

# Imagerie des Dysimmunités latrogènes et Protocoles d'Examens

Service de Neuro-Imagerie Diagnostique et Thérapeutique

Centre NeuroSciences Magendie - Inserm U862 - *Physiopathologie de la plasticité  
neuronale* - Equipe Stéphane Oliet - Neurone et Glie



## TRAIL

Translational Research and Advanced Imaging  
Laboratory

<http://trail.labex-univ-bordeaux.fr/>

Cadre Nosologique : Pathologie iatrogène

—

Effets secondaires des médicaments, non  
directement toxiques, en relation avec le  
Système Immunitaire

**LEMP sous Tysabri**

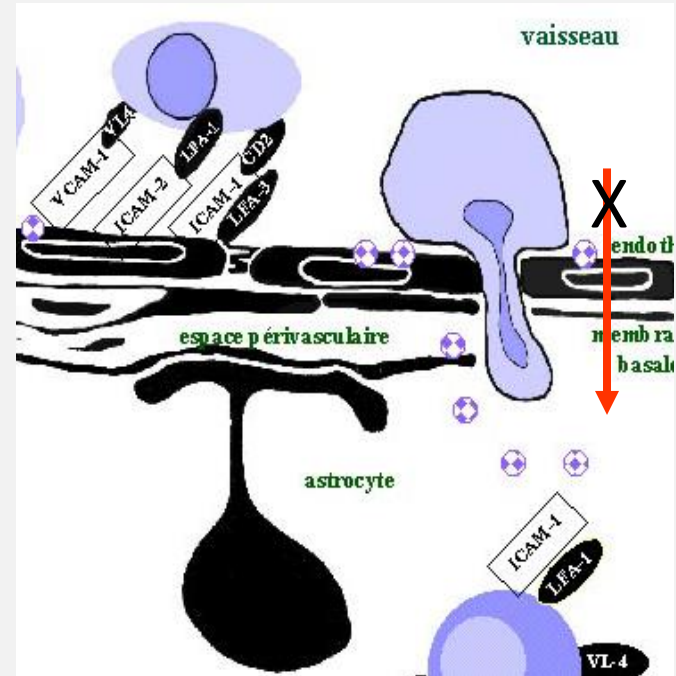
**IRIS Syndromes de Reconstitution Immunitaire**

**ARIAs Anomalies en Imagerie liées à l'Amyloïde**

# LEMP IATROGENE



Ac Anti VLA 4 Natalizumab  
123.000 patients traités



70% réponse + (clinique et IRM) +++

Immunosuppression sélective du SNC (LyT)

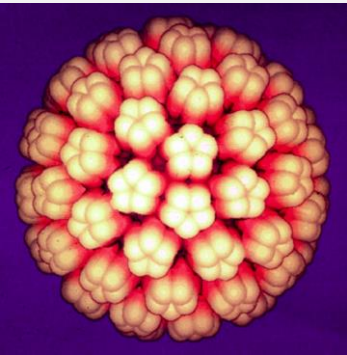
Risque d'infections opportunistes

JC Virus responsable de LEMP chez 1 % of patients traités après 18 mois

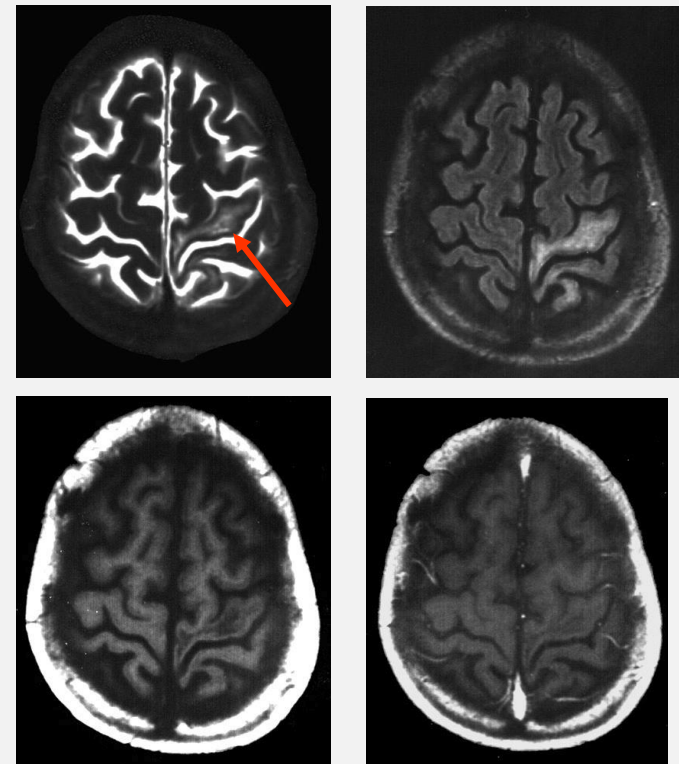
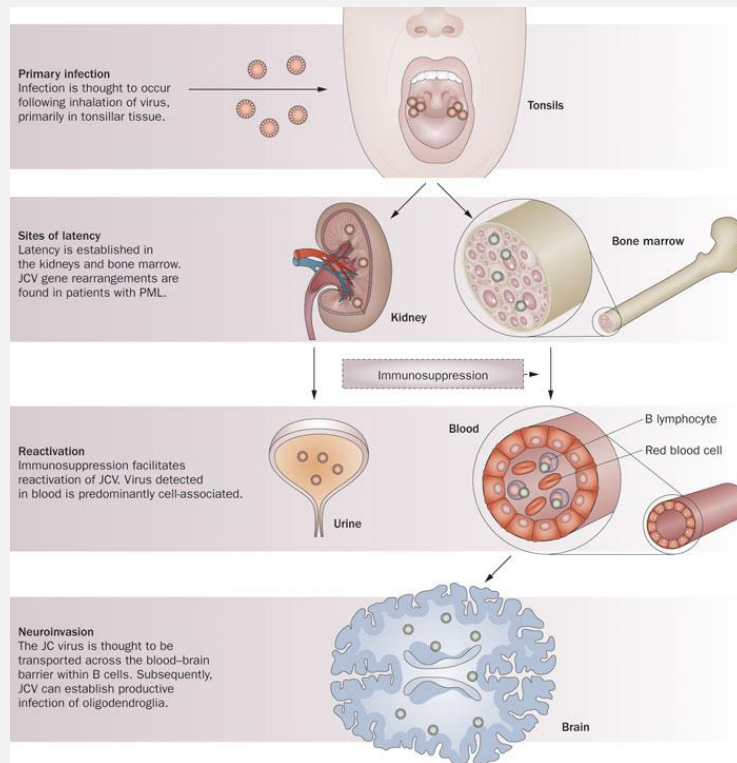
468 LEMP – 48 LEMP en France - (risque de mort = 25%)

# LEMP – Virus JC

Homme 24 ans VIH Déficit  
Moteur Droit Progressif  
CD4 : 60mm<sup>3</sup>

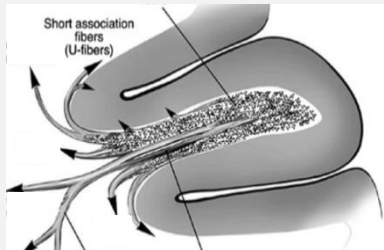
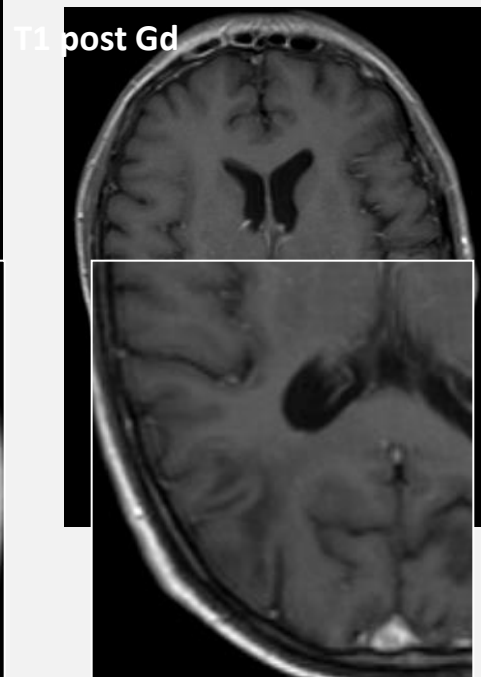
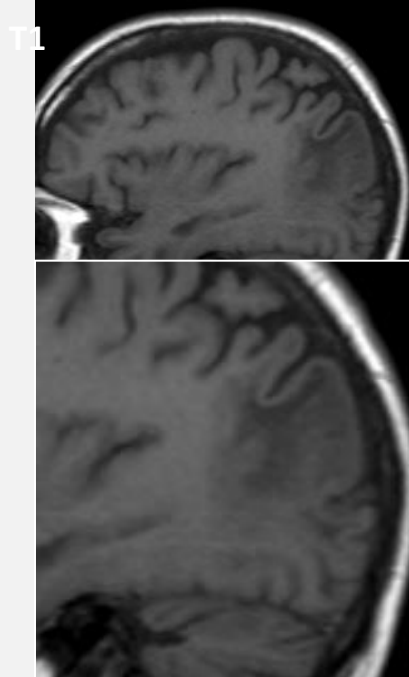
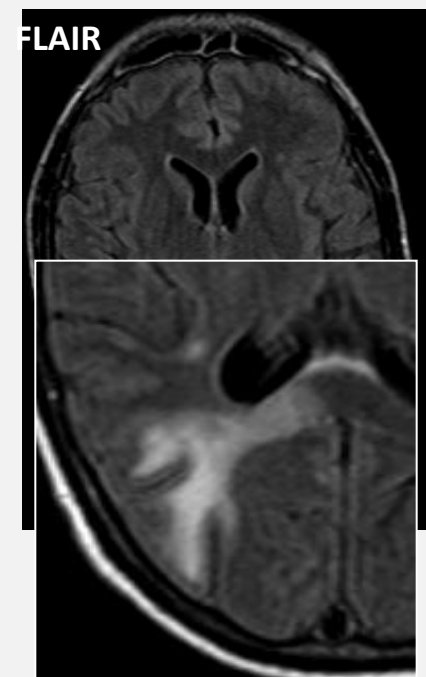


JC Virus



# Présentations « classiques »

## IMAGERIE



### TOPOGRAPHIE

- Asymétrique
- Atteinte des fibres en U
- Respect de la SG

### SIGNAL

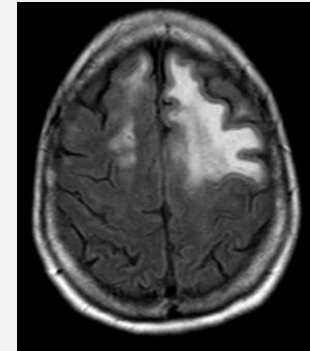
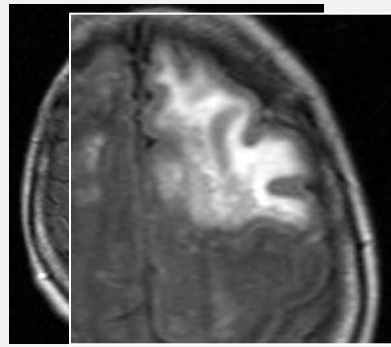
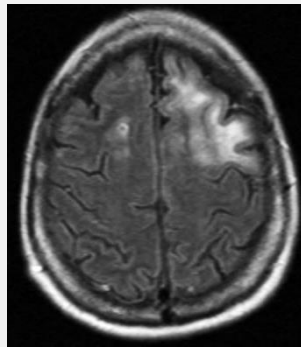
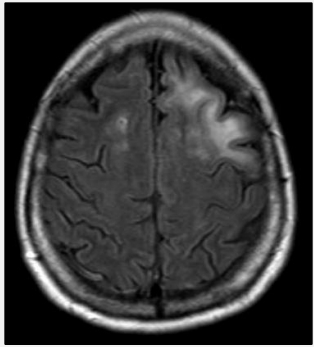
- Hypersignal T2
- Hyposignal T1
- Pas de rehaussement

- Pas d'effet de masse

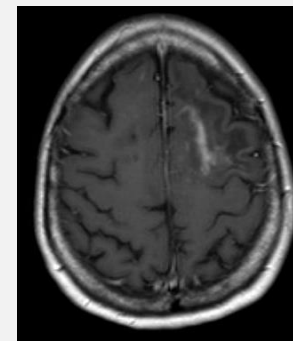
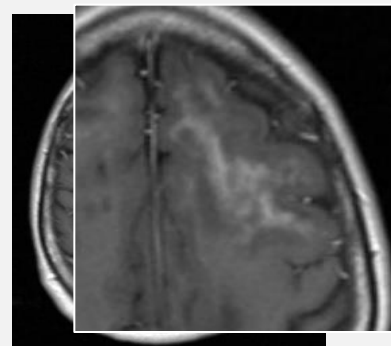
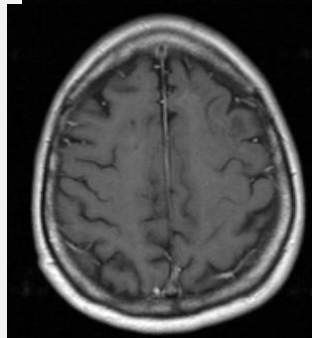
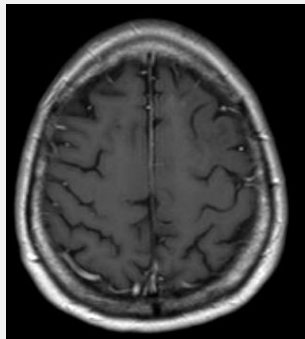
# Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive

## Présentations « atypiques » → IMAGERIE

- *Patiente de 37ans, SEP traitée par Natalizumab,*
- *Troubles phasiques, modifications du comportement*



**REHAUSSEMENT  
DES LESIONS**



Diagnostic de LEMP:  
Arrêt du Tysabri®  
Échanges plasmatiques

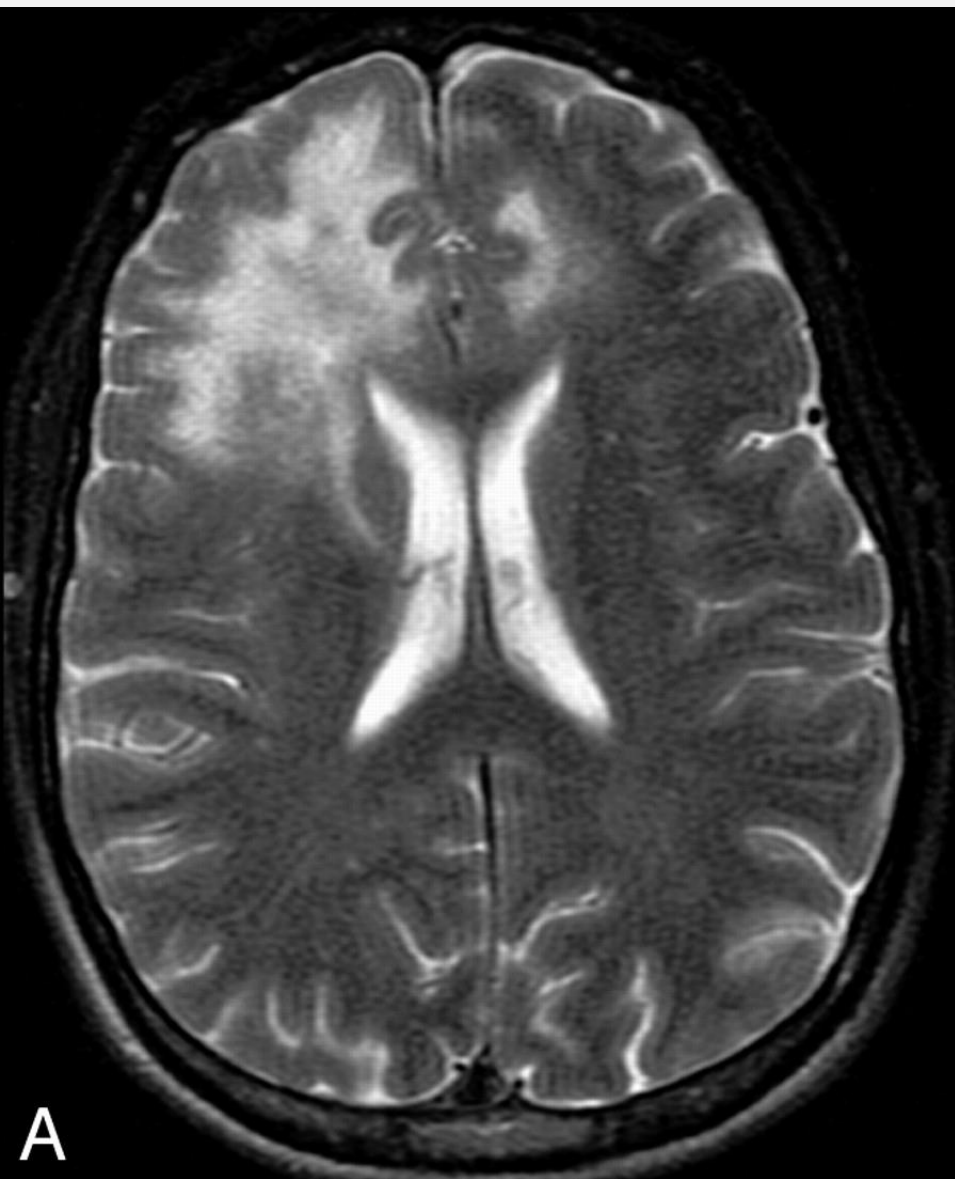
J+15

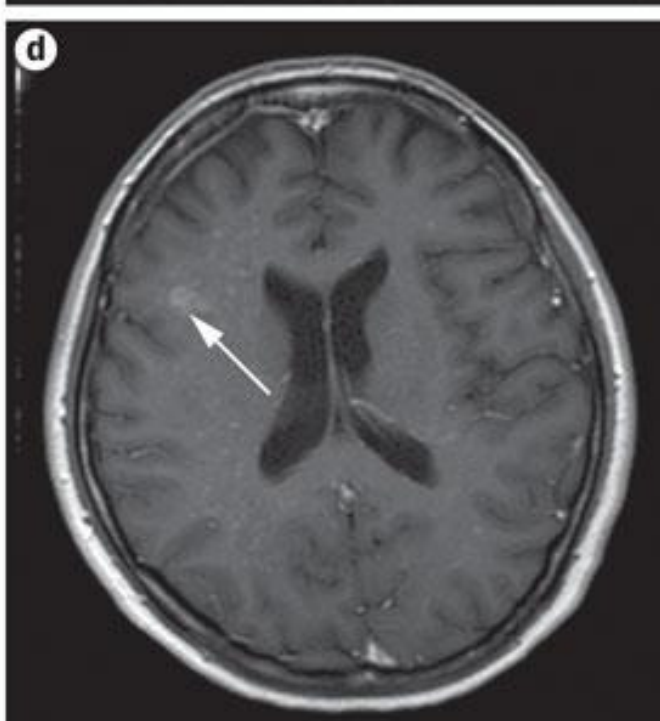
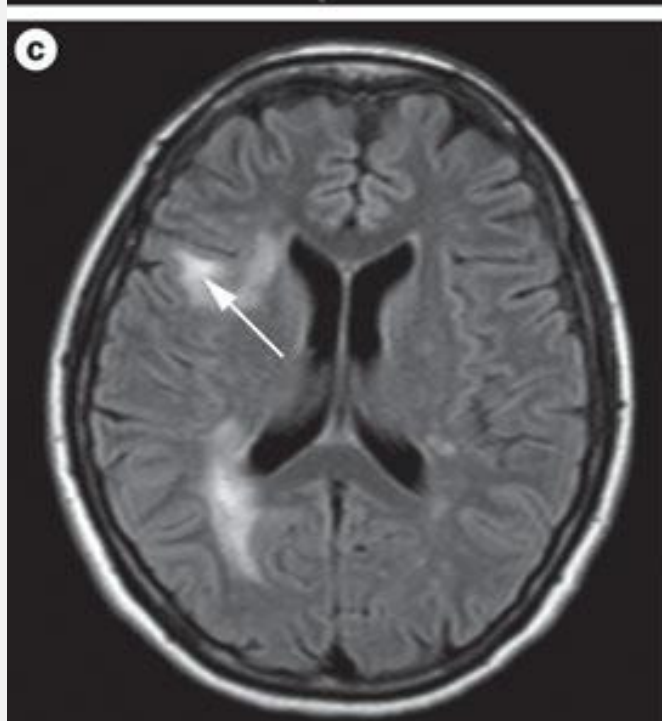
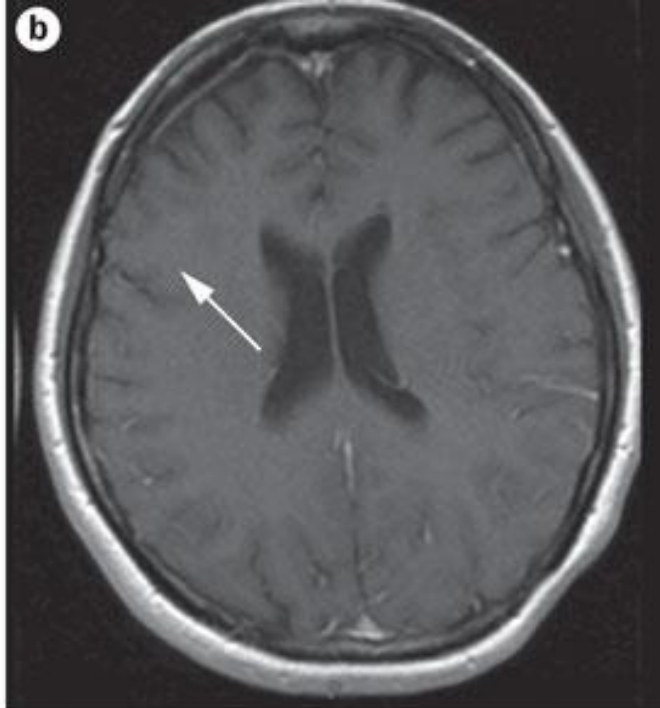
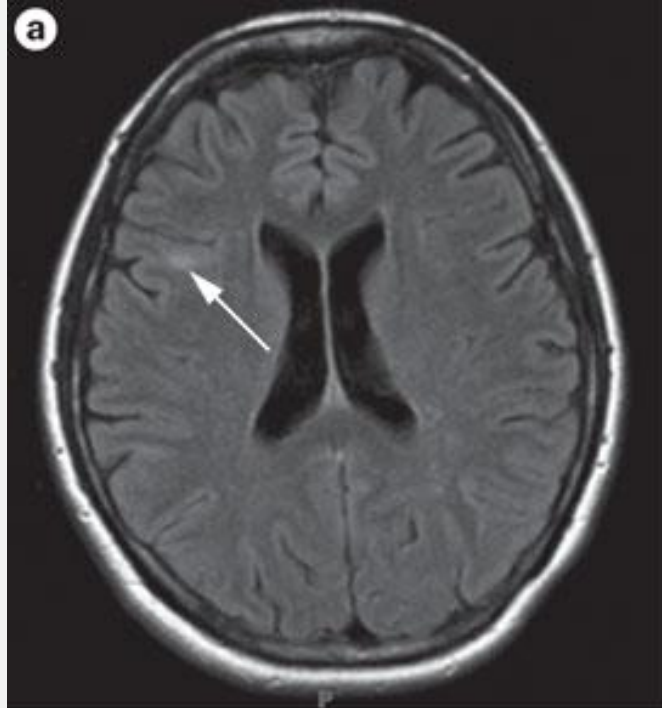
J+30

J+45

**Phénomène constant à l'arrêt du Tysabri®**

**IRIS Syndrome Inflammatoire de Restauration Immunitaire**

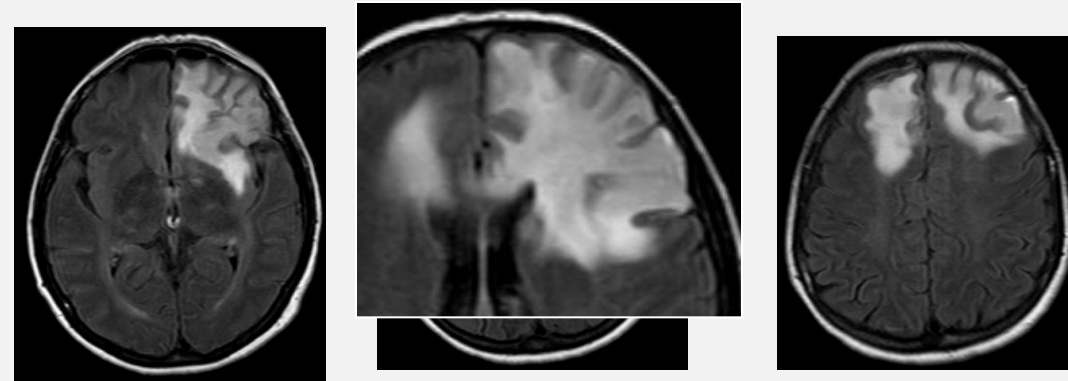




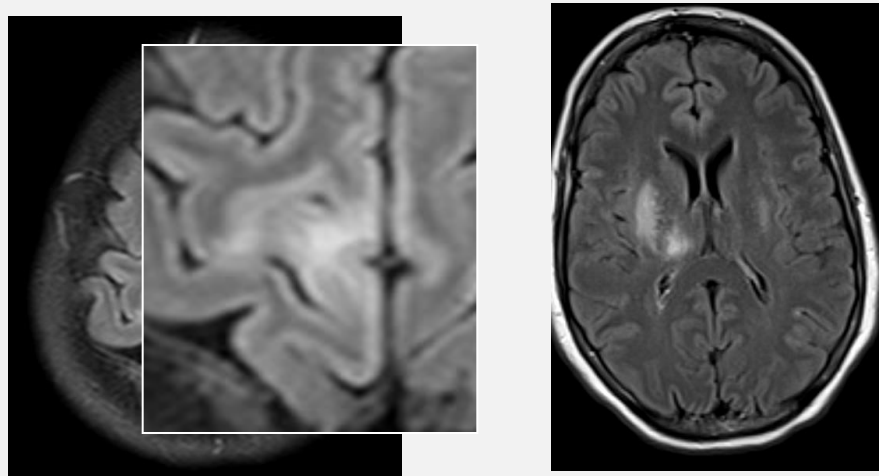


# Présentations « atypiques »

## IMAGERIE



- *Patient de 62 ans suivie pour hémopathie lymphoïde B,*
- *syndrome frontal*
- *LEMP confirmée par biopsie stéréotaxique*



- *SEP après 33 cures de Tysabri®*
- *Déficit membre inférieur gauche*
- *PCR JC positive dans le LCR*

**Courtesy Hopitaux de Lyon**

- Sur 40 cas de LEMP sous Tysabri®
  - Atteinte corticale: 50%
  - Atteinte des NGC: 28% jusqu' à 57% au suivi

**Yousry et al. Ann Neurol 2012; 72: 779-87**

# Présentations « atypiques »

## IMAGERIE

- Cas de LEMP sous Tysabri®:

- 43% de PDC (n=28)

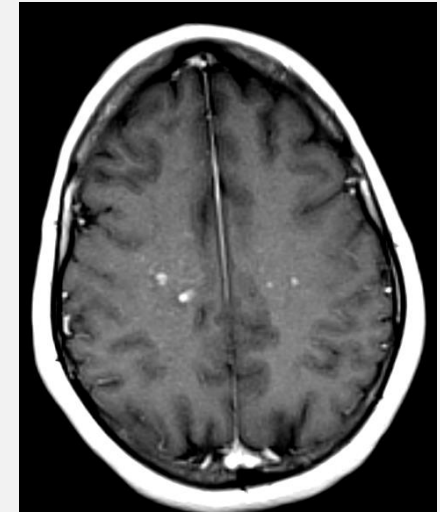
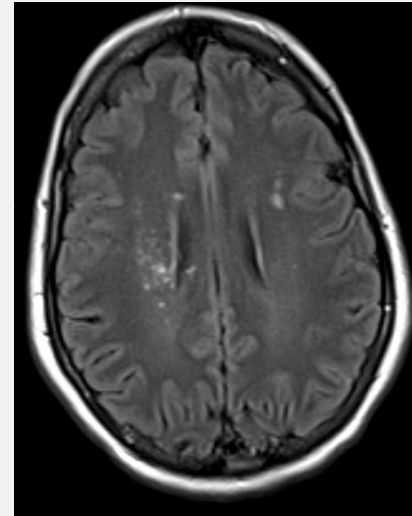
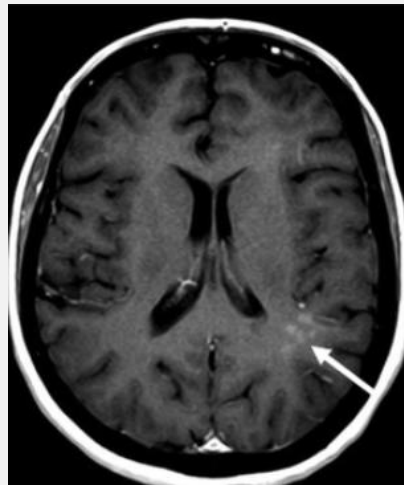
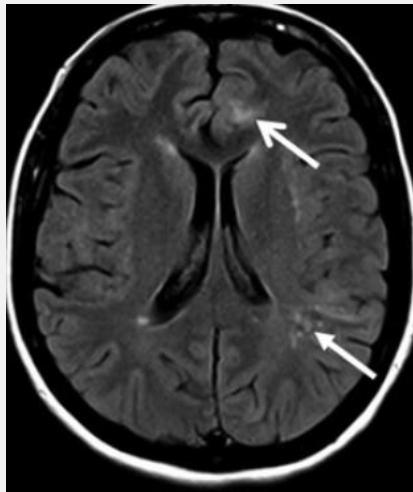
*Clifford et al. Lancet Neurology;9: 438-46 2010*

- 41% de PDC (n=40)

*Yousry et al. Ann Neurol 2012; 72: 779-87*

- Rehaussement en anneau ou punctiforme

- Aspect punctiforme à la périphérie de la lésion de LEMP (72%) avec PDC punctiforme

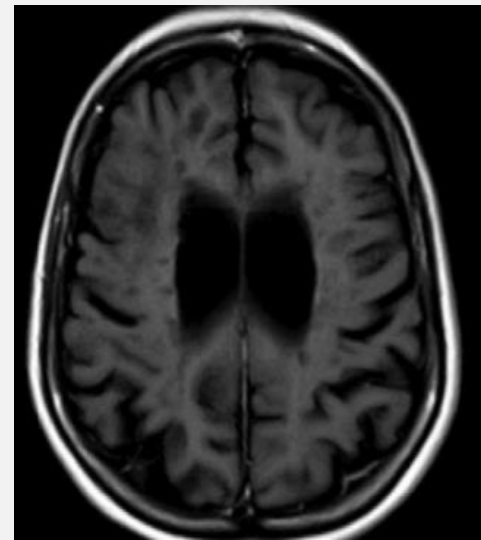
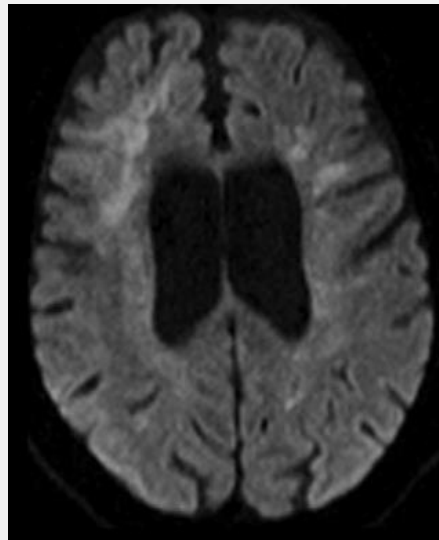
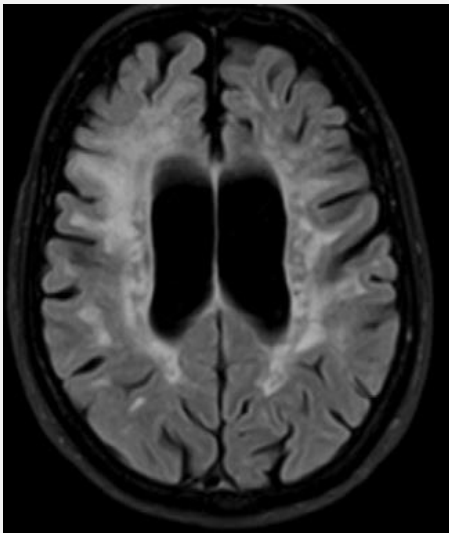


*Wattjes et al. JNNP 2013; 84: 1176-77*

Courtesy Hopitaux de Lyon

# Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive:

Apport de la diffusion



# SEP sous TYSABRI

## Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases

David B Clifford, Andrea DeLuca, David M Simpson, Gabriele Arendt, Gavin Giovannoni, Avindra Nath

Lancet Neurology 2010; 9:438-46

- Troubles cognitifs
  - Crise comitiale
- } Tout nouveau symptôme neurologique doit faire pratiquer des investigations à la recherche d'une LEMP
- Recherche systématique
    1. Sérologie JC positive
    2. ATCD de traitement immunosuppresseur ou cytotoxique
    3. Durée d'exposition > 2 ans

### Sérologie JC

Négative

Positive

<0.09/1000

Durée \ ATCD IS	Non	Oui
<24 mois	0.56/1000	1.6/1000
>24 mois	4.6/1000	11.1/1000

Fox *et al.* Neurology 2012; 78:436-7  
Bloomgren *et al.* NEJM 2012; 366: 1870-80

# Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive:

## SYNTHESE

### LEMP du VIH

### LEMP sous Tysabri®

#### Terrain

- CD4 < 100-200/mm<sup>3</sup>
- Sérologie JC +
- Traitement IS préalable
- Durée > 2ans

#### Clinique

- Signes cliniques focaux marqués
- Troubles cognitifs; crises comitiales
- Surveillance systématique

#### Topographie

- Asymétrique
- Jusqu' aux fibres en U
- Epargne le cortex / Atteinte corticale et des NGC possible

#### Signal

- Hyper T2 / Aspect punctiforme à la périphérie
- Hypo T1
- Pas de PDC / PDC possible – aspect punctiforme  
/ PDC constante lors des phases d' IRIS
- Hyper DWI isotropique

# LEMP et IRIS Tysabri



## Protocole OFSEP modifié - Tous les trois mois

Ar  
SN

T1 3D

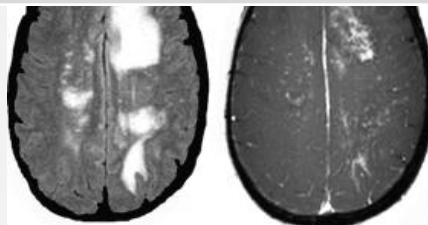
FLAIR 3D

Diffusion 4 mm b=1000

*T2 3D FSE/TSE ou 2D DP/T2*

T1 3D Gadolinium

IRIS  
Immune Reconstitution  
Inflammatory Syndrome  
CD8+ T cells Influx



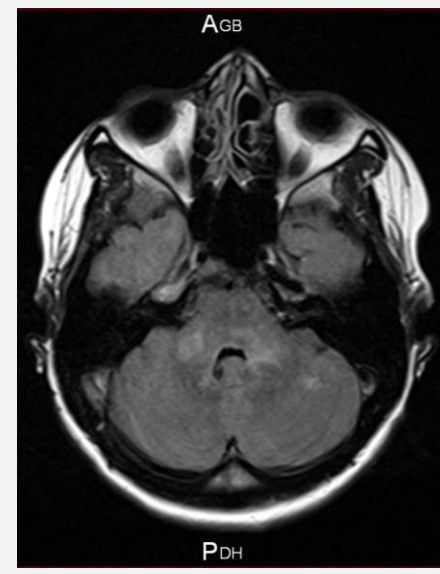
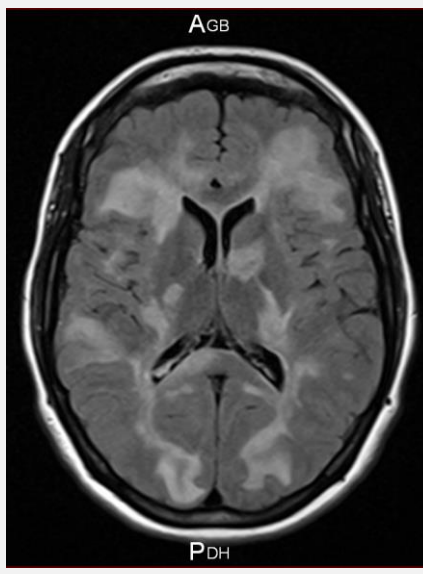
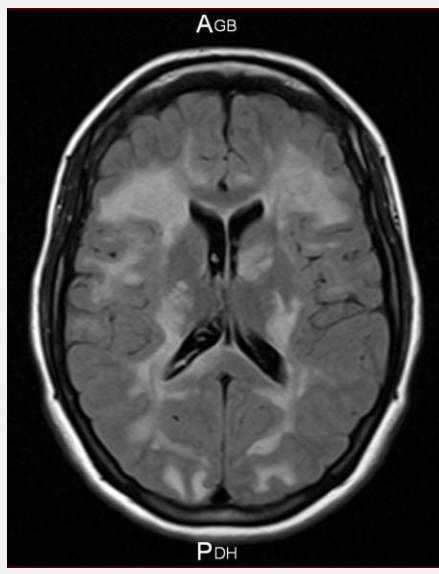
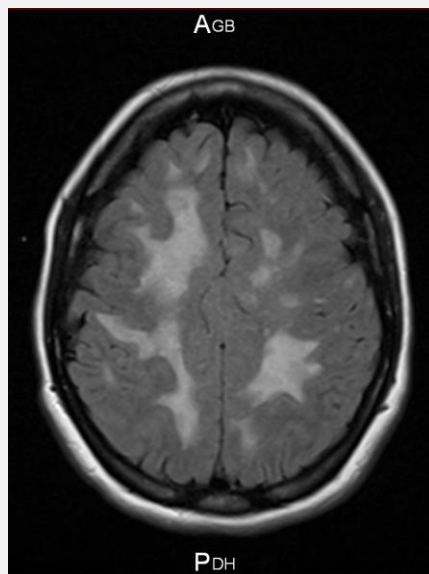
Symptomes neurologiques multiples  
Epilepsie - Coma  
Traitement steroides  
Mortalité élevée

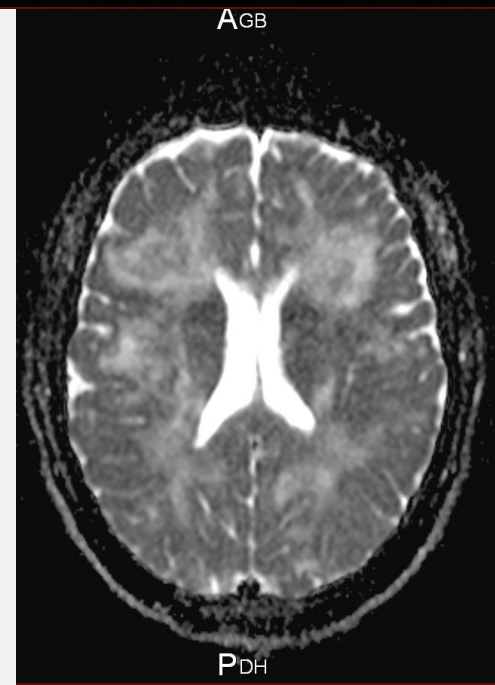
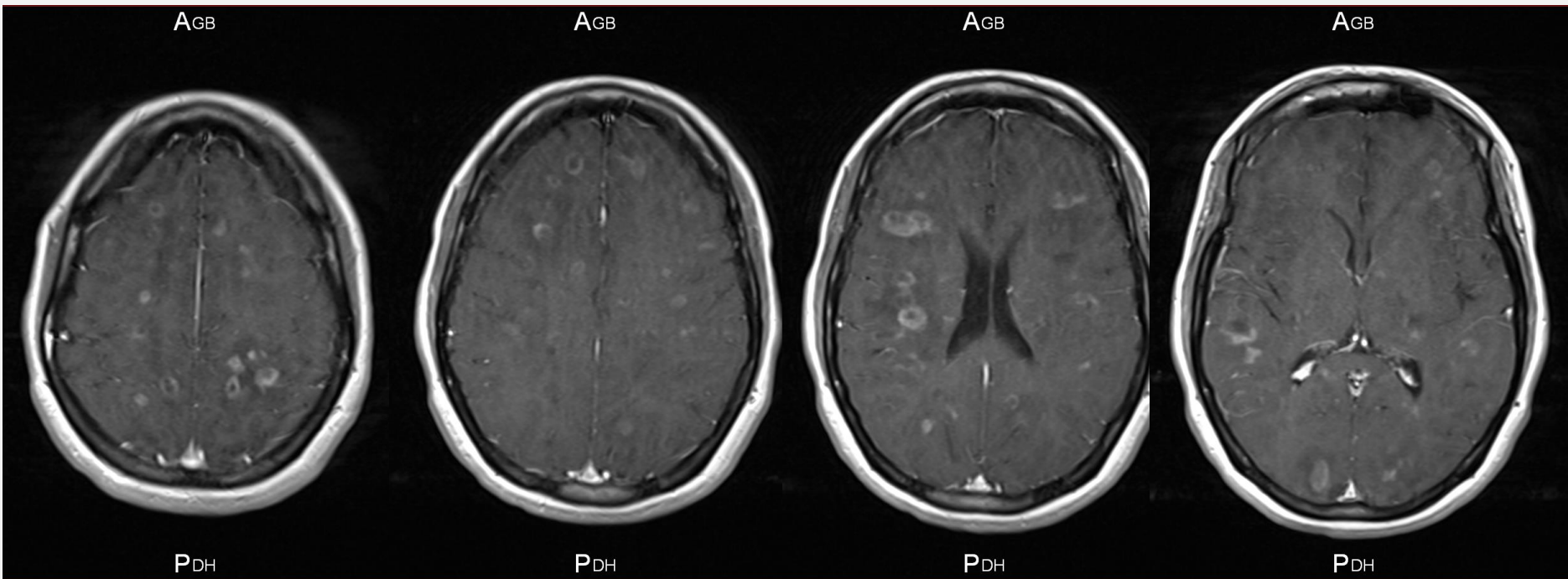
# SEP traitée par Gilenya

Mme H F née en 89

SEP rémittente

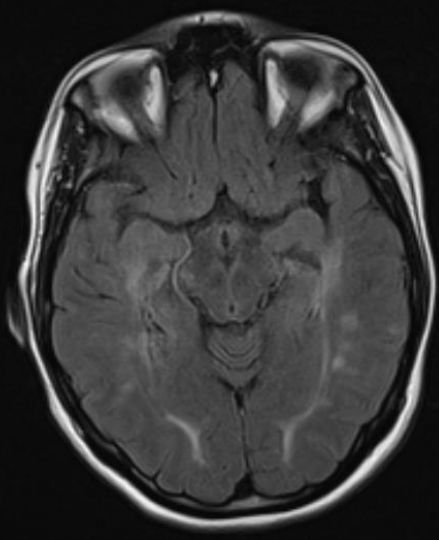
Arrêt du ttt par Gilenya car 2° grossesse envisagée  
3 mois après arrêt : ataxie, obnubilation, nausées,  
nystagmus, vomissements, rétention aigüe d'urine  
EDDSS 1.5 -> 6.5



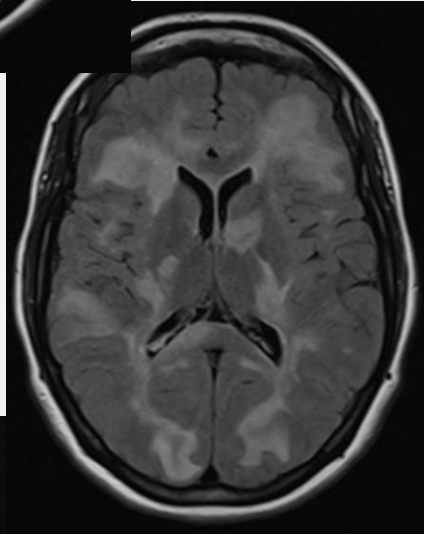
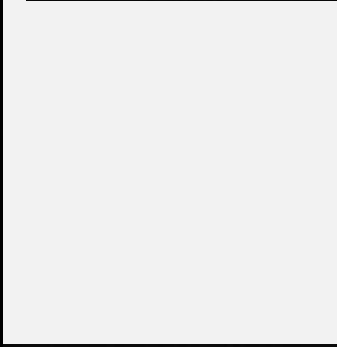
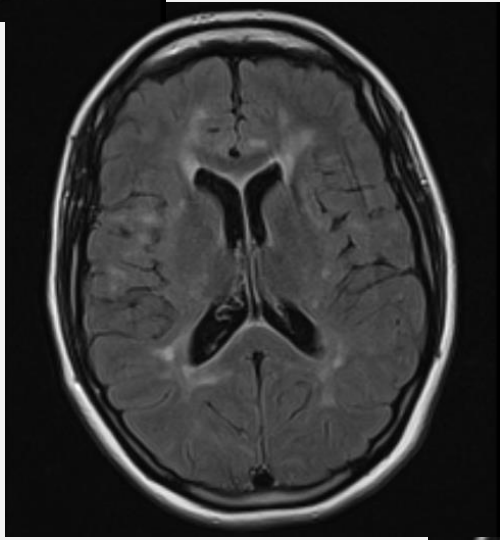
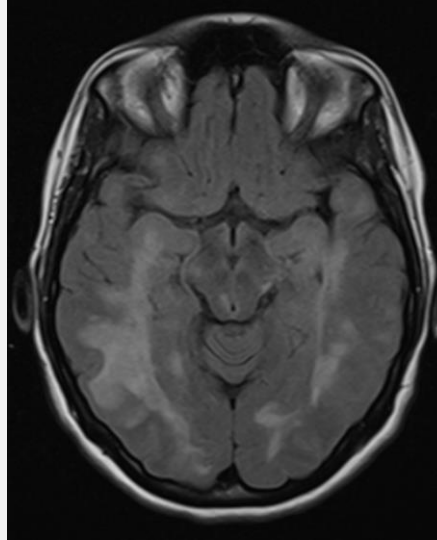


- PL 23 éléments
- (67% lymphocytes, 4% PNN, 29% monocytes)
- Proteinorachie 0,77g/l

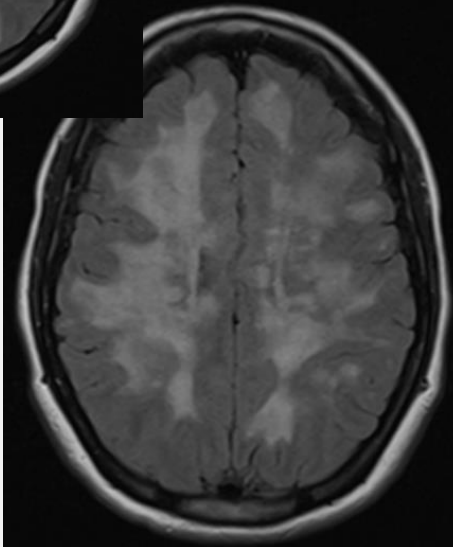
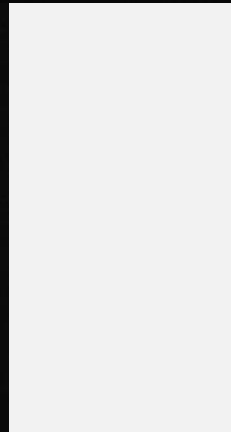
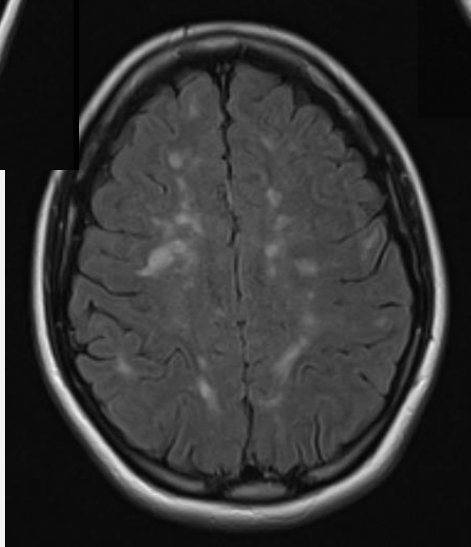




2011



2013



# Anamnèse

SEP RR depuis 5 ans

- AVONEX® 2 ans -> poussées
- TYSABRI® 1 an -> poussée et Ac anti natalizumab
- COPAXONE® 4 mois -> poussée
- GILENYA® 2 mois -> grossesse (poussée)
- GILENYA® 10 mois -> désir de grossesse

- Gylenia Fingolimod Chlorhydrate immunosuppresseur
- Pas de LEMP décrit sous Gilenya
- Virus JC négatif à la PL
- Rebond Inflammatoire à l'arrêt du Traitement ... *IRIS*

Solumedrol 5g

Récupération complète en quelques jours

Reprise du GILENYA

Hypothèse : afflux massif de lymphocytes dans le système nerveux après arrêt des traitements (GILENYA ou TYSABRI)

## Quelques cas décrits

- Maladie active avant le traitement par Fingolimod
- Fingolimod ayant ou non contrôlé la maladie
- Lymphocytes normalisés

## Etude anatomopathologique d'un rebond après arrêt du Natalizumab

- Lésions aiguës avec infiltration prévasculaire de lymphocytes CD4 et CD20
- Infiltration parenchymateuse: lymphocytes T CD8, macrophages-microglie, IgG, et dépôt de compléments

Piscolla, J Neurol (2013) 260:1675–1677

Miller, N Engl J Med (2003);348:15-23

Rigau, Neurology (2012); 79: 2214-2216

Havla, Arch neurol, (2012), 69 (2):2062-264

# IRIS

Définition :

Réapparition ou aggravation de manifestations inflammatoires sous traitement spécifique lors de la restauration immunitaire.

Modèle :

Restauration VIH sous HAART

Tuberculose sous Tri-Antibiothérapie

*Autres noms :*

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

Immune Restoration syndrome (IRS)

Immune Restoration Inflammatory Syndrome (IRIS)

Immune Reconstitution disease (IRD)

Syndrome de Reconstitution Immunitaire

*Autres Manifestations en relation avec une Immunosuppression*

*Transitoire :*

LEPRE ou PRES immunosuppressions transitoires

(grossesse, anti-TNF, sortie d'aplasie)

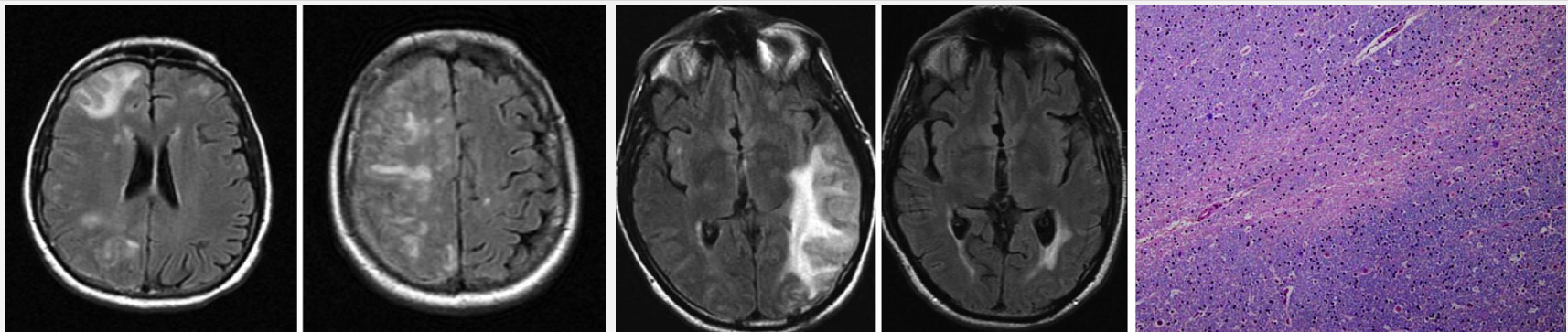
# ARIAs

## « Amyloid Related Imaging Abnormalities »

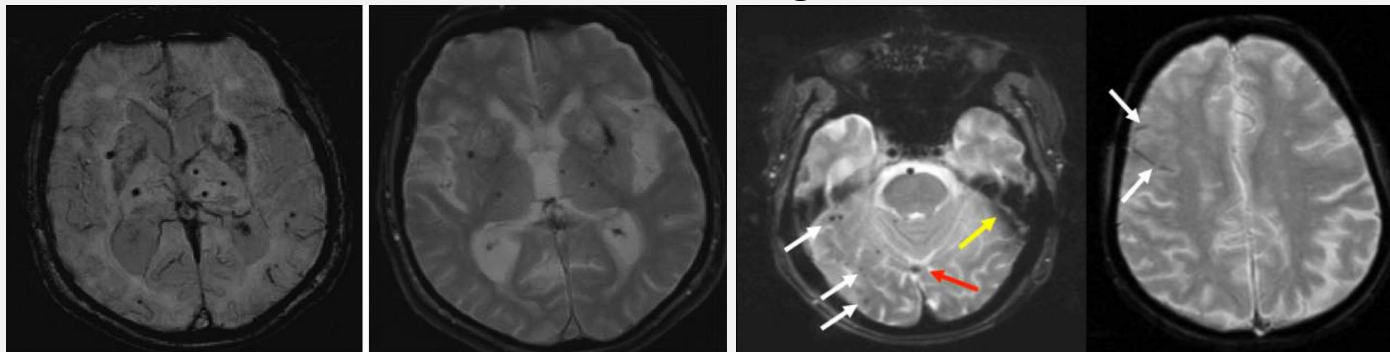
Décrits lors des essais thérapeutiques par AC monoclonaux contre la protéine Amyloïde : **Bapineuzumab**

Réactions oedémateuses et/ou hémorragiques par fragilisation capillaire ?

ARIA - Edema



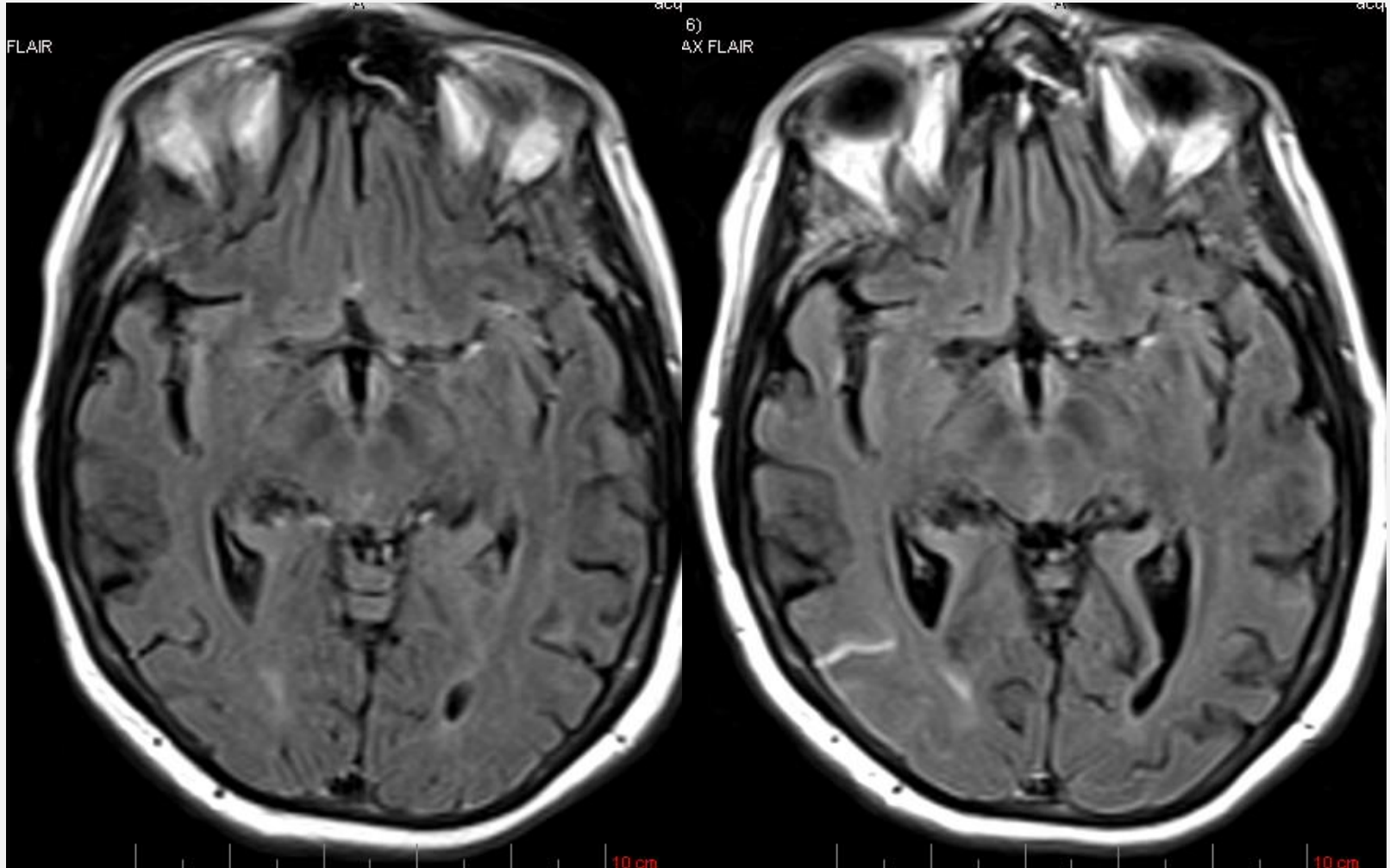
ARIA – Hemorrhage SWI/T2\*



*From Sperling R.A. et al; Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 367–385*

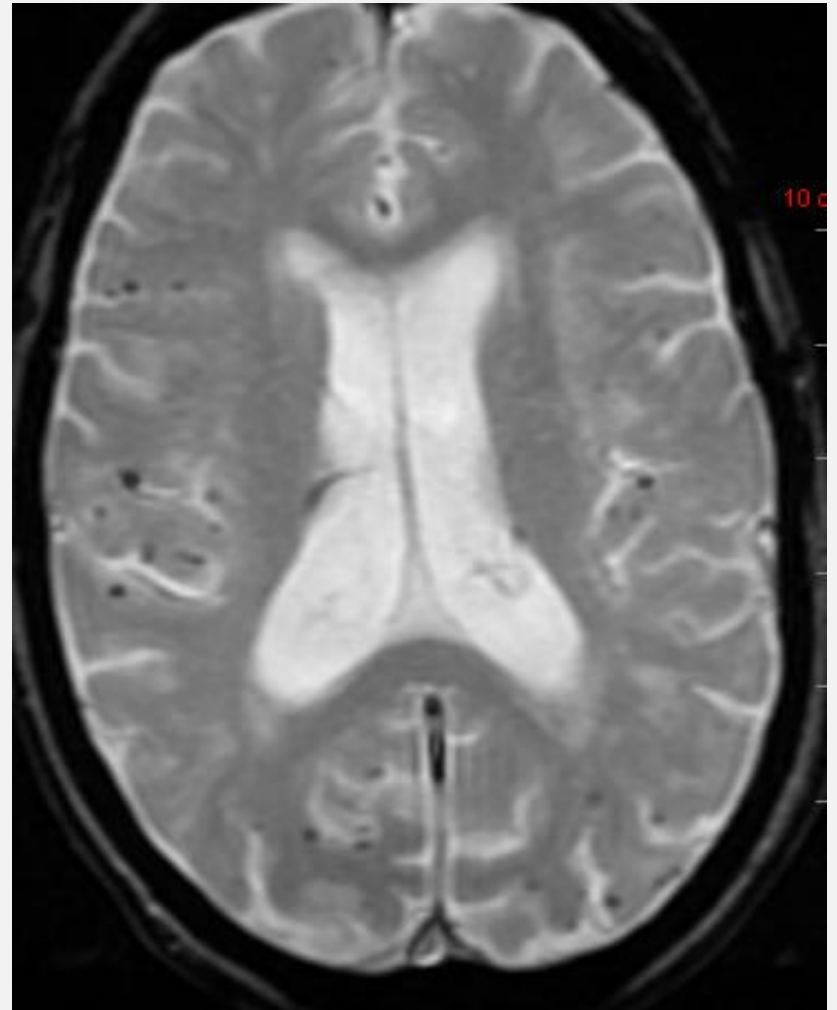
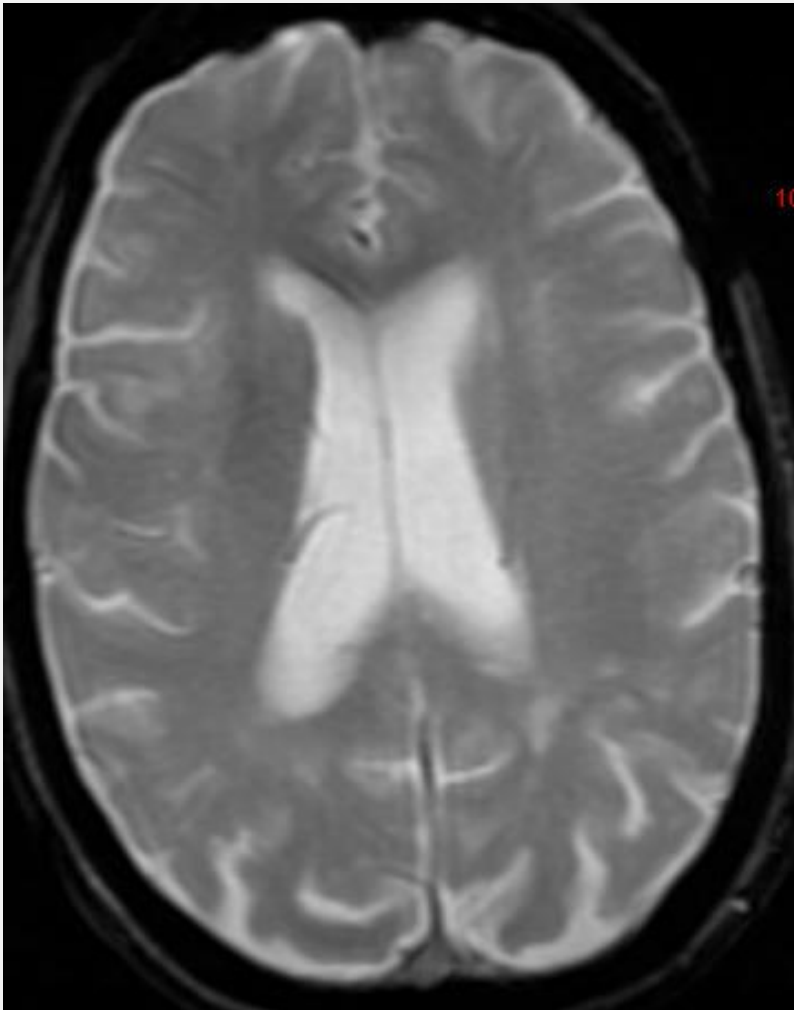
# Immunotherapy-Associated ARIAs

1 mois d'immunothérapie par Bapi



# Immunotherapy-Associated ARIAs

6 mois d'immunothérapie par Bapi





# Immunotherapy-Associated ARIAs

		Location of Extravasate (Presumed Vascular Permeability)		MRI sequence
		Parenchymal	Leptomeninges	
<b>Extravasated Fluid Type</b>	Proteinaceous Fluid ARIA-E	Vasogenic Edema (parenchymal)	Sulcal Effusion/Exudate (leptomeninges)	FLAIR
	Fluid with heme ARIA-H	Microhemorrhage (sHD) and larger HDs	Superficial Hemosiderin Deposits	T2* GRE

# Immunotherapy-Associated ARIAs

## Bapineuzumab-related ARIA-E

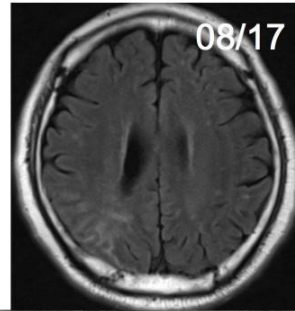
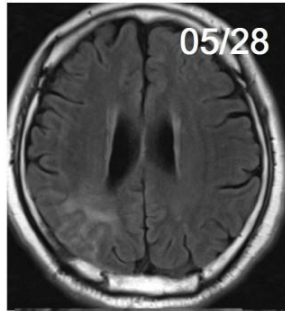
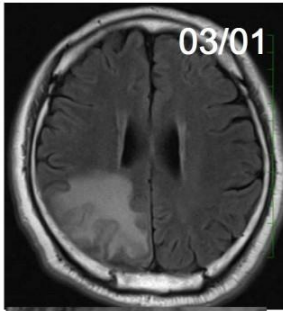
- Aspects multiples
- FLAIR
- Dose et ApoE4 dépendant
- La plupart des sujets sont asymptomatiques
- Augmente le risque hémorragique

## Bapineuzumab-related ARIA-H

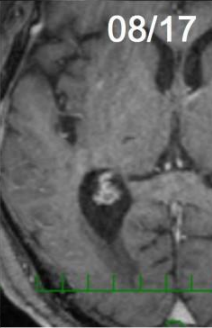
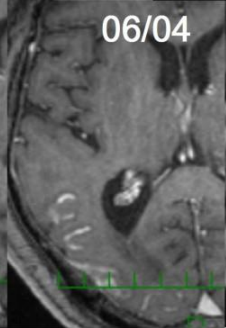
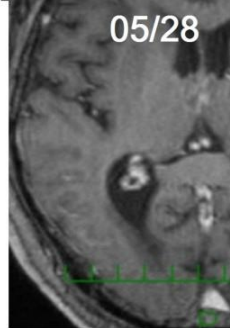
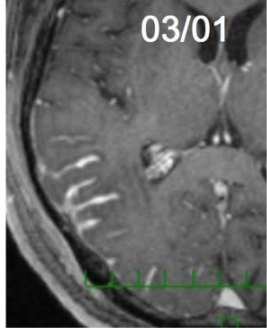
- Avec ARIA-E ou sans ARIA-E
- GRE - SWI séquences
- Facteur de risque pour hémorragie massive
- Exclure une angiopathy amyloïde : risque >

Relations avec les formes Oedémateuses et Hémorragiques Aiguës  
des Angiopathies Amyloïdes ?

FLAIR



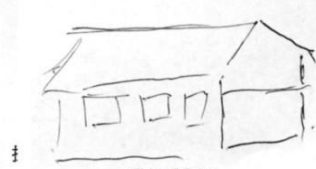
T1-Gd(+)



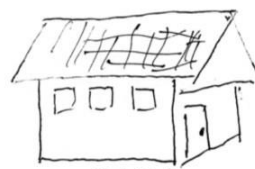
Three dimensional house



04/23

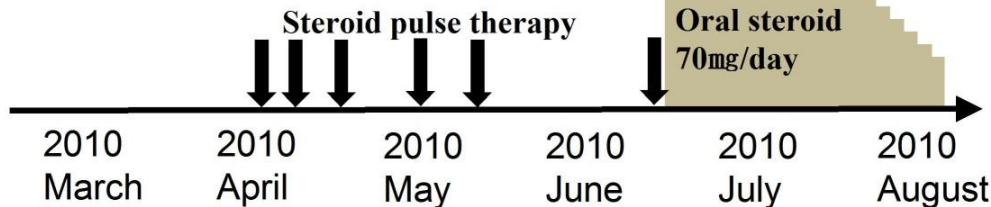
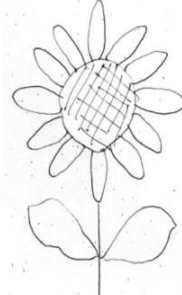


05/25



07/11

Sunflower



Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with steroid-responsive higher brain dysfunction: case report and review of the literature

Hideya Sakaguchi\*, Akihiko Ueda, Takayuki Kosaka, Satoshi Yamashita, En Kimura, Taro Yamashita, Yasushi Maeda, Teruyuki Hirano and Makoto Uchino

*Journal of Neuroinflammation* 2011, **8**:116

AAC prouvée  
histologiquement  
+ influx lymphocytes

Cadre Nosologique : Pathologie iatrogène

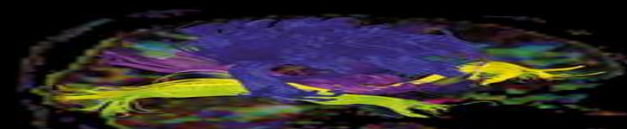
—

Effets secondaires des médicaments, non  
directement toxiques, en relation avec le  
Système Immunitaire

**LEMP sous Tysabri**

**IRIS Syndromes de Reconstitution Immunitaire**

**ARIAs Anomalies en Imagerie liées à l'Amyloïde**



## Remerciements

Service de Neuro-Imagerie Diagnostique et Thérapeutique

Centre NeuroSciences Magendie - Inserm U862 - *Physiopathologie de la plasticité neuronale* - Equipe Stéphane Oliet - Neurone et Glie

Thomas Tourdias *Bordeaux*  
François Cotton *Lyon*



### TRAIL

Translational Research and Advanced Imaging  
Laboratory

<http://trail.labex-univ-bordeaux.fr/>