

La perte de volume cérébral comme quatrième paramètre dans la sclérose en plaques

Michael Linnebank^{a, b}

^a Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich; ^b HELIOS Klinik Hagen-Ambrock, D-Hagen

Le spectre des altérations physiopathologiques du système nerveux central pouvant être mises en évidence par imagerie chez les patients atteints de sclérose en plaque (SEP) s'est grandement élargi au cours de ces dernières années. Cela a révélé qu'outre les lésions focales de la substance blanche du cerveau, des dommages focaux dans la substance grise et des altérations diffuses de la substance blanche, en apparence normale, sont également responsables du tableau clinique de cette maladie. Par conséquent, afin d'évaluer plus justement tous les composants-clés de la SEP, le concept DAF-3 (*disease-activity-free*), jusqu'à présent caractérisé par trois paramètres, s'est vu additionné du paramètre de la perte de volume cérébral, qui est désormais appelé NEDA-4 (*no evidence of disease activity*).

Introduction

Le spectre des altérations physiopathologiques du système nerveux central (SNC) pouvant être mises en évidence par imagerie chez les patients atteints de sclérose en plaque (SEP) s'est grandement élargi au cours de ces dernières années. Les lésions focales démyélinisées de la substance blanche du cerveau constituaient et constituent encore une caractéristique classique de la SEP [1–3]. Par ailleurs, de tels dommages focaux sont également observés dans la substance grise, et des altérations diffuses de la substance blanche apparemment normale (*normal appearing white matter*, NAWM) sont constatées [3–7]. En définitive, l'ensemble de ces modifications est responsable de la diminution croissante des capacités cognitives et (conjointement avec la pathologie spinale) physiques associée à la SEP [8].

Caractéristiques des différentes altérations cérébrales

L'ampleur des lésions focales, plus particulièrement celles touchant la substance blanche, peut être établie par IRM, d'une part à l'aide des lésions T2 et d'autre part sur la base des lésions T1 rehaussées par le gadolinium (Gd). En outre, les *T1-black holes* à l'IRM indiquent des dommages focaux irréversibles [9]. Ils reflètent des



perturbations tissulaires locales, parmi lesquelles la perte d'axones [10]. Lors d'une poussée, l'imagerie révèle généralement une lésion focale anatomique y correspondant. Cependant, à l'inverse, seule une petite partie des lésions mises en évidence à l'IRM conduit à un événement clinique de poussée.



Michael Linnebank

Les lésions focales au sein de la substance grise sont caractérisées par une démyélinisation, une activation des microglies et souvent également par des processus inflammatoires au niveau des méninges, mais ne sont que partiellement appréciables à l'IRM [11–14]. Les altérations diffuses de la NAWM en revanche sont liées à des processus inflammatoires, à une astrogliose, à l'activation de microglies et à des dommages axonaux diffus [4, 15]. Conjuguées aux dommages tissulaires résultant des lésions focales de la substance blanche et de la substance grise, ces altérations diffuses conduisent à une perte mesurable du volume cérébral dans la NAWM (BVL, *brain volume loss*). Une perte de volume cérébral est décelable à tous les stades de la maladie. Le taux de perte de volume cérébral annuel se situe entre 0,5 et 1,35% chez les patients atteints d'une SEP (groupe contrôle de sujets sains: 0,1 à 0,3%) [16–20].

Absence d'activité de la maladie

De nos jours, avec la mise à disposition d'options thérapeutiques toujours plus efficaces, une combinaison d'observations cliniques et de résultats IRM plus sensibles est utilisée pour évaluer l'activité de la maladie et, le cas échéant, les bénéfices d'un traitement. L'absence d'activité pathologique mesurable sur la base de ces paramètres était initialement qualifiée «d'absence d'activité pathologique» (*disease-activity-free*, DAF) [21]. En revanche, étant donné qu'une certaine activité de la maladie ne peut pas toujours être démontrée dans la pratique clinique en dépit d'une amélioration continue des procédés diagnostiques, l'expression «absence d'activité de la maladie» (*no evidence of disease activity*, NEDA) a entre-temps été adoptée pour ce statut.

Le statut DAF est atteint en présence de trois critères (DAF-3) [21, 22]:

- Pas de poussée confirmée;
- pas d'activité IRM (nouvelles lésions T2 ou lésions T2 aggravées, lésions rehaussées par produit de contraste);
- pas de progression avérée de l'invalidité (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

L'application de ces trois paramètres est pertinente car il a depuis été démontré que le taux initial de poussées ainsi que la charge lésionnelle initiale à l'IRM d'un patient sont corrélés avec son invalidité ultérieure [23, 24]. Ainsi, des poussées plus fréquentes au cours des deux premières années de maladie et des intervalles plus courts entre les deux premières poussées sont associés à un délai plus court avant d'atteindre des niveaux de handicap sévères (niveaux EDSS 6, 8, 10) [23]. Tintoré et al. ont par ailleurs déterminé que les patients atteints de SEP remplissant trois à quatre critères de Barkhof à l'IRM de sortie courent un risque presque quatre fois plus élevé de présenter un score EDSS supérieur à 3 après 5 ans d'évolution [24]. Leray et al. ont démontré sur la base de populations historiques que l'évolution de la SEP montre des différences inter-individuelles marquées, principalement au cours de la phase précoce, mais qu'à partir d'un certain degré d'invalidité, tel que la survenue de restrictions de mobilité, la maladie évolue de manière quasi similaire. Ainsi, la phase précoce semble être une «window of opportunity» pour le traitement. Il n'a cependant pas encore été déterminé dans quelle mesure cela s'applique aussi aux populations de patients actuelles, traitées avec les possibilités thérapeutiques disponibles aujourd'hui [25].

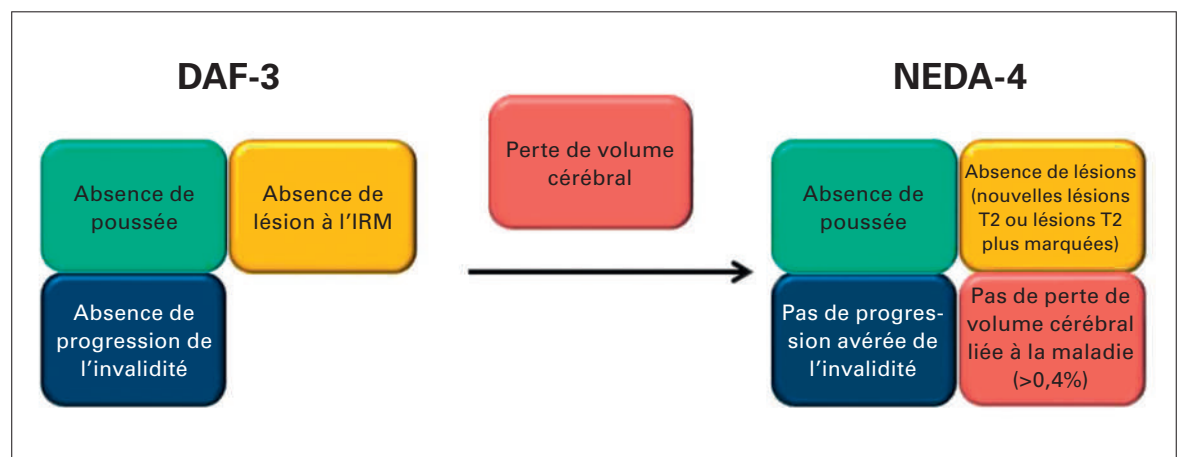


Figure 1: Représentation schématique des deux concepts du statut DAF (*disease-activity-free*) et du statut NEDA (*no evidence of disease activity*) ainsi que leurs composants respectifs. L'intégration de la perte de volume cérébral a élargi le concept existant DAF-3 pour devenir le NEDA-4.

Correspondance:
 Prof. Michael Linnebank
 Leitender Arzt
 Klinik für Neurologie
 UniversitätsSpital Zürich
 Frauenklinikstrasse 26
 CH-8091 Zürich
 michael.linnebank[at]usz.ch

et:
 Prof. Michael Linnebank
 Chefarzt Neurologie
 Ärztlicher Direktor
 HELIOS Klinik
 Hagen-Ambrock
 DE-58091 Hagen
 michael.linnebank[at]
 helios-kliniken.de

La perte de volume cérébral comme critère supplémentaire

Sur la base des nouvelles connaissances relatives au rôle des lésions diffuses, mal délimitées, du SNC dans la physiopathologie de la SEP, la question s'est posée de savoir si la perte de volume cérébral pourrait être incorporée comme quatrième paramètre au concept DAF, de manière à également tenir compte de cet élément essentiel de la maladie qu'est la SEP et garantir ainsi une évaluation plus juste des altérations focales et diffuses. De plus, Jefferey et al. ont récemment pu démontrer la signification clinique de la perte de volume cérébral [26]. Ils ont constaté qu'un taux plus élevé de perte de volume cérébral après 24 mois était associé à un risque accru de progression de l'invalidité après 24 et 48 mois. Bien qu'il avait déjà été démontré par le passé qu'un taux plus élevé de poussées, notamment en association avec une activité IRM marquée, était corrélé avec une évolution plus défavorable de la maladie, la prise en compte additionnelle du paramètre de perte de volume cérébral permettra à l'avenir d'obtenir une estimation encore plus globale du risque de progression [23, 24, 26]. Par ailleurs, une perte de volume cérébral a également été mise en lien avec des déficits cognitifs survenant dans le cadre d'une SEP. Ainsi, les altérations de la substance grise représentent l'un des facteurs centraux d'accumulation de limitations cognitives au long cours dans la SEP [27]. Christodoulou et al. ont déterminé qu'une perte centrale (ventriculaire) de volume cérébral était associée à des déficits cognitifs globaux [28]. En revanche, une atrophie régionale au niveau du thalamus a été associée à des déficits cognitifs spécifiques [29]. Dans cette étude, l'atrophie thalamique était plus prononcée chez les hommes atteints de SEP que chez les femmes [30].

En raison de la signification de la perte de volume cérébral, un nouveau concept a désormais été établi et qui, outre les trois paramètres caractérisant jusqu'alors le statut DAF, intègre aussi la perte de volume cérébral, en délimitation vis-à-vis de la pseudo-atrophie comme effet médicamenteux rapide, ce qui est appelé statut NEDA-4 (fig. 1) [31]. La valeur-seuil pour la perte de volume cérébral a été définie comme une diminution annuelle du volume cérébral de 0,4% ou plus, étant donné que cette valeur est située entre la fourchette définie pour la perte de volume cérébral chez les sujets adultes sains et celle pour les patients atteints de SEP. En ayant recours aux données poolées issues des deux études de phase III contrôlées contre placebo et portant sur le fingolimod (FREEDOMS et FREEDOMS II), le concept a ensuite été utilisé pour analyser l'effet de cette option thérapeutique [31]. Il a permis de révéler qu'un nombre significativement accru de patients avec le statut NEDA-4 se trouvaient dans le bras Verum (OR 4,41; $p > 0,0001$). Giovannoni et al. ont employé le concept NEDA-4 dans le cadre d'un modèle statistique visant à comparer l'efficacité de traitements oraux contre la SEP (fingolimod, fumarate de diméthyle et tériflunomide) [32]. Cette comparaison indirecte a indiqué que la probabilité d'atteindre le statut NEDA-4 est plus élevée avec le fingolimod qu'avec le fumarate de diméthyle ou avec le tériflunomide.

Enfin, il semblerait que l'intégration de la perte de volume cérébral dans l'évaluation de l'activité de la maladie ne soit pas uniquement pertinente en lien avec l'évaluation de l'efficacité d'un traitement. Dans le cadre d'essais cliniques ultérieurs, ces paramètres pourraient fournir de précieuses informations complémentaires.

Disclosure statement

ML a reçu des honoraires ou un financement de recherche provenant de Bayer, Biogen Idec, Desitin, Genzyme, Merck, Novartis et Teva.

Photo de couverture

© Kiose39 | Dreamstime.com

Références recommandées

- Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:343–66.
- Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2006;5(2):158–70.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009;8(3):254–60.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):329–37.
- Kappos L, Radue EW, Freedman MS, Cree B, Sormani MP, Sfikas N, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: the effect of fingolimod. *Mult Scler.* 2014;20(S1):40, Abstract FC1,5.

L'intégralité de la liste de références numérique est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Les lésions focales mais aussi les altérations diffuses du système nerveux central jouent un rôle capital dans la physiopathologie de la sclérose en plaques (SEP).
- Du fait de la difficulté à mettre en évidence les dommages diffus, l'accent était jusqu'à présent mis presque exclusivement sur les lésions focales.
- L'évaluation de l'efficacité d'un traitement contre la SEP – dans le sens d'une absence d'activité de la maladie (disease-activity-free, DAF) – reposait jusqu'alors sur les trois paramètres suivants: taux de poussées, lésions à l'IRM et progression de l'invalidité (DAF-3).
- L'intégration de l'atrophie cérébrale (brain volume loss, BVL) comme quatrième paramètre permet une évaluation plus complète des dommages du système nerveux central liés à la SEP. Cela est appelé absence d'activité de la maladie (no evidence of disease activity, NEDA-4).

Literatur / Références

1. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics* 2007;27(2):525-51.
2. Markovic-Plese S, McFarland HF. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001;1(3):257-62.
3. Kutzelnigg A and Lassmann H. *Handbook Clin Neurol* 2014.
4. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(Pt 11):2705-12.
5. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132(Pt 5):1175-89.
6. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(2):91-101.
7. Lassmann H. Mechanisms of white matter damage in multiple sclerosis. *Glia* 2014;62(11):1816-30.
8. Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, Rivey MP. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:343-66.
9. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(1):1-8.
10. Brück W, Bitsch A, Kolenda H, Brück Y, Stiefel M, Lassmann H. Inflammatory central nervous system demyelination: Correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997;42(5):783-93.
11. Peterson JW, Bö L, Mörk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001;50(3):389-400.
12. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2188-97
13. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*;68(4):477-93
14. Filippi M, Rocca MA, Benedict RH, DeLuca J, Geurts JJ, Rombouts SA et al. The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75(23):2121-8
15. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012;11(4):349-360.
16. Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31(4):770-88.
17. Giorgio A1, Battaglini M, Smith SM, De Stefano N. Brain atrophy assessment in multiple sclerosis: importance and limitations. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18(4):675-86.
18. De Stefano N, Tomic D, Haering D, Dibernardo A, Francis G, Radue EW et al. Proportion Of Patients With Brain Volume Loss Comparable To Healthy Adults In Fingolimod Phase 3 Multiple Sclerosis Studies. Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2014, Abstract S13.006.
19. Barkhof F, Calabresi PA, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol* 2009;5(5):256-66.
20. Bermel RA and Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5(2):158-170.
21. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):254-60.
22. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P et al. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol* 2011;10(4):329-37.
23. Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133(Pt 7):1914-29.
24. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67(6):968-72.
25. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133(Pt 7):1900-13.
26. Jeffery D, Verdun E, Piani Meier D, Ritter S, Chin P, Radue EW et al. Brain volume change by quartile and disability progression in multiple sclerosis: a 4-year analysis of the phase 3 FREEDOMS trial and its extension. *Mult Scler* 2014;20(S1):41, Abstract FC2.3.
27. Filippi M, Preziosa P, Copetti M, Riccitelli G, Horsfield MA, Martinelli V et al. Gray matter damage predicts the accumulation of disability 13 years later in MS. *Neurology.* 2013;81(20):1759-67
28. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003;60:1793-1798
29. Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1213-1223
30. Schoonheim M, Popescu V, Rueda Lopes FC, Wiebenga OT, Vrenken H, Douw L et al. Subcortical atrophy and cognition: Sex effects in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:1754-1761
31. Kappos L, Radue EW, Freedman MS, Cree B, Sormani MP, Sfikas N et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: the effect of fingolimod. *Mult Scler* 2014;20(S1):40, Abstract FC1.5.
32. Nixon R, Bergvall N, Tomic D, Sfikas N, Cutter G, Giovannoni G. No Evidence of Disease Activity: Indirect Comparisons of Oral Therapies for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Advances in Therapy* 2014; 31:1134-1154.