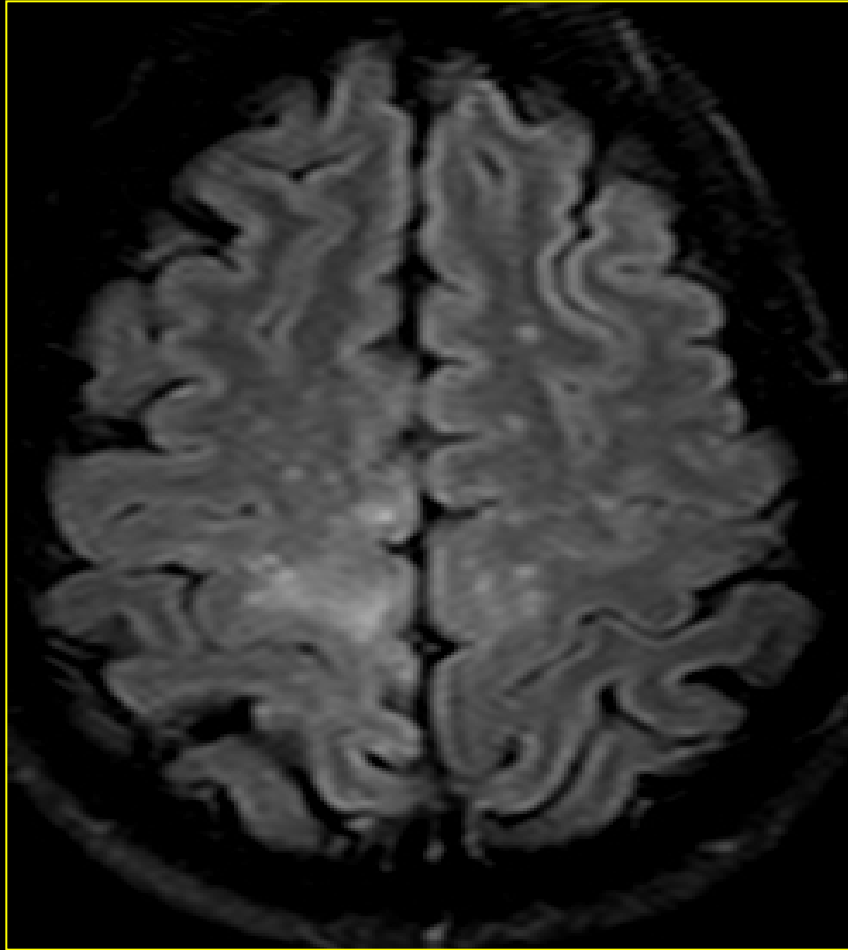


Suivi sous traitement dans la SEP, intérêt de la détection précoce de la LEMP sous Tysabri



Organisé par la SFNR

Paris, 10 avril 2015

Pr. François Cotton

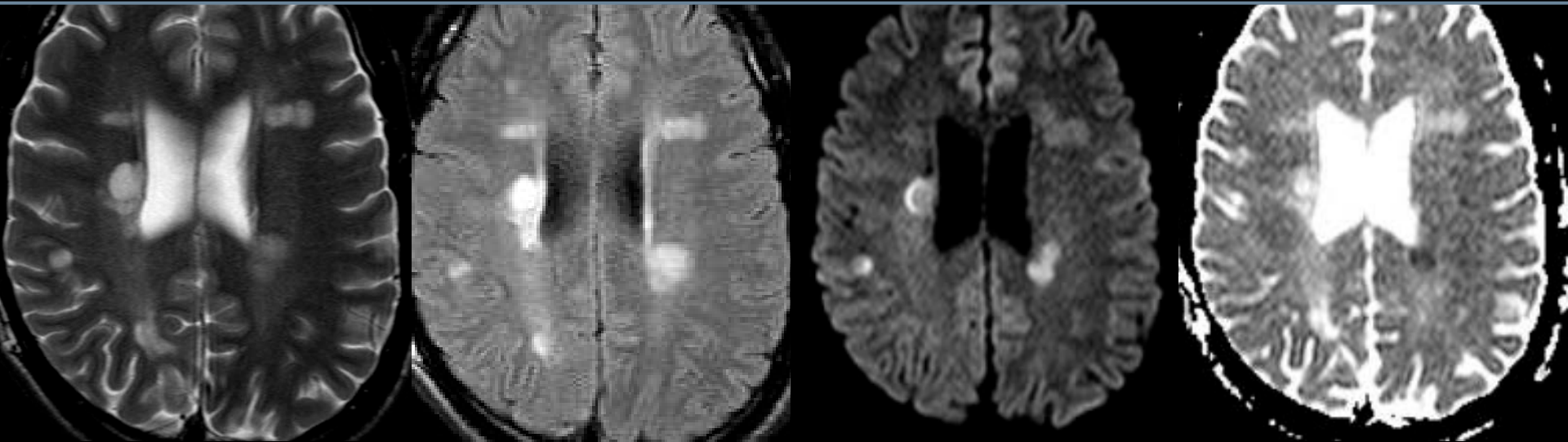
HCL, UCBL1, CREATIS

Françoise Durand-Dubief, CHU Lyon
Sandra Vukusic, CHU Lyon, PI OFSEP
Vincent Dousset, CHU de Bordeaux

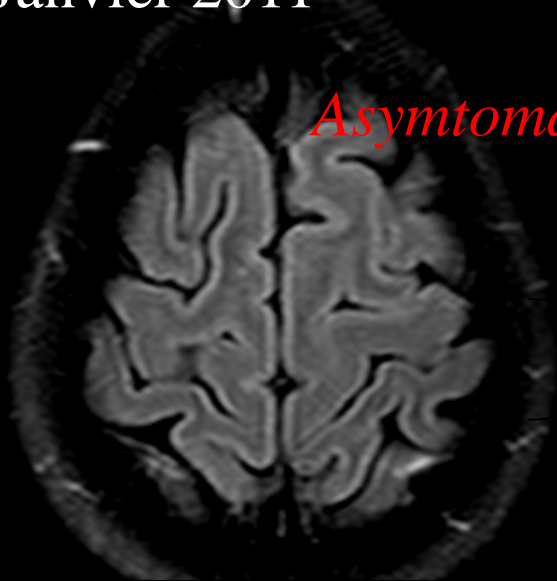
Intérêt de l'IRM dans le diagnostic et le suivi



- Diagnostic: dissémination spatiale et temporelle (SNC)
- Evaluation de la charge lésionnelle
- Evaluation des lésions actives
- Evaluation de l'atrophie
- Dépistage des complications (LEMP, IRIS...)

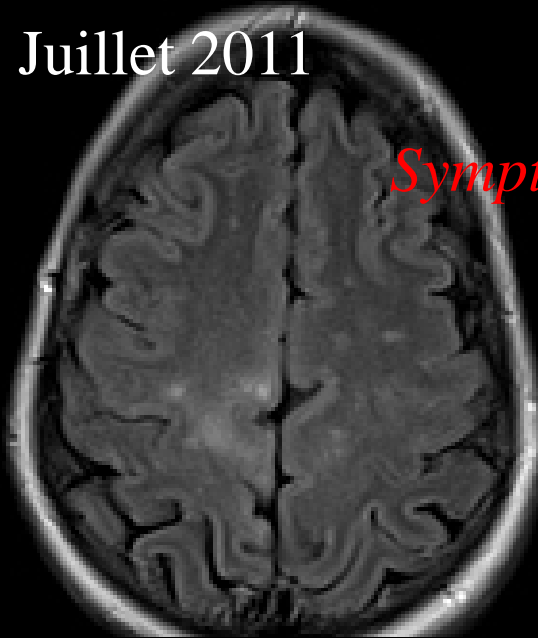


Janvier 2011



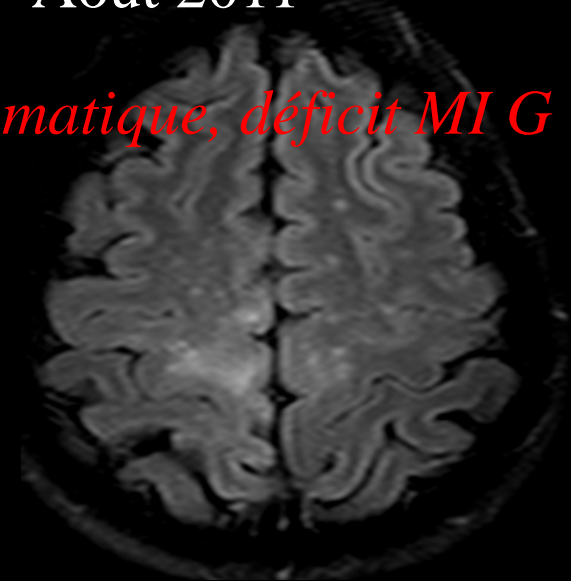
Asymptomatique

Juillet 2011



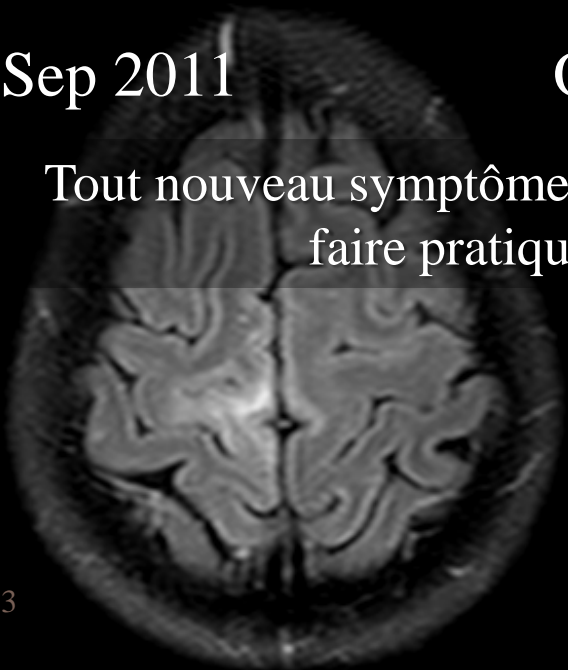
Symptomatique, déficit MI G

Aout 2011



F 45 ans, JCV+? Tysabri Nov 2008

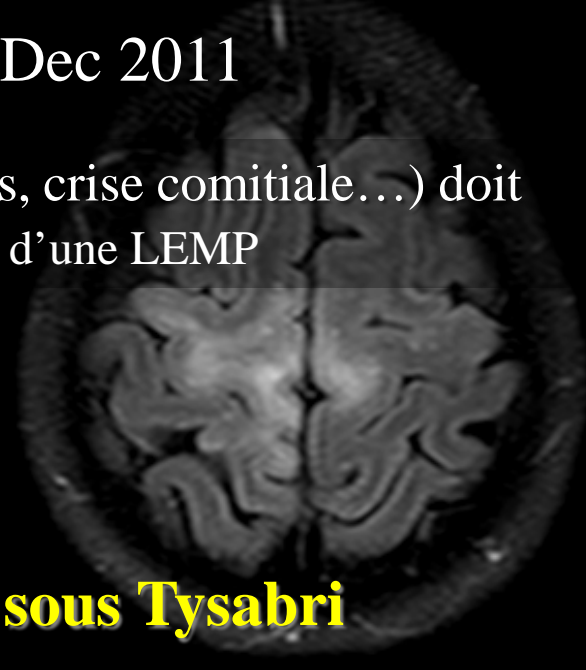
Sep 2011



Oct 2011



Dec 2011



Tout nouveau symptôme neurologique (troubles cognitifs, crise comitiale...) doit faire pratiquer des investigations à la recherche d'une LEMP

...LEMP sous Tysabri

Quelques chiffres

- **Plus de 129 100 patients traités par TYSABRI dans le monde** (data in file PIIB, 30 juin 2014). 480 cas de LEMP (incidence de 3,73 pour 1000). Commercialisé en France depuis 2007
- Identification de 3 facteurs de risque de LEMP associés à TYSABRI
 - * Durée de traitement par TYSABRI
 - * Traitement antérieur par immunosuppresseur
 - * Présence d'anticorps anti-virus JC
- Découverte d'une LEMP chez les sujet asymptomatiques: presque 100% de guérison sujet symptomatique: 50% de guérison
- Meilleur pronostic si Age jeune, EDSS pré-LEMP bas, délai diagnostique court, atteinte unilobaire vs plurilobaire ou diffuse

Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Vermersch P et al. Neurology. 2011 May 17;76(20):1697-704
- Prix d'une injection (1800 euros/mois) vs prix d'une IRM...

En IRM sous traitement par Natalizumab (Tysabri)

TTT le plus efficace (AFFIRM)

- 70% d'amélioration clinique
- ↓ 54% d'accumulation du handicap
- Réduction des 90% des nouvelles lésions T2 et disparition des prises de contrastes (mais rebond à l'arrêt du Tysabri...)
- Disparition de certaines lésions notamment sous corticales
- Pas d'accentuation de l'atrophie



Ac monoclonal de deuxième ligne
Immunosuppression sélective du SNC (LyT)
Formes rémittentes
Anti VLA 4

Rinaldi MS Journal 2012

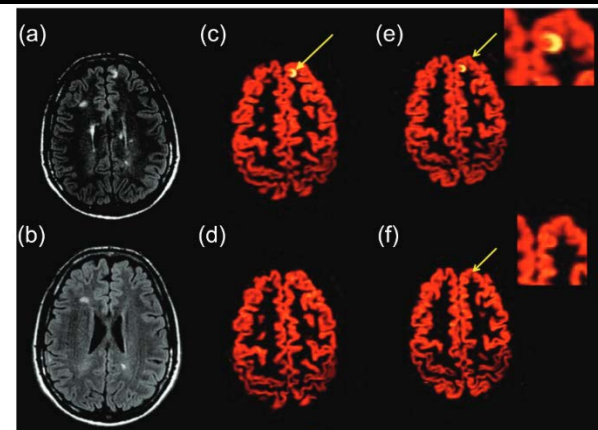


Figure 1. Flair (a) and DIR ((c),(e): contiguous slices) images of a CL at baseline in a 36 years old RRMS patient. Flair (b) and DIR ((d),(f): contiguous slices) images of the same patient after 2 years of therapy with natalizumab. The arrow indicates a CL that was present at baseline and completely disappeared after therapy.

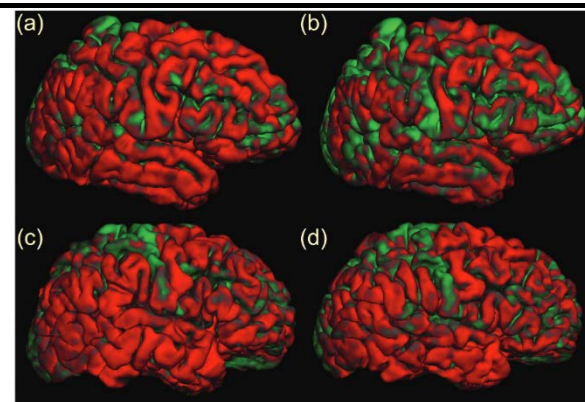
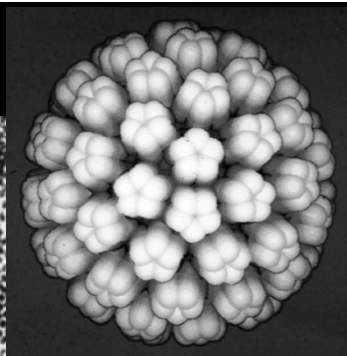
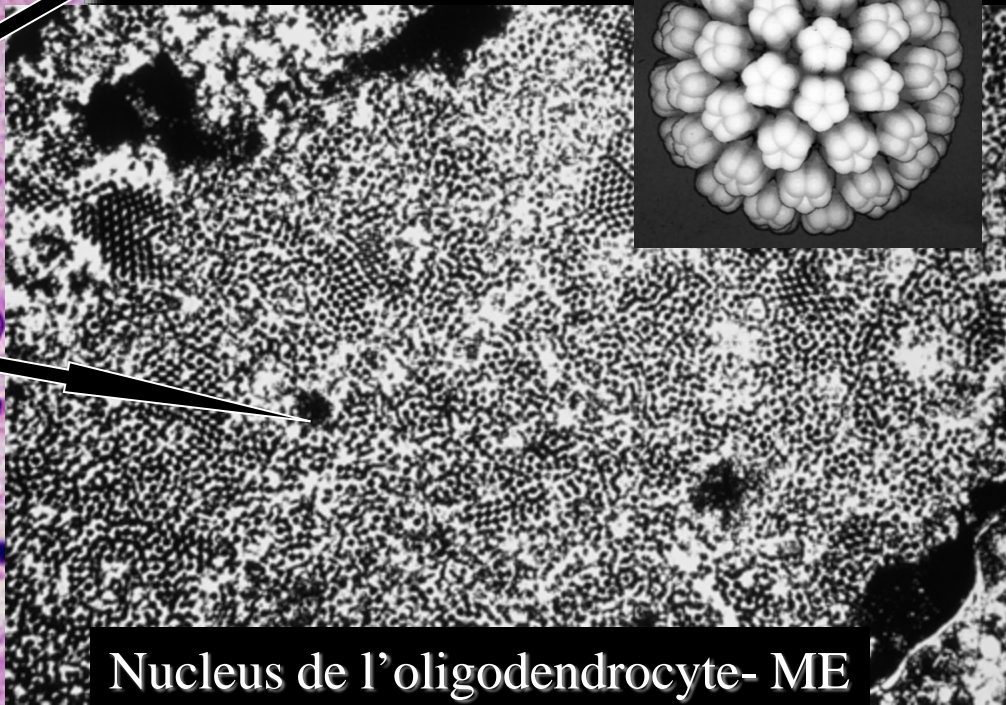
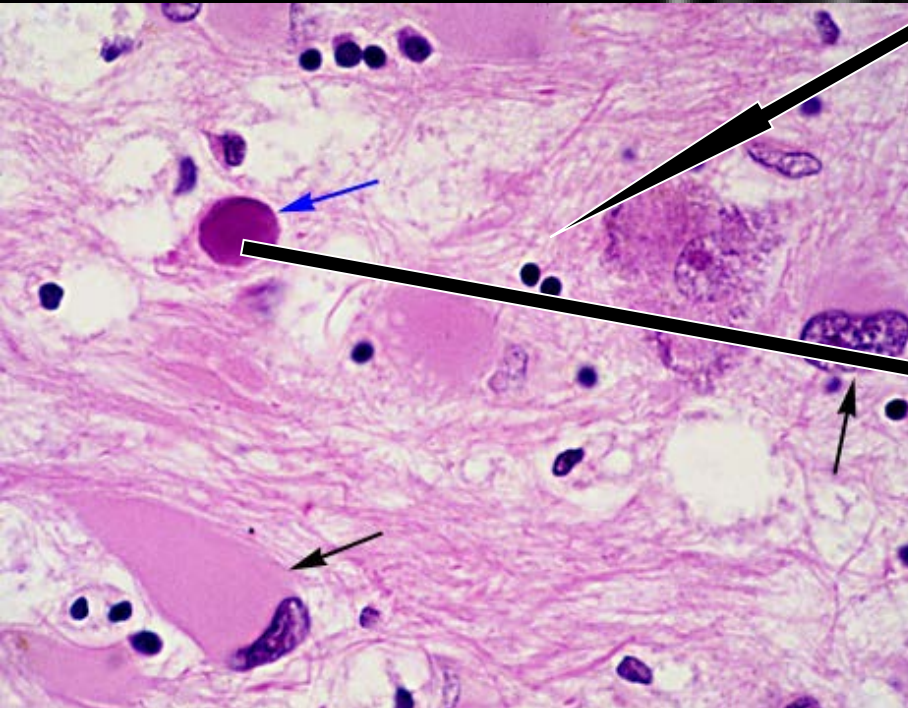
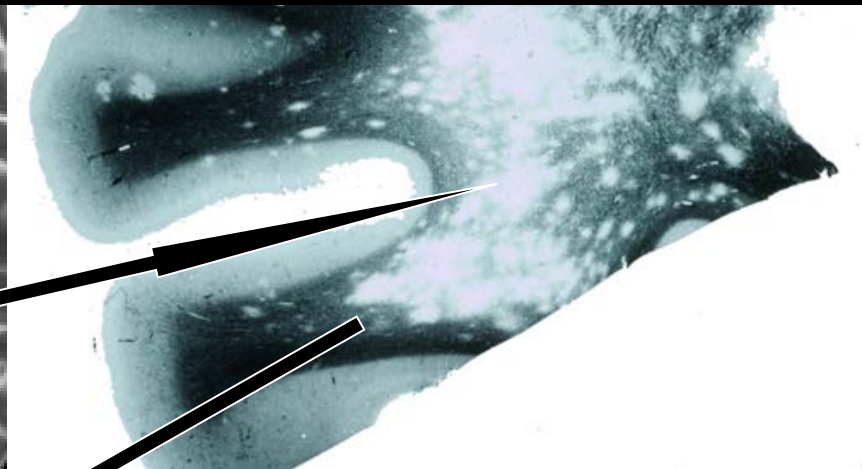
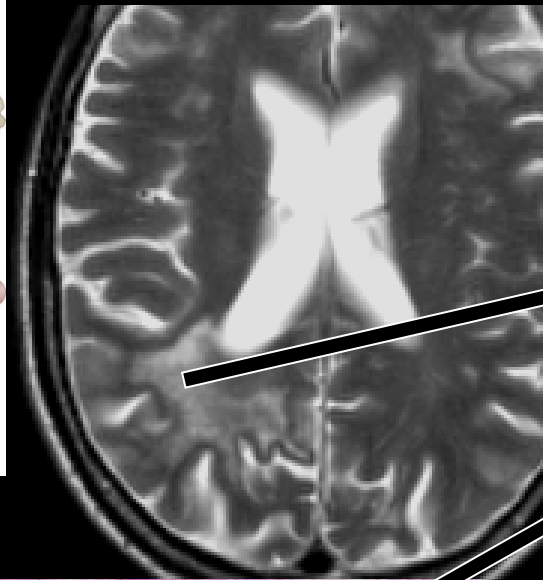
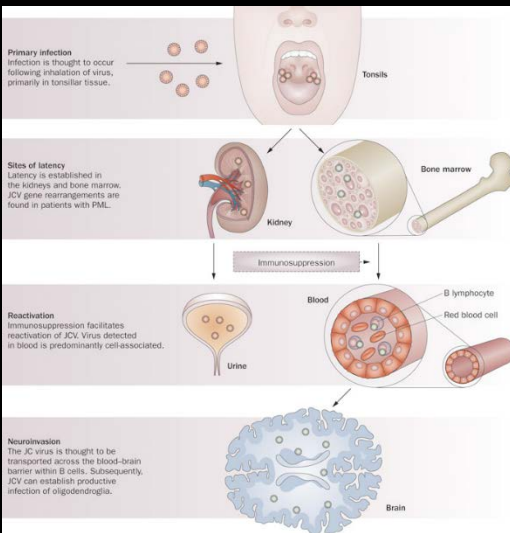


Figure 2. 3D reconstruction of the pial surface in a RRMS patient treated with IFN β 1a at baseline (a), after 2 years of treatment (b) and in a RRMS patient treated with natalizumab at baseline (c) and after 2 years (d). In green the cortical areas significantly thinner than normal controls (i.e. < 2 SD below the control's mean) are depicted. The cortical thinning is clearly faster in IFN β -treated patient (b) than in natalizumab-treated patient (d) after 2 years of therapy.

Réactivation du virus JC puis neuroinvasion dans le noyau des oligodendrocytes avec destruction de la myéline



Nucleus de l'oligodendrocyte- ME

Forme classique de LEMP

Localisation anatomique:

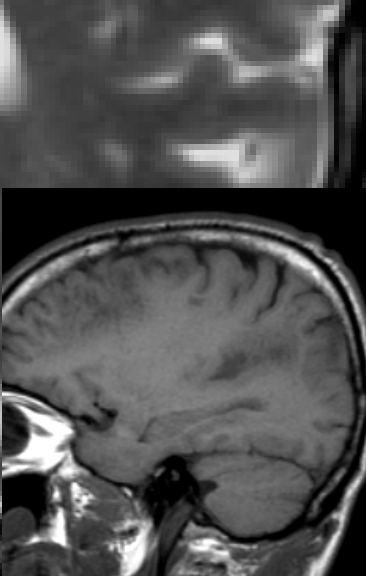
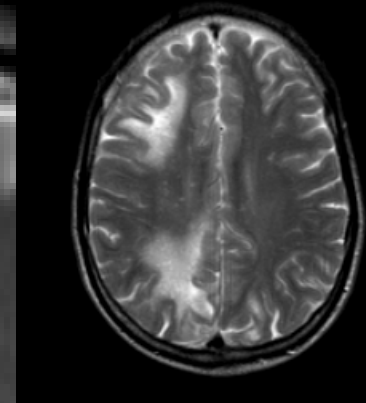
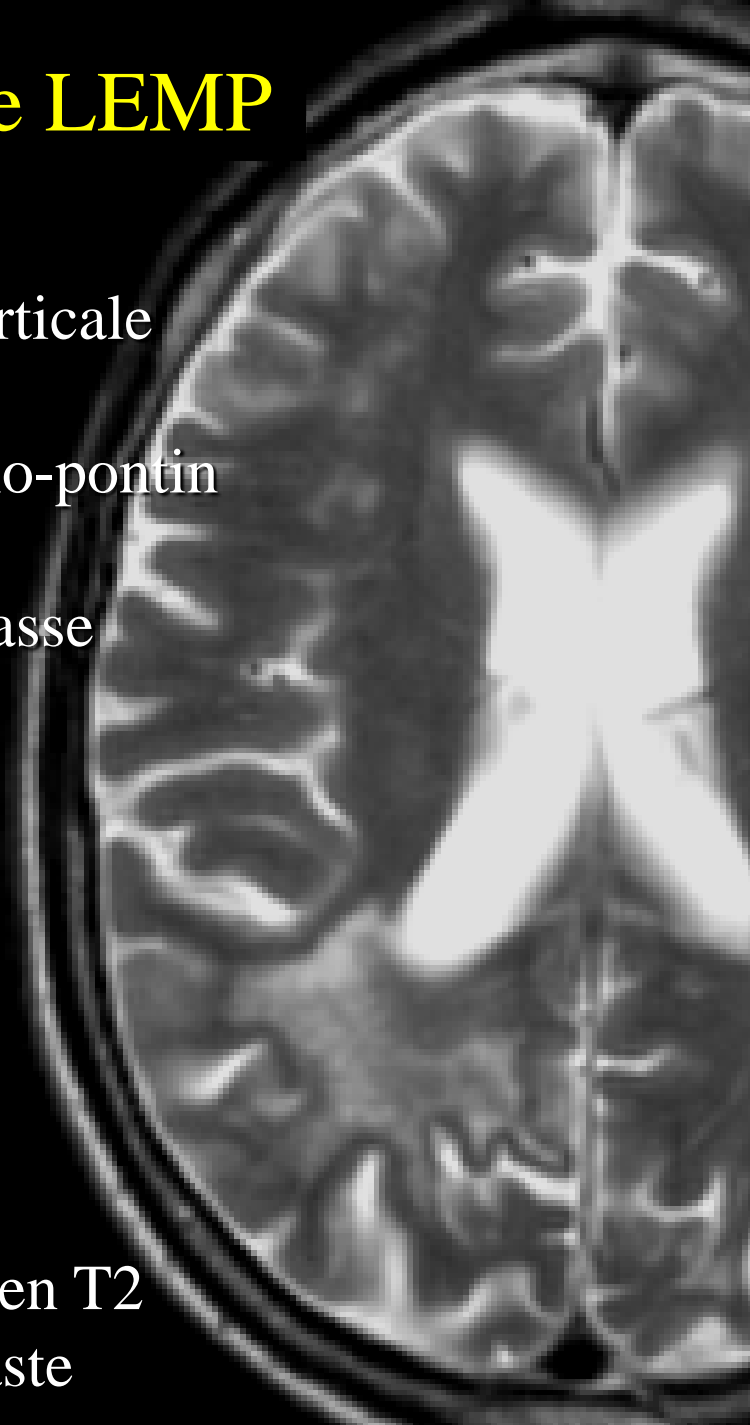
- Substance blanche sous corticale
- Pariéto-occipitale
- Hémisphérique ou cérébello-pontin
- Asymétrique +++
- Sans oedème ni effet de masse

Trois formes

- Monofocal
- Multifocal
- Extensive

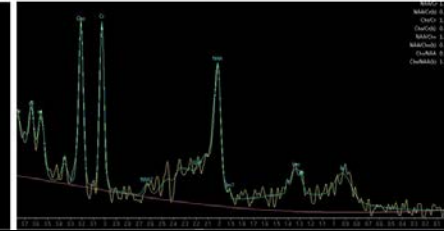
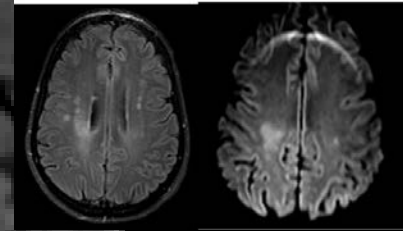
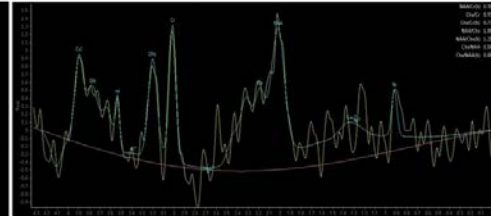
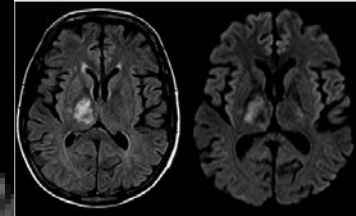
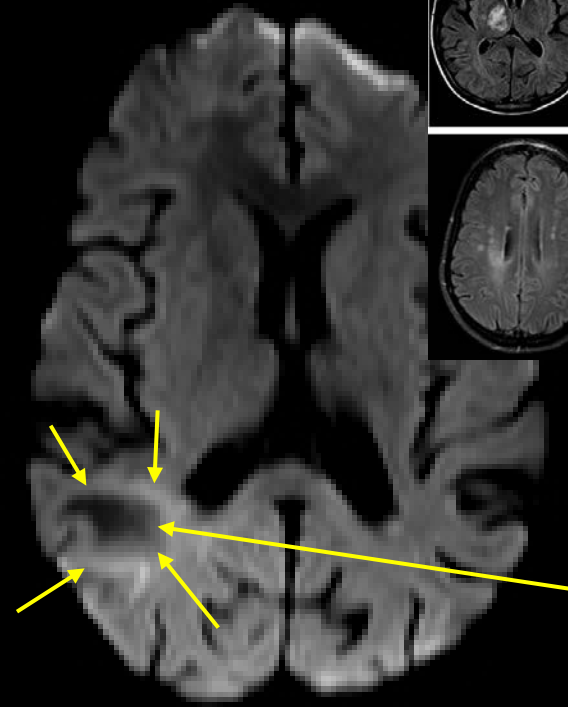
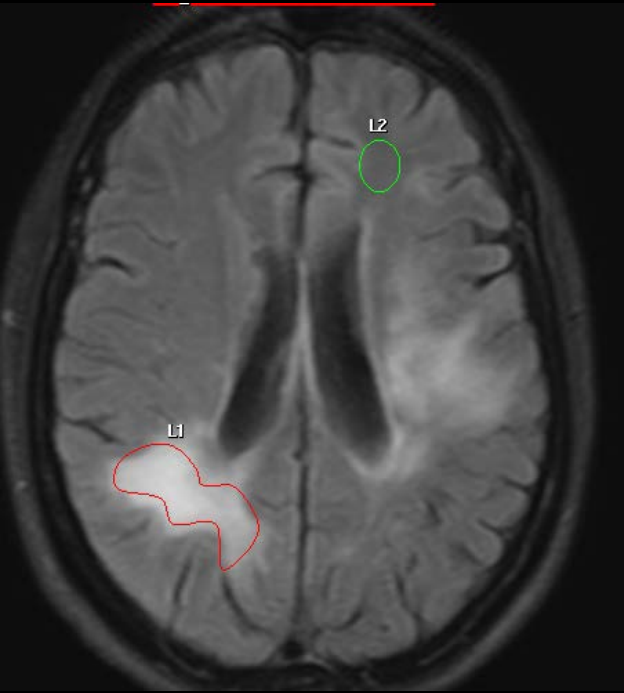
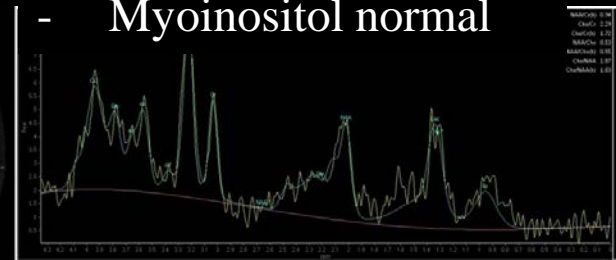
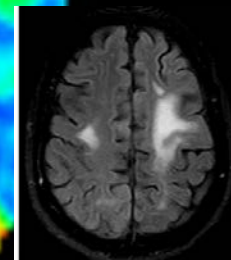
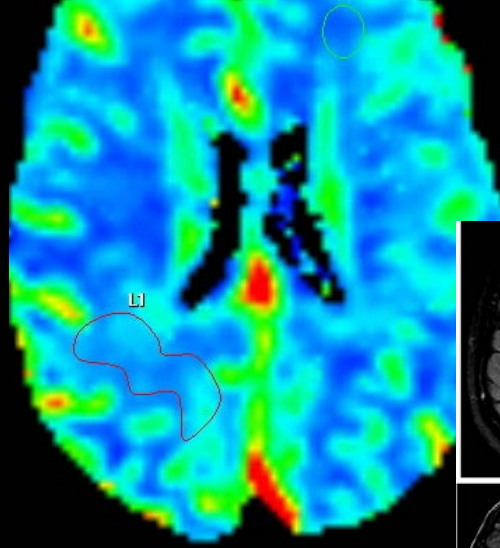
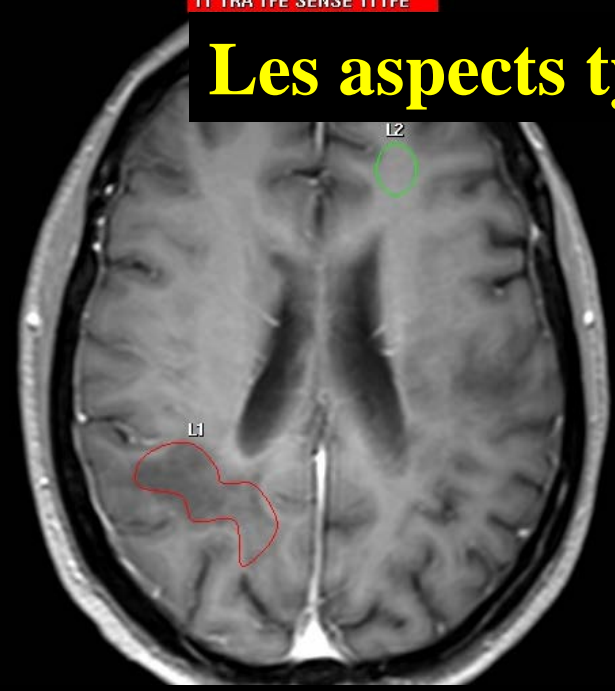
Signal IRM

- Hyposignal T1
- Hypersignal FLAIR/T2
- Aspect micropolykystique en T2
- Absence de Prise de contraste



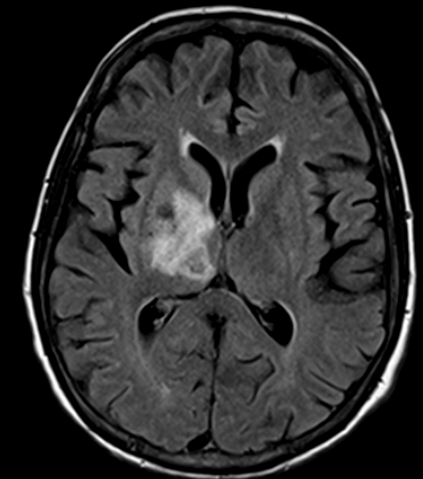
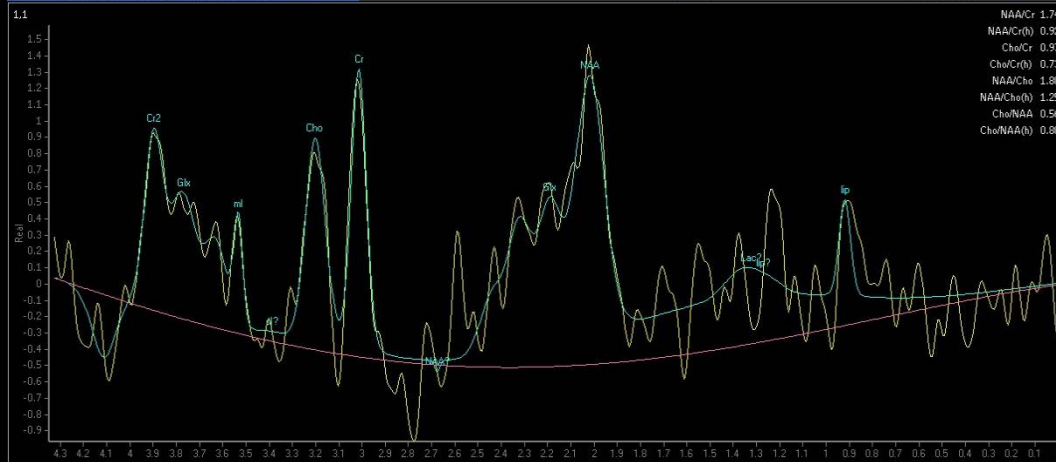
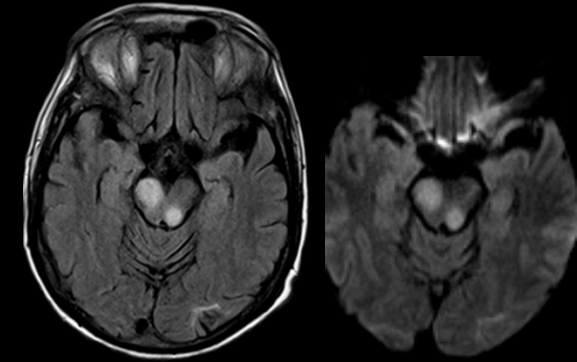
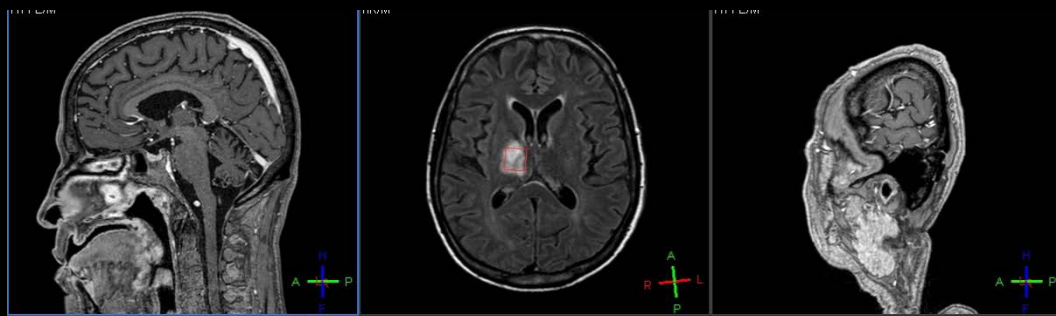
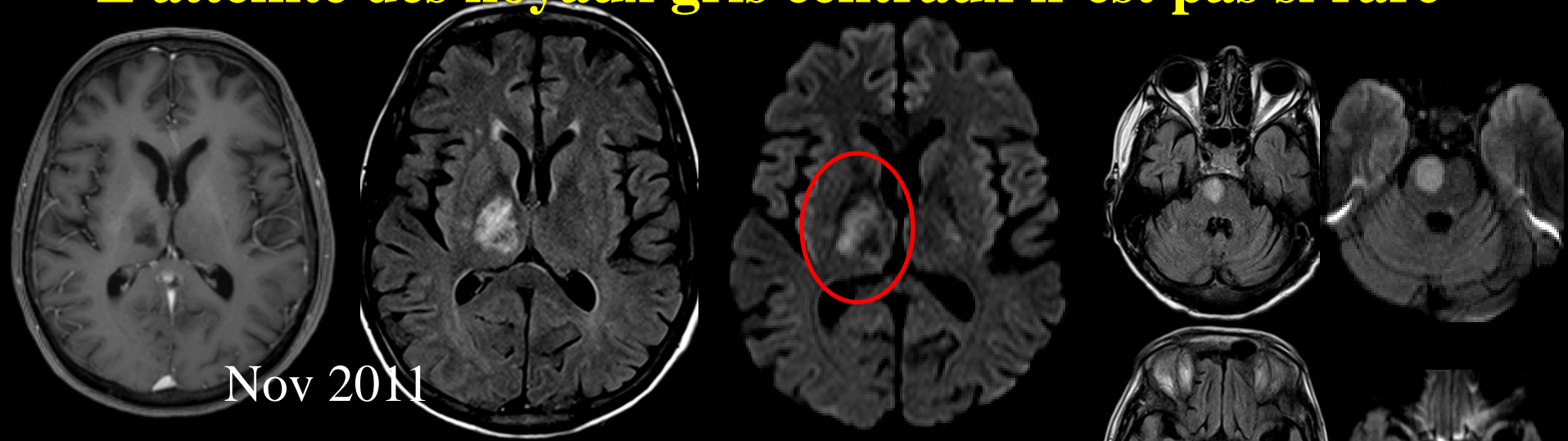
Les aspects typiques en imagerie multimodale

- Baisse NAA
- Cho/Cr variable
- Lipides
- Myoinositol normal



Ligne de progression de l'oedeme cytotoxique en diffusion +++

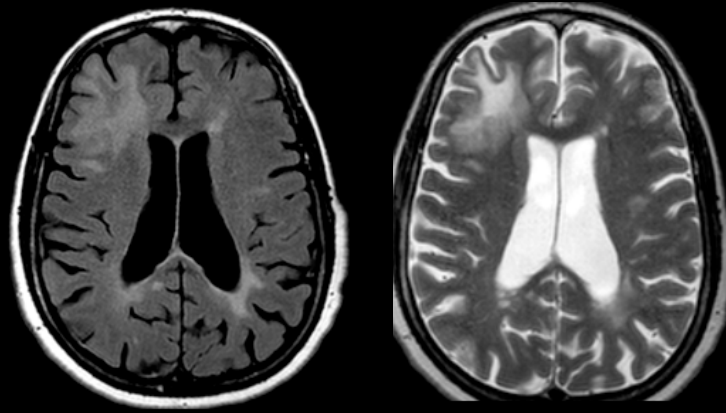
L'atteinte des noyaux gris centraux n'est pas si rare



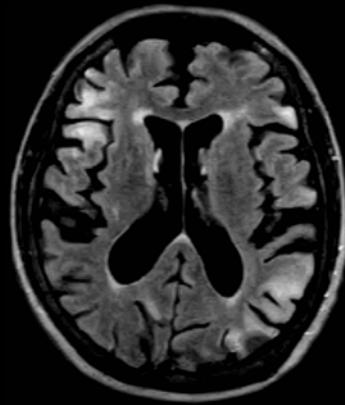
Particularités des LEMP sous Tysabri (images N. Richert)

Localisation anatomique:

Frontale (54%)

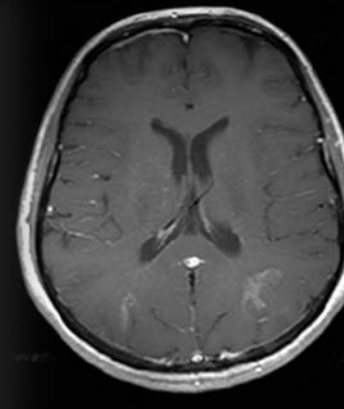
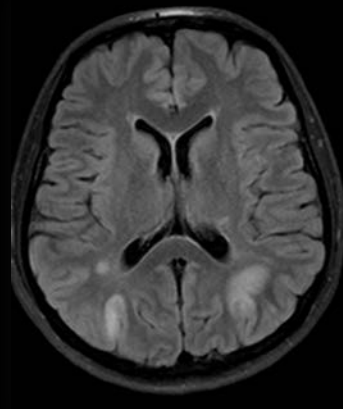


Formes corticales



Signal IRM

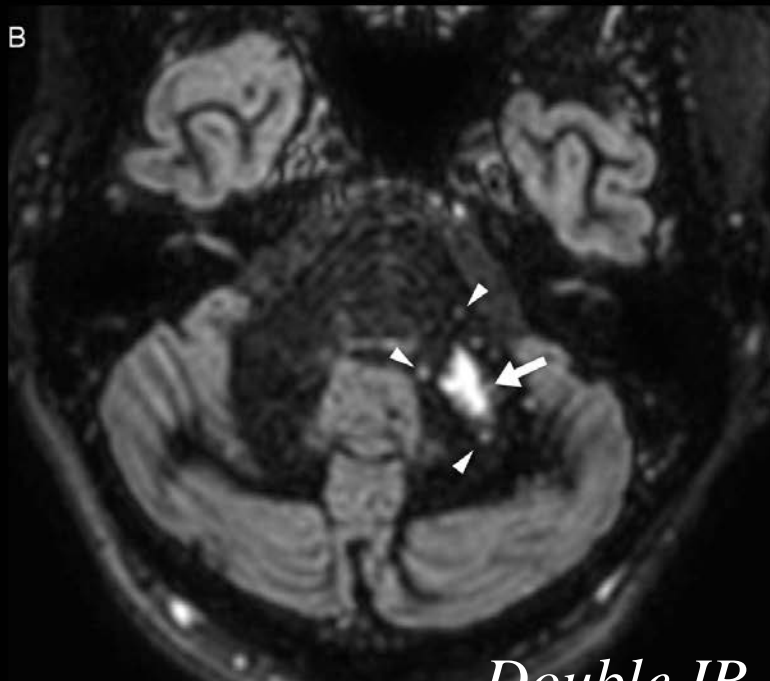
Prise de contraste (50%)



A



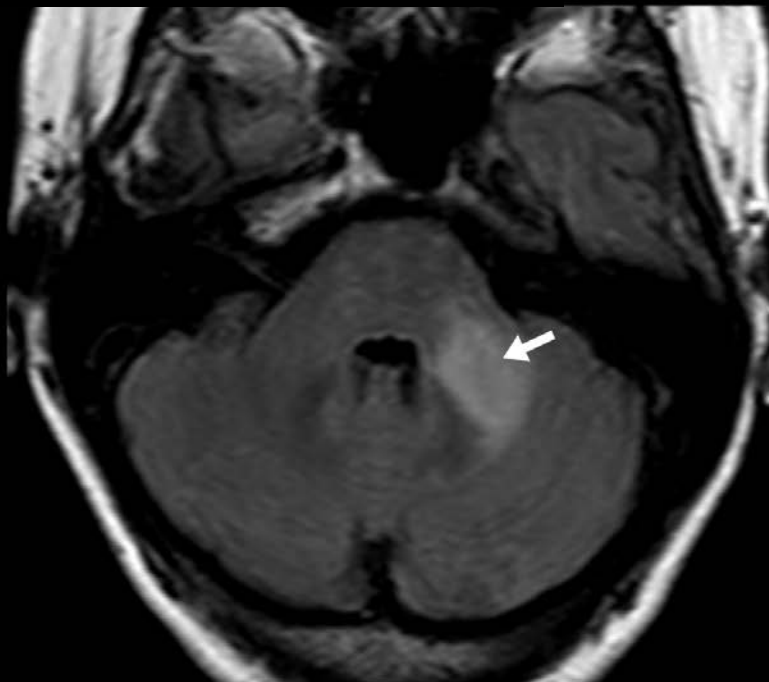
B



Remerciements Jérôme Hodel

Double IR

C

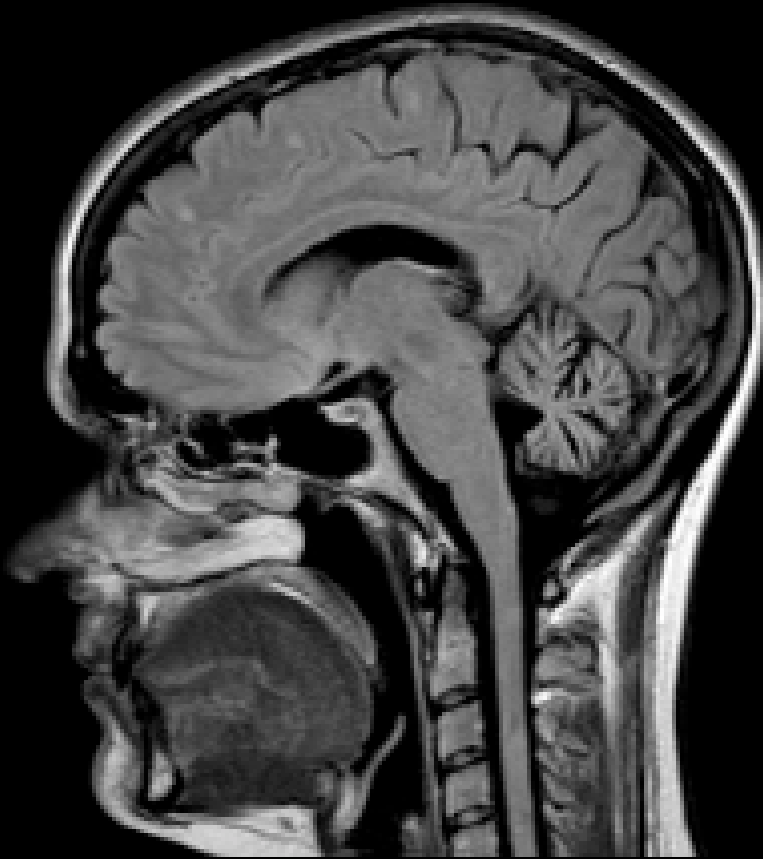


D



Particularités des LEMP sous Tysabri (images N. Richert)

Atrophie rapide du vermis
« Granule Cell Neuronopathy »



Juin 2012



Aout 2012

LEMP sous Tysabri à composante inflammatoire

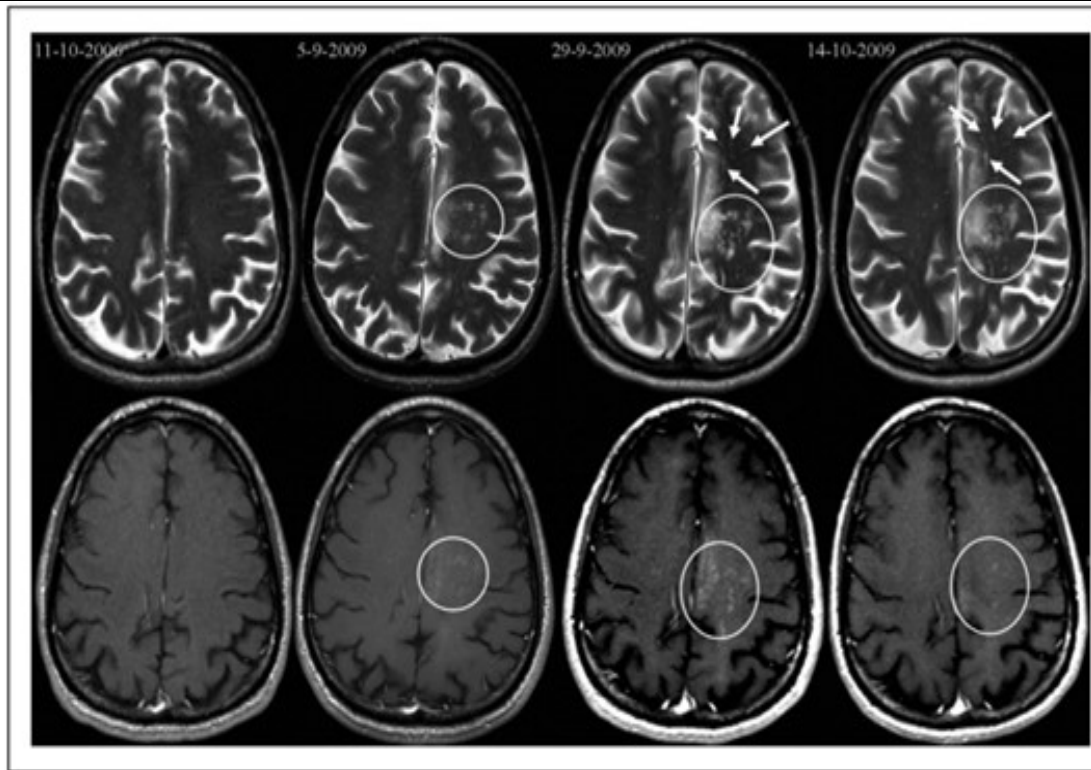


Figure 9. Perivascular inflammation in PML.

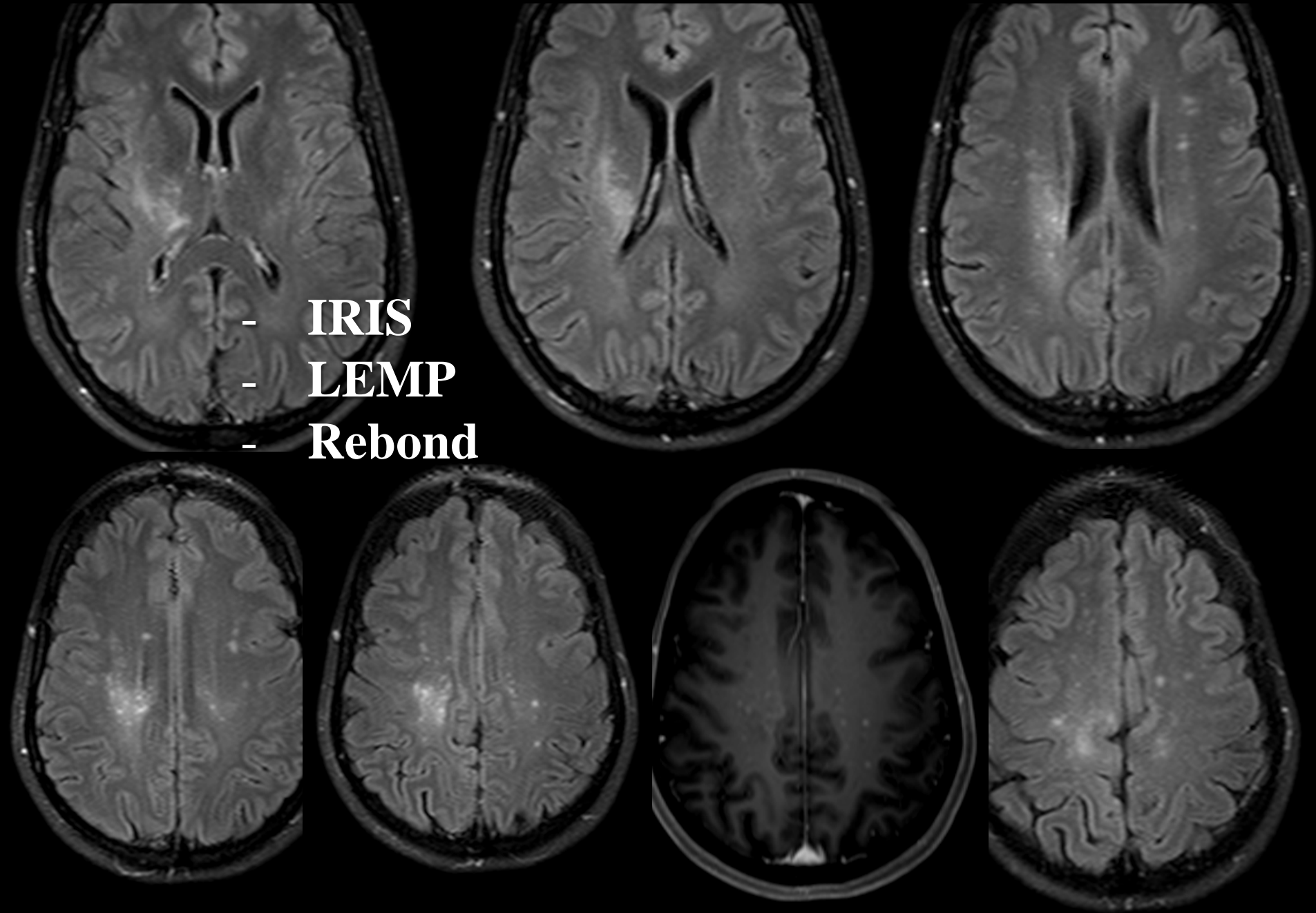
Axial T2-weighted (top row) and gadolinium-enhanced T1-weighted MR images of a patient who developed a perivascular inflammation pattern in natalizumab-associated PML. Compared with the baseline scan (June 11, 2006), the leading finding at the acute PML stage (September 5, 2009) was a group of small lesions in the deep white matter of the left hemisphere (white circle) with a perivascular distribution pattern and contrast enhancement. On follow-up (September 29, 2009), the lesions and the enhancement progressed and new lesions were observed in other areas such as the left frontal lobe (white closed-head arrows). After plasma exchange and corticosteroid treatment the contrast enhancement regressed partially (October 14, 2009).

PML: progressive multifocal leukoencephalopathy; MR: magnetic resonance.

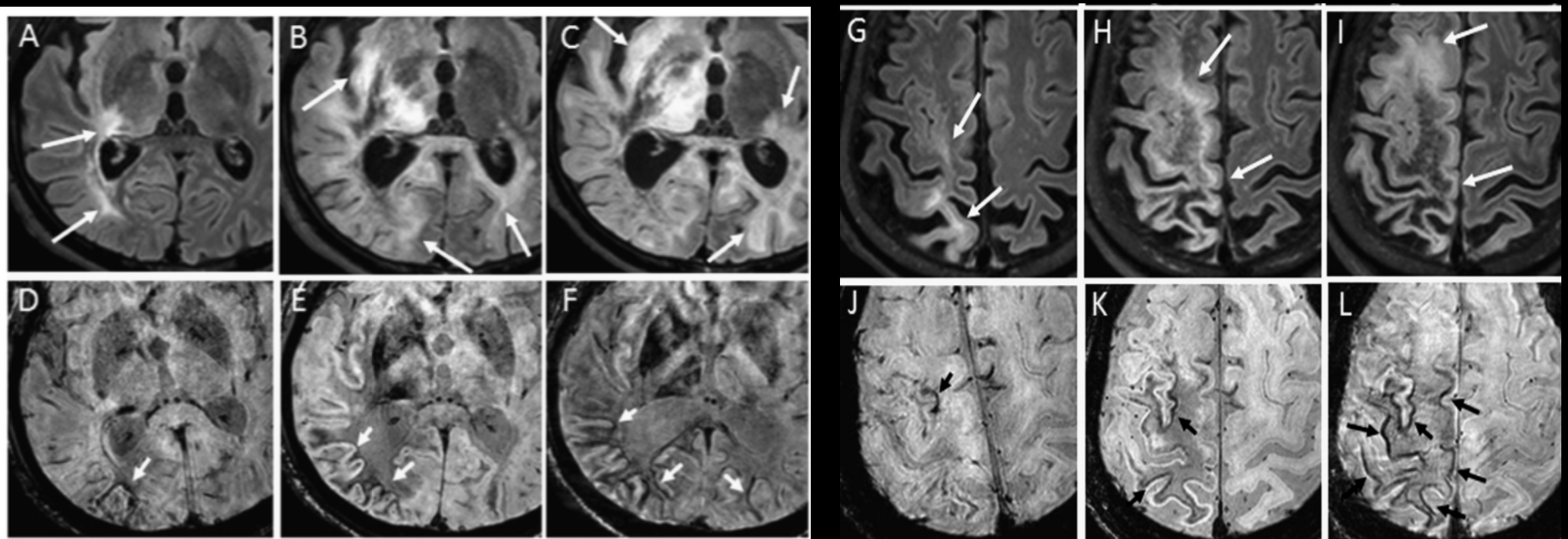


Prise de contraste après arrêt du Tysabri, 3 causes:

- IRIS
- LEMP
- Rebond



Actualités: imagerie de susceptibilité magnétique



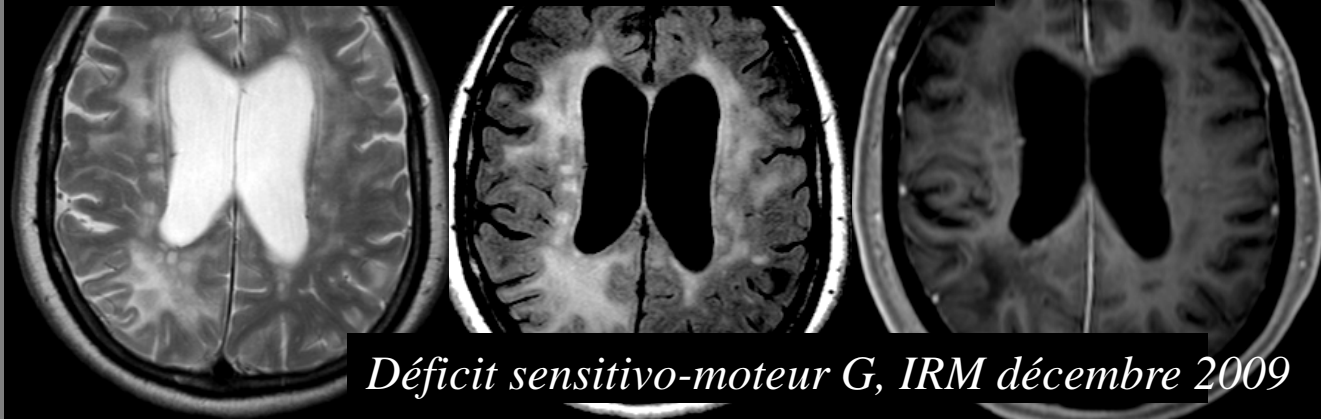
Ruban sous cortical en hyposignal, accumulation de fer ?

ECTRIMS, 2014

Low signal intensity in U-fiber identified by susceptibility-weighted imaging in two cases of progressive multifocal leukoencephalopathy. Miyagawa M, Maeda M, Umino M,

¹⁵ Kagawa K, Nakamichi K, Sakuma H, Tomimoto H. J Neurol Sci. 2014 ;344(1-2):198-202.

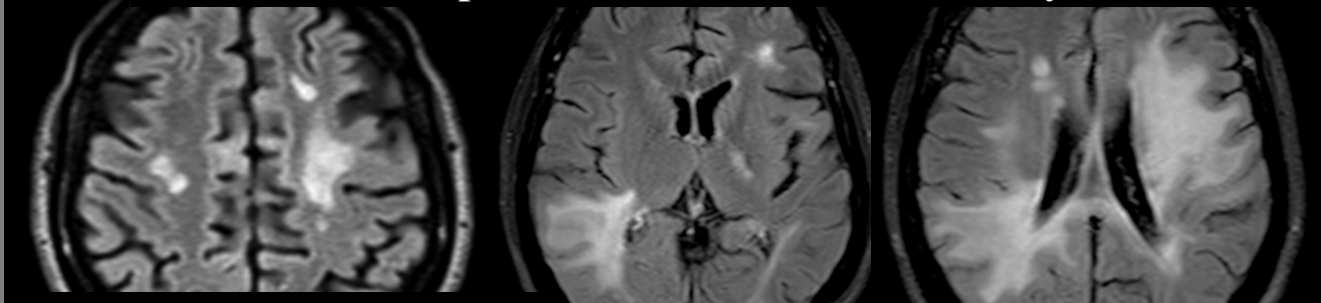
F 54 ans, RR 17 ans, IM 6ans, Tysabri juin 2008



Déficit sensitivo-moteur G, IRM décembre 2009

Comparaison et soustraction

F 49 ans, RR depuis 1990, JCV-, Nov 2007 : Tysabri®

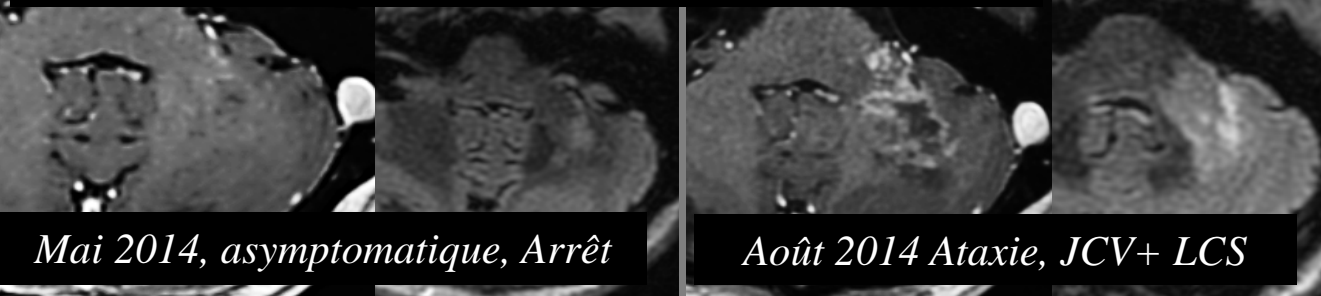


Juin 2011, à 3 mois de l'arrêt
Troubles phasiques, JCV-

Juillet 2011, Aggravation, JCV+
LCS:3335 copies/ml

LEMP peut survenir jusqu'à 6 mois après arrêt du Tysabri®

F 50 ans. RR depuis 1997, Sep 2010 : Tysabri®

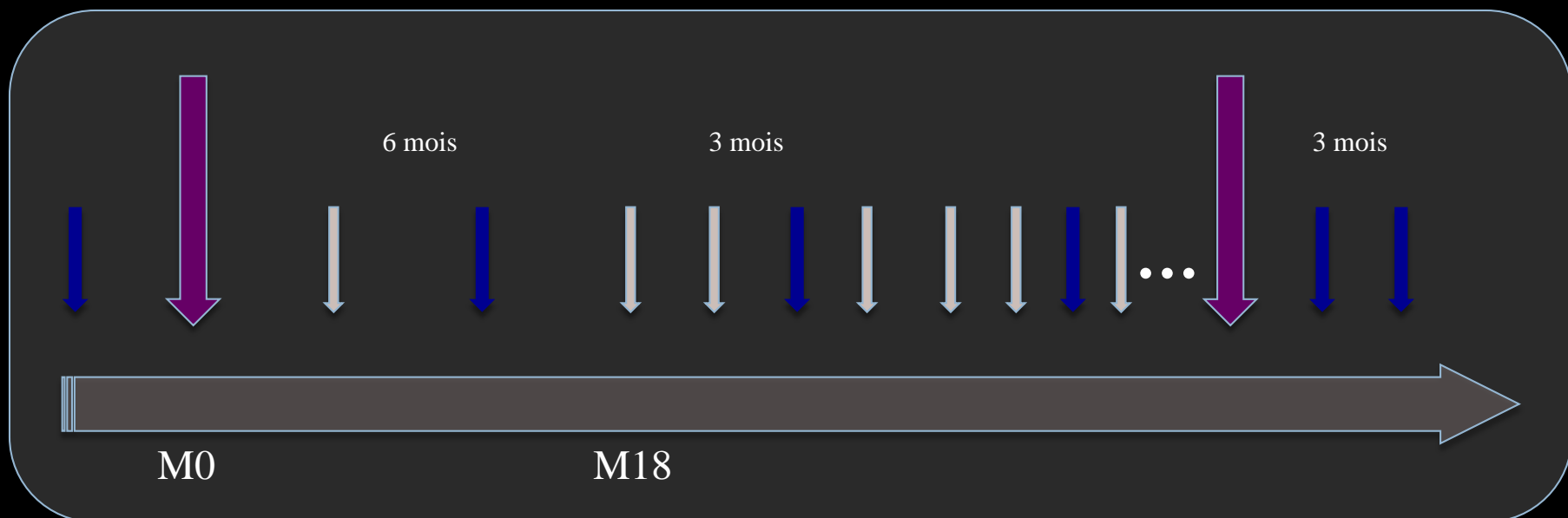


Mai 2014, asymptomatique, Arrêt

Août 2014 Ataxie, JCV+ LCS

Rehaussement 50%
Après arrêt parfois difficile de faire la différence avec l'IRIS

Proposition SEP sous Tysabri avec JC Positif



Protocole OFSEP



3D FLAIR / DIFFUSION
Option: SWI ?

IRM Cérébrale au moins 3 mois avant le traitement

Suivi annuel (protocole OFSEP) JC-

Suivi semestriel (FLAIR + DIFF) JC+ < 18-24 mois

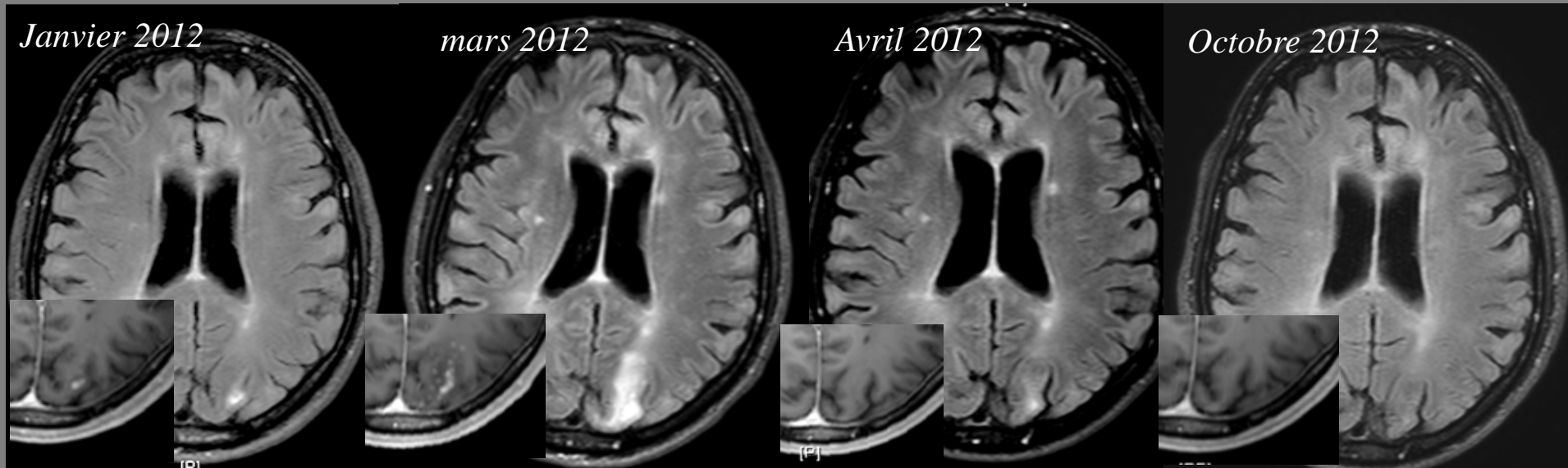
Suivi trimestriel (FLAIR + DIFF) JC+ > 18 mois

IRM Cérébrale 3 et 6 mois après arrêt du traitement

Injection: attention aux injections répétées et rupture de BHE (McDonald 2015)

EN CONCLUSION

H 45 ans, RR depuis 2006. Février 2009 : Tysabri® Octobre 2011 : Décision d'arrêt du Tysabri® car **risque à 4/1000** et évolution SP.



A 3 mois de l'arrêt
Asymptomatique
PCR JC LCS -

A 5 mois de l'arrêt
PCR JC LCR -

A 6 mois de l'arrêt
PCR JC LCR -

A 12 mois de
l'arrêt

**Attention à la sensibilité
de la PCR JC**

HCL 100 copies semi-quantitatif, Focus 50,
NIH 10 copies

LEMP aysmptomatique 7%

Probablement plus si suivi rapproché avec les bonnes séquences

Rôle majeur du neuroradiologue