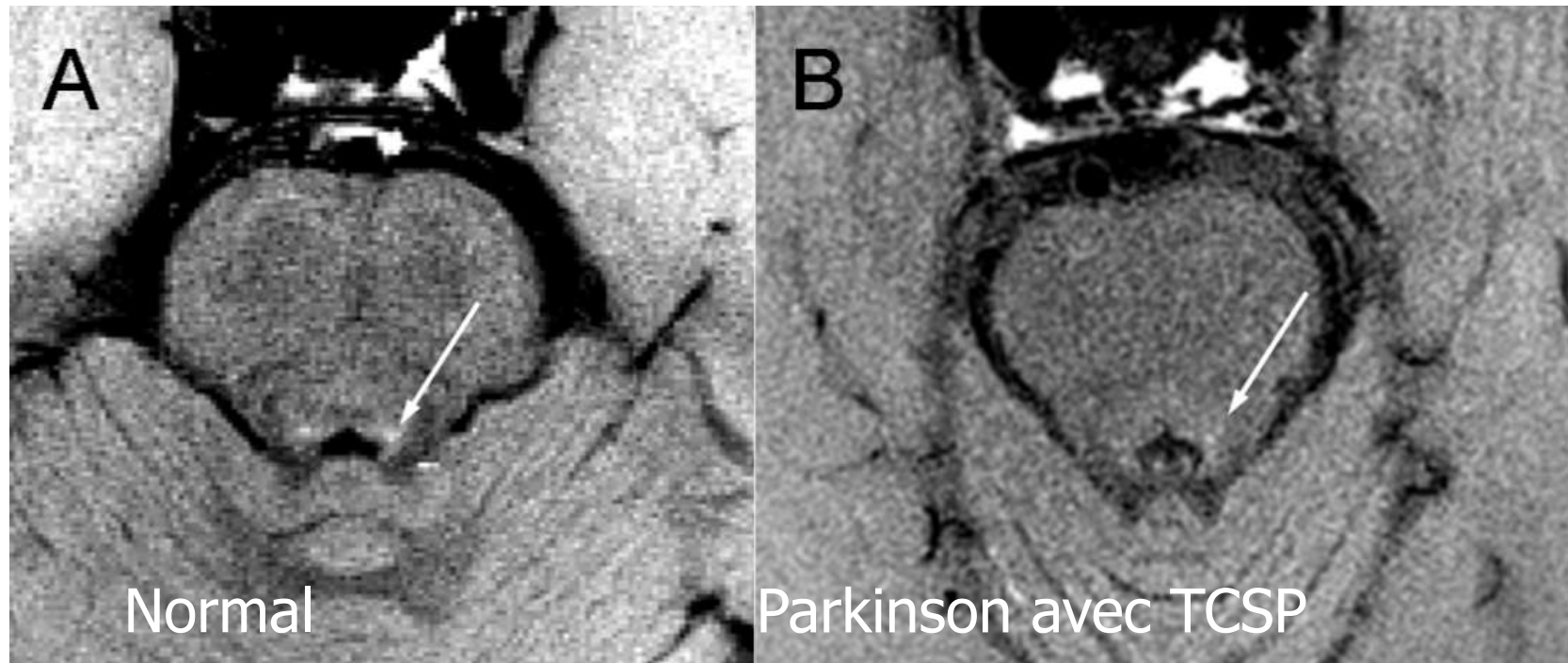


## Le complexe coeruleus / subcoeruleus en IRM

- Les neurones du complexe coeruleus / subcoeruleus contiennent un pigment : la **neuromélanine**
- La neuromélanine est **paramagnétique**
- Elle apparaît **hyperintense** sur les images IRM pondérées en **T1**



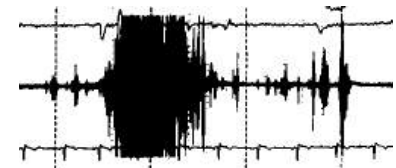
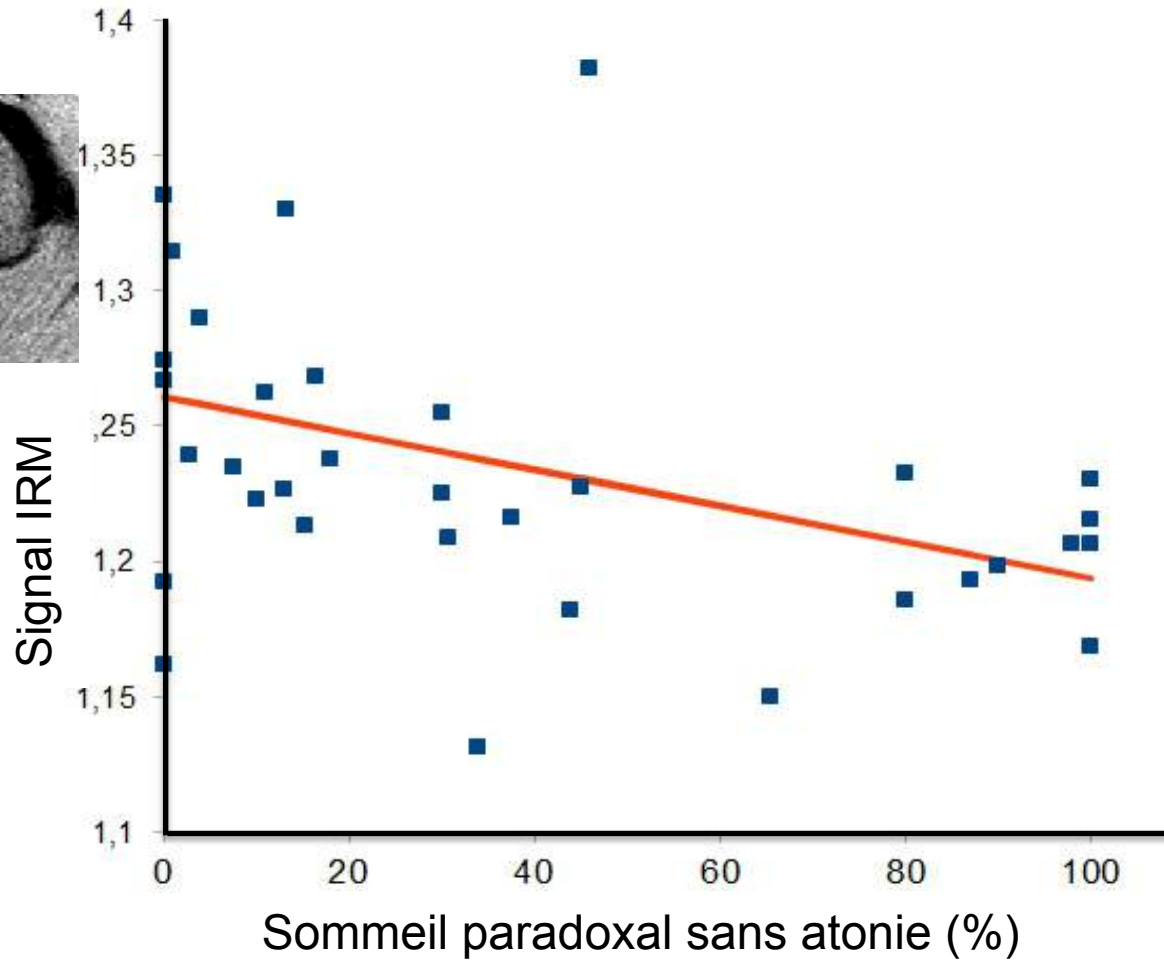
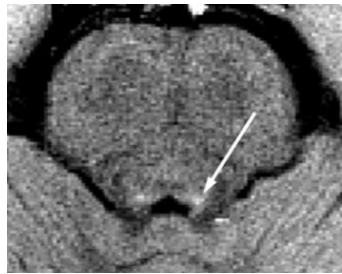
Le complexe locus coeruleus/subcoeruleus est atteint dans la maladie de Parkinson



Garcia-Lorenzo et al. Brain 2013

Pr. Isabelle Arnulf, Pr. Marie Vidailhet

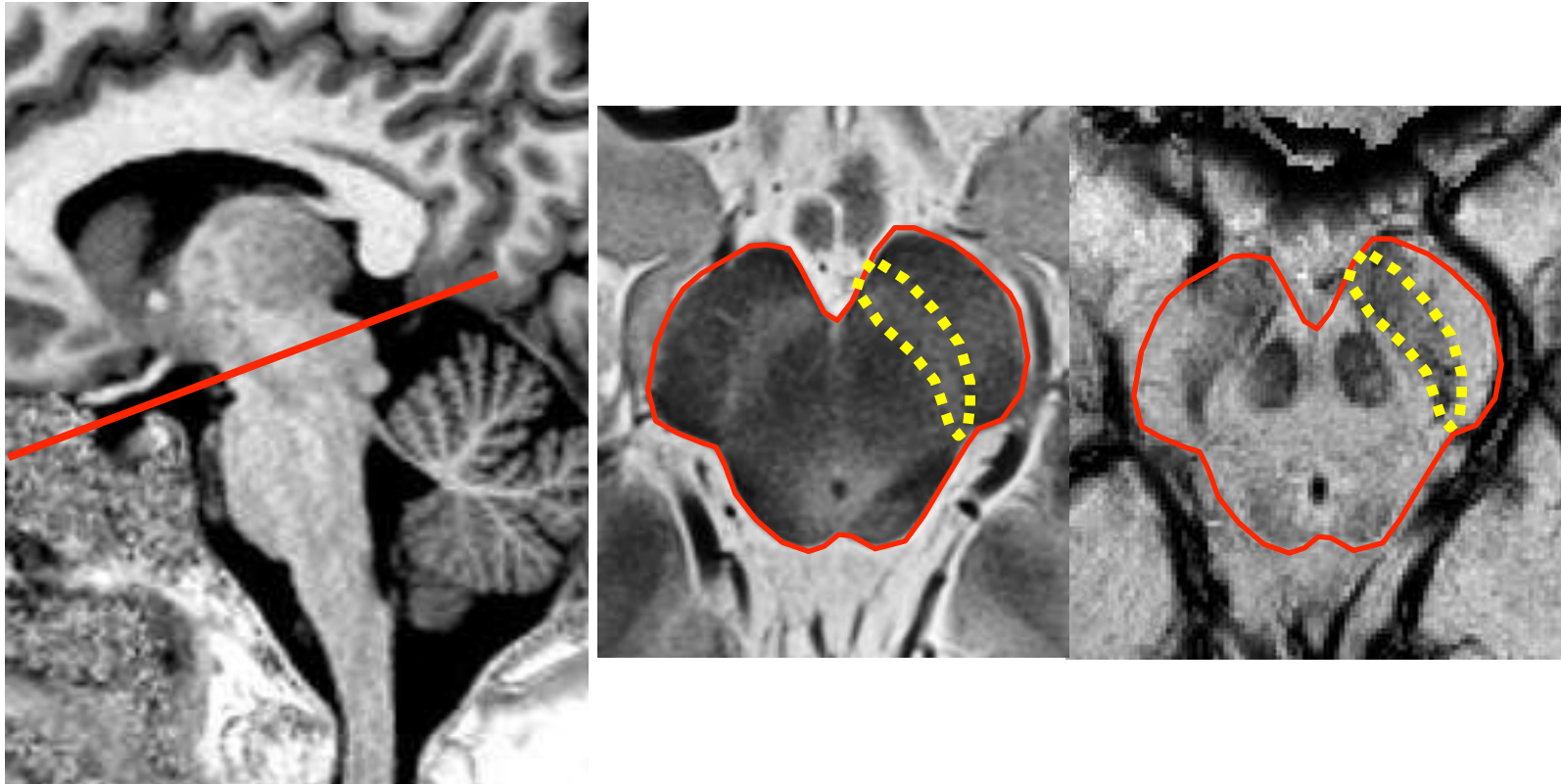
# L'atteinte du locus en IRM corrèle avec le tonus musculaire pendant le sommeil



# Maladie de Parkinson : des marqueurs IRM de neurodégénérescence dans la substance noire

---

# La substance noire en IRM

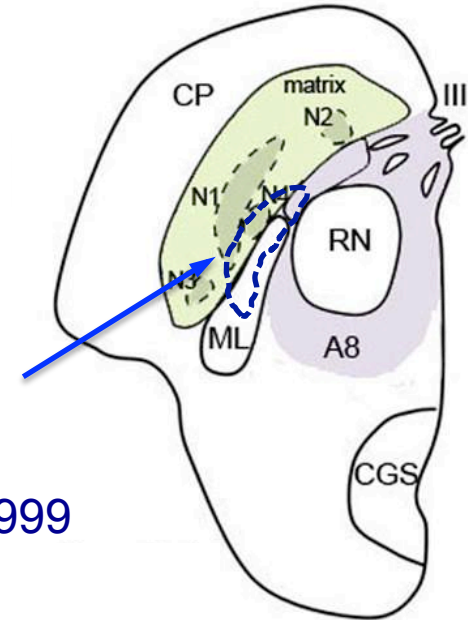


# La neurodégénérescence des neurones dopaminergiques dans la substance noire

1) La perte des neurones dopaminergiques débute dans la **région caudo-latérale de la SN**

Image: Chantal François,  
ICM, Paris

**Début**  
SN caudale et  
ventrolatérale  
**(nigrosome-1)**  
Damier et al. 1999

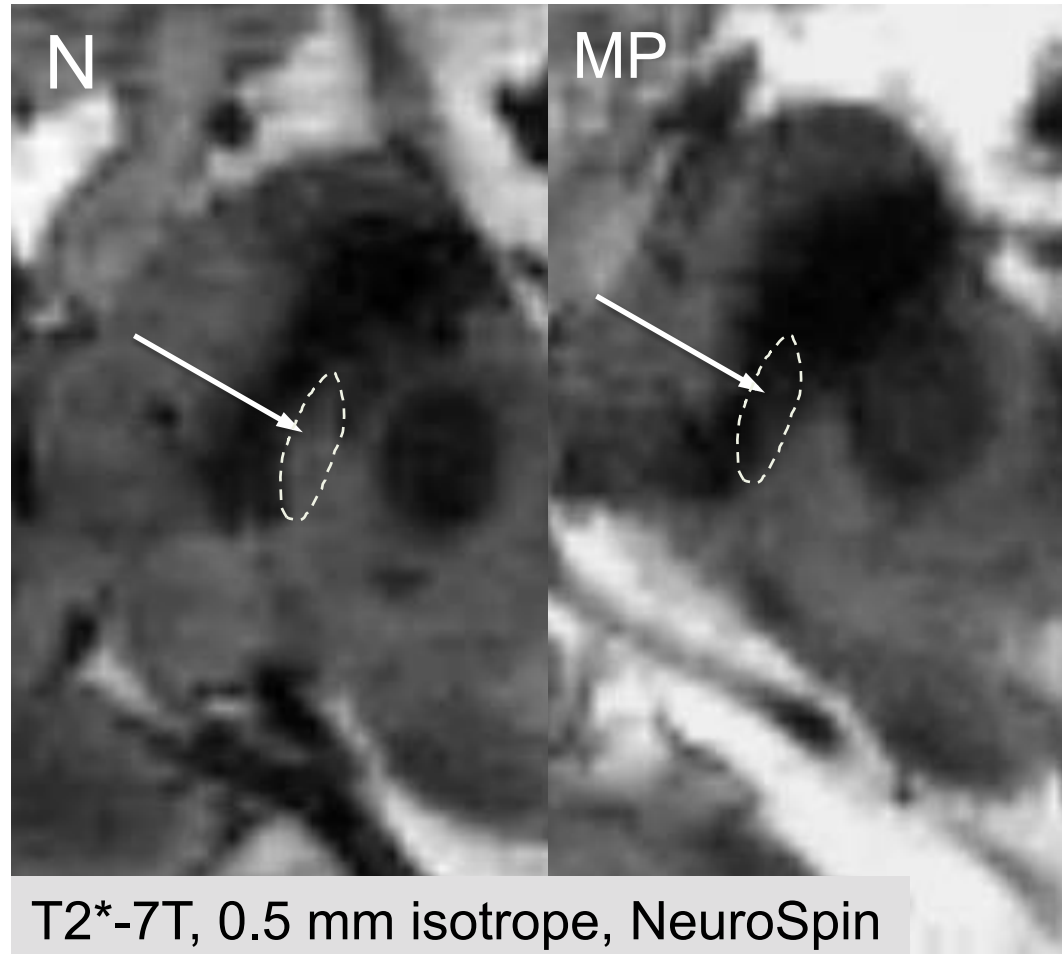
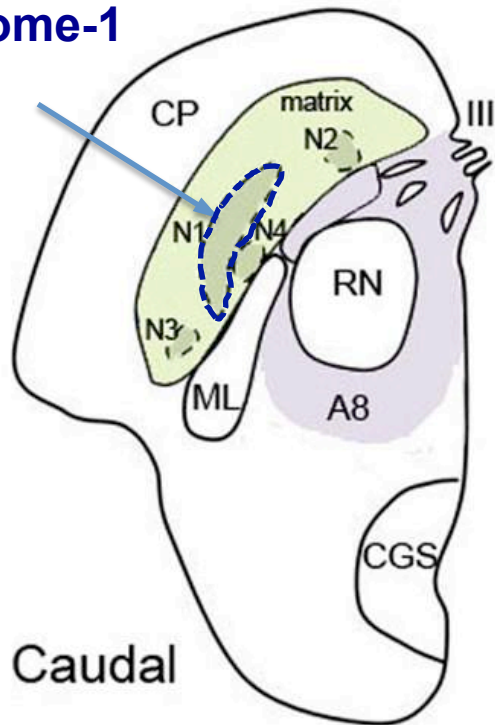


2) Il existe une **anomalie du métabolisme du fer** dans la SN

- Augmentation du taux de fer
- Le fer est impliqué dans
  - la synthèse de dopamine
  - la formation de radicaux libres et le stress oxydatif

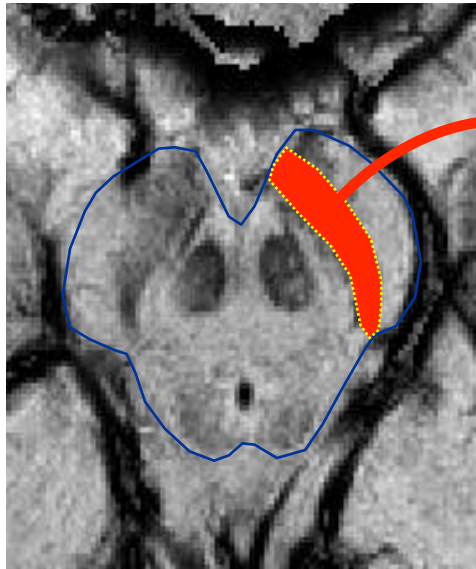
# La neurodégénérescence du nigrosome 1 à 7 Tesla

## Nigrosome-1

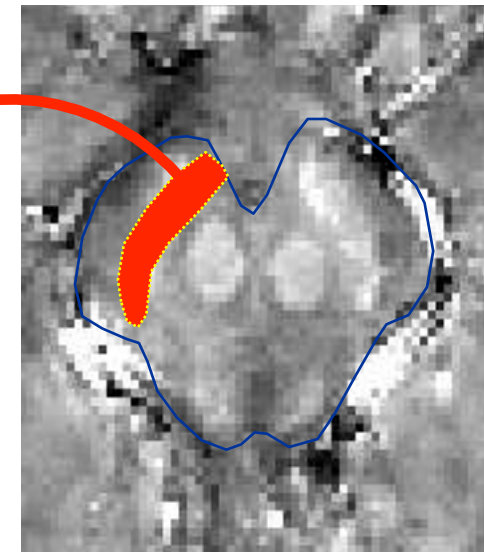


# IRM quantitative de la charge en fer dans la substance noire

## Relaxométrie ( $R2^*$ )



## Imagerie de susceptibilité ( $\chi_m$ )



Signal IRM  
 $\Leftrightarrow$   
Quantité de fer dans  
la structure

Mesure  
indirecte de la  
charge en fer

Susceptibilité magnétique  
= faculté à s'aimanter  
sous l'action d'une  
excitation magnétique

**Biomarqueur** : caractéristique mesurable  
= signature de la charge en fer

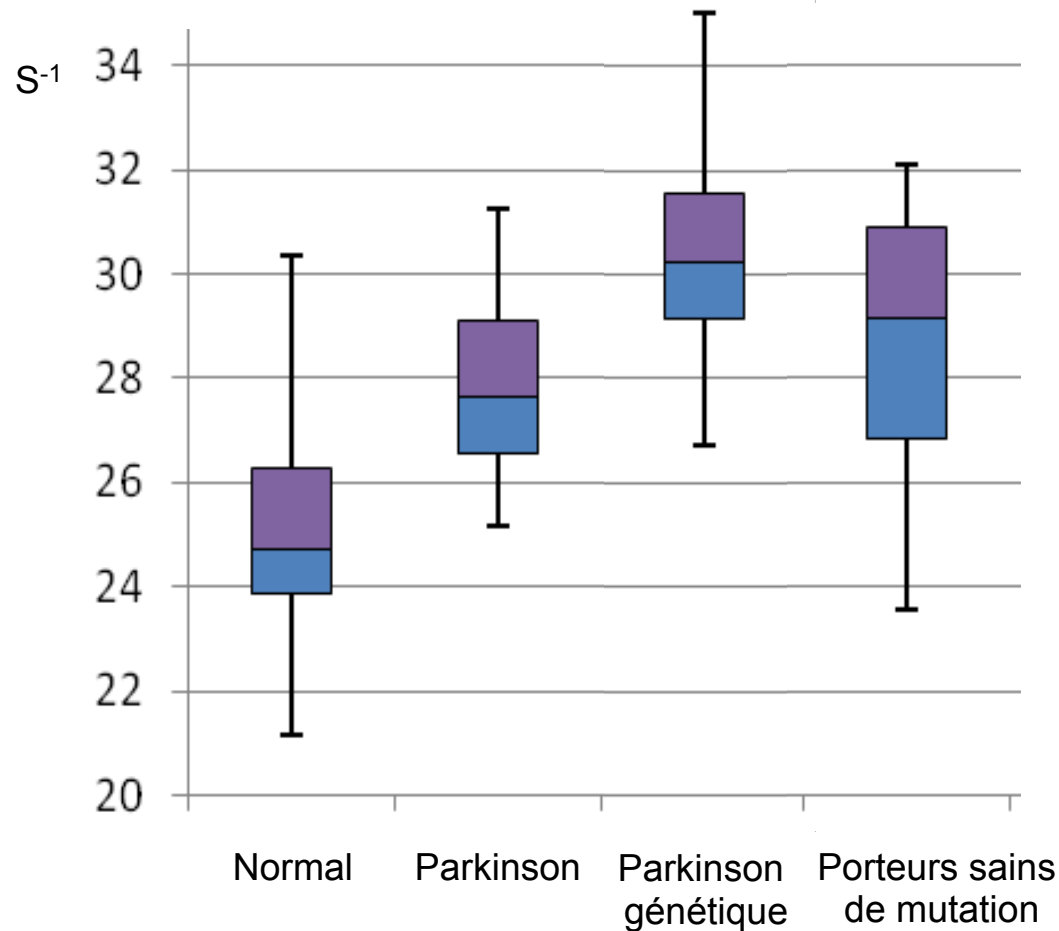
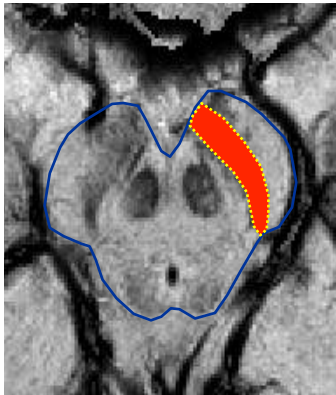
**Quantifiable**



# L'imagerie du fer: un marqueur présymptomatique

La maladie de Parkinson n'est pas considérée comme une maladie génétique  
Mais il existe ~5% de **formes liées à des mutations : LRRK2, Parkin...**

Cartographie R2\*



Porteurs sains



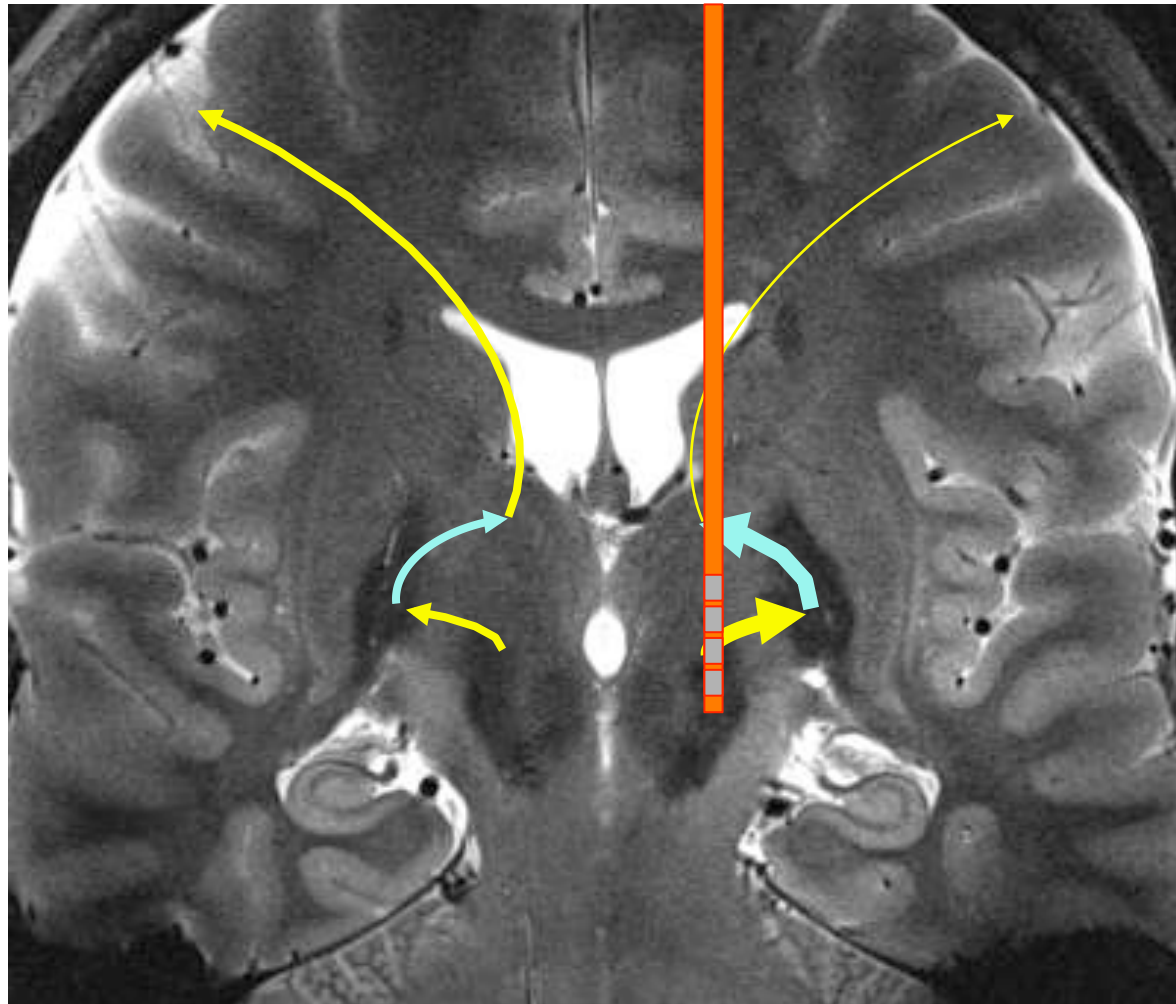
Maladie de Parkinson ?

# La chirurgie guidée par l'imagerie

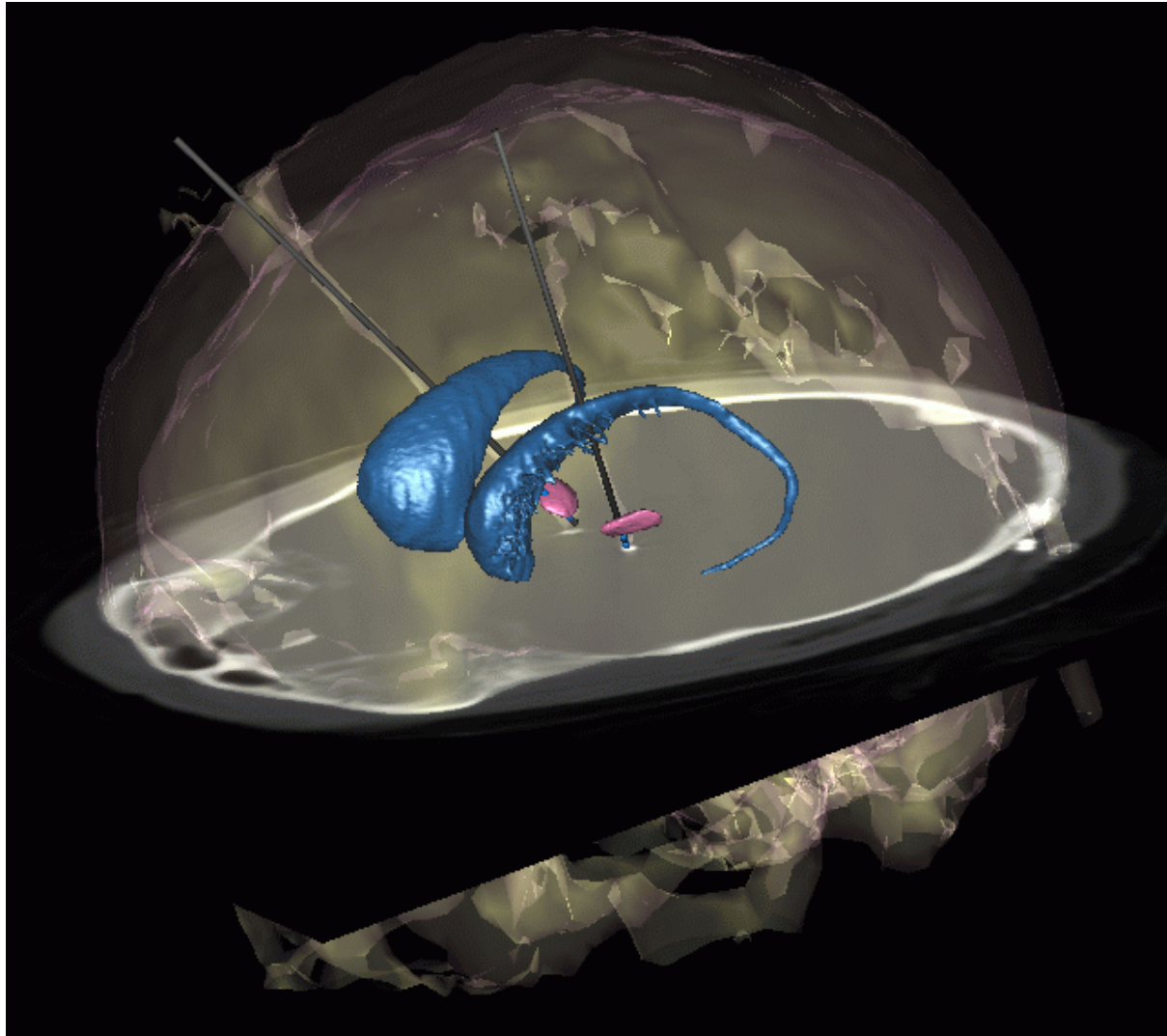
---

## Des outils pour la stimulation cérébrale profonde

Le traitement chirurgical stéréotaxique de la maladie de Parkinson

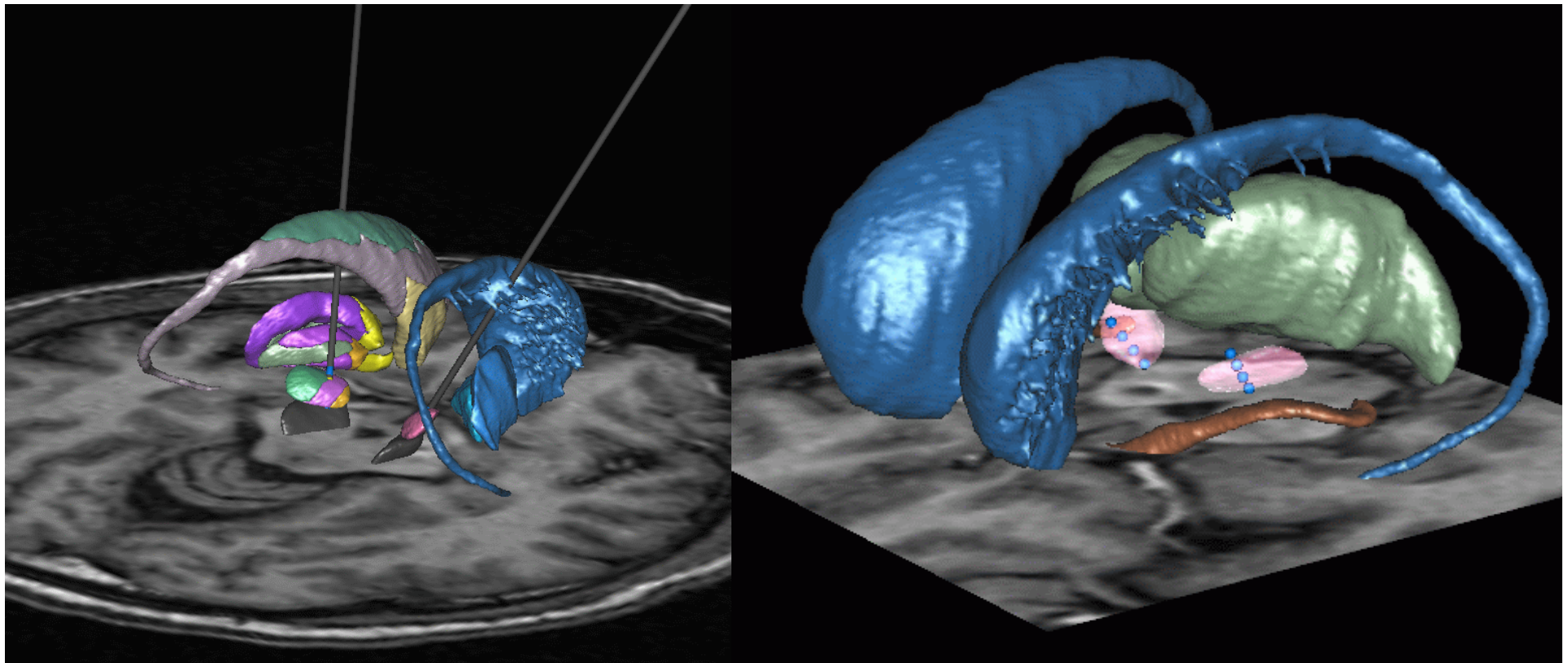


## Un atlas pour localiser les cibles de la stimulation cérébrale profonde



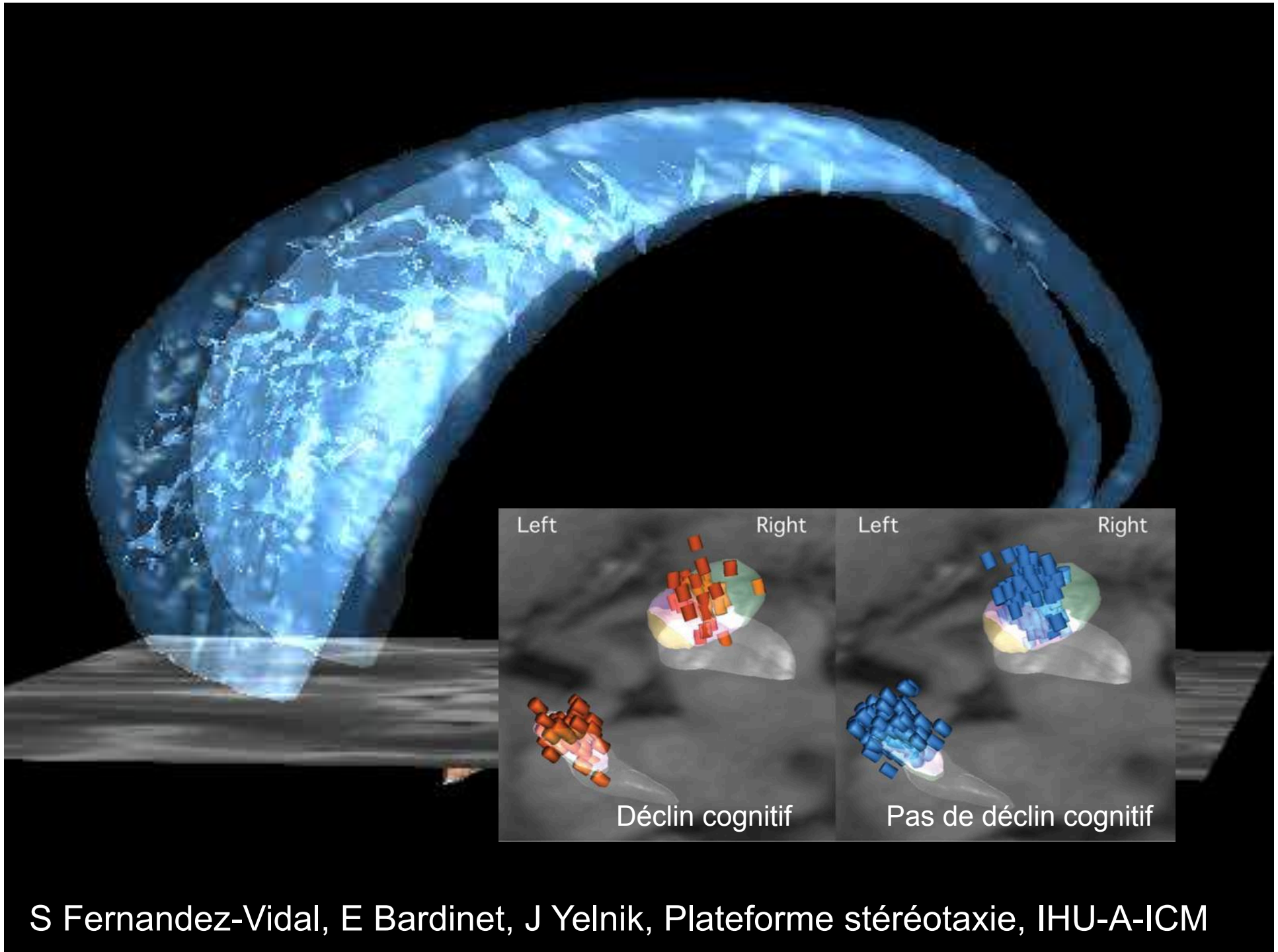
S Fernandez-Vidal, E Bardinet, J Yelnik, D Dormont, ML Welter, C Karachi

# Un atlas pour localiser les cibles de la stimulation cérébrale profonde



Plateforme stéréotaxie IHU-A-ICM

Welter et al. Neurology 2014, Bardinet et al. Mov Dis 2011



S Fernandez-Vidal, E Bardinet, J Yelnik, Plateforme stéréotaxie, IHU-A-ICM

# De nouvelles approches thérapeutiques guidées par l'imagerie

---

# Les ultrasons focalisés à haute intensité

---



Mickael Tanter



Jean-François Aubry

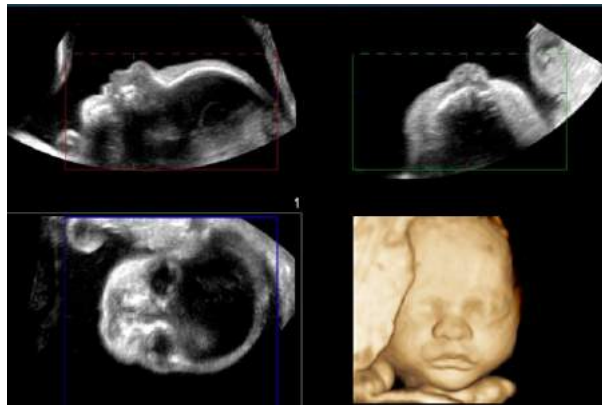




# Les ultrasons en médecine

## Imagerie échographique

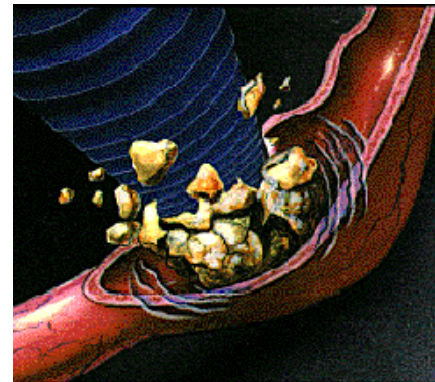
Imagerie de l'abdomen (foie, reins...),  
obstétrique (fœtus)



20 millions d'échographies par an en France

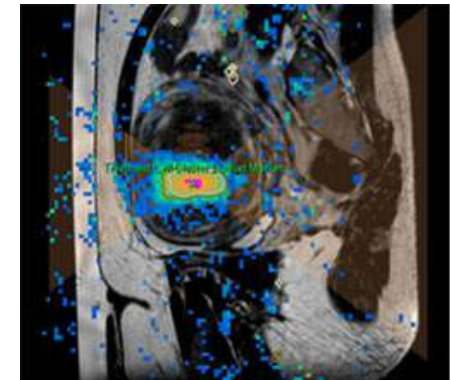
## Thérapie par ultrasons

Effet mécanique



*Calculs rénaux*

Effet Thermique



*Ablation de tumeurs*

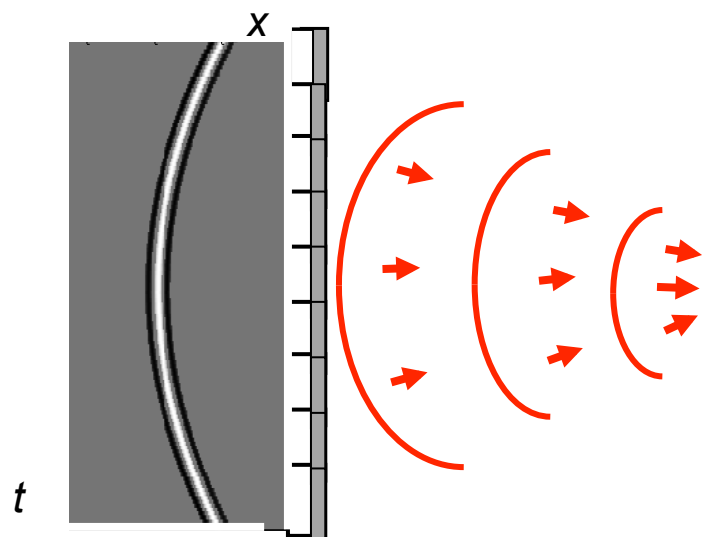
## Thérapie du Cerveau :

Comment focaliser les ultrasons à travers la boîte crânienne ?

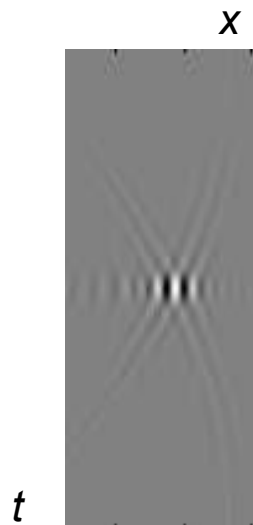
## Applications :

Tumeurs cérébrales, tremblement essentiel, maladie de Parkinson

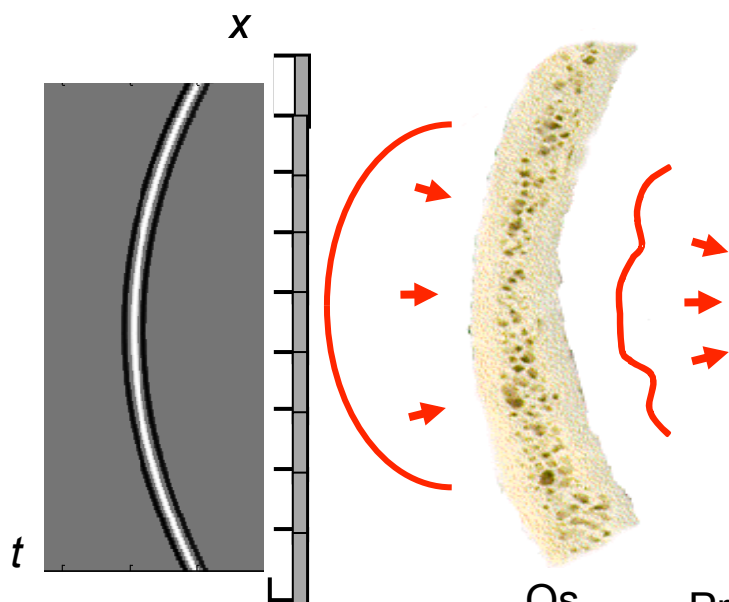
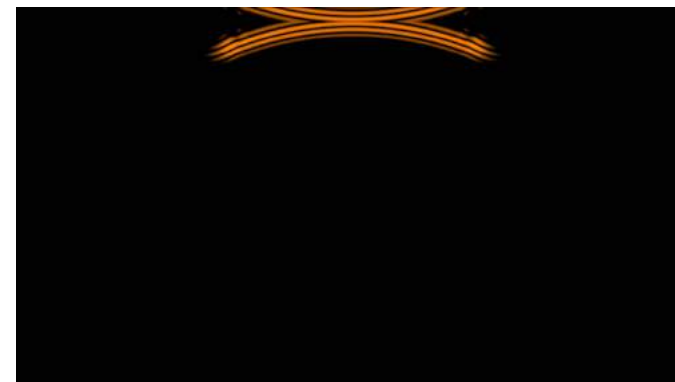
# Première étape en thérapie : focaliser les ultrasons



Front d'ondes émis

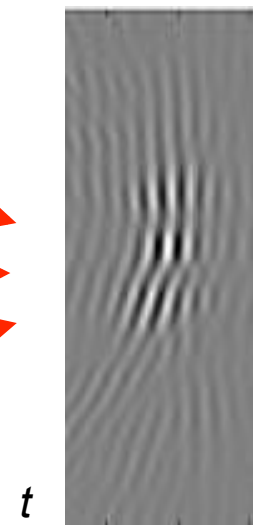


Pression au plan focal



Front d'ondes émis

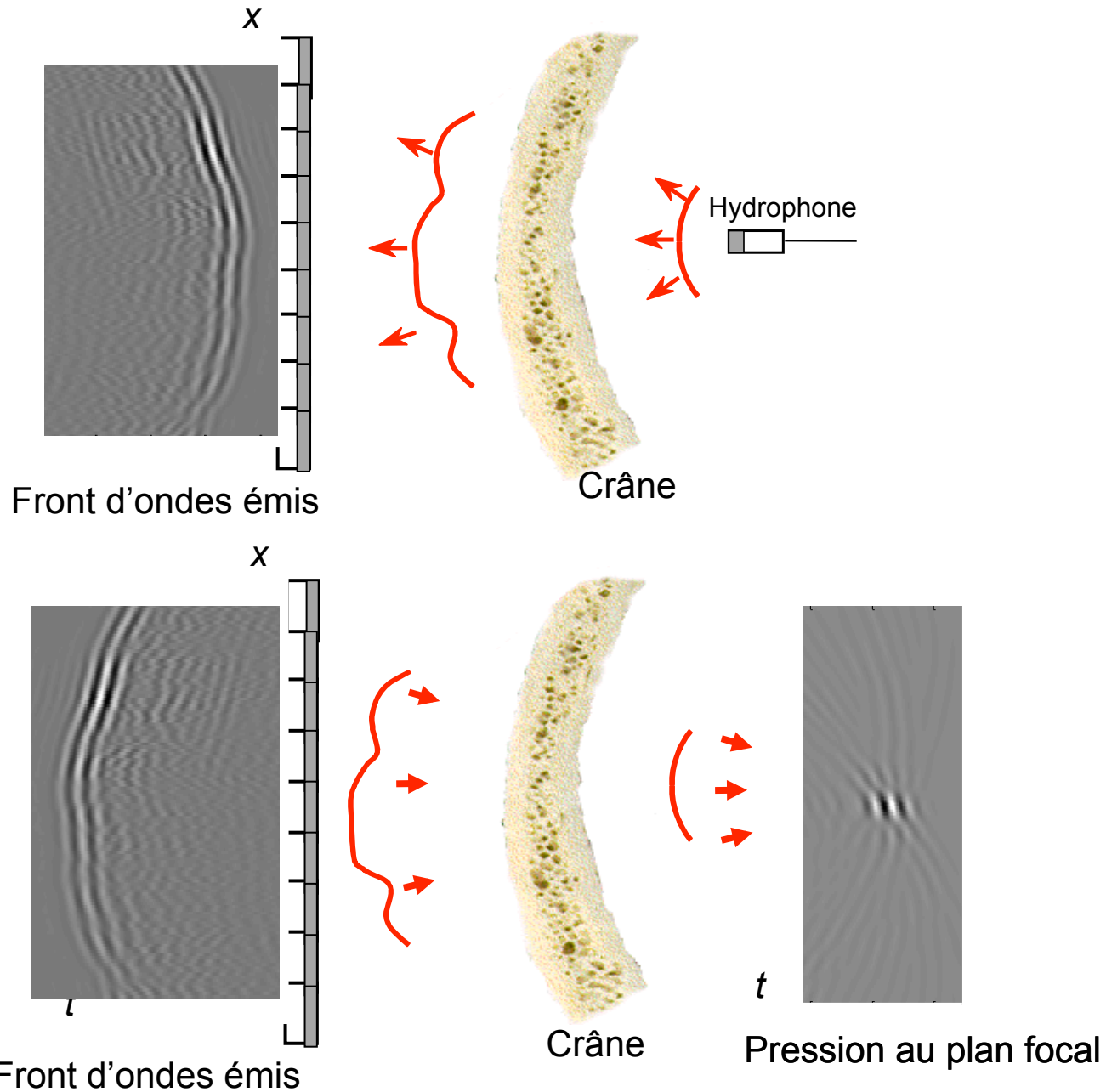
Os



Pression au plan focal

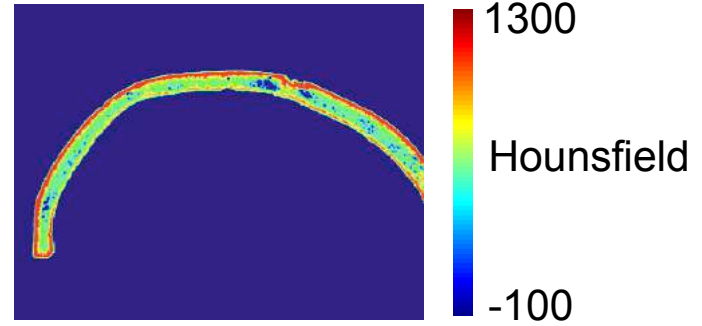


# Le retournement temporel des ultrasons



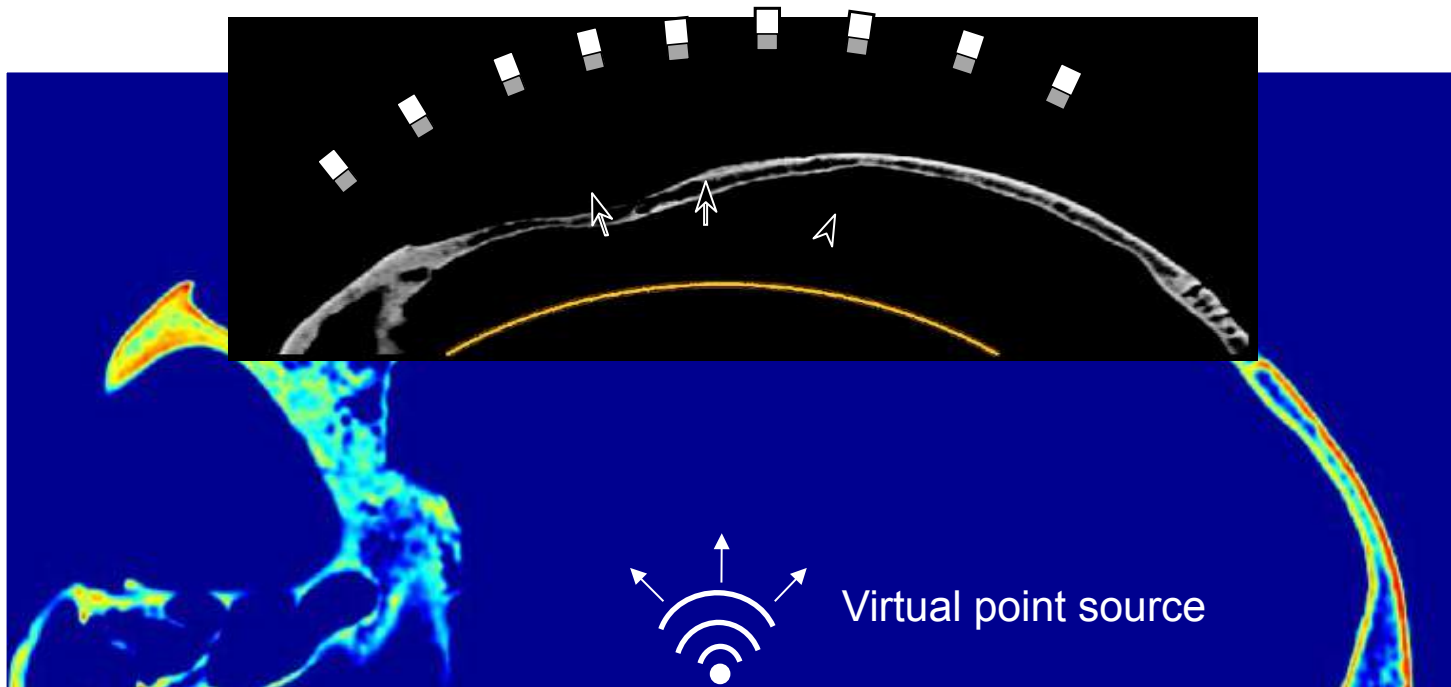


Tomodensitométrie du crâne



Brevet CNRS sous licence

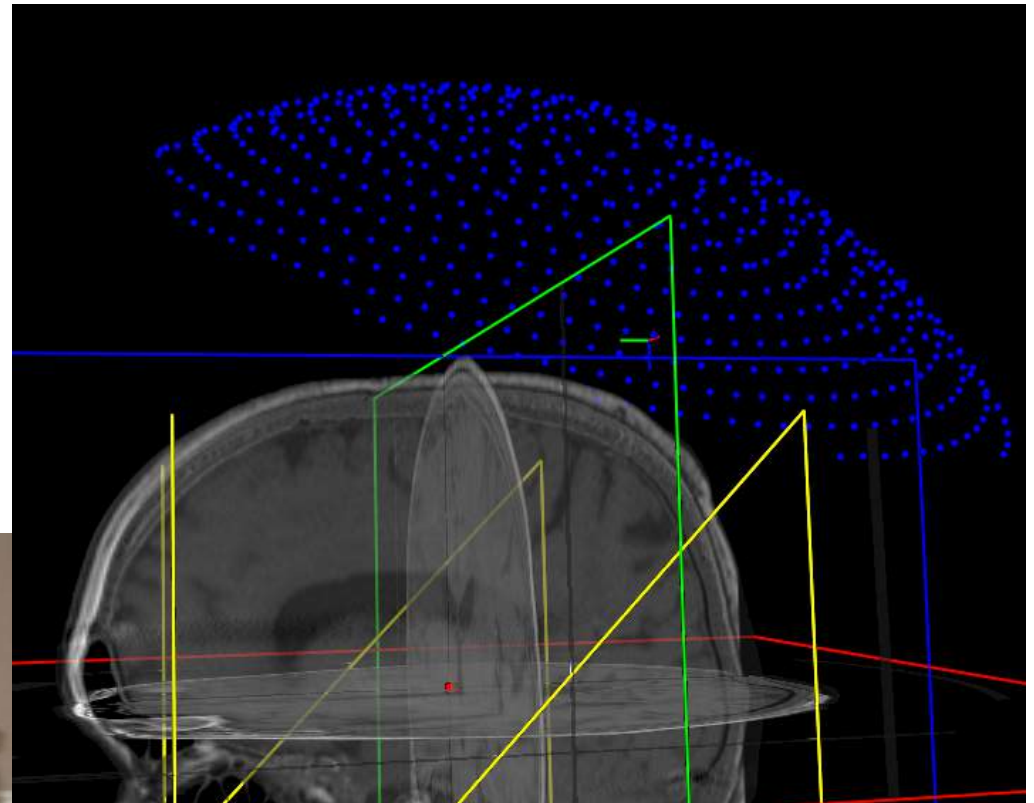
Propriétés acoustiques du crâne  
(vitesse du son, coefficient d'absorption)



F. Marquet et al. Phys Med Biol (2009)

3D finite difference time domain simulation  
using CT scans

# Un système de thérapie compatible IRM



**SUPERSONIC**  
imagine  
The Theragnostic Company™

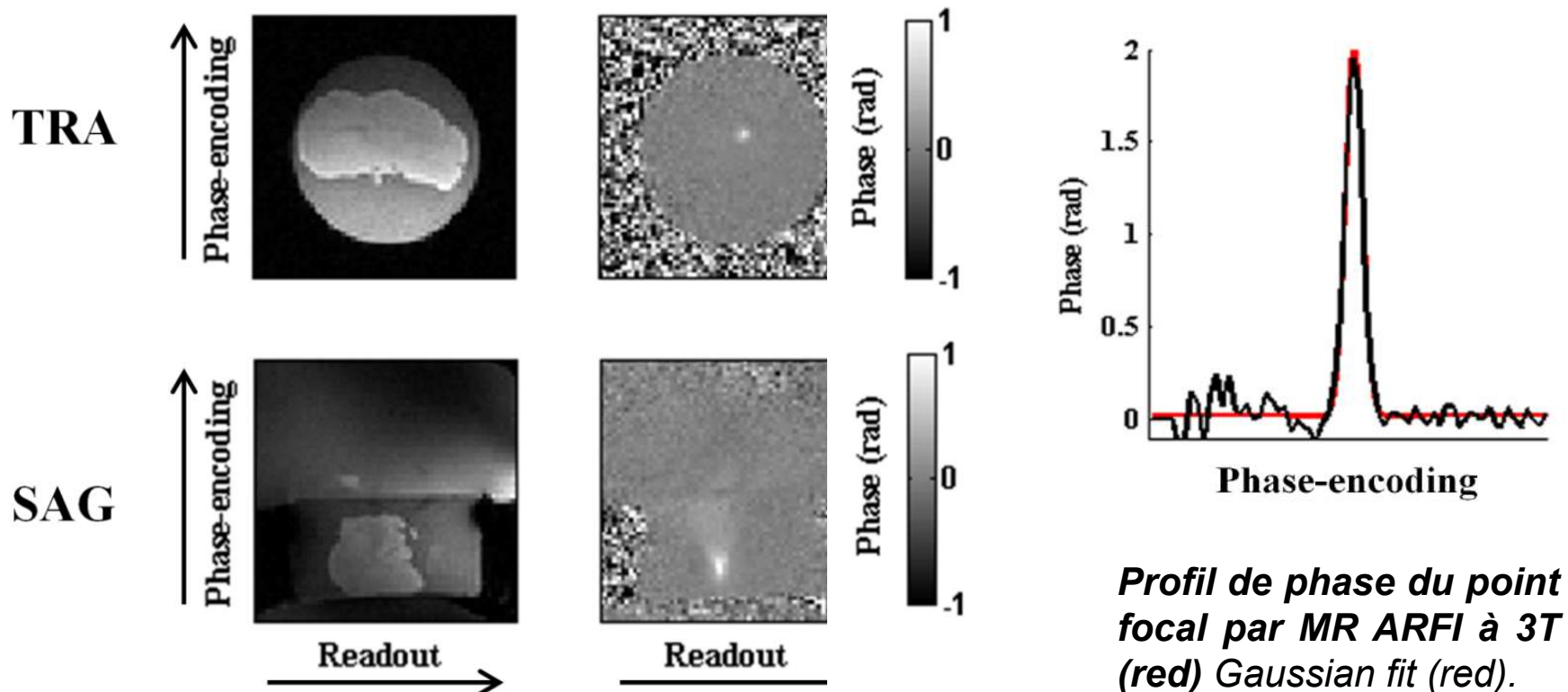
L. Marsac et al. *Med Phys* 2012;39(2):1141

# Détermination précise du déplacement induit par les US

## MR ARFI: Magnetic resonance acoustic radiation force imaging (1)

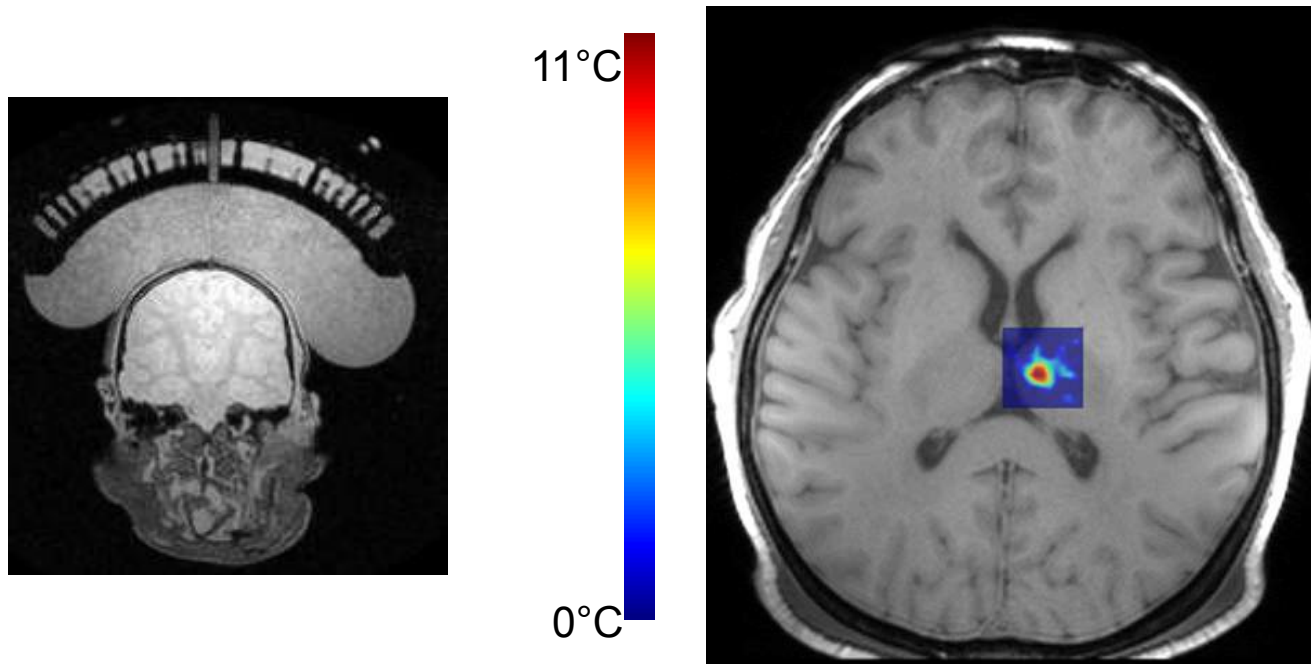
- Mesure le déplacement induit par la force de radiation ultrasonore
- Le déplacement est encodé dans la phase du signal IRM
- Localise le point focal ultrasonore sans effet thermique significatif

(1) McDannold N, Maier SE. *Med. Phys.* 2008;35(8):3748-3758.



# Une précision infra-millimétrique

Séquence d'imagerie de température par IRM



Précision :

- plan axial :  $0.7 \pm 1.2$  mm
- le long du faisceau:  $0.5 \pm 2.4$  mm

## Perspectives

- Traitement non-invasif
  - des tumeurs cérébrales
  - du tremblement essentiel
  - de la maladie de Parkinson



# Une approche thérapeutique par stimulation magnétique transcrânienne

---

# Une approche combinée « stimulation magnétique transcrânienne et IRM » dans le tremblement essentiel

**Le tremblement essentiel** : une maladie neurologique caractérisée par

- Tremblement d'action et de posture
- Mains, tête, cordes vocales et voix, orthostatique (en position debout)

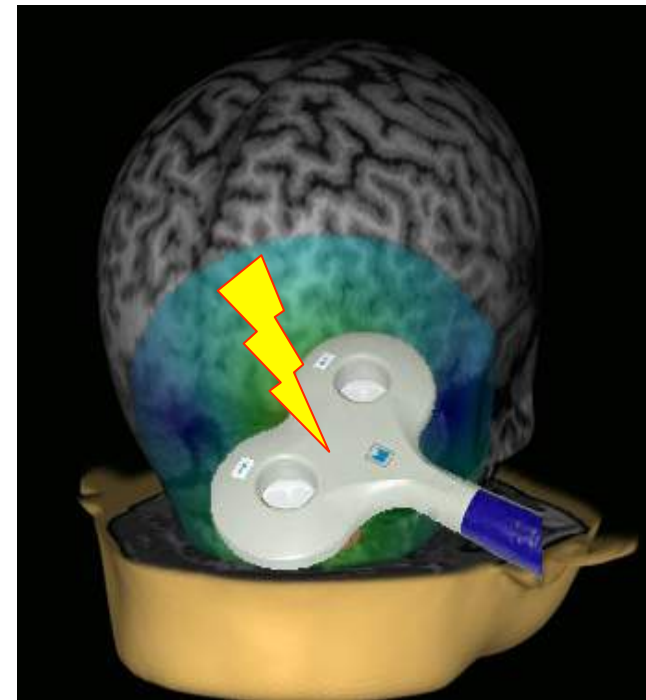
**Pas de cause établie**

**Rôle présumé du cervelet et des connexions cérébelleuses**

- Anomalies histologiques
- Hyperactivité anormale du cervelet

## Approche thérapeutique du tremblement essentiel par TMS

**Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)** : création d'un champ magnétique intense ( $\approx 1\text{T}$ ) bref qui peut moduler l'excitabilité du cerveau

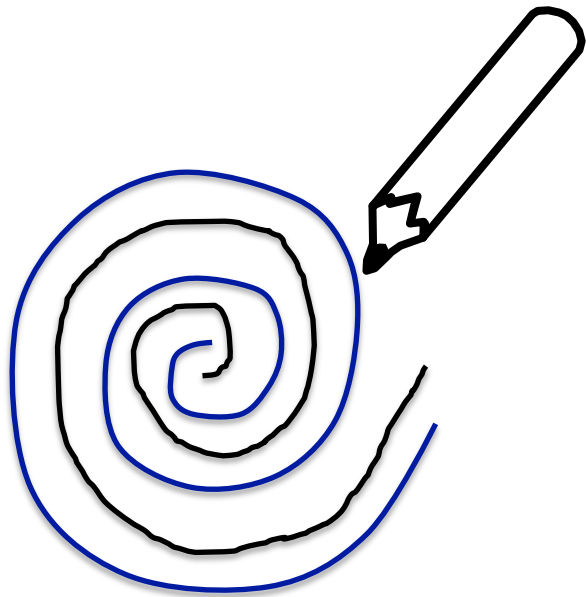


Sabine Meunier, Traian Popa

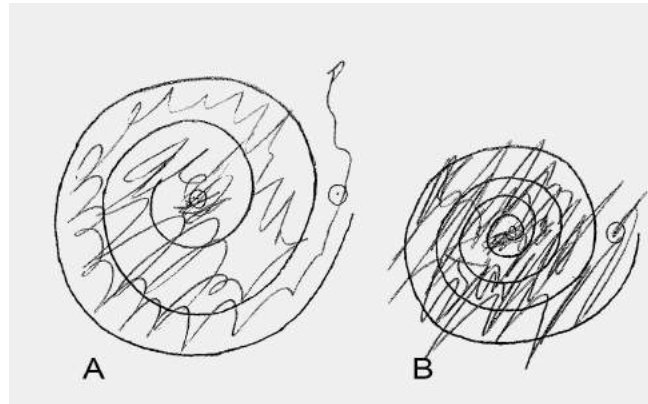
# Stimulation du cervelet par TMS

Stimulation à 1 Hz  
5 jours de suite  
1h30 / séance

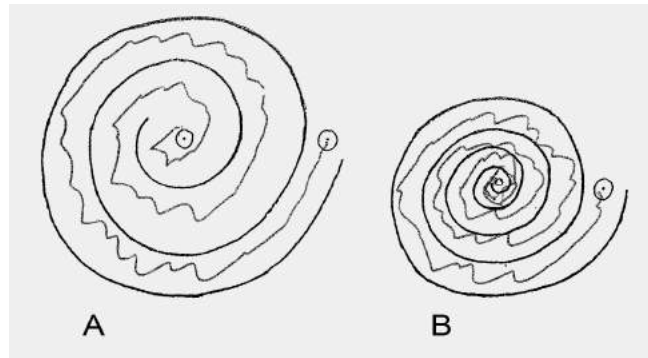
15 mn, cervelet droit  
15 mn, cervelet gauche



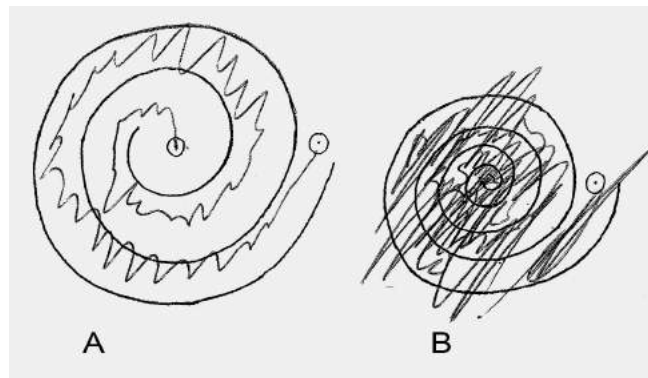
S Meunier, M Vidailhet



Avant TMS



Jour 1-12

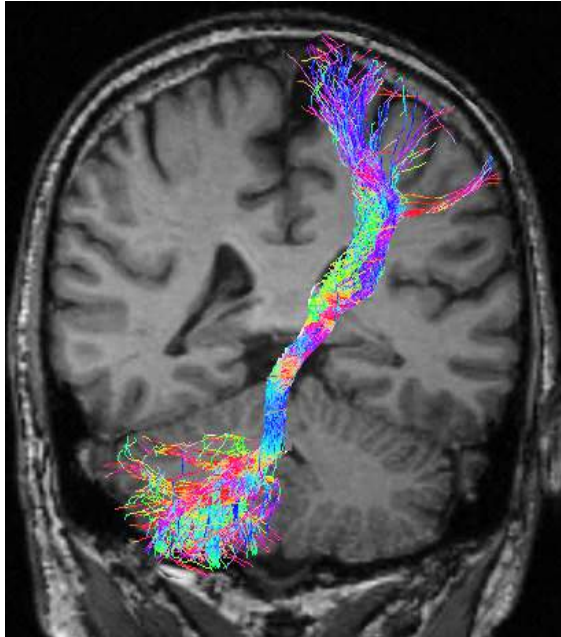


Jour 29



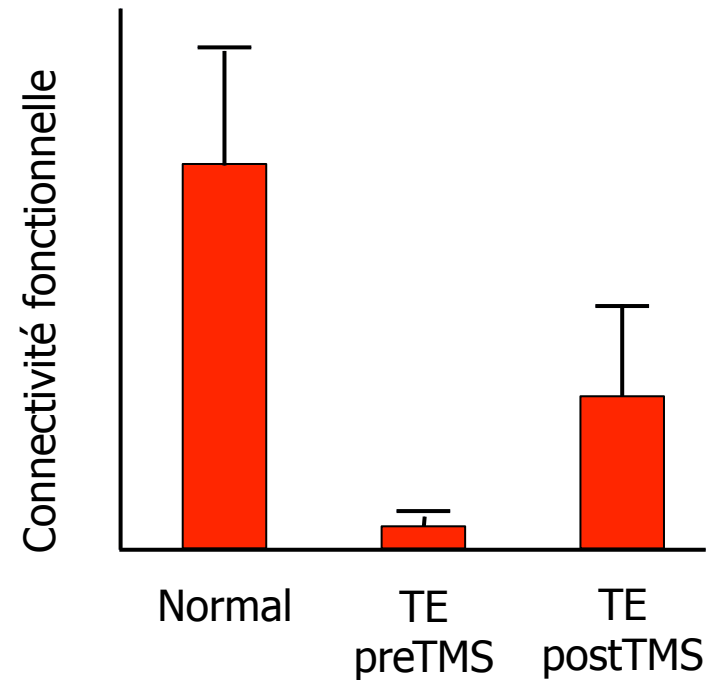
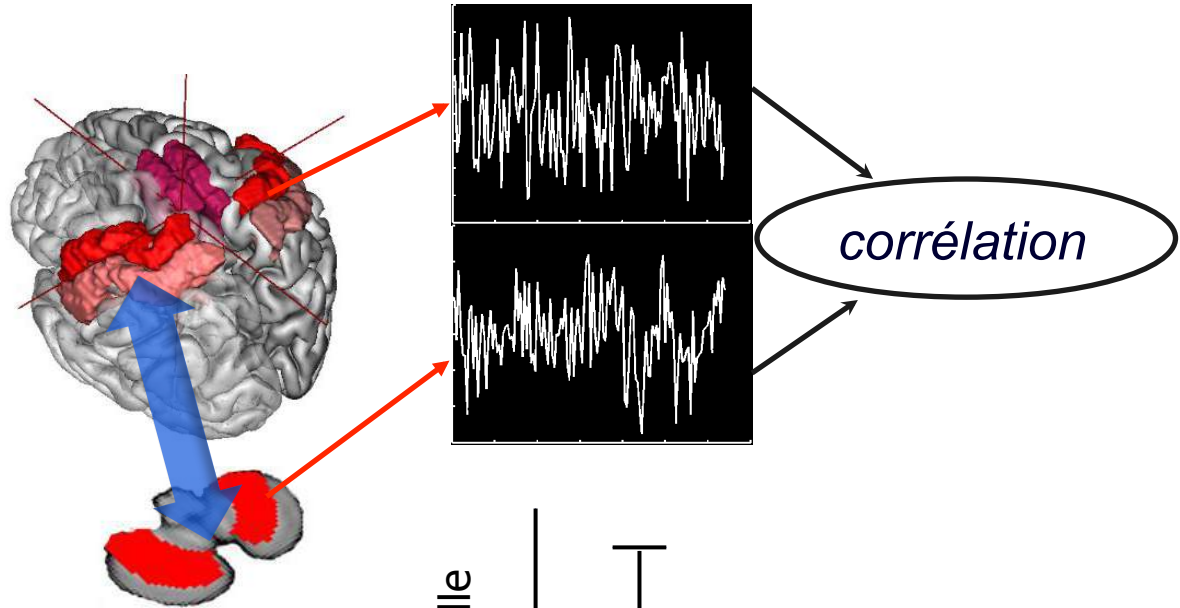
*Popa et al. Brain Stim 2013*

# Restauration de la connectivité entre le cervelet et le cortex par la TMS : étude par IRMf



Cécile Gallea

Index de la communication fonctionnelle entre régions distantes



*Popa et al. Brain Stim 2013*

# Conclusions

---

1. Une approche personnalisée de la pathologie cérébrale
2. Du diagnostic à la thérapeutique
3. La caractérisation préclinique des pathologies cérébrales

**Centre de NeuroImagerie de Recherche –  
CENIR - ICM**

Eric Bardinet  
Sara Fernandez-Vidal  
Daniel Garcia-Lorenzo  
Cécile Gallea  
Anne-Charlotte Philippe  
Traian Popa  
Romain Valabrègue

**ICM – U975, UPMC – Paris 6**

Isabelle Arnulf  
Claire Ewencyk  
Nadya Pyatigorskaya  
Marie Vidailhet

**INSERM U678**

Habib Benali  
Salma Mesmoudi  
Arnaud Messé  
Mélanie Péligrini-Issac  
Vincent Perlberg

**NeuroSpin**

Cyril Poupon  
Clarisse Longo dos Santos

**ESPCI Institut Langevin**

Mickael Tanter  
Jean-François Aubry

