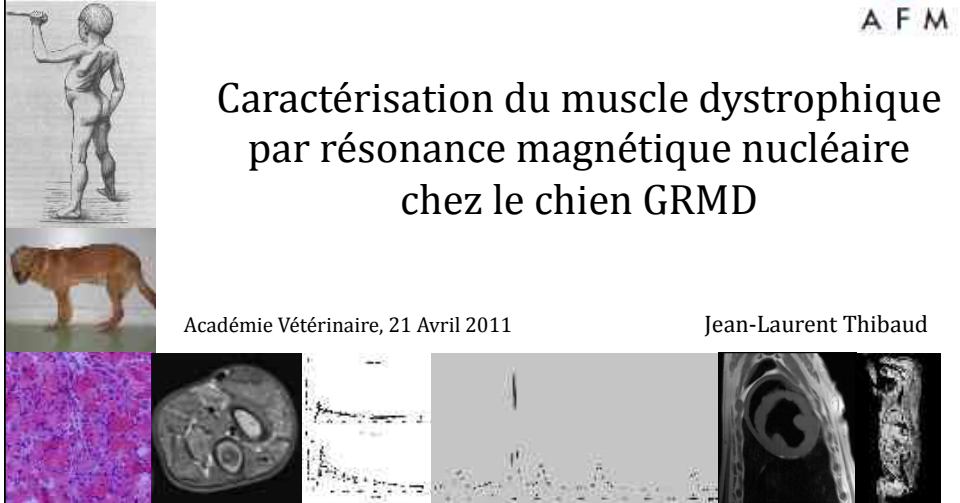
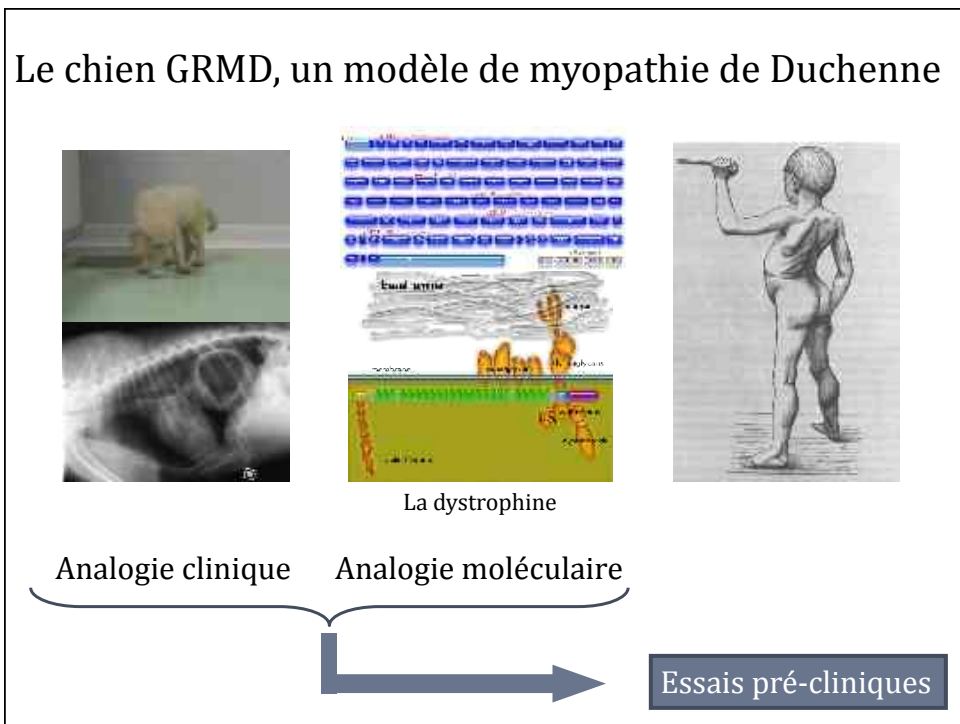


# Caractérisation du muscle dystrophique par résonance magnétique nucléaire chez le chien GRMD

Académie Vétérinaire, 21 Avril 2011 Jean-Laurent Thibaud

## Déficit en dystrophine, lésions histologiques

\* Fibrose endomysiale  
 # Métaplasie adipeuse

\* Nécrose  
 # Régénération

\* Centralisation nucléaire

\* Inflammation  
 # Œdème

\* Fibre hypercontractée  
 # Calcification  
 □ Inflammation

HE, ECR 4 mois

## Des lésions histologiques aux modification du signal RMN

**Anomalies membranaires:**  
 - Fibre nécrotique  
 - Fibre hypercontractée  
 - Lésion delta

**Modification taille et type de fibres**  
 - Lésion delta  
 - Infiltrat inflammatoire

**Fibres en régénération**  
 - Modification taille et type de fibres  
 - Fibrose

**Métaplasie adipeuse**  
 - Infiltrat inflammatoire  
 - Modification de la vascularisation

**Fibres en régénération**

temps

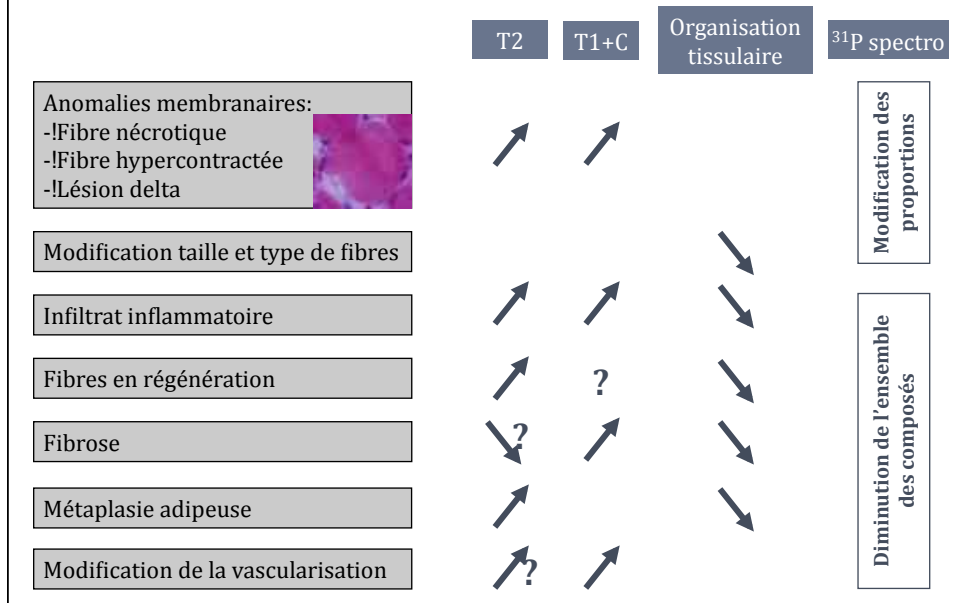
**Imagerie**

**Spectroscopie**

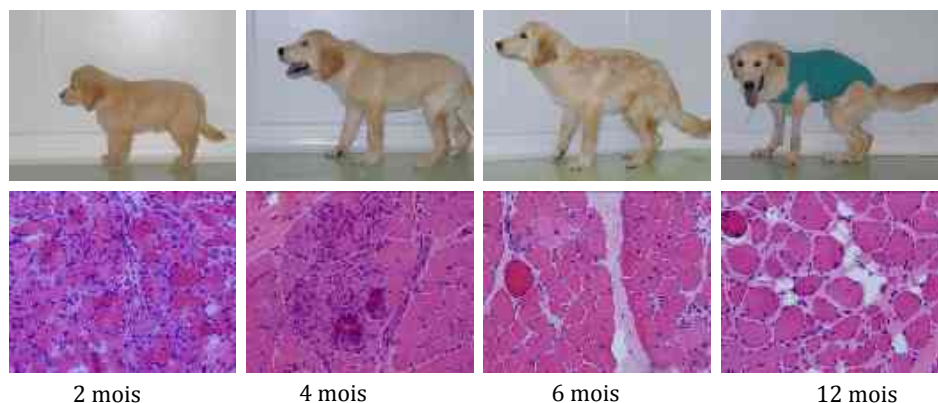
**Signal RMN est fonction**

- [H<sup>+</sup>]
- Environnement: lipide...
- Excitation/saturation
- Enregistrement

## Des lésions histologiques aux modifications du signal RMN



## Evolution clinique et histologique

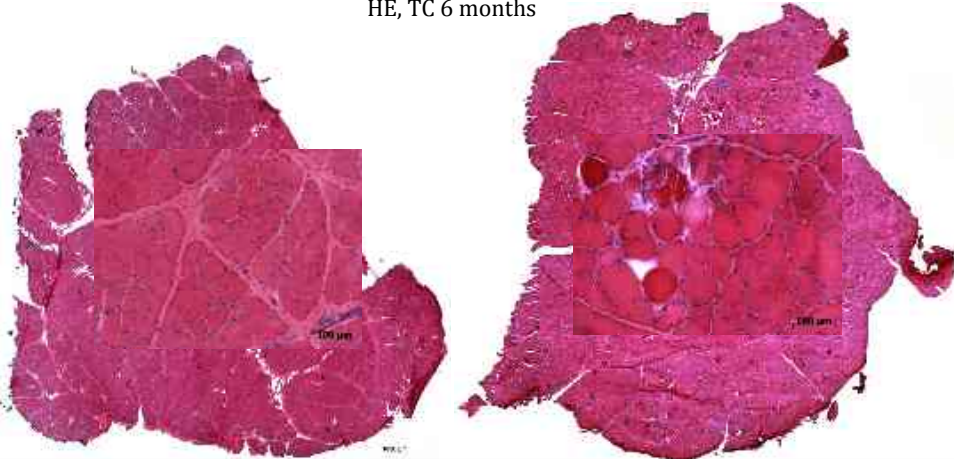


Aggravation clinique et modification de la formule histologique

## Hétérogénéité inter-individuelle

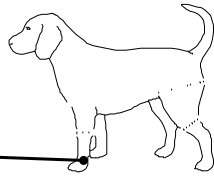
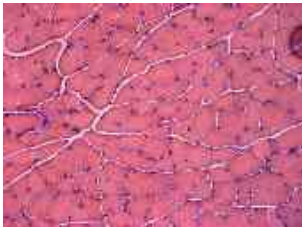


HE, TC 6 months

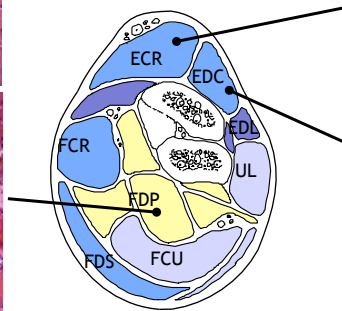
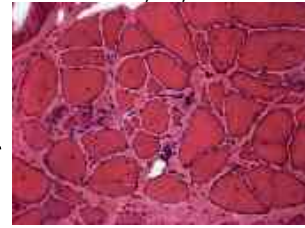


## Hétérogénéité inter-musculaire

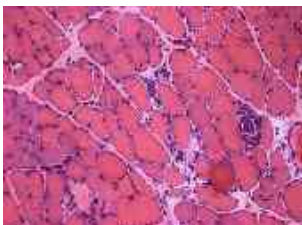
IO, HE, x20



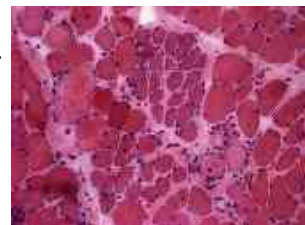
ECR, HE, x20



FDP, HE, x20



EDC, HE, x20



## Caractérisation du muscle dystrophique par IRM

### Première partie: Evaluation qualitative et définition d'indices

- 6 chiens sains, 6 chiens GRMD, 2 mois
- Antérieurs
- Aimant 4 Teslas Bruker
- Séquences: - T1 et T2 avec et sans saturation de graisse  
- cinétique du signal après injection de gadolinium



### Deuxième partie: Histoire naturelle des muscles dystrophiques

- 5 chiens sains, 5 chiens GRMD / 2, 4, 6, 9, (12) mois
- Antérieurs et postérieurs
- Aimant 3 Teslas Siemens, diagnostic clinique
- Séquences: identiques

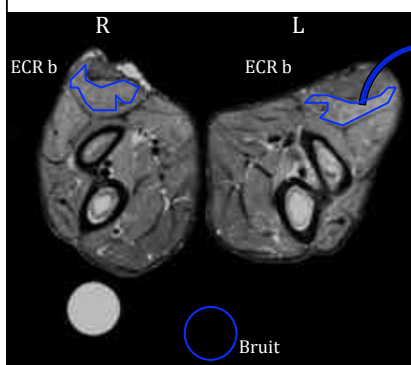


### Troisième partie: Essai préclinique

- 3 chiots GRMD, 15 jours, injection IM d'AAV
- Aimant 3 Teslas Siemens
- Séquences: Identiques



## Indices quantitatifs



Chien dystrophique, membres antérieurs  
Coupe axiale pondérée T2 avec saturation  
de graisse

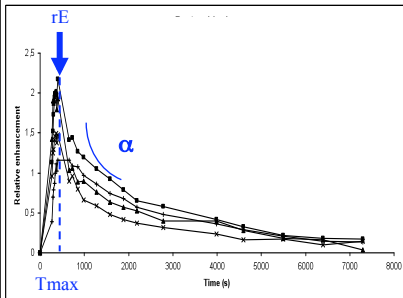
Moyen Signal  
Ecart type

Calcul des indices

Analyse de variance  
- status  
- chien, côté, muscle, âge



Chien dystrophique, 2 mois



Evolution du signal normalisé après injection de chélate de gadolinium

## Indices quantitatifs

- ! Réhaussement maximal relatif: rE
- ! Temps du pic: Tmax
- ! Constante de décroissance:  $\alpha$



## Indices quantitatifs

•! Rapport de signal T2/T1, SR = 
$$\frac{T2w \text{ Signal} \times T1w \text{ ampli. récept}}{T1w \text{ Signal} \times T2w \text{ ampli. récept}}$$

•! T1 hétérogénéité, H1 = 
$$\sqrt{\frac{SD^2 T1w - SD^2 \text{bruit}}{0.655}}$$

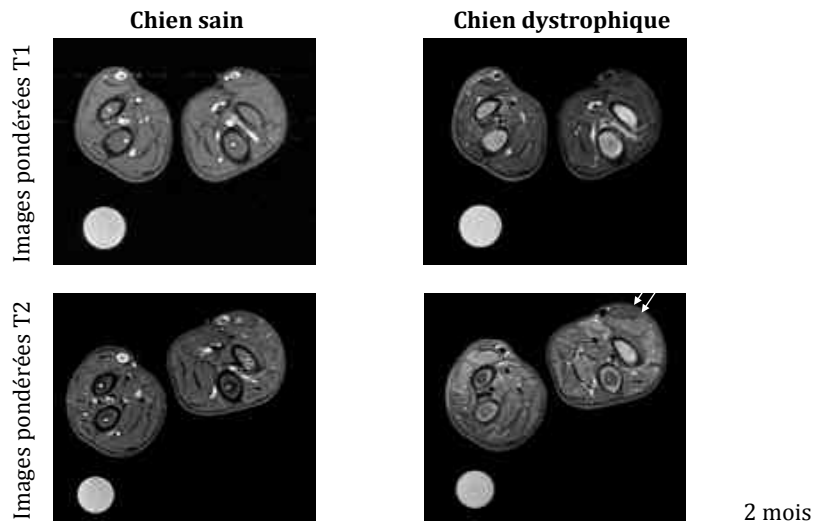
•! Contribution de la graisse, rFS = 
$$\frac{(T1w \text{ signal} - fs T1w \text{ signal})}{T1w \text{ signal}}$$





## Caractérisation du muscle dystrophique par IRM

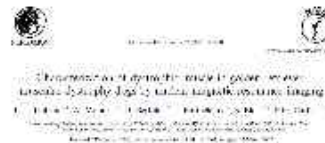
Une évaluation ciblée des muscles dystrophiques



## Caractérisation du muscle dystrophique par IRM

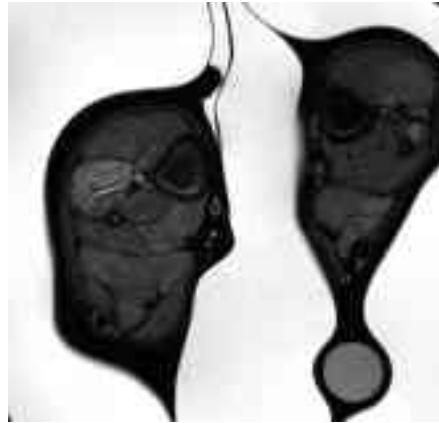
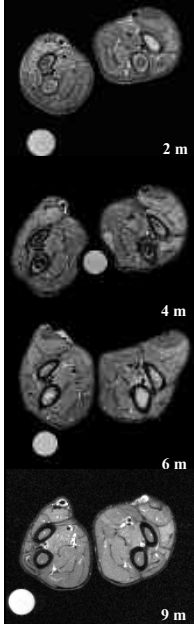
Une évaluation quantitative ciblée du muscle dystrophique

	T2w/ T1w SR	H1	H2	rFS	rE	Tmax (s)	$\alpha$ (s <sup>-1</sup> )
<b>Sain</b>	<b>0.49</b> ±0.06	110319 ±24113	<b>32380</b> ±6542	0.10 ±0.02	<b>0.740</b> ±0.197	166 ±122	0.0014 ±0.0011
<b>GRMD</b>	<b>0.74</b> ±0.13	90438 ±33528	<b>52006</b> ±20045	0.12 ±0.05	<b>1.63</b> ±0.45	162 ±147	0.0011 ±0.0008
<b>P</b>	<b>0.0002</b>	0.139	<b>0.018</b>	0.369	<b>0.00004</b>	0.957	0.301

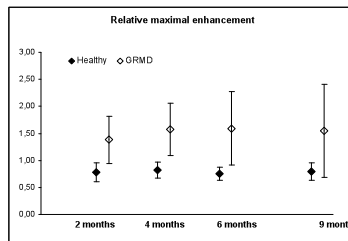
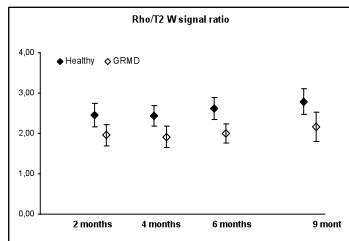
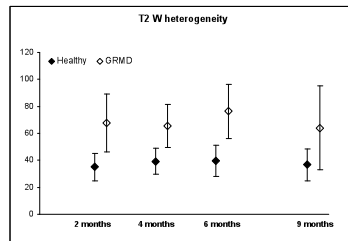
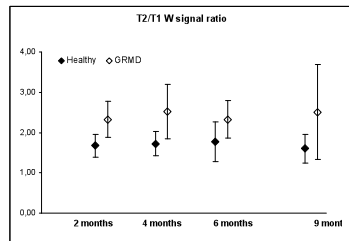
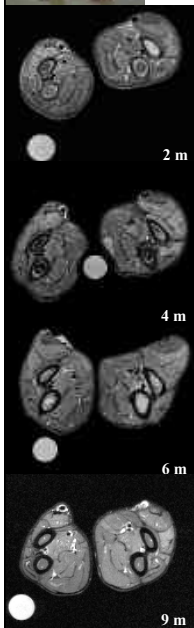




## Caractérisation du muscle dystrophique par IRM

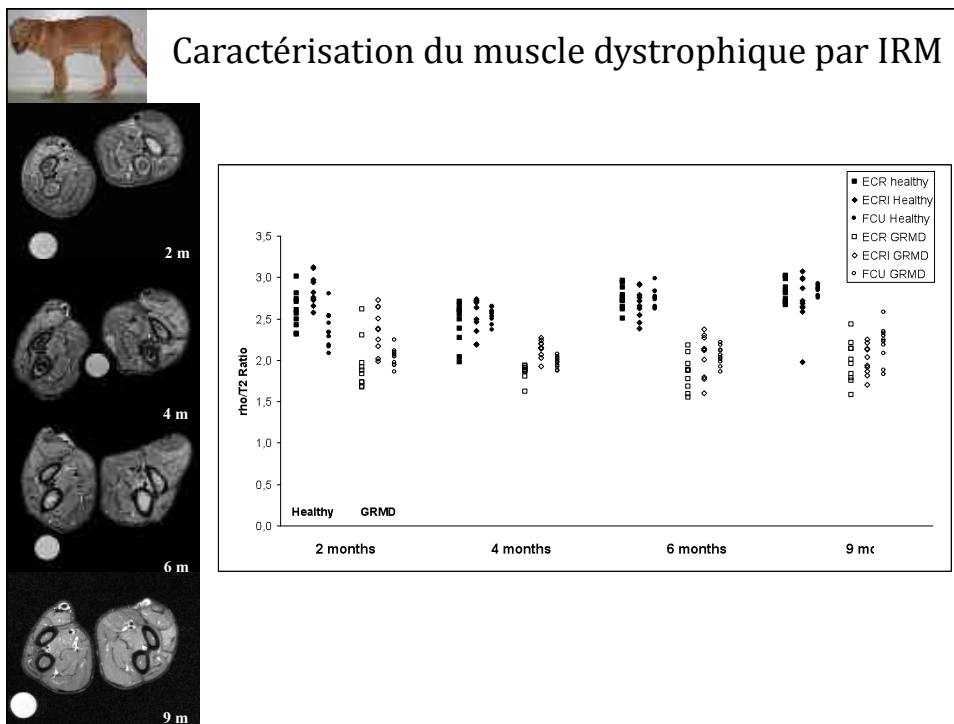
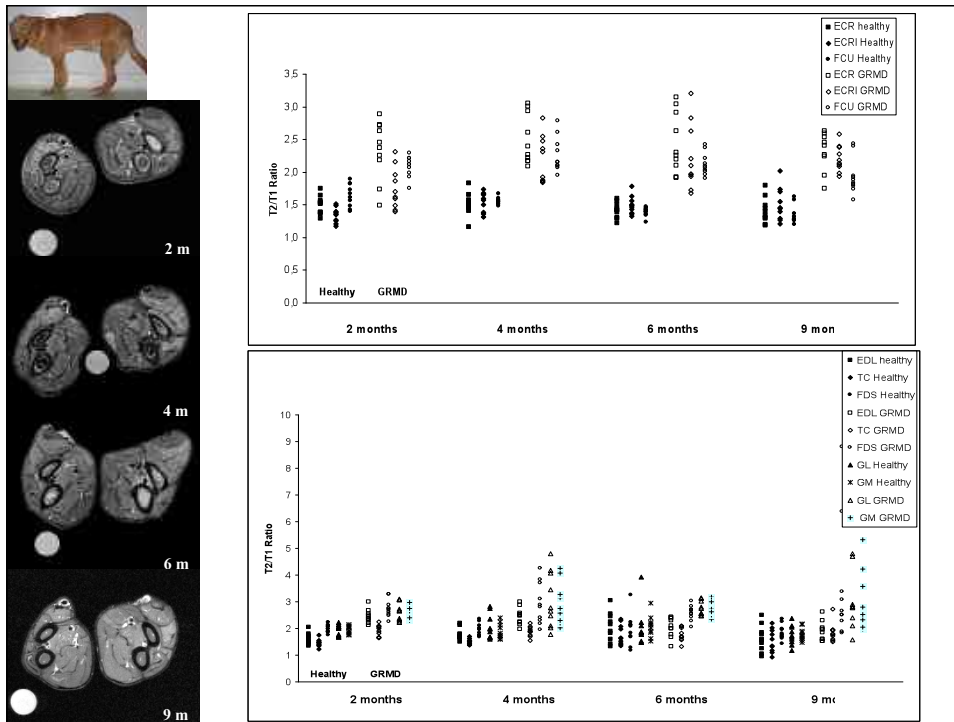


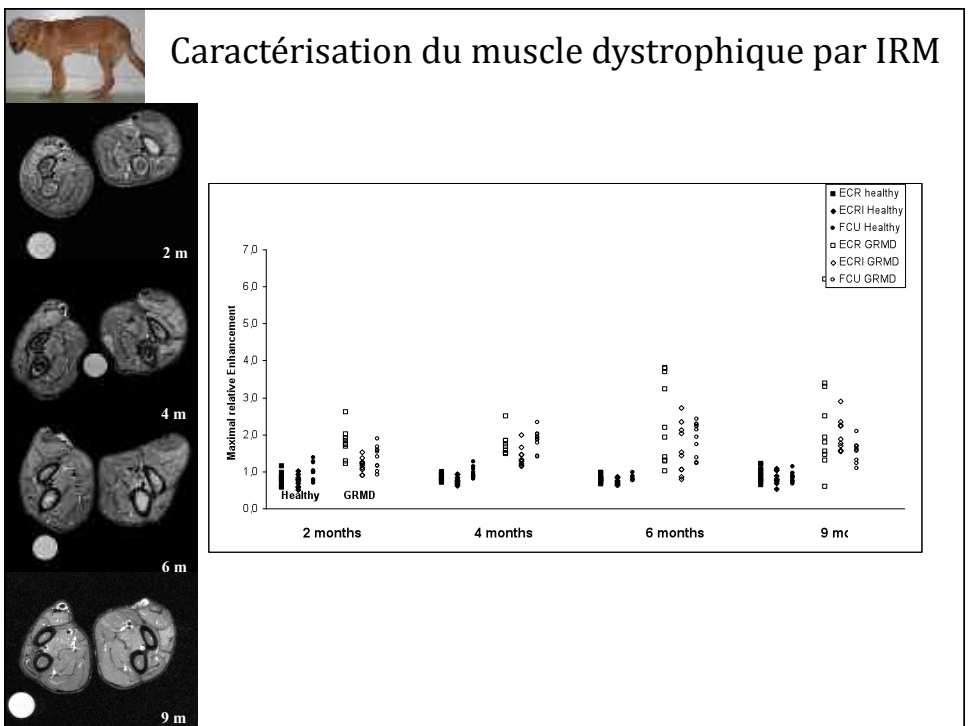
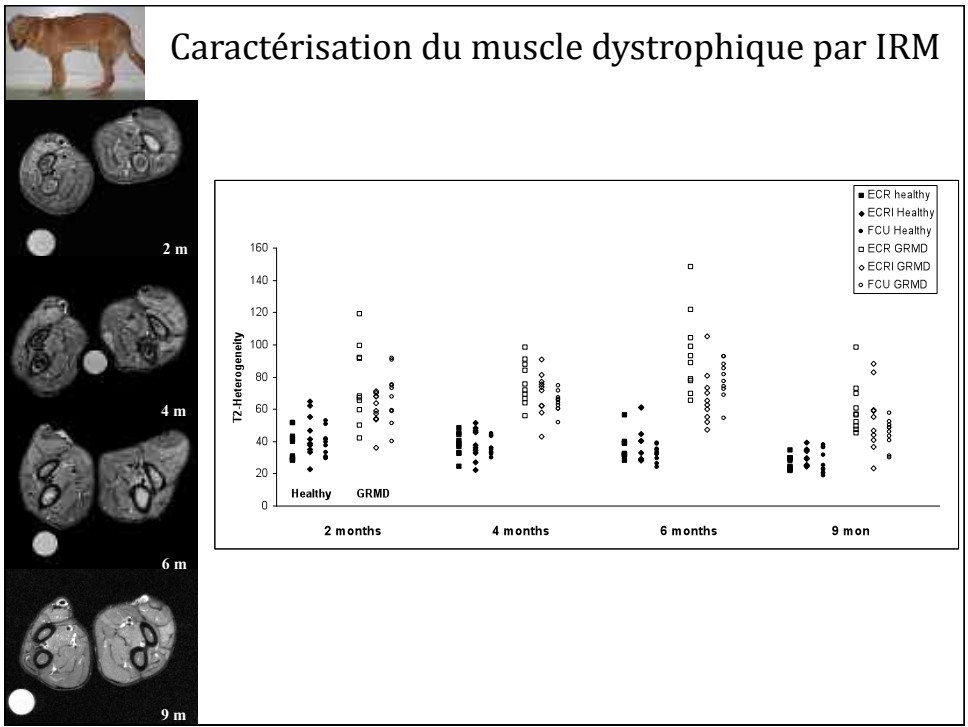
## Caractérisation du muscle dystrophique par IRM



T2/T1 SR, H2, rE toujours discriminants  
Rho/T2 un nouvel indice discriminant



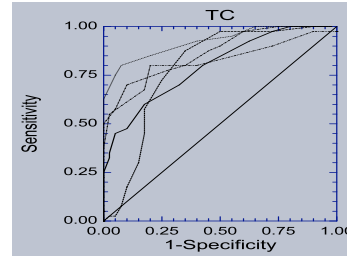
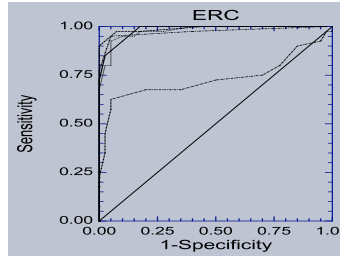
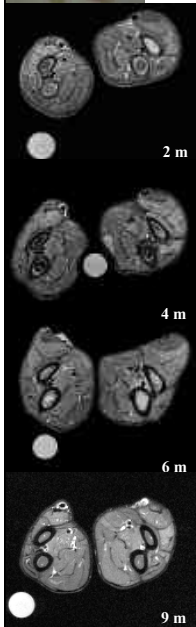






## Caractérisation du muscle dystrophique par IRM

### Détermination des muscles et indices optimaux

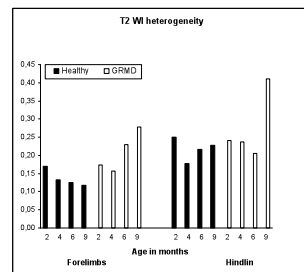
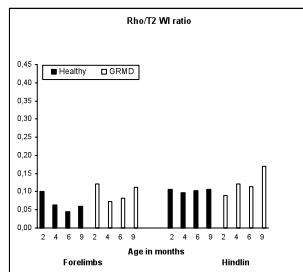
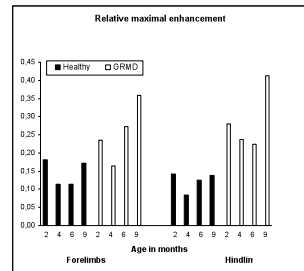
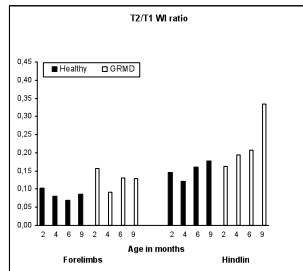
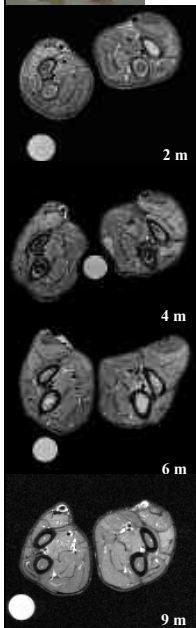


	ECR	ECRI	FCU	FDS	GasL	GasM	EDL	TC	Mean	SD
H2	<b>0,98</b>	0,90	0,95	<b>0,97</b>	<b>0,96</b>	0,92	0,93	0,79	0,92	0,06
T2/T1w SR	<b>0,99</b>	0,94	<b>0,98</b>	0,90	0,90	0,93	0,78	0,79	0,90	0,08
Rho/T2w SR	<b>0,98</b>	0,93	<b>0,97</b>	0,91	0,89	0,94	0,90	<b>0,92</b>	<b>0,93</b>	0,03
T1	0,73	0,73	0,72	0,89	0,87	0,89	0,89	0,87	0,82	0,08
rE	<b>0,97</b>	<b>0,97</b>	<b>0,96</b>	0,91	<b>0,95</b>	<b>0,97</b>	0,90	0,82	<b>0,93</b>	0,05
Mean	<b>0,93</b>	0,89	0,92	0,91	0,91	<b>0,93</b>	0,88	0,84		
SD	0,11	0,09	0,11	0,03	0,04	0,03	0,06	0,06		



## Caractérisation du muscle dystrophique par IRM

### Hétérogénéité intermusculaire



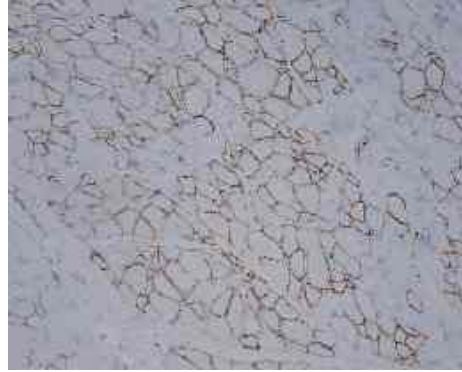


Avec l'équipe de  
Luis Garcia  
Institut de myologie

## Evaluation thérapeutique

Injections intra-musculaires multiples d'AAV pour saut d'exons

Barthelemy et al., Neuromuscul. Disord., 2007



Tibial cranial, dys 2, peroxydase, 4 mois post-injection

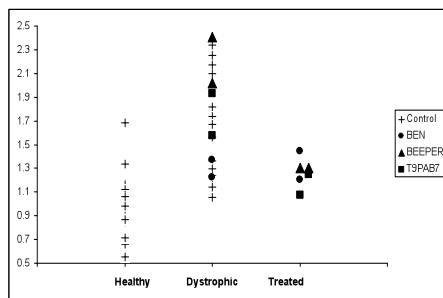
Restauration de l'expression de la dystrophine dans 70 à 90% des fibres



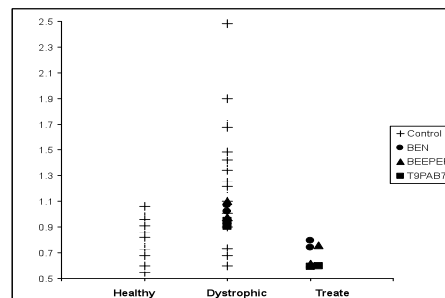
## Evaluation thérapeutique

Injections intra-musculaires multiples d'AAV pour saut d'exons

Barthelemy et al., Neuromuscul. Disord., 2007



Hétérogénéité T2



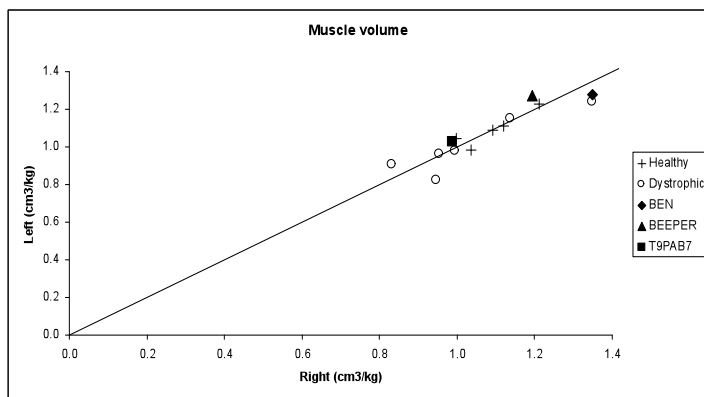
Réhaussement relatif maximal



## Evaluation thérapeutique

Injections intra-musculaires multiples d'AAV pour saut d'exons

Barthelemy et al., Neuromuscul. Disord., 2007



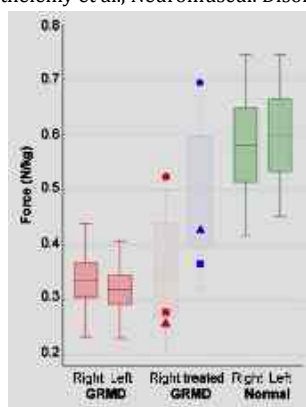
Evaluation du volume musculaire



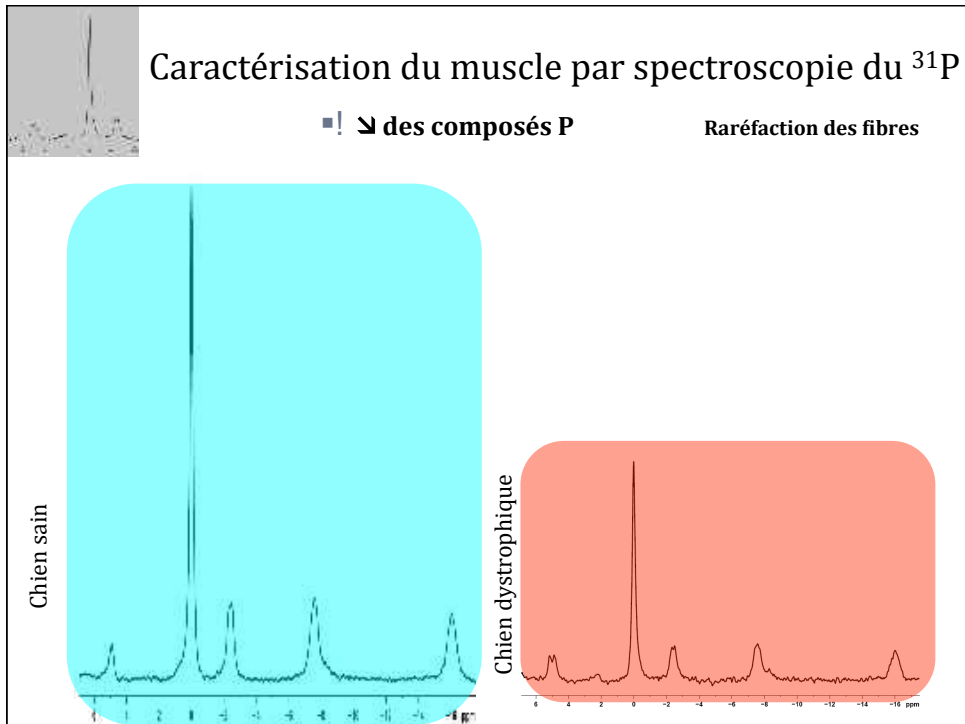
## Evaluation thérapeutique

Injections intra-musculaires multiples d'AAV pour saut d'exons

Barthelemy et al., Neuromuscul. Disord., 2007



Amélioration concomittante de la force musculaire évaluée par contraction tétnique



### Etude cardiaque fonctionnelle et lésionnelle

A      B      C

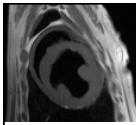
Cardiac involvement in a female carrier of Duchenne muscular dystrophy  
Thomas Walches<sup>1,2</sup>, Markus Kunze<sup>1,2</sup>, Peter Steinleeb<sup>1</sup>, Anne-Déne Saerfeld<sup>3</sup>,  
 Christof Bergshoeff<sup>4</sup>, Volker Hombach<sup>1</sup>, Jan Gorszewski<sup>1,2</sup>

Chien dystrophique

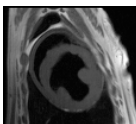
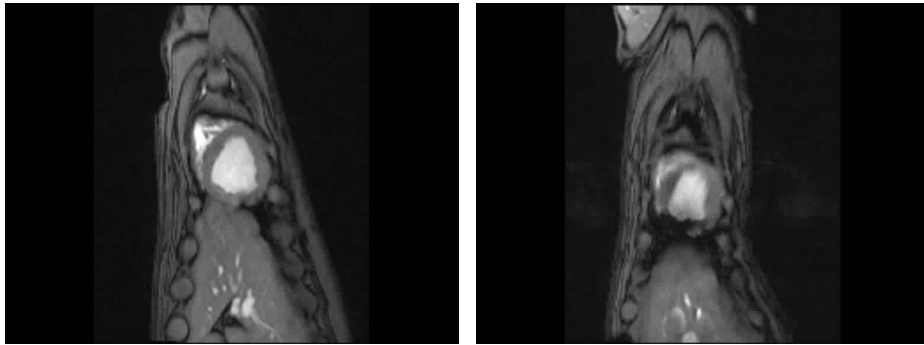
➤

- 5 Chiens dystrophiques, 4 chiens sains
- 16 mois
- Séquence ciné FLASH

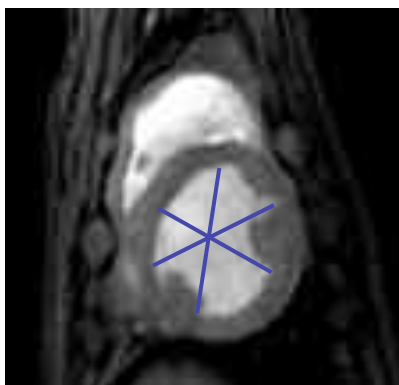




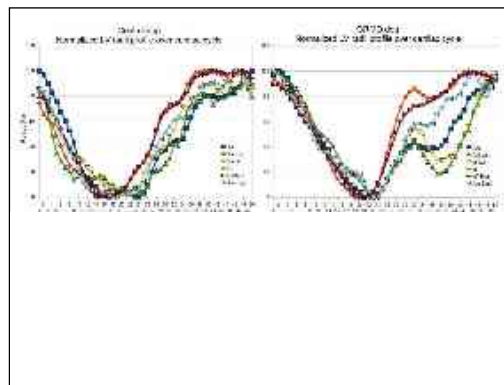
## Etude cardiaque fonctionnelle et lésionnelle



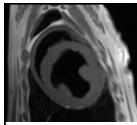
## Etude cardiaque fonctionnelle et lésionnelle



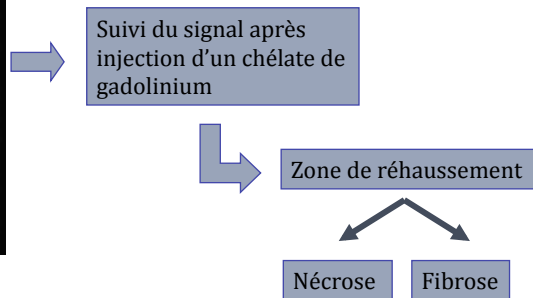
Coupe transventriculaire petit axe  
Chien dystrophique



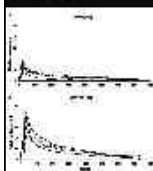
Désynchronisation du muscle cardiaque en particulier en diastole



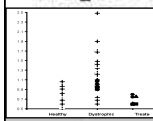
## Etude cardiaque fonctionnelle et lésionnelle



## Conclusion et perspectives



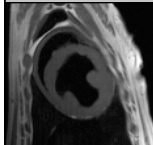
- Evaluation quantitative du muscle dystrophique
  - Avant traitement: **sélection**
  - Après traitement: **effets positifs/délétères**



- Evaluation **adaptée** à l'âge du chien et au muscle choisi

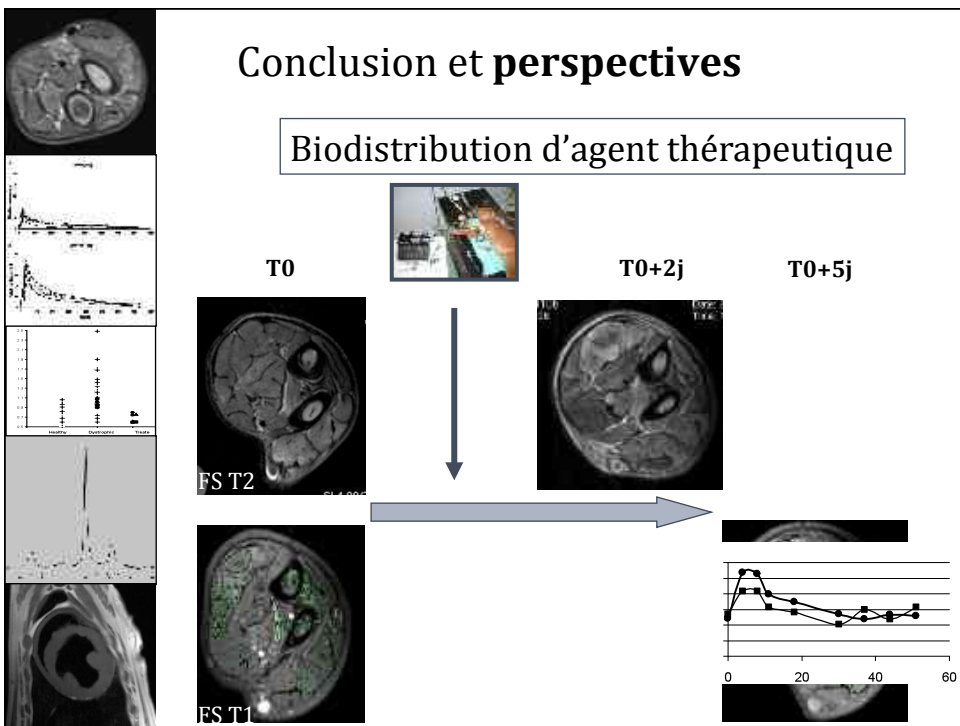
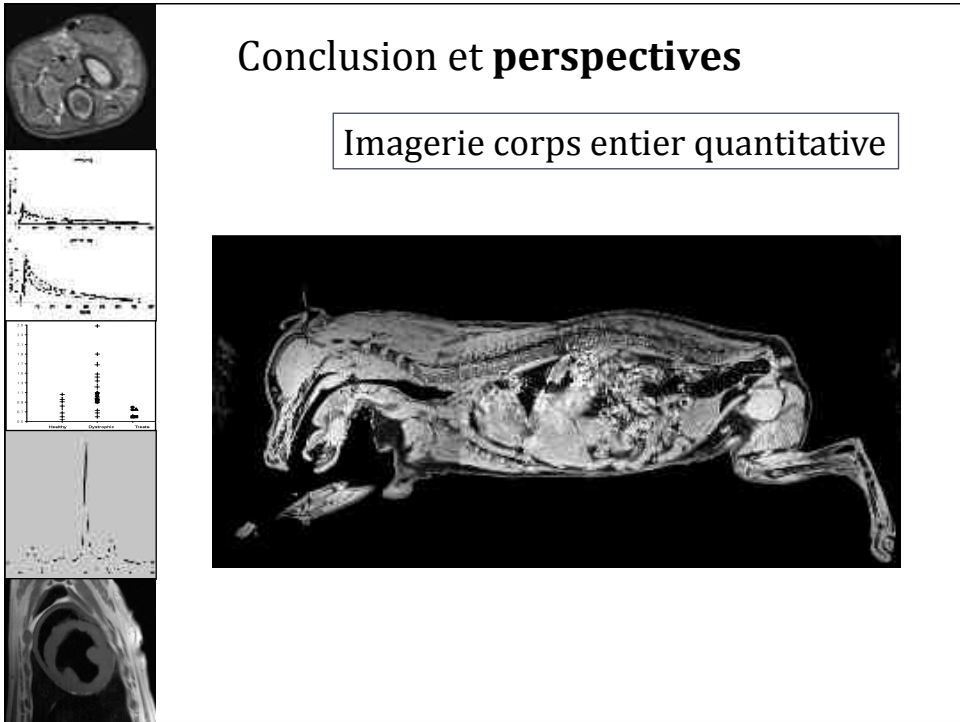


- Evaluation **atraumatique** autorisant un **suivi long** et **multimodal**



- Evaluation **structurale** et **fonctionnelle** du **muscle strié squelettique** et **cardiaque**

- Evaluation transposable aux patients humains





# ENVA

École nationale vétérinaire d'Alfort



## Remerciements

### ▪ **ENVA**

Stéphane Blot

Inès Barthélémy

Ane Uriarte

Matthias Lechevoir

Nicolas Blanchard

Yves Unterfinger

Isabelle Valchera

Xavier Cauchois

Aurore Brindejont

Angélique Gouffier

### ▪ **Laboratoire RMN**

Pierre Carlier

Claire Wary

Servanne Fleury

Laurie Cabrol

Aurélien Monnet

Olivier Nempont

Celine Baligand

Jacques Ménard

Sandrine Duteil

### ▪ **Institut de myologie**

Luis Garcia (exon skipping)

Adeline Vulin

Aurélie Goyenville