

MPI-R2*

Evolution à un an de la teneur en fer dans les ganglions de la base – R2* : un biomarqueur de la progression de la Maladie de Parkinson

27 Mai 2019

9^{ème} journée du GIRC AURA

Promoteur: C.H.U. de Clermont-Ferrand

Investigateur coordinateur : Dr Ana MARQUES

Méthodologiste : Mr Bruno PEREIRA

GENERALITES

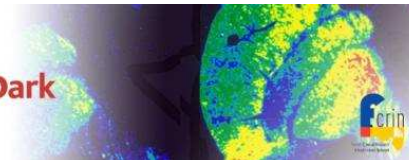
Etude multicentrique prospective interventionnelle de suivi de cohorte sur **1 an**

Promoteur : CHU Clermont-Ferrand (RBHP 2014 ULLA)

Investigateur Coordinateur : Dr Ana MARQUES

13 centres : services de Neurologie et d'IRM des CHU de Clermont-Ferrand, Lille, Grenoble, Lyon, Limoges, APHP (Paris, Créteil), Montpellier, Bordeaux, Nancy, Reims, Poitiers et **Toulouse**

Financement :

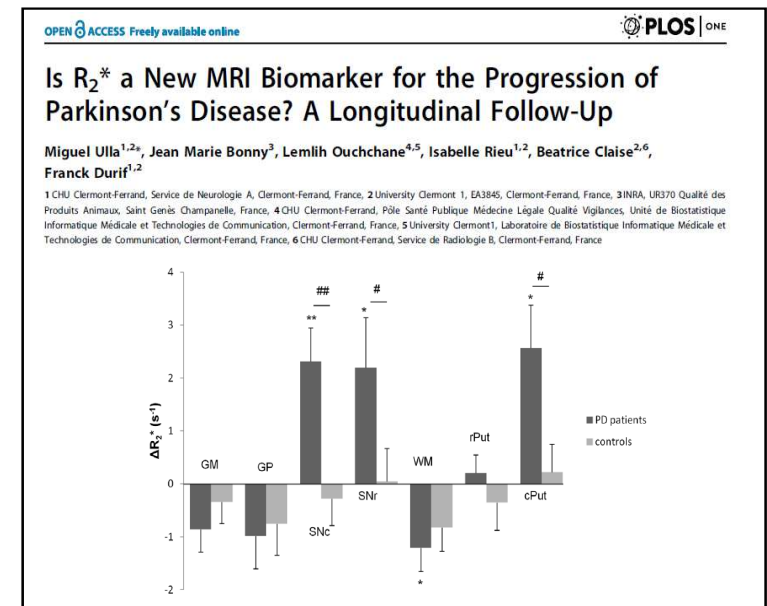


RATIONNEL

- MPI : maladie neurodégénérative
- Actuellement développement de traitement « disease modifier »
- Biomarqueurs non invasifs et fiables pour suivre la progression de la maladie
- MRI R2* => marqueur validé permettant l'estimation de la concentration cérébrale en fer
- Technique attractive car sécurité, rapide, rapidement mesurable en pratique clinique , permet suivi longitudinal individuel.

Étude préliminaire sur 14 patients et 18 contrôles Suivi longitudinal sur 3 ans IRM 1,5 T

- ✓ $\uparrow R_2^*$ dans la Substantia Nigra (SN) et partie caudale du putamen chez MPI (10% sur 3 ans)
- ✓ Corrélation positive entre ΔR_2^* et progression de la sévérité de la maladie.



OBJECTIFS

- **Objectif principal**

Evaluer les variations de R_2^* (ΔR_2^*) dans 3 régions d'intérêts (ROIs) (SN, VTA, Putamen) au cours d'un suivi longitudinal d'un an d'une cohorte de patients parkinsoniens

- **Objectifs secondaires**

Evaluer les **corrélations** entre le ΔR_2^* de chaque ROI et :

- Les caractéristiques des sujets (sexe, âge, durée et sévérité de la maladie)
- Les symptômes moteurs
- Les symptômes non-moteurs (Cognition, Dysautonomie, Apathie, Dépression, Comportements addictifs (Troubles du contrôle des impulsions)).

Evaluer le **ΔR_2^* chez des sujets contrôles** dans chaque ROI et sur cerveau entier (analyse voxel par voxel)

Evaluer les **relations entre le ΔR_2^* des différentes structures cérébrales étudiées** (covariance)

Explorer le **ΔR_2^* sur cerveau entier** (analyse voxel par voxel) et les possibles **liens avec les caractéristiques des patients**

SUJETS

- **PATIENTS**

160 patients atteints de la maladie de Parkinson, répartis en 4 groupes de 40 patients selon la durée d'évolution de la maladie (par rapport à la date **DIAGNOSTIC**) :

< 5 ans

entre 5 et 10 ans

entre 10 et 15 ans

> 15 ans

- **SUJETS CONTROLES APPARIES/TEMOINS**

En parallèle, **80** sujets contrôles appariés en âge et en sexe, répartis de façon égale dans les 4 groupes (n=20 / groupe), sur la base d'un plan de sondage stratifié par genre et âge.

Critères d'inclusion

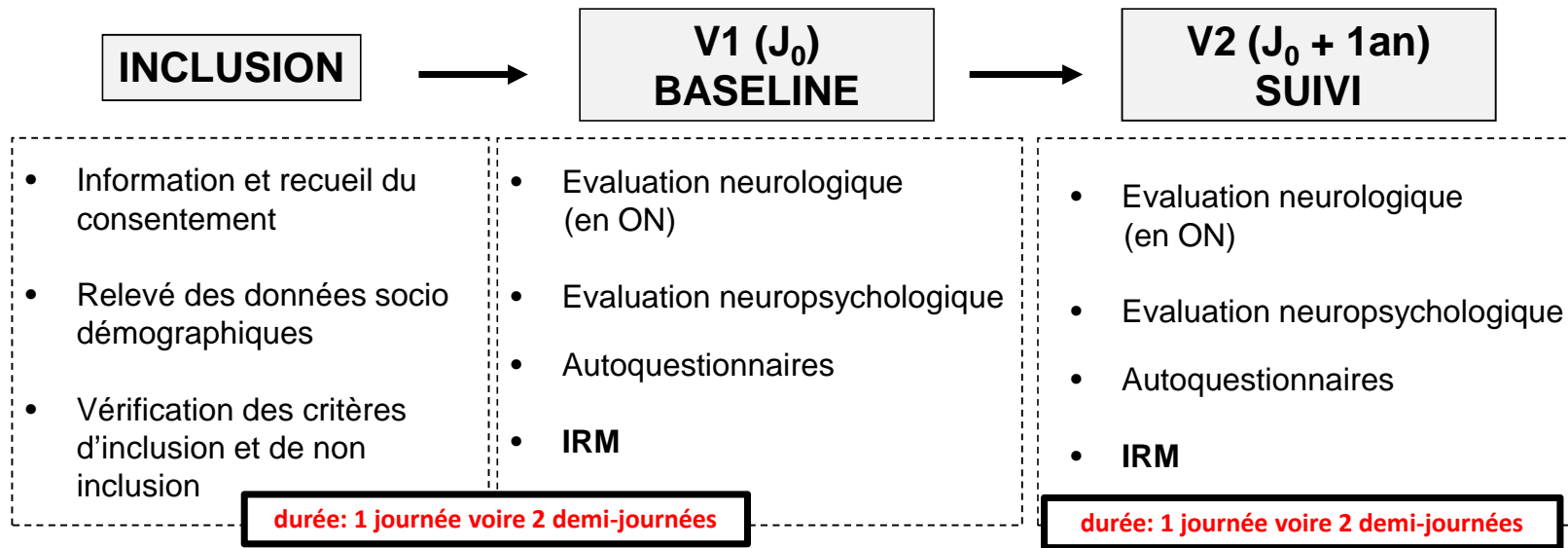
- Hommes ou Femmes
 - Âgé(e)s de 40 à 80 ans
 - Affilié(e)s à la Sécurité Sociale
 - Aptes à fournir un consentement éclairé
-
- **Patients**
 - Présentant une MPI (selon les critères de "Parkinson's Disease Society Brain Bank")
 - Non stimulés
 - **Témoins**

Critères d'exclusion

- **Démence** (MoCA < 24)
- Maladies ayant une action directe sur le **métabolisme du fer** (hémochromatose, ...) en cours
- **Traitements chélateurs du fer** (Desferal® (déféroxamine), Ferriprox® (défériprone), Exjade® (déférasirox)) ainsi que les traitements contenant du fer, administrés par voie orale (Fumafer® (fumarate ferreux), Tardyferon® (sulfate ferreux (II)), Ascofer® (ascorbate ferreux)) et par voie intraveineuse (Ferinject® (carboxymaltose ferrique), Venofer® (hydroxyde ferrique-saccharose), Cosmofer® (dextran ferrique de bas poids moléculaire) et Dexferrum® (dextran ferrique de haut poids moléculaire)).
- Toute contre-indication au **passage de l'examen IRM**
- Sous **tutelle ou curatelle**
- **Patients**
 - Parkinsonisme **atypique** (atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire, maladie ç corps de Lewy, dégénérescence corticobasale...)
 - **Tremblement sévère** (UPDRS part III, item 20 > 2 pour une partie du corps) contre-indiquant la réalisation de l'IRM (risque de bouger)
 - **Dyskinésies sévères** (UPDRS part IV, item 33 > 2) contre-indiquant la réalisation de l'IRM (risque de bouger)
 - Maladies **psychiatriques ou somatiques sévères** en cours
- **Témoins**
 - Antécédents de **maladies neurodégénératives**

DESIGN

Etude prospective multicentrique de suivi de cohorte sur **1 an**





METHODOLOGIE DE L'IRM

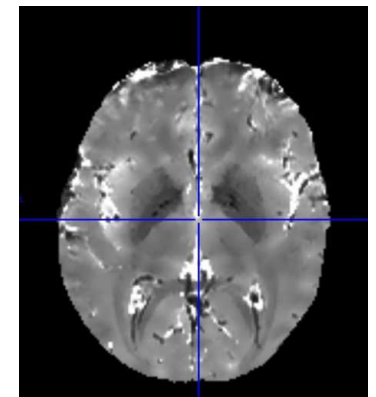
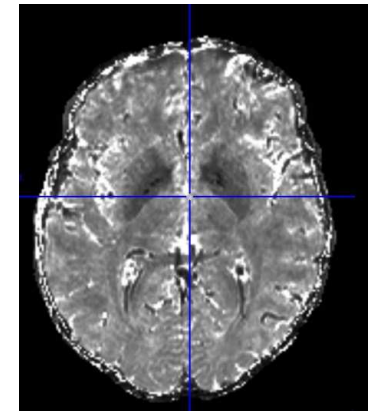


IRM 3T réalisé sur chaque site après **validation** par plateforme CATI

(Centre pour l'Acquisition et le Traitement des Images, CEA Neurospin, ICM, LIB)

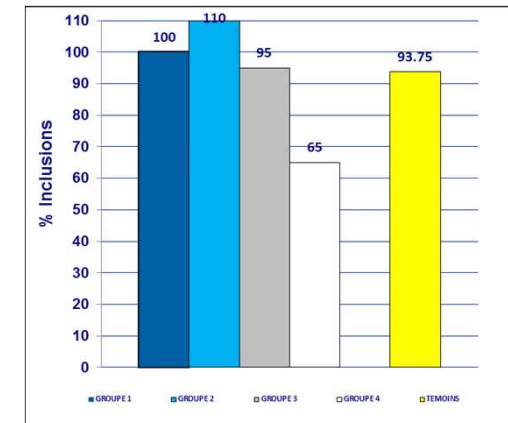
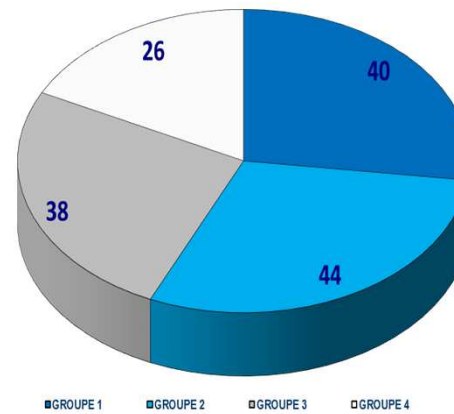
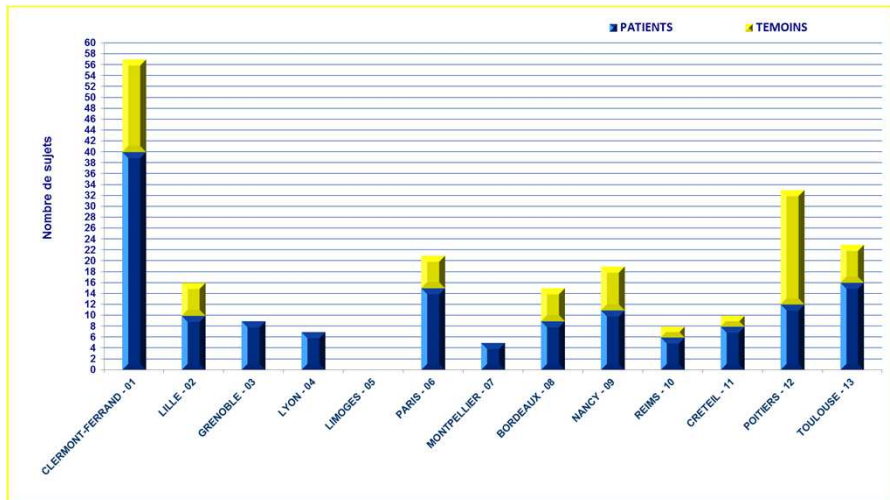
ACQUISITIONS IRM

- Réseau de machines IRM **3 Tesla** des trois constructeurs majeurs (Philips®, Siemens®, General Electric®)
- Dans chaque centre participant à MPI-R2*, machine **qualifiée** pour le protocole
- **Protocole installé et contrôle qualité** effectuées par l'équipe CATI ainsi que la **validation** des données obtenues sur le centre
- Acquisitions effectuées conformément au **protocole standardisé** après **validation**
- **Procédure** prévue pour **augmenter** la **reproductibilité** des mesures



Actuellement

- 148 (91.25%) MPI et 75 (90%) contrôles sains recrutés parmi les 13 centres impliqués dans l'étude.
- 10 screen failures et 16 abandons

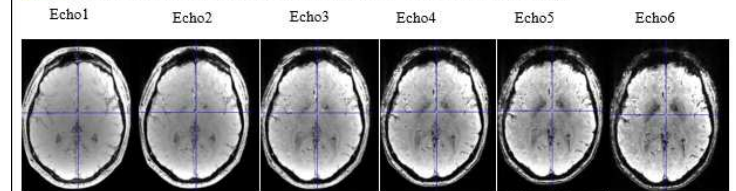


Actuellement

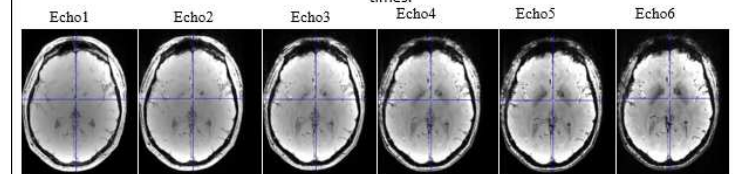
- Validation scientifique de la méthodologie IRM R2* permettant d'améliorer le rapport signal sur bruit.

« Exploratory detection of subtle T2* differences within the whole brain due to Parkinson disease »

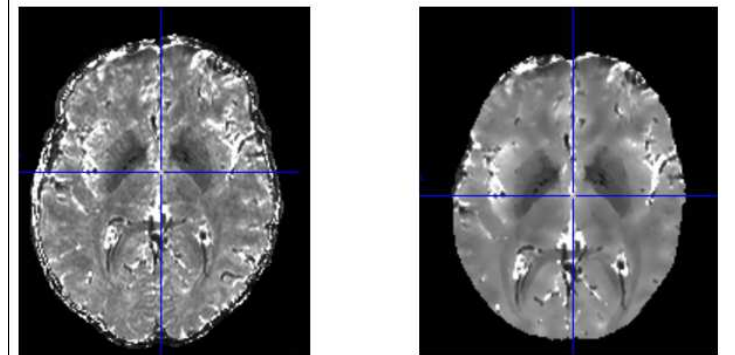
Subject :
REF : Paris ; 0606002VAP ; was obtained using a 3T MRI system (Siemens).



1. A 3D MULTIGRE sequence without FILTERING from left to right 6 images, with increasing echo times.



2. Images of Figure 1 after NESMA multispectral filtering.



3. An example of a quantitative parametric T2* mapping for one subject. Left without NESMA filtering / Right with NESMA filtering.

NESMA filter : nonlocal estimation of multispectral magnitudes filter.

Résultats attendus

- Quantification de la teneur cérébrale en fer grâce à IRM R2* est **fiable, objective, sure** et facilement applicable en **pratique courante**.
- Validation en tant que **biomarqueur de la MPI?**
- Intérêt:
 - **Physiopathologique**: permettant de définir plusieurs profils de patients en fonction des stades de la maladie et d'étudier le rôle du fer dans le processus dégénératif en évaluant l'effet de chélateurs du fer.
 - **Pronostique**: permettant à un patient d'avoir une idée de l'évolution de sa maladie.
 - **En recherche Clinique**: permettant l'évaluation de l'efficacité des traitements neuroprotecteurs et "disease modifying"
 - **Thérapeutique**: permettant dans le futur d'évaluer l'efficacité d'un traitement neuroprotecteur à l'échelle individuelle et permettant une prise en charge personnalisée du patient
- **Large cohorte** unique en France et en Europe (160 MPI et 80 contrôles sains appariés en âge et sexe).