

Pathologies Inflammatoires du Système Nerveux Central

Dr Jean-Flory Luaba TSHIBANDA
Chef de Clinique de Neuroradiologie
CHU de Liège

Introduction

Les pathologies inflammatoires sont un sous-groupe des pathologies démyélinisantes. Elles résultent de troubles dysimmunitaires ou des complications infectieuses.

Les principales pathologies inflammatoires du système nerveux central sont :

- la sclérose en plaques et pathologies apparentées (maladie de Devis, Sclérose de Baló...)
- Maladies infectieuses ou post-infectieuses
 - L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)
 - La neuro-borréliose
 - La leuco-encéphalopathie multifocale progressive (PML)
- Maladies du système
 - Le neuro-Behçet
 - La neuro-sarcoïdose
 - La maladie de Gougerot-Sjögren
 - La neuro-lupus
 - La maladie de Wegener

Rôle de l'IRM dans la SEP

- l'IRM est supérieure par rapport au scanner RX pour la **détection** des plaques (Young *et al.*, 1981)
- L'IRM est utilisée en routine pour le **diagnostic** et le **suivi** de la sclérose en plaques.
- L'IRM permettrait de **prédire** la réponse au traitement (*Romeo et al.,*)

Rôle de l'IRM dans la SEP

- L'IRM montre que l'activité inflammatoire de la SEP est « relativement » indépendante du nombre de poussées.
- Cette activité inflammatoire serait 5 à 10 fois supérieure à l'activité clinique.

La plupart des nouvelles plaques inflammatoires, détectées en IRM, sont asymptomatiques et ne s'accompagnent pas de poussée clinique.

Rôle de l'IRM dans la SEP

- Dans la plus part des cas la première manifestation neurologique de la SEP est un *syndrome clinique isolé (CIS)*.
- **CIS** est un syndrome isolé de démyélinisation inflammatoire d'apparition brutale chez un individu sans histoire de démyélinisation et chez qui tout autre diagnostic a été exclu par l'examen clinique et des tests biologiques appropriés

Syndromes caractéristiques du CIS

- **Névrite Optique**

Souvent unilatérale,
rétro bulbaire et douloureuse.
Bonne récupération en générale

- **Atteinte du tronc cérébral**

Troubles oculomoteurs
(ophtalmoplégie internucléaire
et nystagmus).
Hémiparesthésie
Névralgie trigéminée

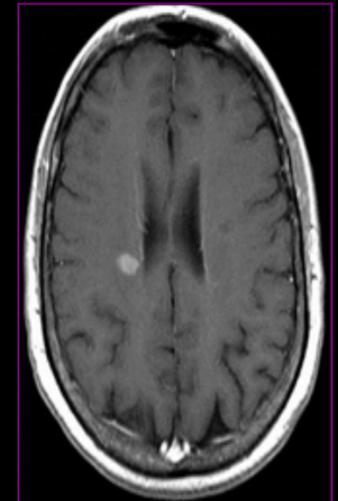
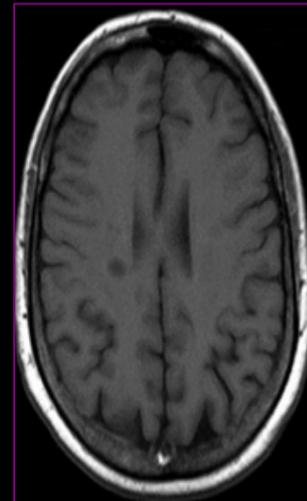
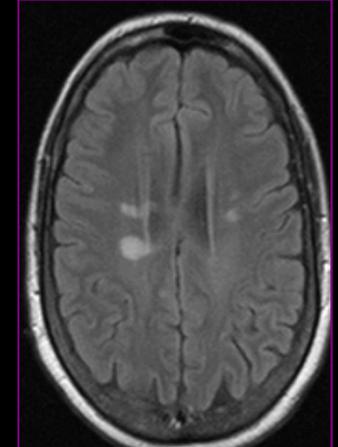
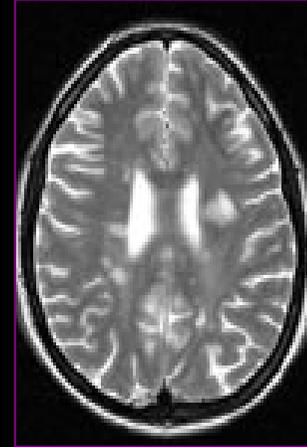
- **Myélite transverse**

syndrome souvent
partiellement sensitif
et moteur, avec ou
sans troubles digestifs
et vésicaux.
Signe de Lhermitte

*Une IRM suggestive de SEP et l'élimination d'autres causes possibles
plaideront pour un CIS.*

Lésion démyélinisante en IRM

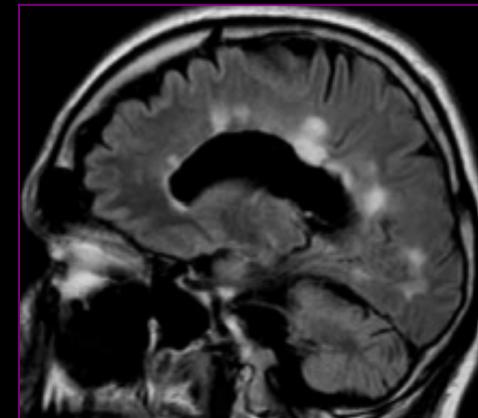
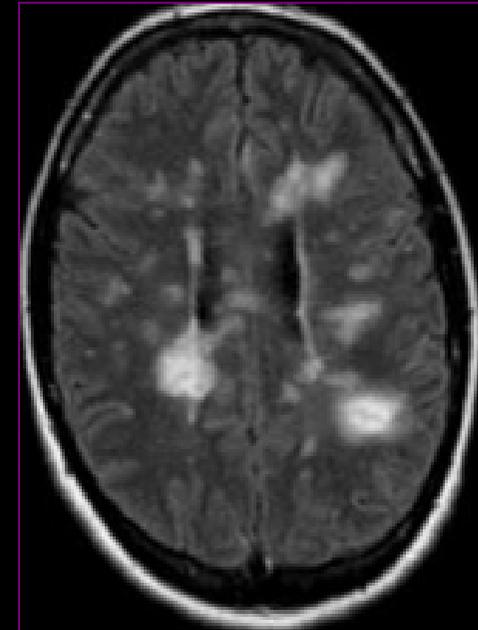
- Lésion hyperintense en T2
- Lésion iso ou hypointense en T1
- Lésion rehaussée ou non par le gadolinium



Caractéristiques des lésions de SEP

- **Forme**

- ovoïdes
- disposition radiaire
- > 3mm de taille



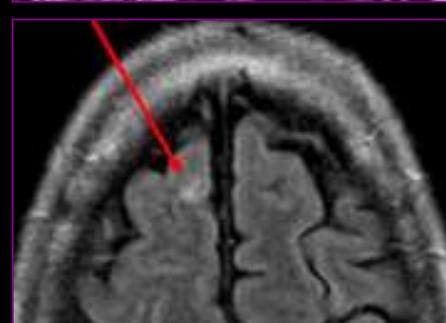
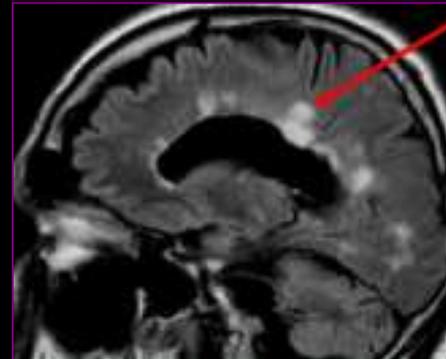
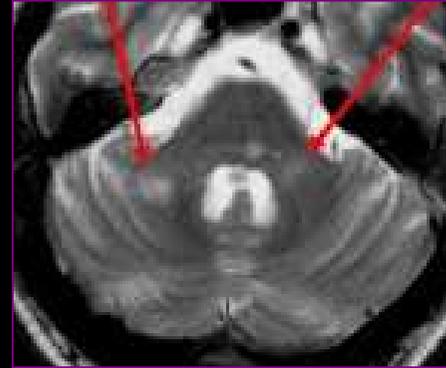
Caractéristiques des lésions de SEP

- Localisation

- pédoncules cérébelleux +++
- corps calleux ++
- juxtaventriculaires ++
- fibres en U juxta-corticales +
- Moelle épinière +++

Nombre de lésions

Dissémination spatiale et temporelle



Critères de Barkhof 1997

L'IRM est considérée comme suggestive pour le diagnostic de SEP lorsque 3 des 4 critères IRM sont remplis:

- 1) une lésion prenant le contraste ou à défaut au moins 9 lésions sur la séquence pondérée en T2
- 2) au moins une lésion sous-tentorielle
- 3) au moins une lésion située à la jonction cortico-sous-corticale
- 4) au moins trois lésions péri-ventriculaires

Note : 1 lésion médullaire peut remplacer 1 lésion cérébrale.

Critères de McDonald de 2001

Clinique (anamnèse, examen)

Examens complémentaires

au moins 2 poussées et
au moins 2 lésions

Indifférent

au moins 2 poussées et
1 lésion (il manque une information clinique de dissémination spatiale)

+ critères de [Barkhof](#) de dissémination spatiale démontrés par l'IRM
ou au moins 2 lésions IRM + Bandes oligoclonales sur le [LCR](#)
ou une autre poussée dans un site différent

1 poussée et
au moins 2 lésions (il manque une information clinique de dissémination temporelle)

+ Dissémination temporelle démontrée par l'[IRM](#)
ou une deuxième poussée dans l'évolution

1 poussée et
1 lésion
= syndrome cliniquement isolé

+ Dissémination temporelle démontrée par l'IRM
+ critères de [Barkhof](#) de dissémination spatiale démontrés par l'IRM
ou au moins 2 lésions IRM + Bandes oligoclonales sur le LCR

Progression insidieuse évocatrice d'une forme progressive de SEP

+ Bandes oligoclonales sur le [LCR](#)
+ Dissémination temporelle prouvée par l'[IRM](#) ou une progression clinique attestée pendant le suivi clinique
+ Dissémination spatiale démontrée par l'[IRM](#)
+/- les potentiels évoqués visuels

Critères de McDonald de 2001

Dissémination spatiale

Au moins 3 des 4 critères suivants

1 Au moins 1 lésion active après injection de Gadolinium ou 9 lésions T2

2 Au moins 1 lésion sous-tentorielle

3 Au moins 1 lésion juxta-corticale

4 Au moins 3 lésions périventriculaires

- Le diamètre des lésions doit être supérieur à 3 mm
- Une lésion de la moelle = Une lésion cérébrale
- Les séquences de référence sont les séquences d'écho de spin

Critères de McDonald de 2001

Dissémination temporelle

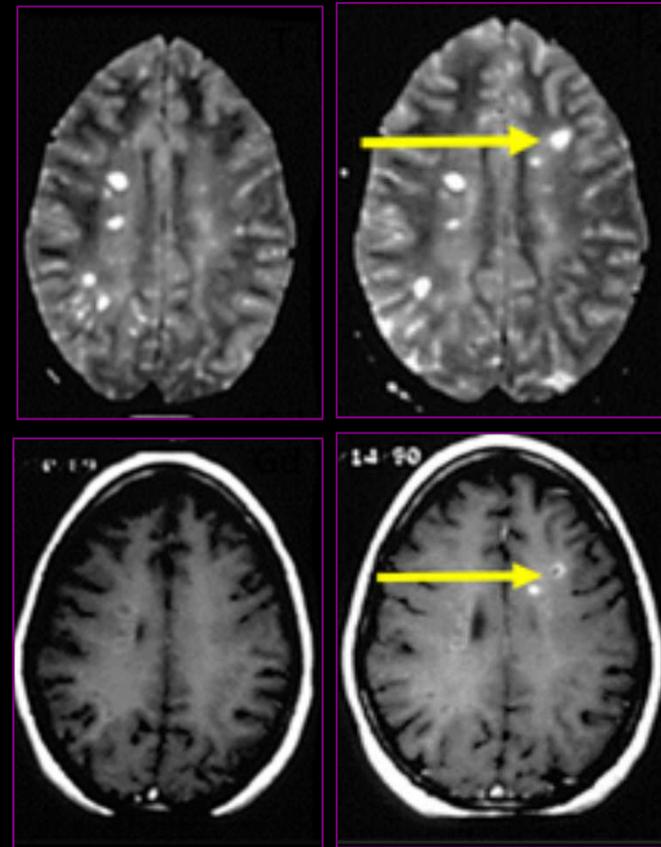
Prise de contraste présente au moins **3 mois après l'évènement clinique initial** en un site différent de celui correspondant à cet évènement clinique.

En l'absence d'une telle lésion, l'IRM est répétée (à n'importe quel moment mais 3 mois sont recommandés). Là, il est nécessaire d'observer une lésion active Gd+ ou une nouvelle lésion T2.

Critères de McDonald de 2005

Critères de dissémination dans le temps et dans l'espace

- Notion d'IRM de référence au moins un mois après le début de l'événement clinique
- L'apparition d'une nouvelle lésion T2 sur une nouvelle IRM, quelle qu'en soit sa date, définit la dissémination temporelle.
- Une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium détectée 3 mois après l'épisode clinique initial à un site différent par rapport à ce premier épisode



Recommandations du *Consortium des Centres de SEP* en 2006

L'IRM doit faire partie du bilan initial après un CIS ou une anamnèse suspecte .

La SEP ne peut être diagnostiquée sur base de l'IRM seule; signes et symptômes cliniques doivent être présents.

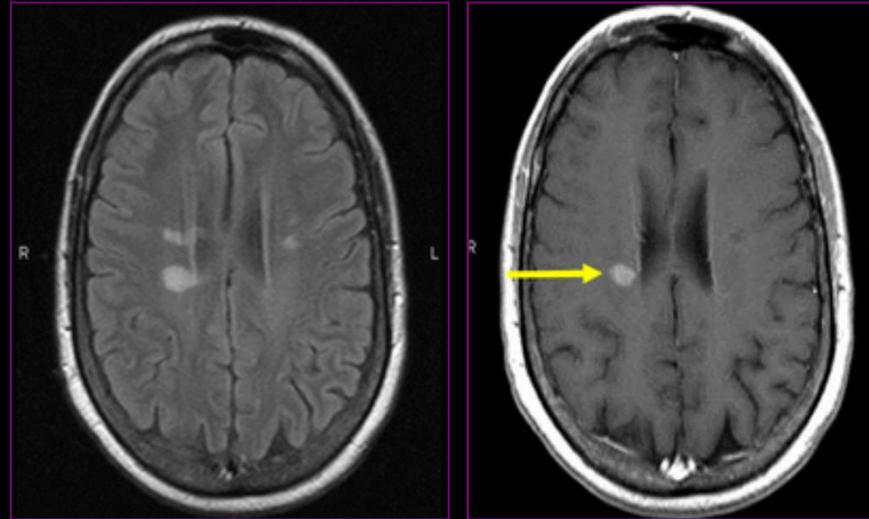
Lorsque les symptômes principaux sont médullaires, la moelle épinière et le cerveau doivent être explorés en IRM.

**Consortium of MS Centers consensus guidelines.
AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27:455-461.**

Critères de McDonald de 2010

Critères de dissémination dans le temps et dans l'espace

La présence concomitante des lésions rehaussées et non rehaussées par le gadolinium sur l'examen de référence.



La dernière révision de critères de McDonald permet de poser le diagnostic de SEP plus précocement en se basant sur l'IRM .

Elle augmente la sensibilité du diagnostic mais diminue sa spécificité, avec un risque plus important de faux positifs.

Protocole d'IRM

Cerveau

- coupes sagittales FLAIR
- coupes axiales T1 ou 3D T1
- coupes axiales DWI
- coupes axiales FLAIR ou 3D
- coupes axiales PD/T2
- coupes axiales T1 gado ou 3D

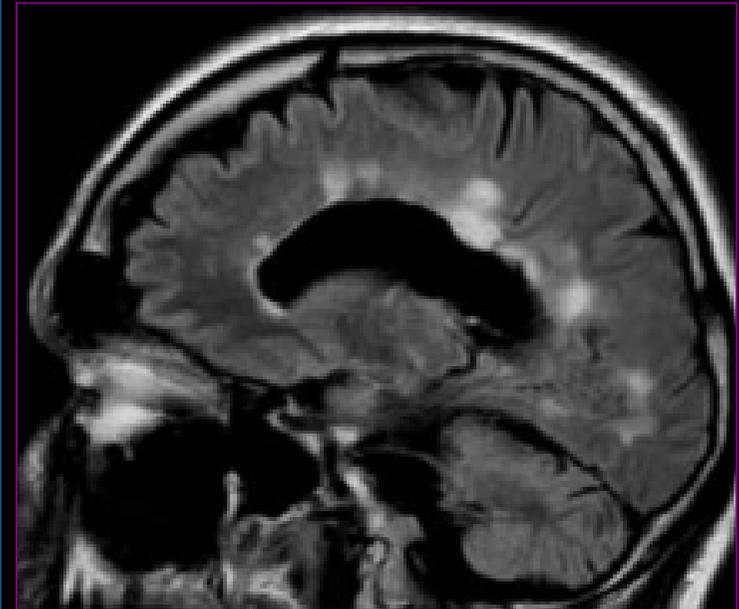
Rachis

- coupes sagittales T1
- coupes sagittales STIR
- coupes sagittales T2
- coupes axiales T2*
- coupes sagittales T1 gado
- coupes axiales T1 gado

IRM cérébrale

Séquence FLAIR sagittale

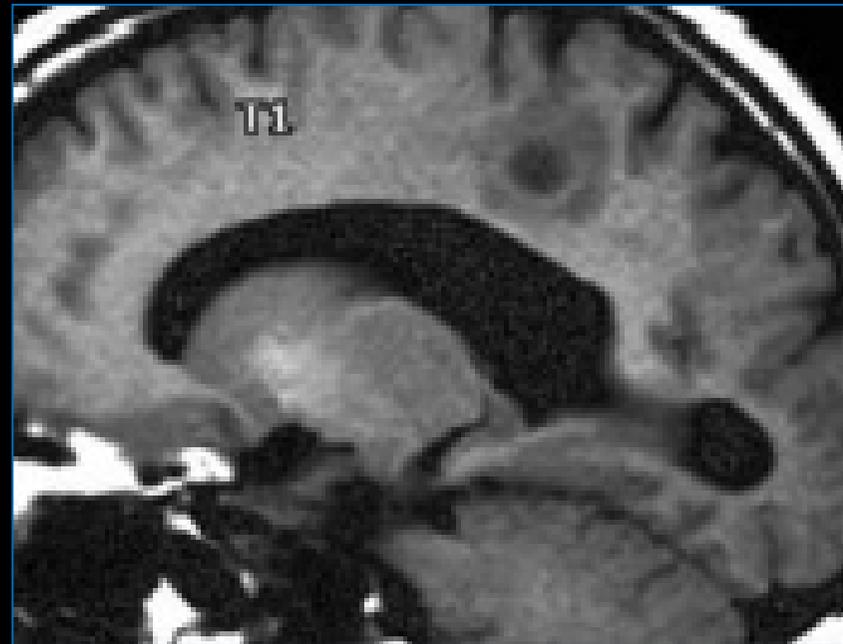
- Bonne visualisation des lésions
 - du corps calleux et
 - de la jonction calloso-marginale (Dawson's fingers ou crête de coq)
- Évaluation de l'atrophie du corps calleux



IRM cérébrale

Séquence axiale T1

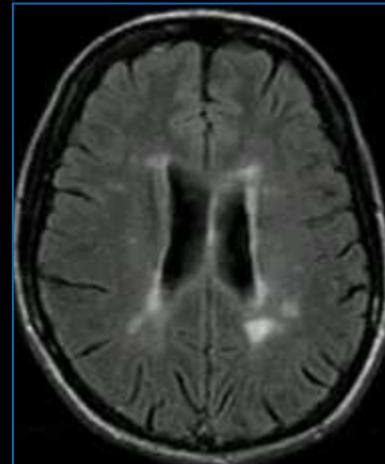
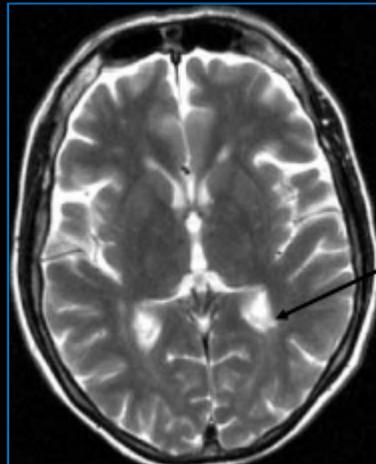
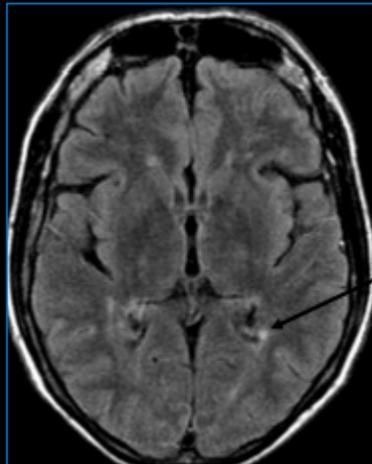
- pour connaître le contraste spontané des lésions (liséré périphérique hyperintense = macrophages chargés de corps cellulo-graisseux)
- pour objectiver les lésions anciennes (= hypointenses)



IRM cérébrale

Séquence axiale FLAIR / PD/T2

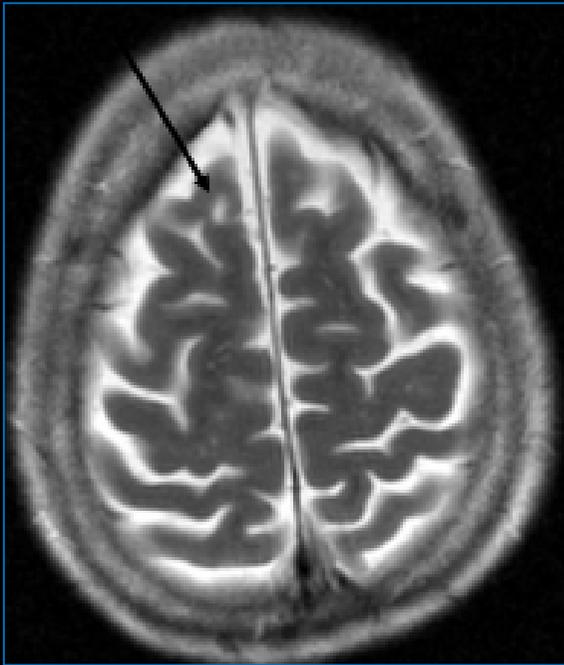
- Pour les lésions juxtaventriculaires



IRM cérébrale

Séquence axiale FLAIR / PD/T2

- Pour les lésions juxtacorticales



IRM cérébrale

Séquence axiale FLAIR / PD/T2

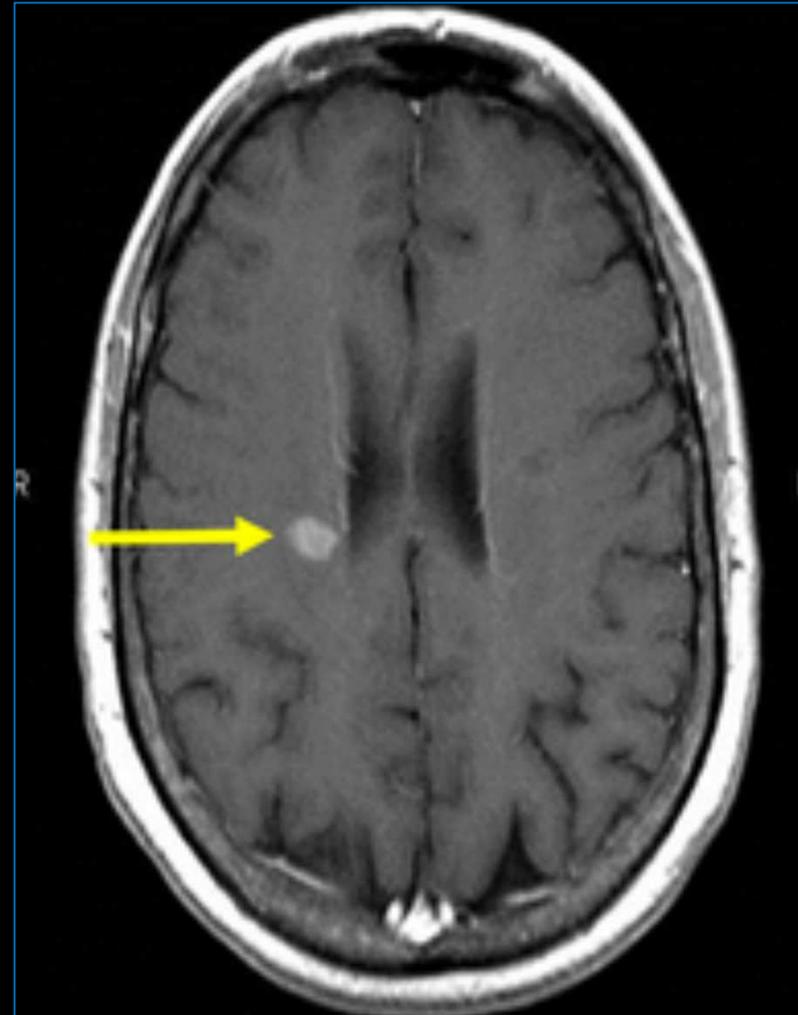
PD/T2 plus sensible que FLAIR dans la fosse postérieure



IRM cérébrale

Séquence axiale T1 gado

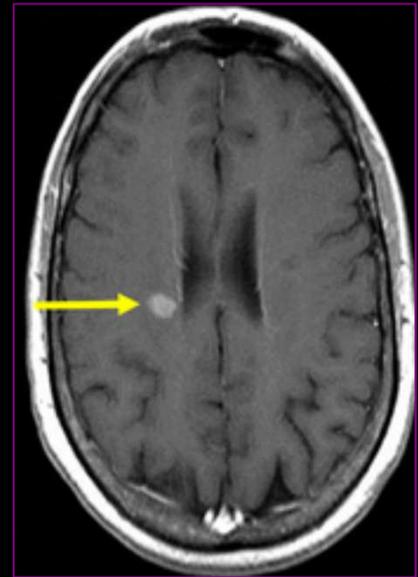
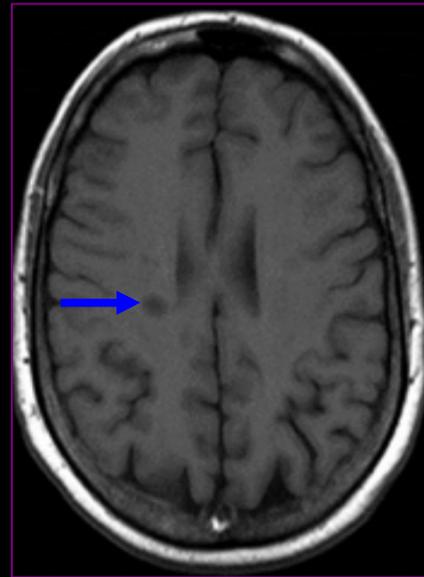
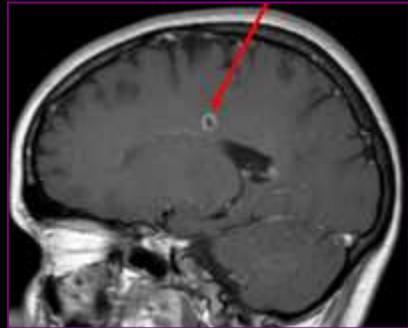
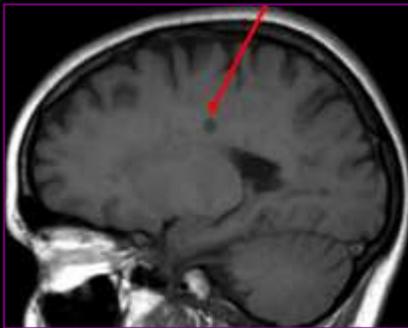
- Acquisition au moins 5 min après injection IV de 0,1mmol/kg de gado
- Prise de contraste = Rupture de la BHE = plaque active (?)
- La prise de contraste peut persister de 2 à 6 semaines voir 3 mois.



IRM cérébrale

Séquence axiale T1 gado

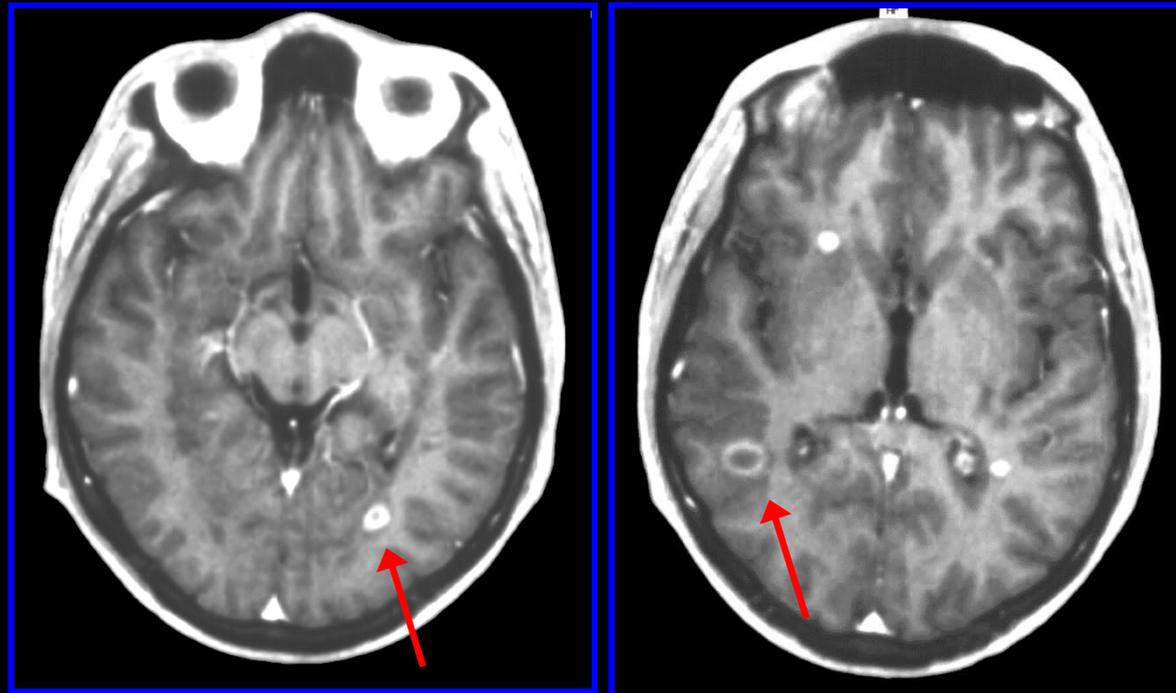
- La prise de contraste peut être
 - nodulaire
 - annulaire complète ou incomplète



IRM cérébrale

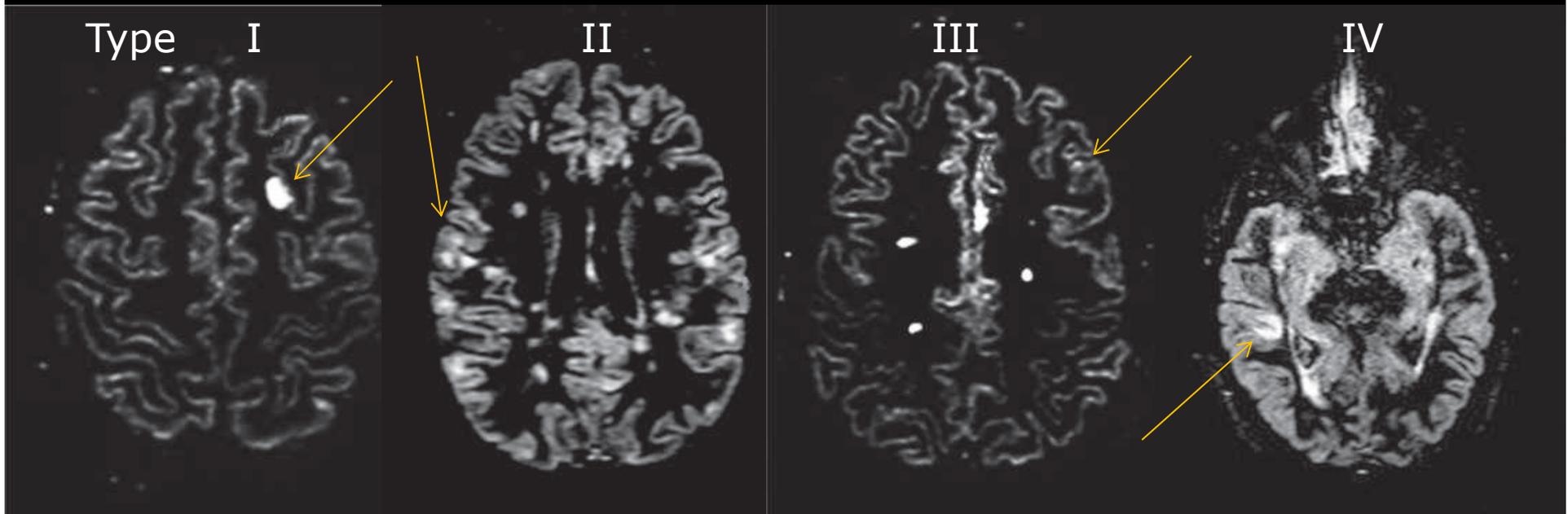
Séquence axiale T1 gado

Fixation de gadolinium (lésions aiguës)



Séquence DIR

Plaques corticales



Quatre types de lésions corticales:

Lésion cortico-sous-corticale (I)

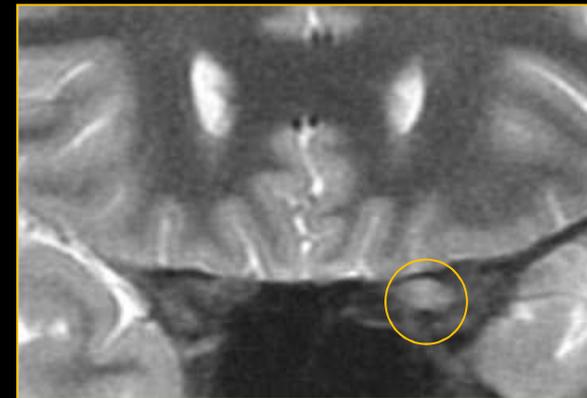
Lésion intracorticale (II)

Lésion sub-piale (III)

Lésion giriforme (IV)

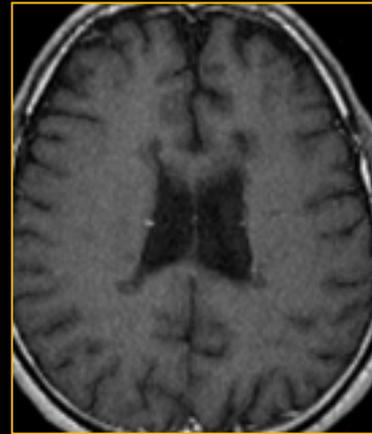
Névrite optique

- Elle est visualisée sur les séquences avec suppression de la graisse orbitaire
- Une atrophie optique est souvent observée à distance de l'épisode clinique malgré la récupération visuelle.



Atrophie

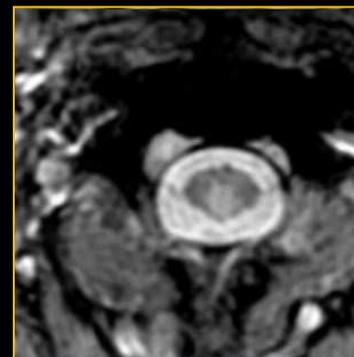
- L'atrophie du cerveau et de la moelle épinière est un marqueur de la perte axonale.
- Sa cinétique est 3 à 6 fois plus importante dans les formes RR et SP que dans les CIS.
- Les **CIS** se présentant avec une atrophie précoce ont plus de risque d'évoluer vers une SEP en 2 ans.



IRM MEDULLAIRE

Séquence sagittale FLAIR / T2 / T1gado

- Lésions souvent à l'étage cervical. Elles s'étendent sur moins de 2 segments médullaires et sur moins de la moitié de la surface transversale de la moelle.
- Les lésions actives et les trous noirs semblent moins fréquents dans la moelle que dans le cerveau



Techniques d'imagerie avancée

Elles montrent des anomalies dans le tissu en apparence normal en IRM conventionnelle

L'imagerie de diffusion

- Le coefficient de diffusion apparent est restreint de manière directionnelle dite anisotrope, plus importante dans la substance blanche et moindre dans la substance grise.
- Dans la SEP, l'augmentation de la diffusion reflète l'œdème et l'expansion de l'espace extracellulaire, sa diminution est liée à la démyélinisation

L'imagerie par transfert d'aimantation

- Détection des protons liés aux macromolécules par l'intermédiaire de leurs interactions avec les protons libres.
- Le ratio de transfert d'aimantation (RTA) traduit ces échanges. Il est utilisé de manière régionale ou globale (histogrammes).
- Il est diminué dans la substance blanche en apparence normale (SBAN) des patients

Techniques d'imagerie avancée

Elles montrent des anomalies dans le tissu en apparence normal en IRM conventionnelle

L'imagerie fonctionnelle

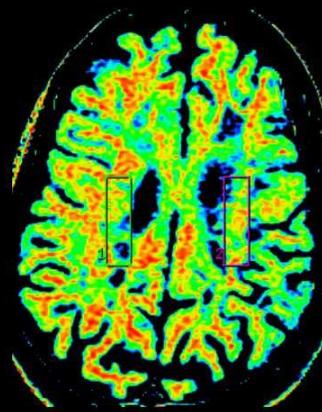
- Elle identifie les régions cérébrales impliquées dans une fonction motrice sensitive sensorielle ou cognitive.
- Dans la SEP, il existe dans les phases précoces de la maladie, une augmentation et une diffusion de l'activation corticale.
- Ces modifications témoigneraient d'une réorganisation corticale compensatrice.

La spectroscopie par résonance magnétique

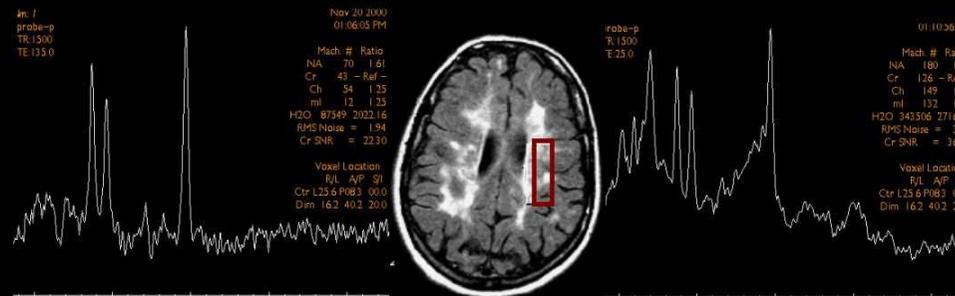
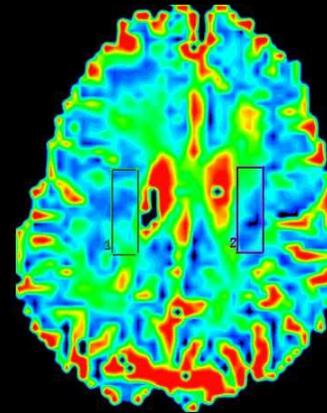
- Elle permet une étude neurochimique fournissant un marqueur axonal, le N-acétyl-aspartate (NAA), un marqueur membranaire (la choline).
- Il existe **des anomalies axonales (dysfonctionnement, perte)** plus sévères dans les formes SP de la SEP, et corrélées à la sévérité du handicap clinique

IRM non conventionnelle

Cartographie
par transfert
d'aimantation



Cartographie
ADC



Spectrométrie par résonance
magnétique localisée du
centre semi-ovale gauche

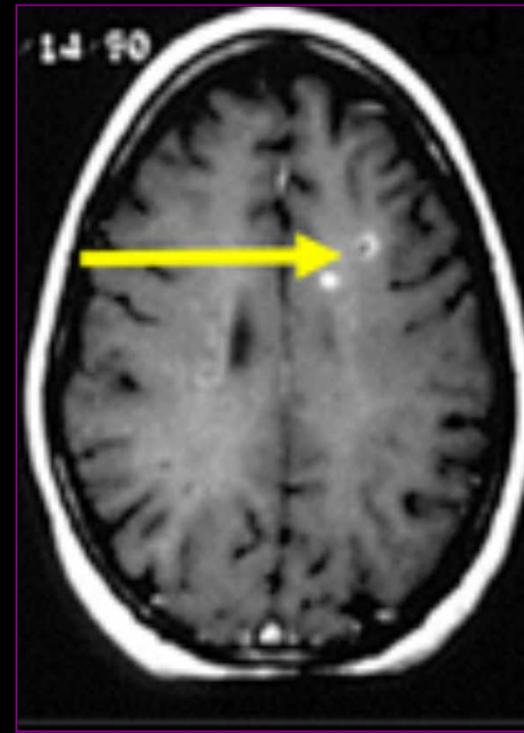
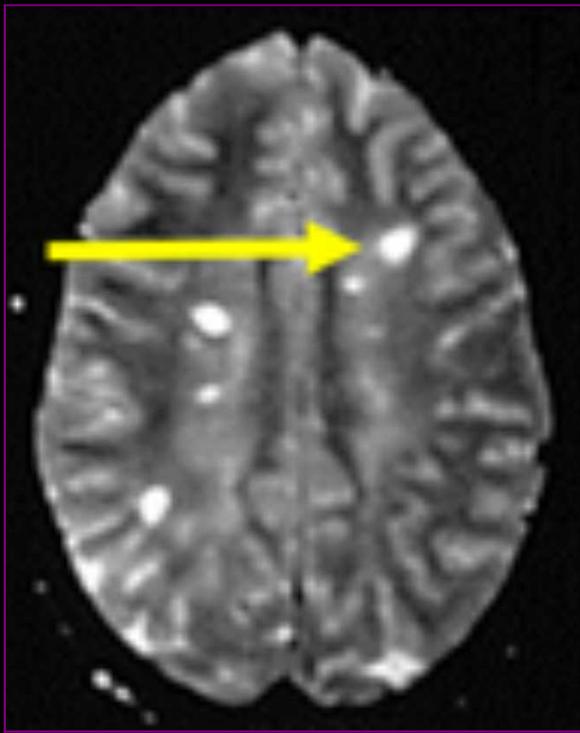
Le paradoxe clinico-radiologique

- Les formes RR sont plus actives que les formes SP, et les formes PP sont les moins actives. Les lésions actives sont fortement corrélées à la survenue de poussées cliniques.
- Les corrélations entre la charge lésionnelle cérébrale et le handicap clinique sont faibles.
- Le volume des trous noirs est mieux corrélé avec le handicap clinique et sa progression.
- Il existe des corrélations entre la charge lésionnelle de la moelle épinière et le handicap clinique.

L'IRM

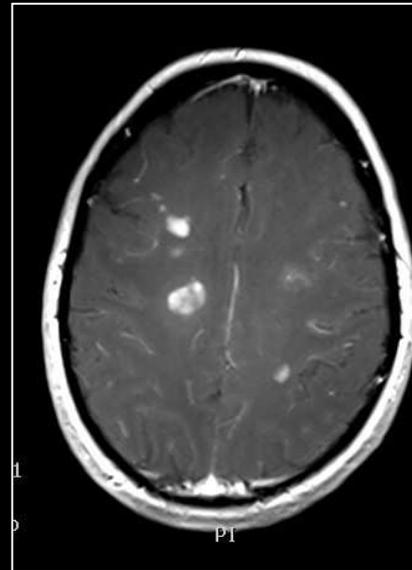
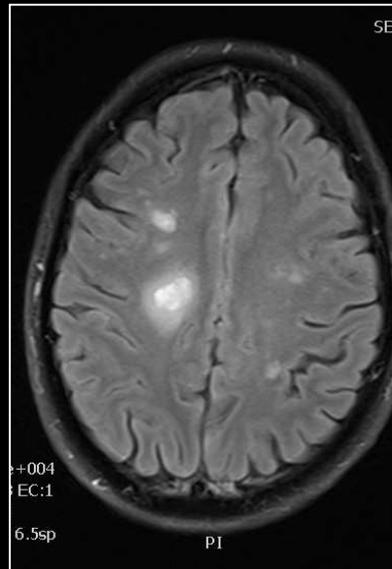
- permet d'accélérer le diagnostic,
- peut être utilisée pour décider le traitement sans autre évidence,
- permet d'évaluer une maladie subclinique,
- peut être utilisée pour le suivi de l'activité de la maladie
- est importante pour les études cliniques.

**Le vieil adage « Soigner le patient, pas l'IRM »
peut être remplacé dans la SEP
par « Soigner la maladie suivant l'IRM.»**



Leuco-encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)

- **Grandes lésions (> 1 à 2 cm), multifocales, hyperintenses dans la substance blanche supratentorielle ou infratentorielle;**
- **Atteinte de la substance grise et du thalamus**
- **Décours monophasique mais parfois multiphasique**
- **Lésions intramédullaires confluentes**
- **Rehaussement variable**
- **La lésion cérébrale est obligatoire pour le diagnostic d'une ADEM**



Leuco-encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)

Table 1. — MRI classification of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) according to Tenembaum et al (4).

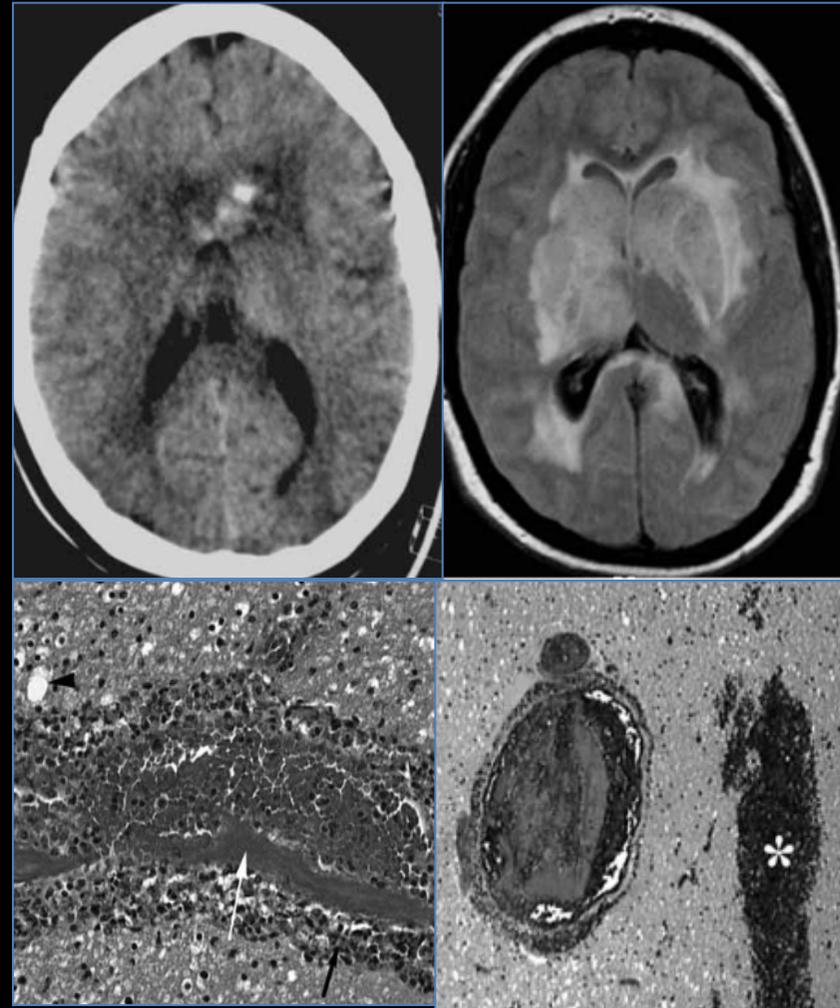
<i>GROUP</i>	Abnormalities observed on MRI during the acute stage of ADEM
A	ADEM with small lesions (< 5 mm).
B	ADEM with large confluent asymmetric and tumorlike white matter lesions.
C	ADEM with additional symmetric bithalamic involvement associated to small or large white matter lesions.
D	Acute haemorrhagic encephalomyelitis (AHEM) with some degree of haemorrhage into the large demyelinating lesions.

Leuco-encéphalite aiguë hémorragique de Hurst

La LAH est une forme rare et grave d'encéphalomyélite aiguë disséminée, caractérisée cliniquement par une évolution fulminante fréquemment mortelle survenant dans le décours d'une infection ou d'une vaccination.

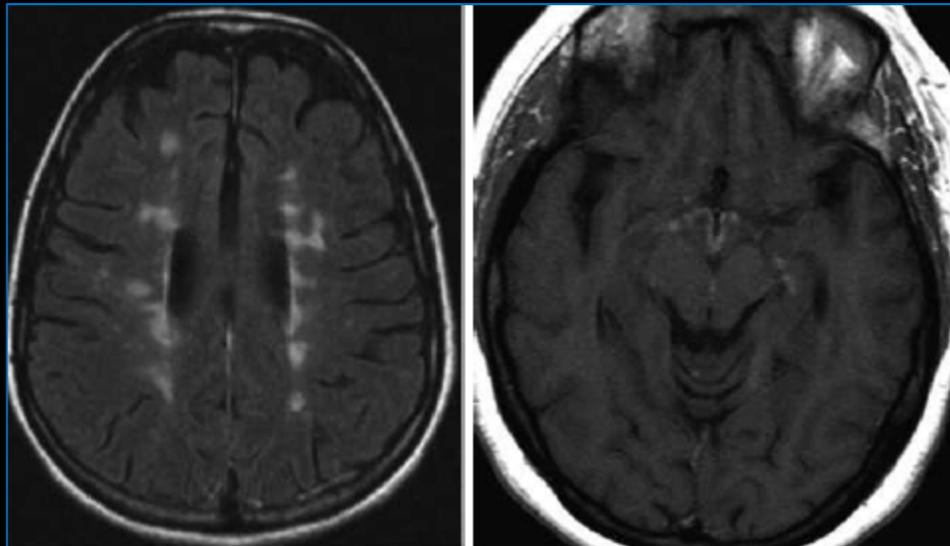
L'IRM en est l'examen de choix en raison de sa capacité de détecter précocement les lésions démyélinisantes et hémorragiques.

Un traitement agressif rapide par immunosuppresseurs et plasmaphérèses permet d'obtenir des résultats neurologiques favorables.



Neuro-sarcoïdose

- C'est une leptoméningite granulomateuse de la base du crâne ou diffuse s'étendant aux nerfs crâniens, à l'axe hypothalamo-hypophysaire et au chiasma optique.
- Elle peut entreprendre le parenchyme cérébral sous forme de lésions nodulaires rehaussées par le produit de contraste. Ces lésions apparaissent hyperintenses T2 et peuvent ressembler aux lésions de la sclérose en plaques.
- L'atteinte médullaire est comparable à celle de l'encéphale avec des lésions leptoméningées et intraparenchymateuses.



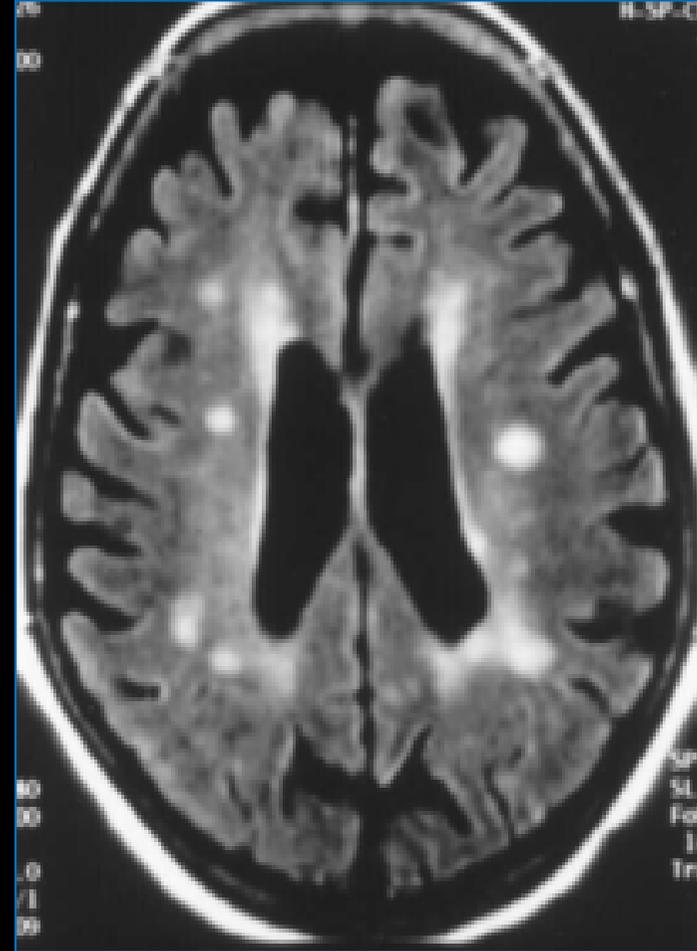
En imagerie le diagnostic différentiel avec la sclérose en plaques repose **sur l'atteinte leptoméningée**.
L'existence de lésions thoraciques peut également y contribuer.

Maladie de Gougerot -Sjögren

C'est une affection auto-immune des glandes exocrines s'accompagnant de manifestations neurologiques périphériques dans 20% des cas et centrales dans 5% des cas.

Elle se présente sous forme des lésions hyperintenses T2 au niveau de la substance blanche profonde et juxtacorticale pouvant **mimer la sclérose en plaques**.

Le diagnostic repose sur l'association de ces lésions avec **un syndrome sec** et autres manifestations cliniques non neurologiques.



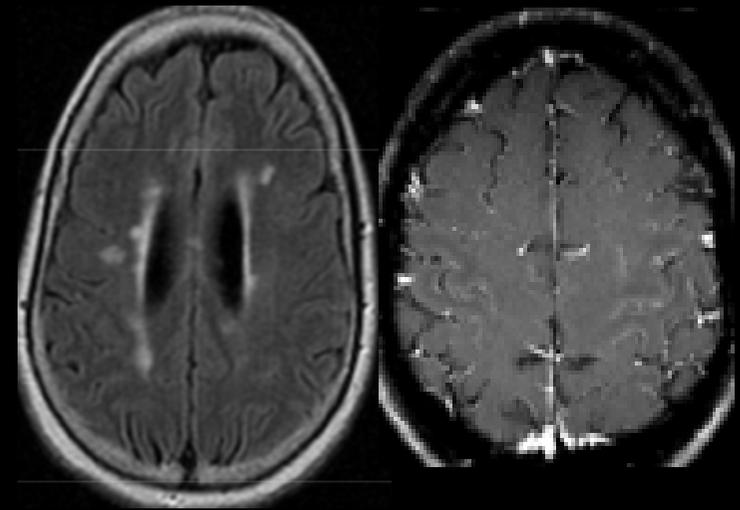
Neuro-Behçet

C'est une vasculopathie inflammatoire associée au typage HLA B 51 .

Elle se manifeste cliniquement par une triade: aphtose bucco-génitale et uvéite.

Les manifestations neurologiques:
thromboses des sinus duraux , méningo-encéphalites et méningites aseptiques.

L'atteinte cérébrale se présente sous forme de lésions hyperintenses T2 de la substance blanche pouvant mimer la sclérose en plaques , **des lésions des noyaux gris centraux (thalamus) et des méninges** permettant de la différencier de la SEP



Neuro-borréliose

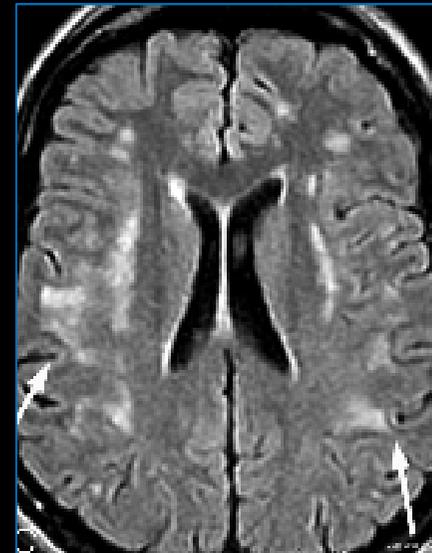
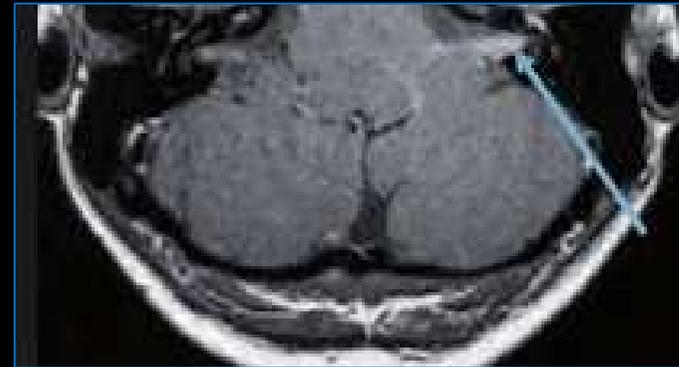


La maladie de Lyme est consécutive à une infection bactérienne à *Borrelia burgdorferi*

L'atteinte neurologique survient dans 15% des cas sous forme d'une méningoradiculopathie et très rarement sous forme d'une encéphalomyéloradiculopathie.

La méningoradiculopathie entraîne une prise de contraste des espaces sous arachnoïdiens autour d'un nerf crânien ou périphérique

L'encéphalomyéloradiculopathie se présente sous forme de prise de contraste sous arachnoïdiens et des lésions disséminées dans la substance blanche pouvant mimer une SEP

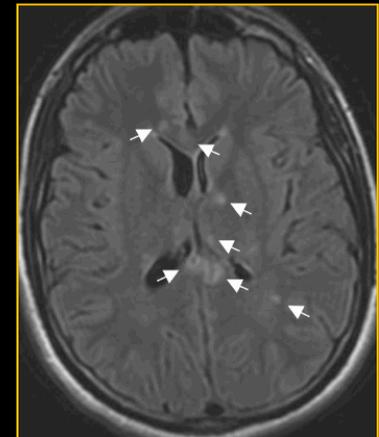
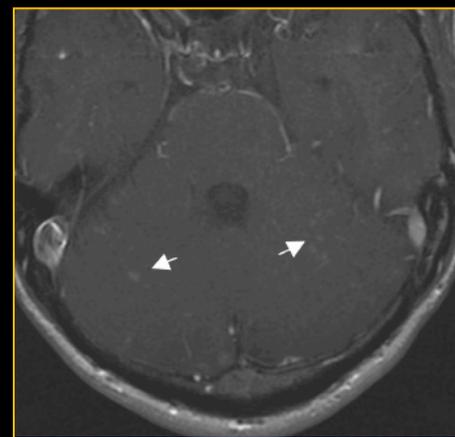
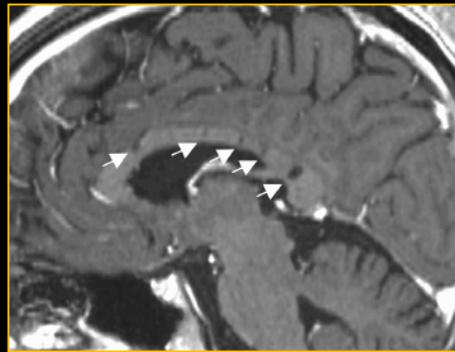
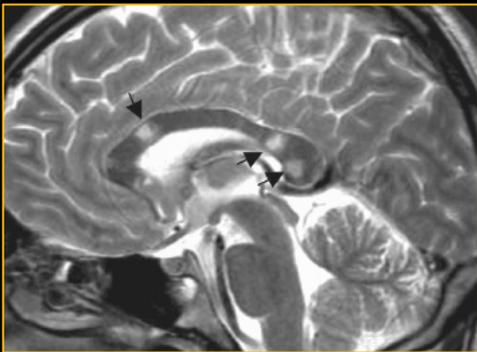


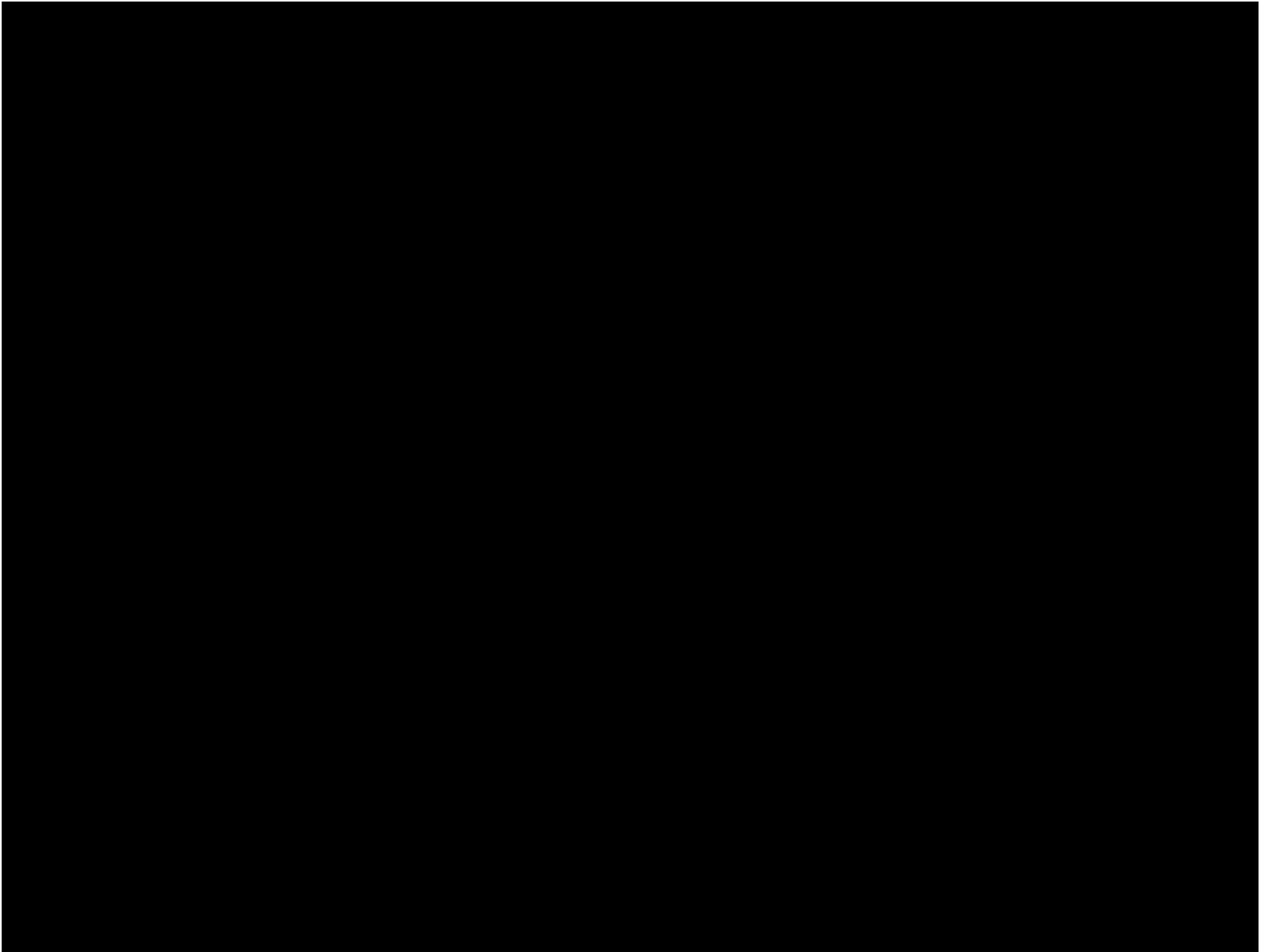
Syndrome de Suzac

Lésions hyperintenses T2 du corps calleux touchant les fibres centrales

Elles peuvent évoluer vers la formation de trous noirs centrocalleux en hyposignal T1, qui sont considérés comme très évocateurs de la maladie

Prise de contraste leptoméningée





Natalizumab (Tysabri®)



- Les principaux effets indésirables sévères du natalizumab connus à ce jour sont les suivants :

-Réactions d'hypersensibilité
immédiates pouvant être sévères ;

-Infections opportunistes,

- -John Cunningham virus (JCV) :
leucoencéphalopathie multifocale
progressive (NTZ-LEMP)
- -Herpes Virus: encéphalopathie
herpétique .



INDICATIONS

1 Sclérose en plaques

TYSABRI est indiqué en monothérapie pour les patients avec une forme remittente.

2 Maladie de Crohn

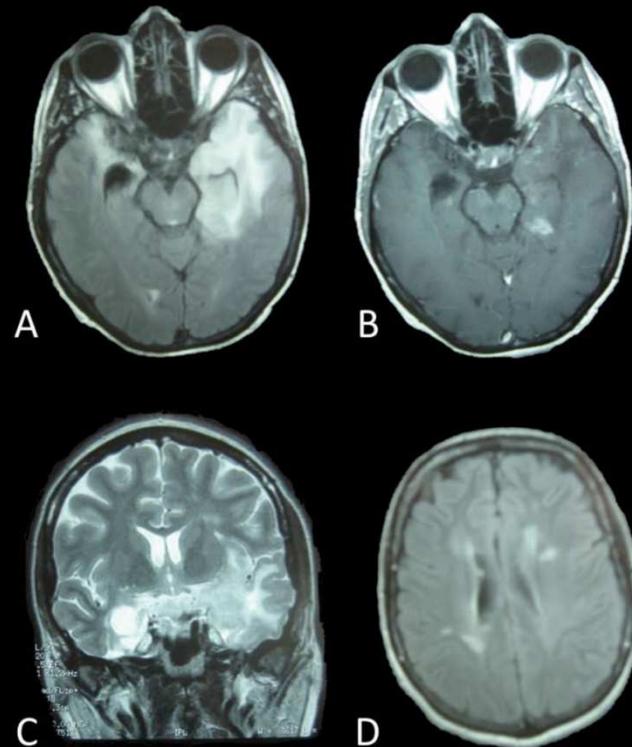
TYSABRI est indiqué pour les patients ayant une maladie de Crohn active avec une inflammation qui ne répond pas aux traitements conventionnels et aux inhibiteurs de la TNF- α .

Autres effets secondaires

- Fatigue, allergic reactions, anxiety, pharyngitis, sinus congestion
[N Engl J Med. 2006;354(9):899 and N Engl J Med. 2006;354(9):911]
- Increased risk of melanoma in patients with atypical moles, ocular nevi, or a family history of melanoma. [N Engl J Med. 2008;358(6):647].
- liver injury has been observed in a few patients taking natalizumab
[Aliment Pharmacol Ther. 2010 May;31(9):1028-35. Epub 2010 Feb 16].
- Tuberculosis [Lancet. 2012;380(9843):726].
- Asymptomatic hypereosinophilia
[Neurology. 2011 Oct;77(16):1561-4. Epub 2011 Oct 5]
- **Herpes simplex virus encephalitis**
[Mult Scler. 2012;18(6):909]

Herpes encephalitis during natalizumab treatment in multiple sclerosis

A Kwiatkowski, et al Mult Scler 2012 18: 909



(A, C) T2 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) transverse and T2-weighted coronal MRI sequences: hyper-intensities in the left temporal cortico-subcortical and white matter.
(B) T1 sequences with gadolinium injection: note contrast enhancement in the left hippocampic region.
(D) T2 FLAIR MRI sequences: multiple hyper-intensities in periventricular white matter, consistent with multiple sclerosis.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

- La LEMP est une maladie démyélinisante grave du système nerveux central dont l'évolution entraîne généralement un handicap sévère ou le décès
- La LEMP est due à la réactivation du virus JC dont les facteurs de risque ne sont pas bien élucidés
- la LEMP peut se développer **PENDANT** le traitement par natalizumab
- la LEMP peut se développer **APRES** l'arrêt du traitement par natalizumab : vigilance recommandée pendant approximativement 6 mois après l'arrêt du traitement .

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : image classique

Pas d'oedème

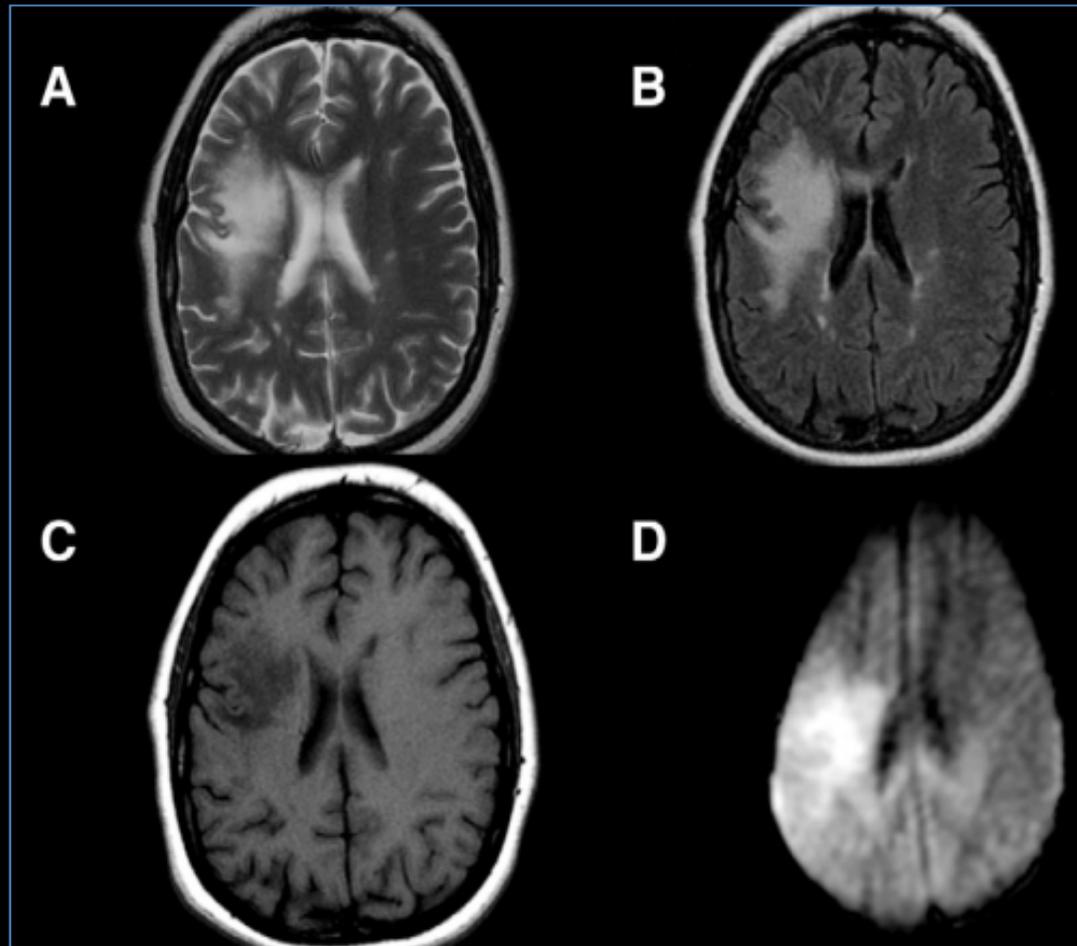
Pas d'effet de masse

Pas de rehaussement

Hypointense T1 ++

Restriction de la diffusion

Attention aux formes atypiques !



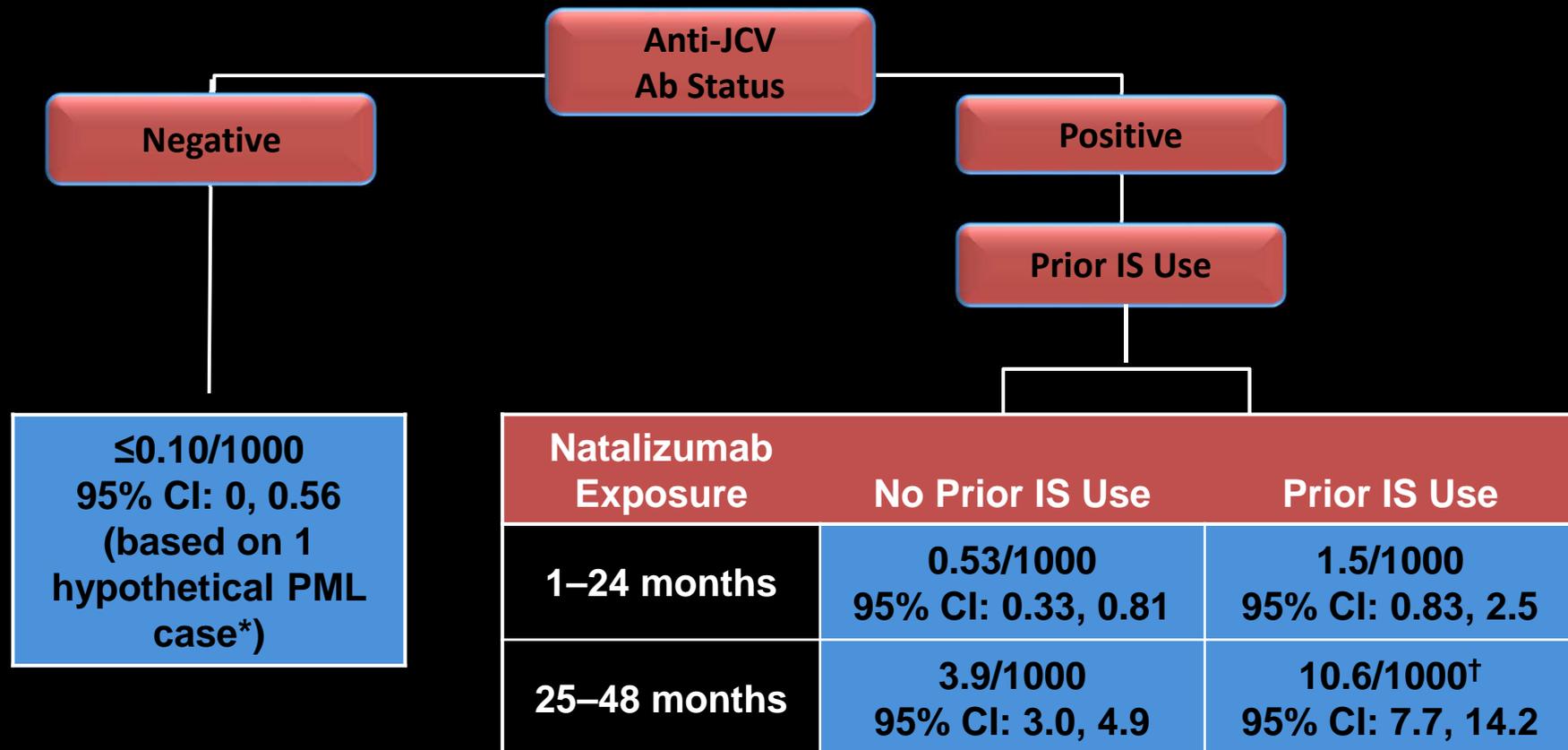
- Au 06 août 2013, **395** cas de NTZ-LEMP ont été rapportés dans le monde, sur **118.074** patients sous Tysabri pour SEP ou Crohn, dont **92** sont décédés (**23%**).
- Le risque cumulé de NTZ-LEMP est de **3,28** pour 1000 patients sous Tysabri pour SEP ou Crohn.
- Plus de 80 % des cas de LEMP confirmés sous Tysabri®, sont survenus chez des patients ayant reçu ce traitement pendant une durée d'au moins **2 ans**.

Les facteurs suivants sont associés de façon indépendante à un risque accru de LEMP sous Tysabri :

- la présence d'anticorps contre le virus JC.

Bloomgren G et al. *N Engl J Med.* 2012;366:1870-1880.

- la prise d'un traitement immunosuppresseur avant le traitement par Tysabri® ;
- la durée du traitement par Tysabri®, notamment au-delà de 2 ans ;



- **Le syndrome de reconstitution immunitaire ou IRIS se caractérise par une aggravation clinique** chez des patients ayant une LEMP après l'arrêt du Natalizumab et la réalisation d'échanges plasmatiques.
- Sur le plan radiologique, l'IRIS est caractérisé par une augmentation de la taille de la lésion avec des prises de gadolinium particulièrement en périphérie de la lésion; mais cet aspect n'est pas spécifique et peut aussi se voir dans le cas de LEMP sans IRIS.

LEMP et IRIS simultanés après arrêt du natalizumab chez un patient avec une SEP

- la LEMP peut se développer après l'arrêt du traitement par natalizumab et de manière concomitante à l'IRIS.
- De nouvelles lésions de la substance blanche rehaussées à l'IRM survenant après l'arrêt du natalizumab, peuvent être la manifestation de la LEMP plutôt qu'une exacerbation de la SEP.
- La spectro-IRM peut aider au diagnostic d'IRIS et au suivi thérapeutique
Neurology.2012;79: 11041-1048
- Pour différencier efficacement l'IRIS de la LEMP, la biopsie cérébrale peut être utile en montrant un infiltrat inflammatoire dans et en dehors de la lésion associé à la présence de cellules plasmocytaires, ce qui n'est pas vu dans la LEMP.

Neurology.2012;78(18):1390-3.

Séquences IRM pour un diagnostic précoce de NTZ-LEMP

La LEMP se caractérise sur le plan radiologique par l'apparition ou l'extension d'un hypersignal sous-cortical en FLAIR, sans rehaussement par le Gadolinium.

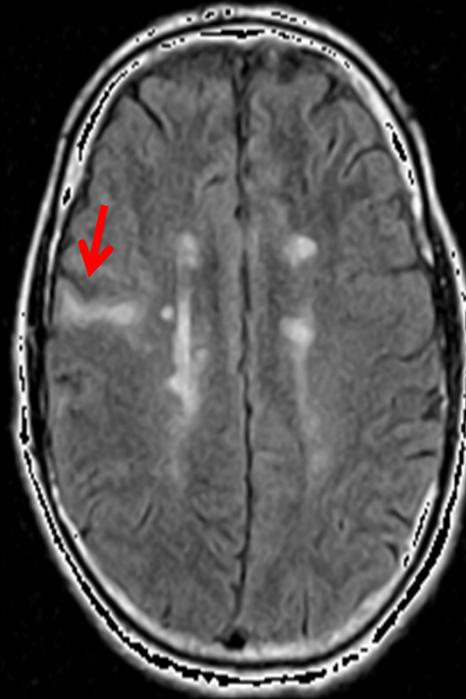
- FLAIR: Séquence la plus sensible pour détecter la LEMP
- DWI : lésion nouvelle?
- T2W : lésions en verre dépoli / microkystiques?
- T1W : pré et post contraste (Gd)

FLAIR est plus sensible que T2W pour détecter la LEMP

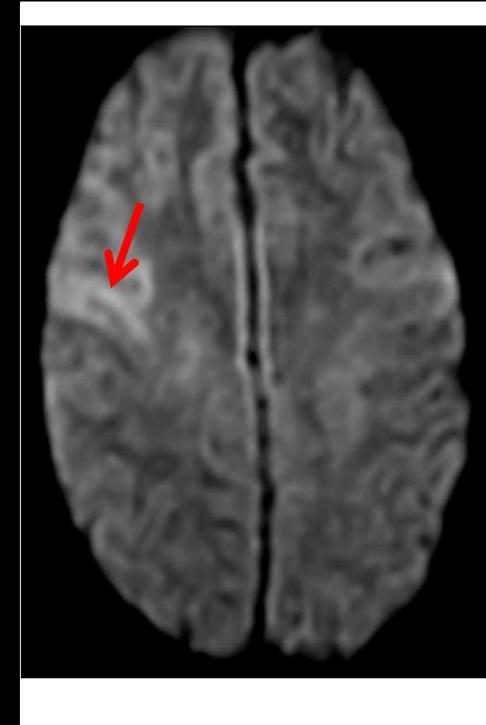
T2W



FLAIR

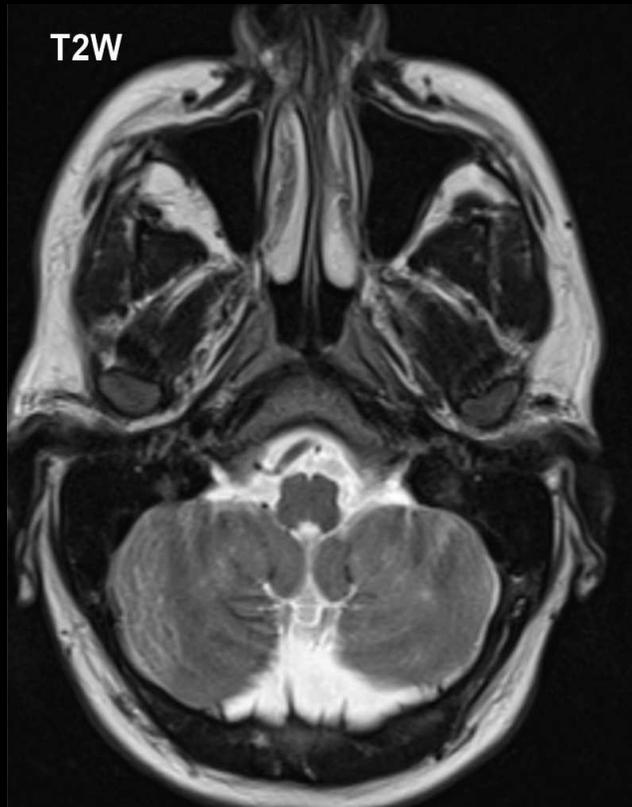


DWI

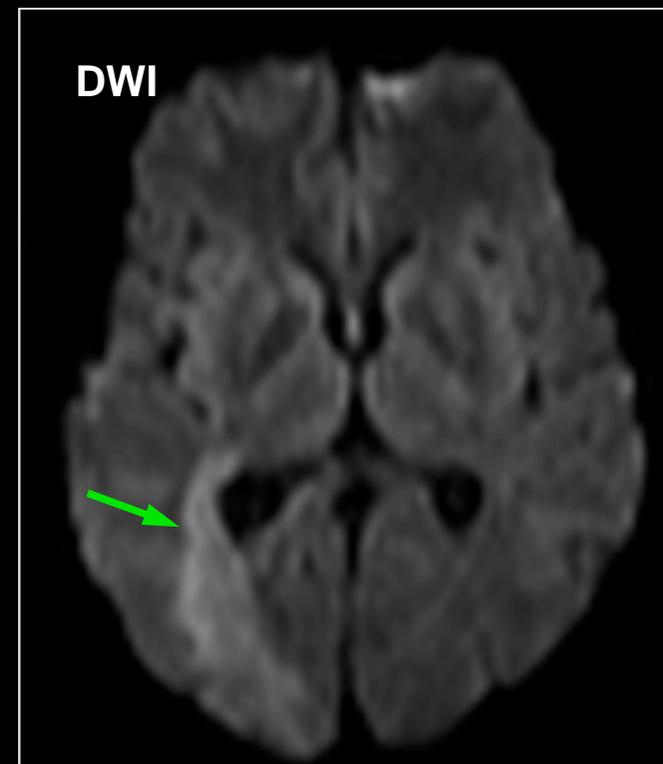
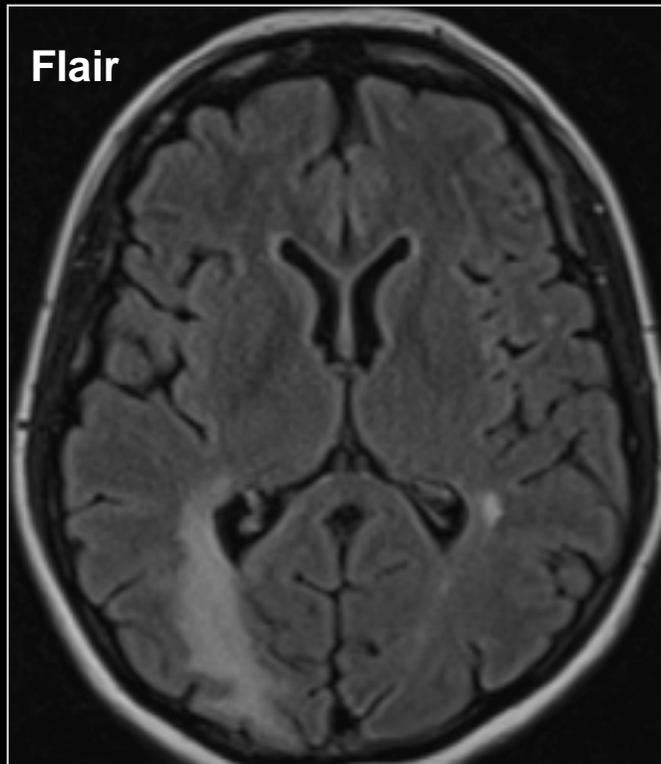


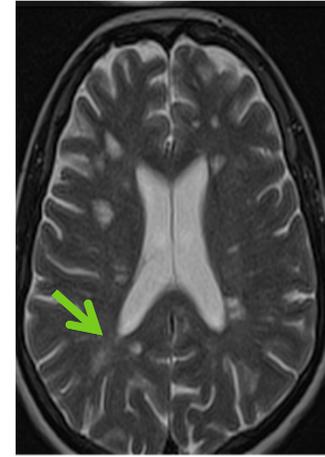
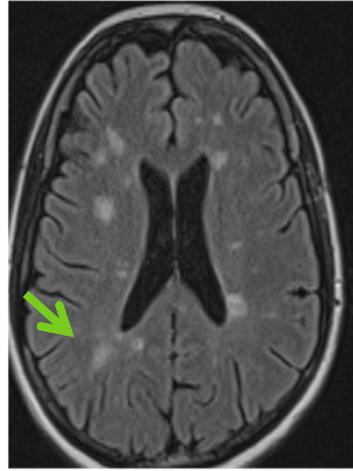
FLAIR plus sensible que T2W pour détecter la LEMP en fosse postérieure

Contrairement pour les lésions SEP



DWI pour détecter la LEMP





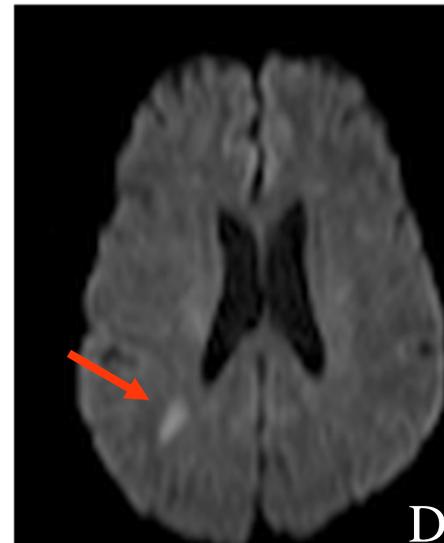
FLAIR

T2W

T1 gado pour la détection de LEMP : la lésion se rehausse-t-elle ?



T1+C



DWI

DWI pour la détection de LEMP : quelle lésion est nouvelle ?

A quoi ressemble la NTZ-LEMP au stade précoce ?

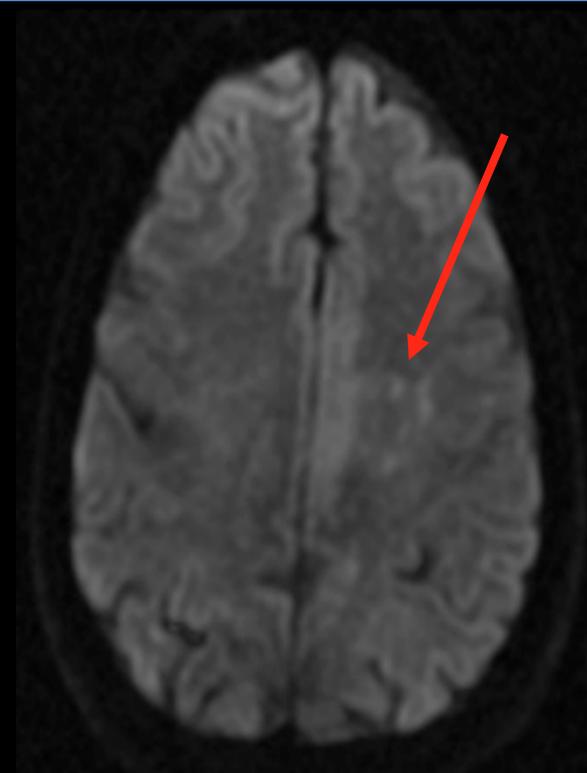
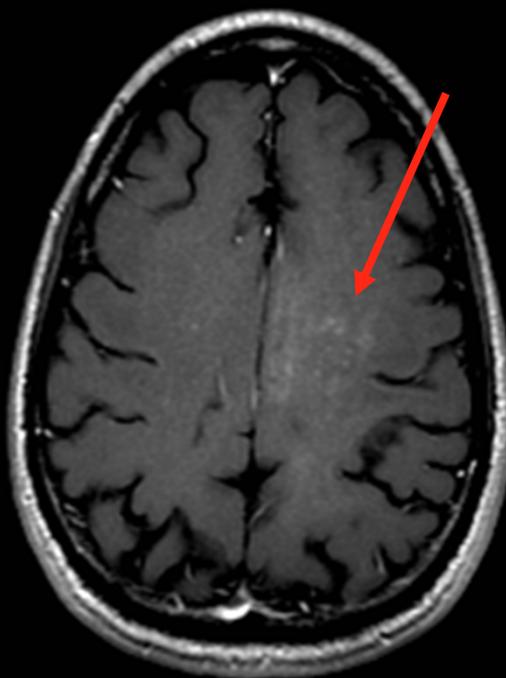
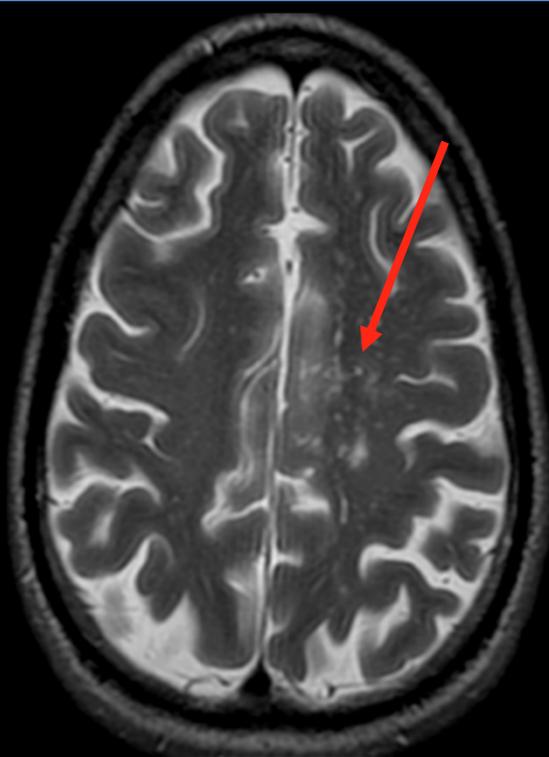
1. Un groupe de petites lésions
2. Ruban cortical hyperintense
3. Lésion subcorticale des fibres en U
4. lésion mimant la SEP
5. Lésion occulte en cas de leucopathie diffuse

1. Ponctuations nodulaires réhaussées

T2W

T1W + C

DWI

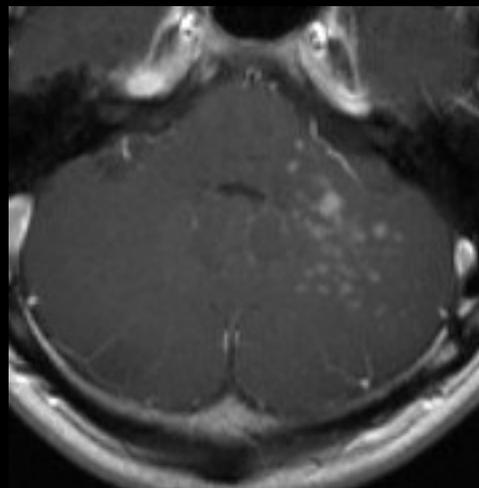


Lésions nodulaires en grappe : fosse postérieure

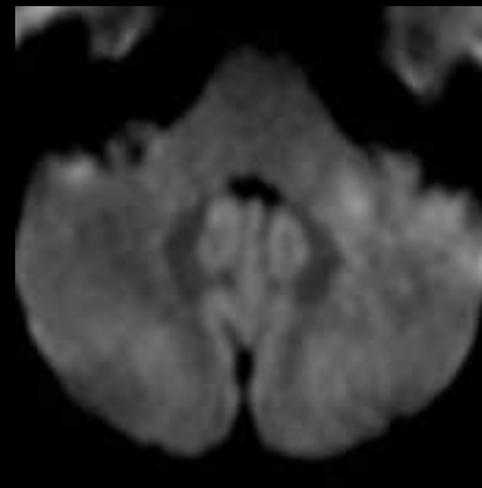
FLAIR



T1W+C

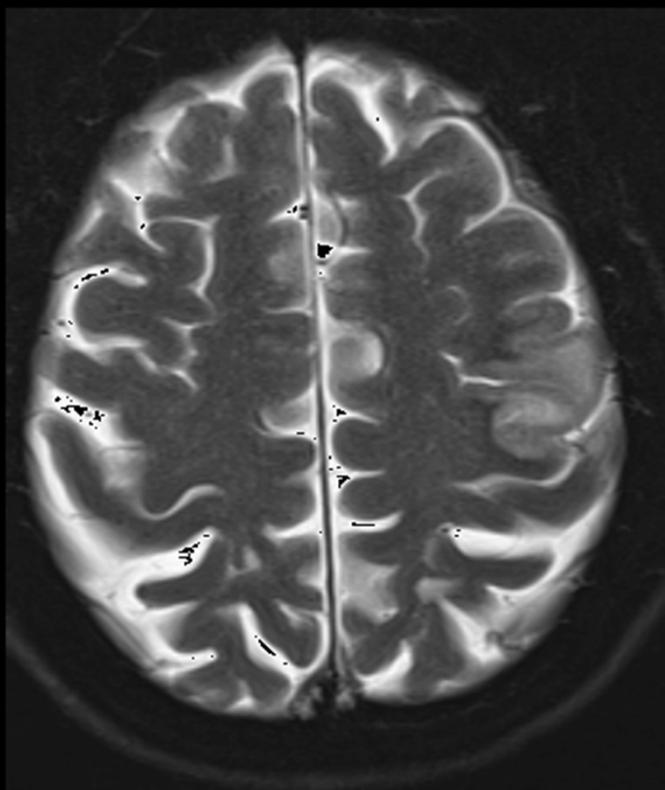


DWI

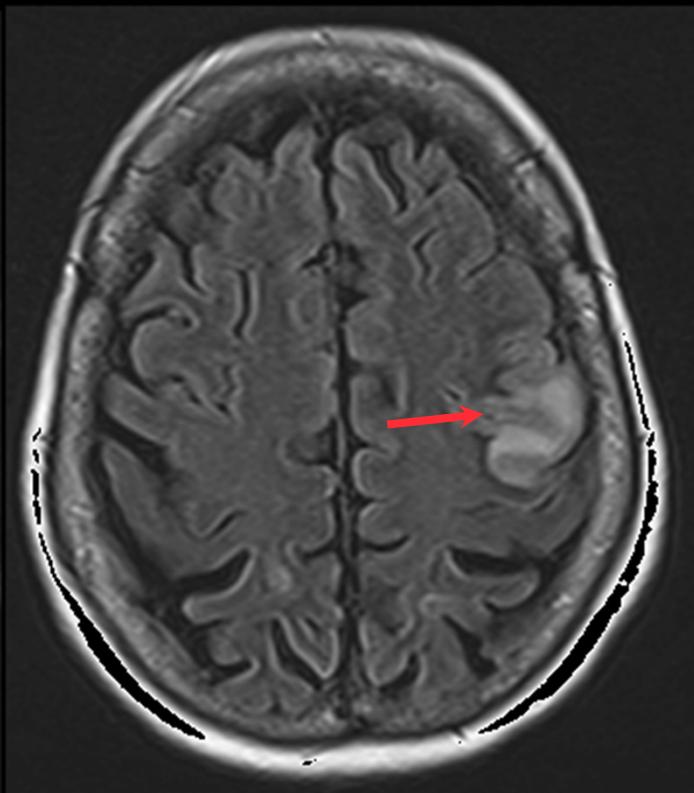


2. Ruban cortical Hyperintense

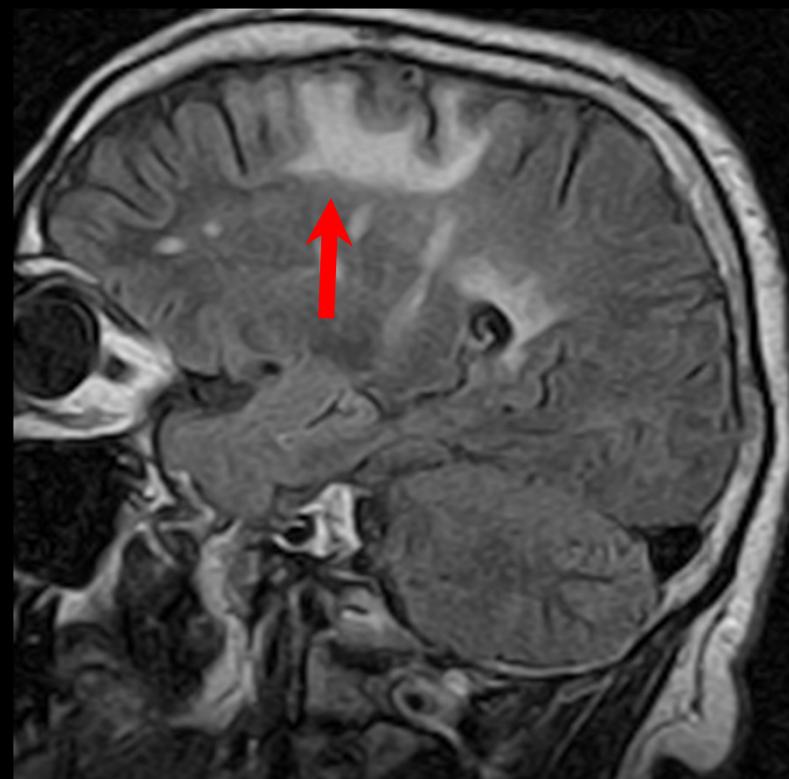
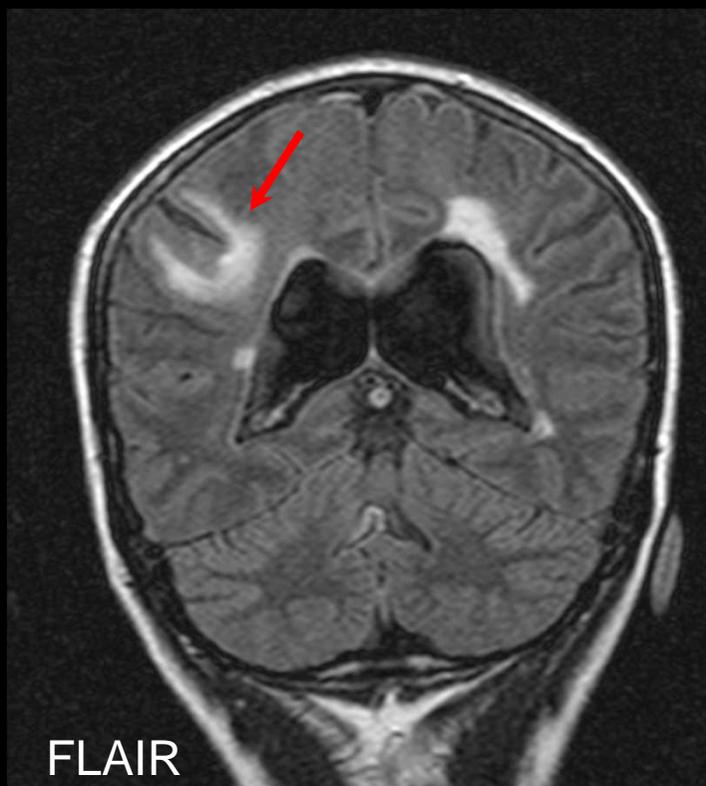
T2W



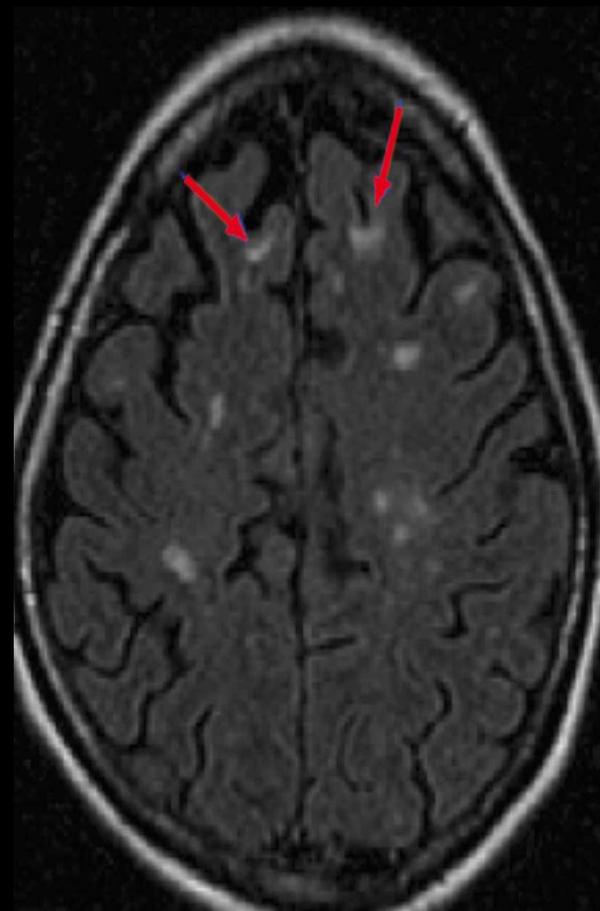
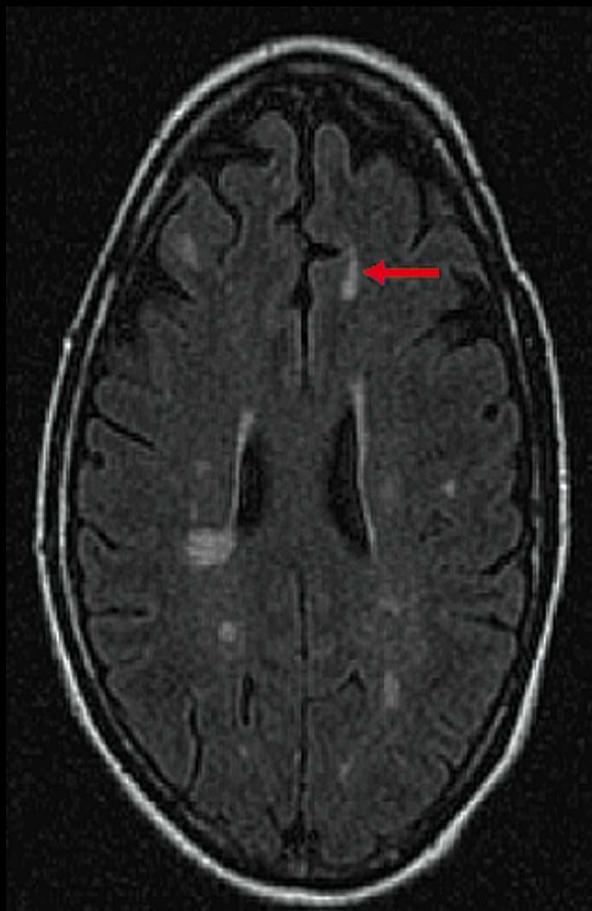
FLAIR



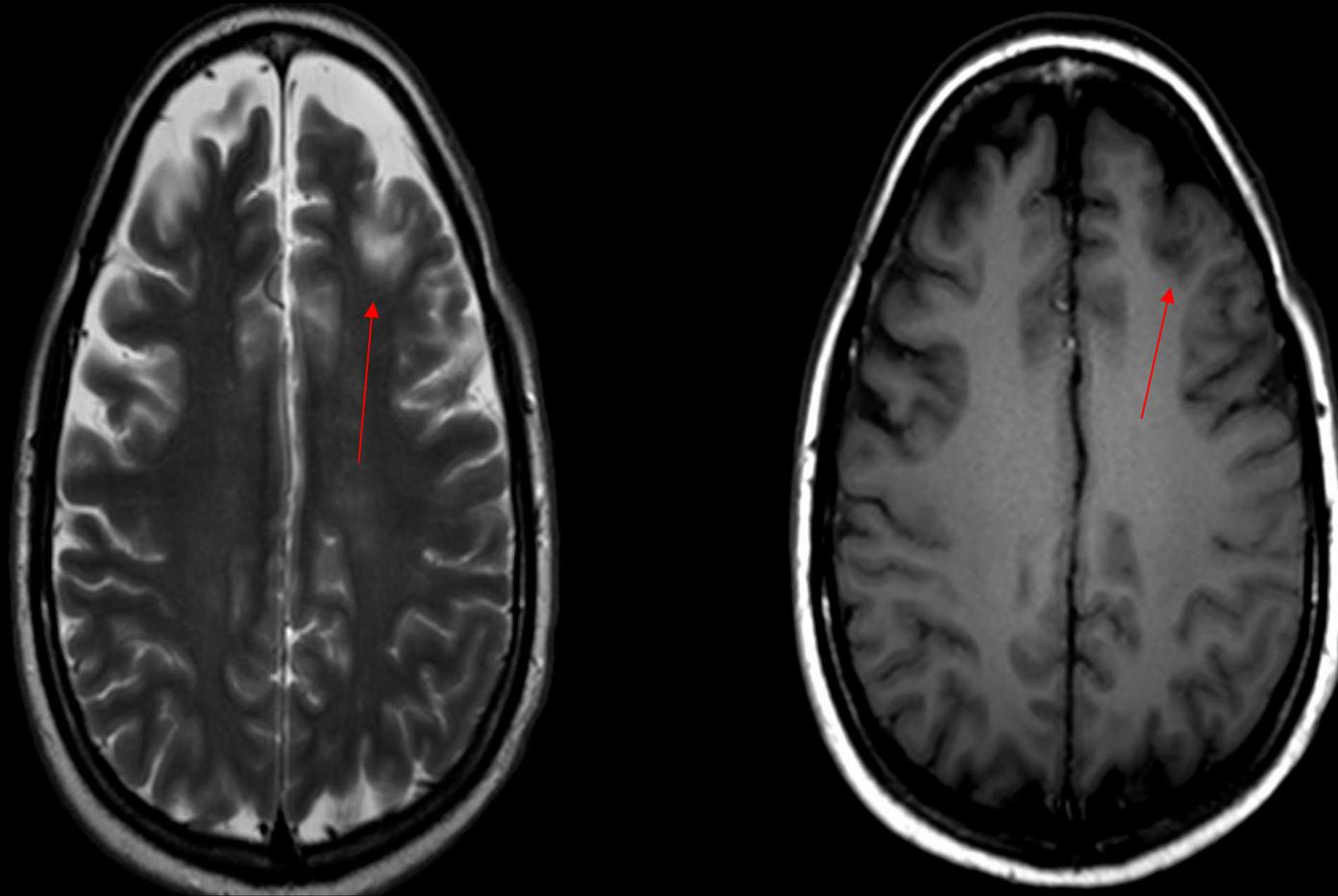
3. Lésions sous-corticales des fibres en U



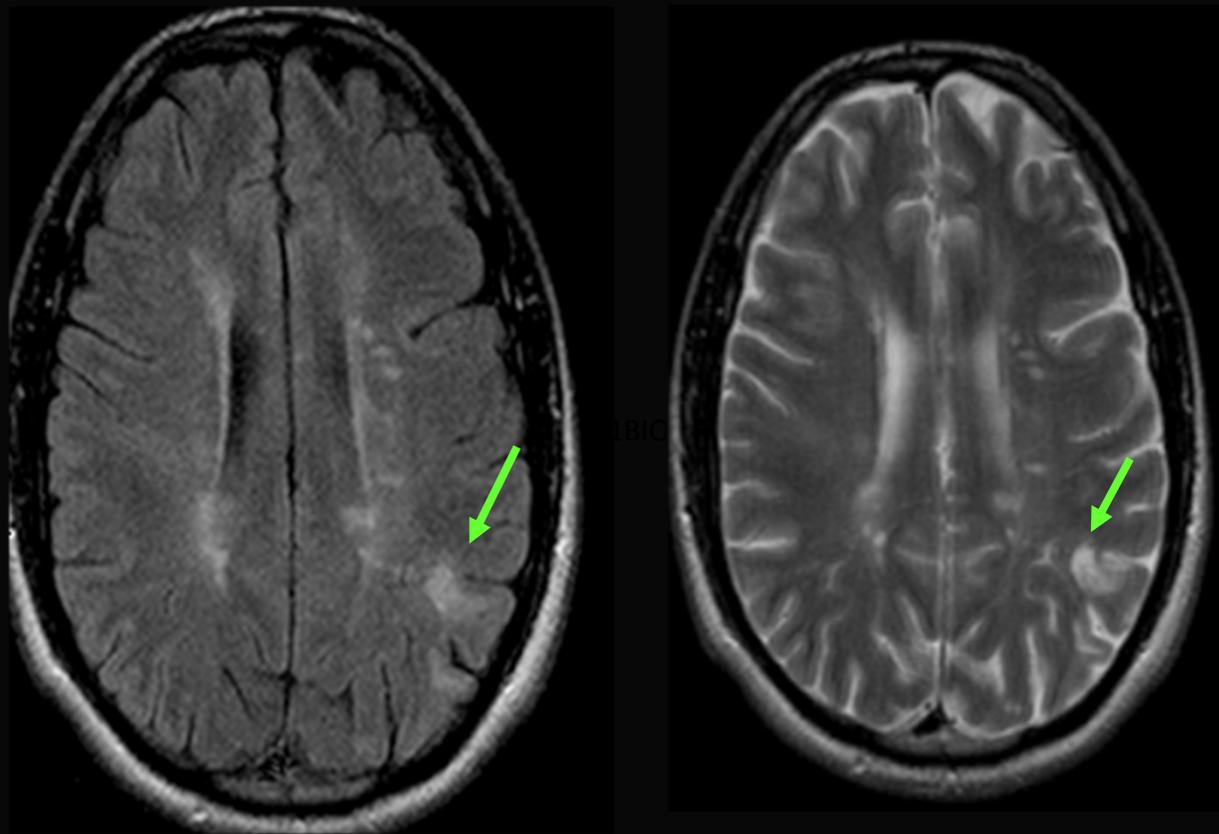
SEP: lésions sous-corticales (Fibres en U)



LEMP sous-corticale (Fibres en U)

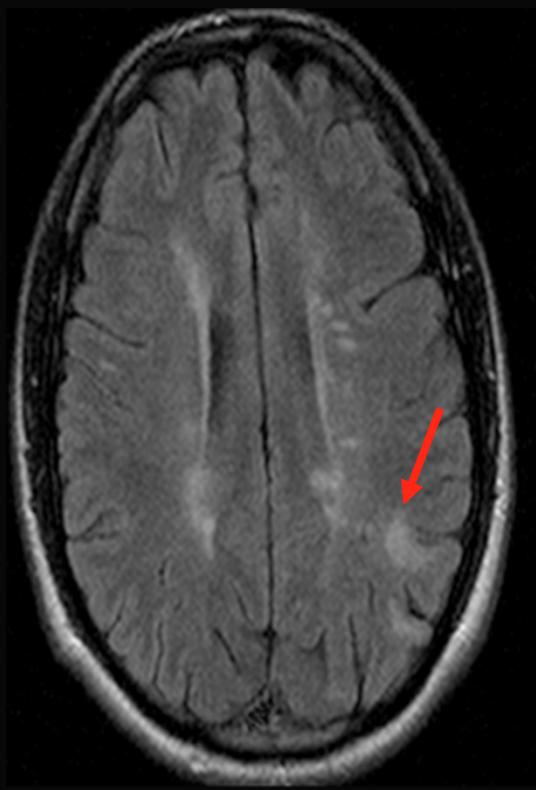


SEP ou LEMP ?

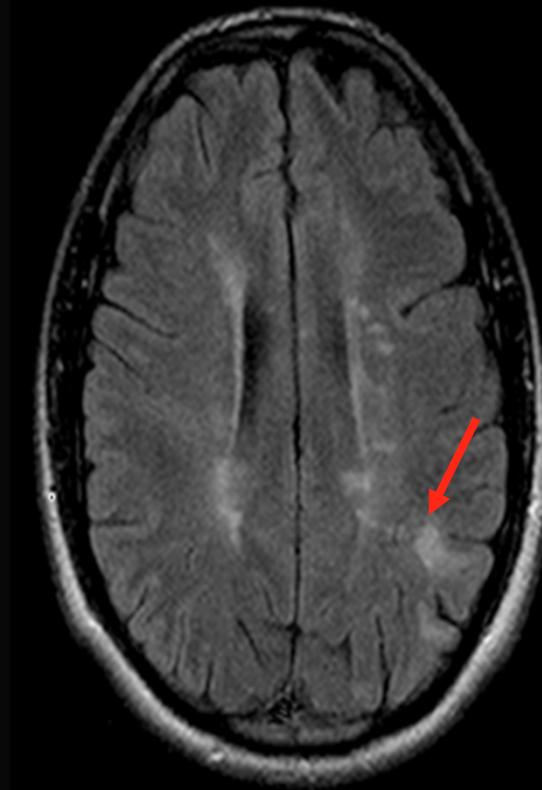


Intérêt des images antérieures

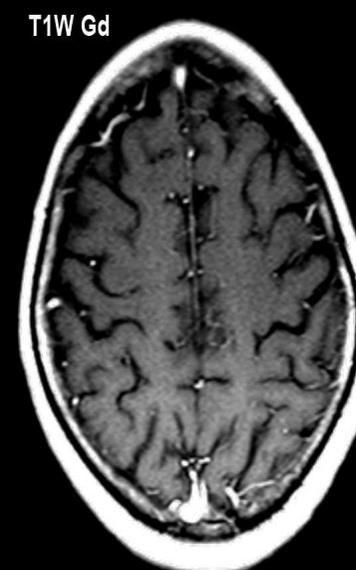
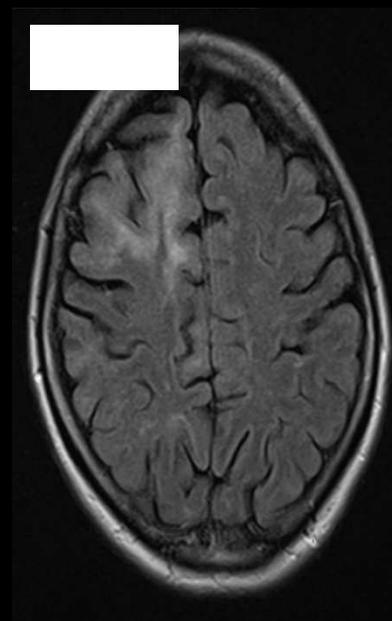
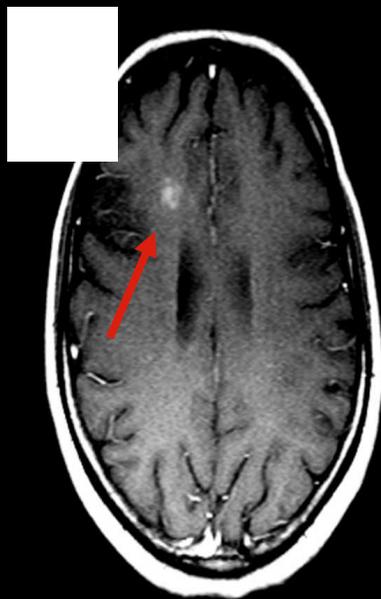
IRM 8 mois avant



IRM actuelle



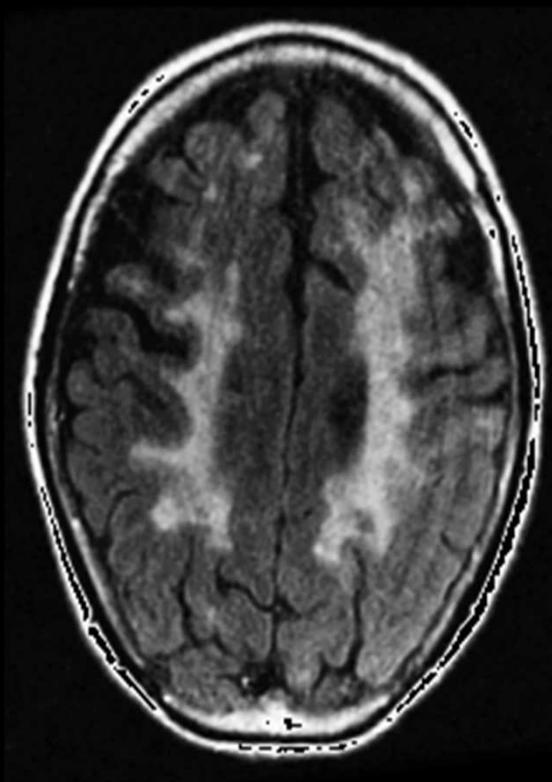
4. Lésion mimant la SEP



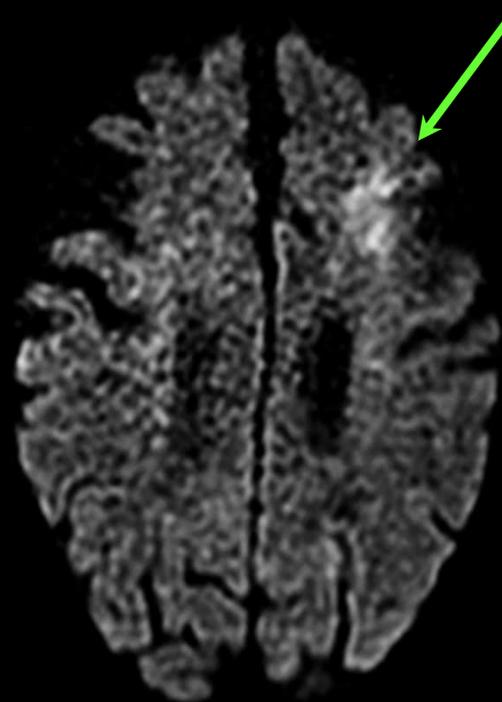
NTZ-LEMP: 2 Mois de suivi IRM

5. Lésion occulte en cas de leucopathie diffuse : **DWI**

FLAIR

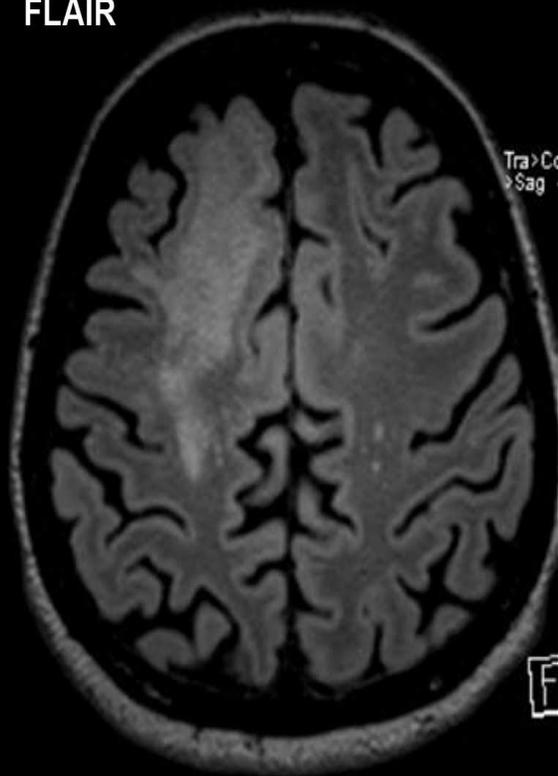


DWI

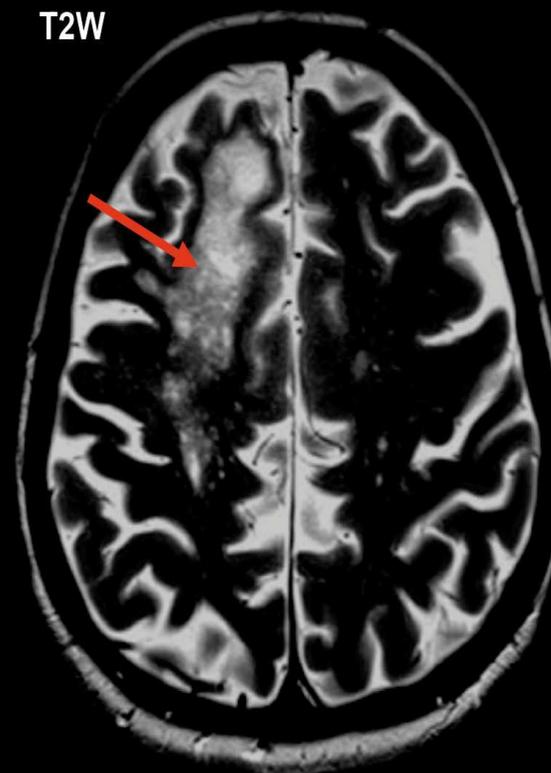


Large lésion Confluente microcystique en T2W

FLAIR



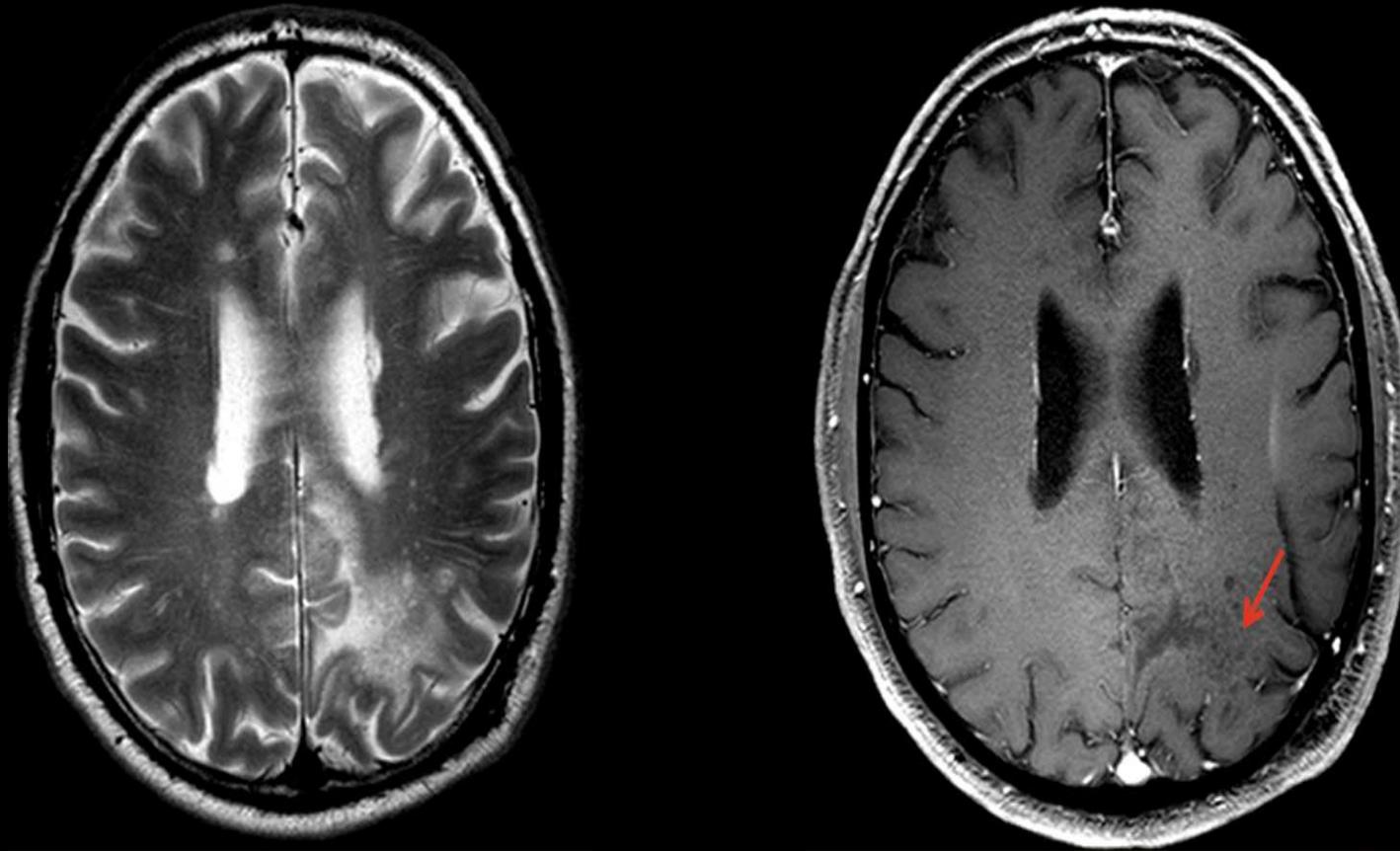
T2W



T2W: lésion multikystique

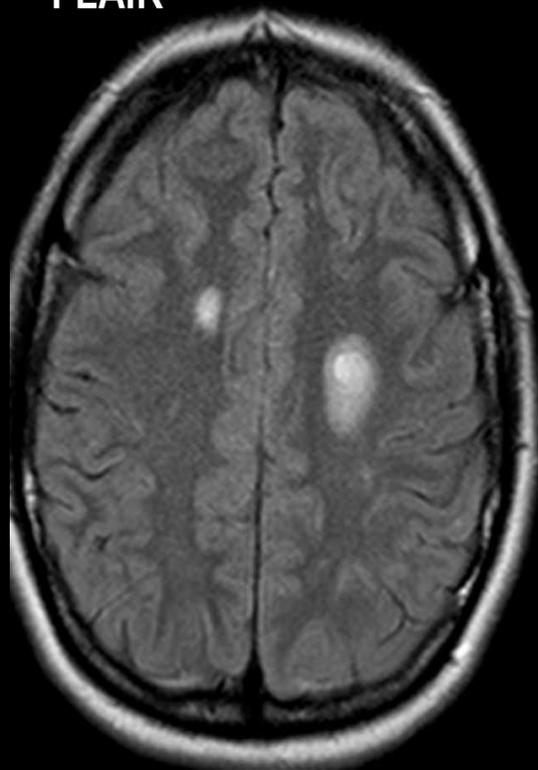


Aspect mité en T1W

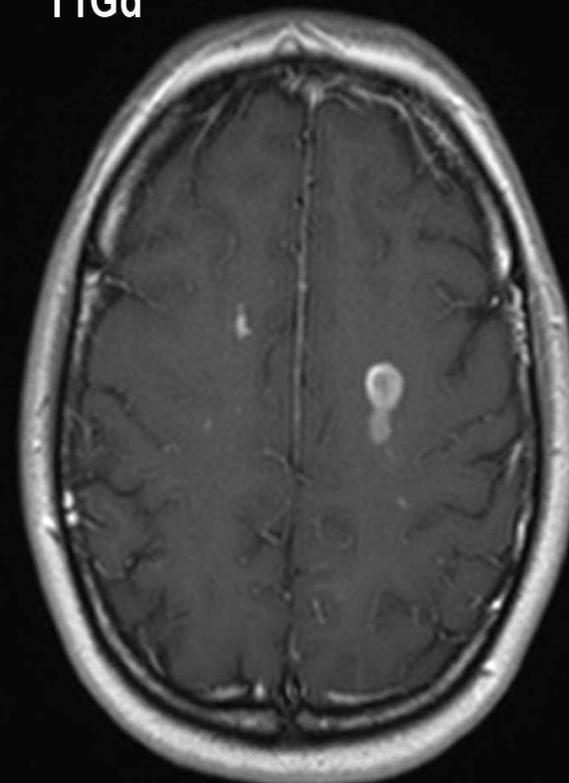


T1 gado : rehaussement nodulaire ou annulaire dans la SEP

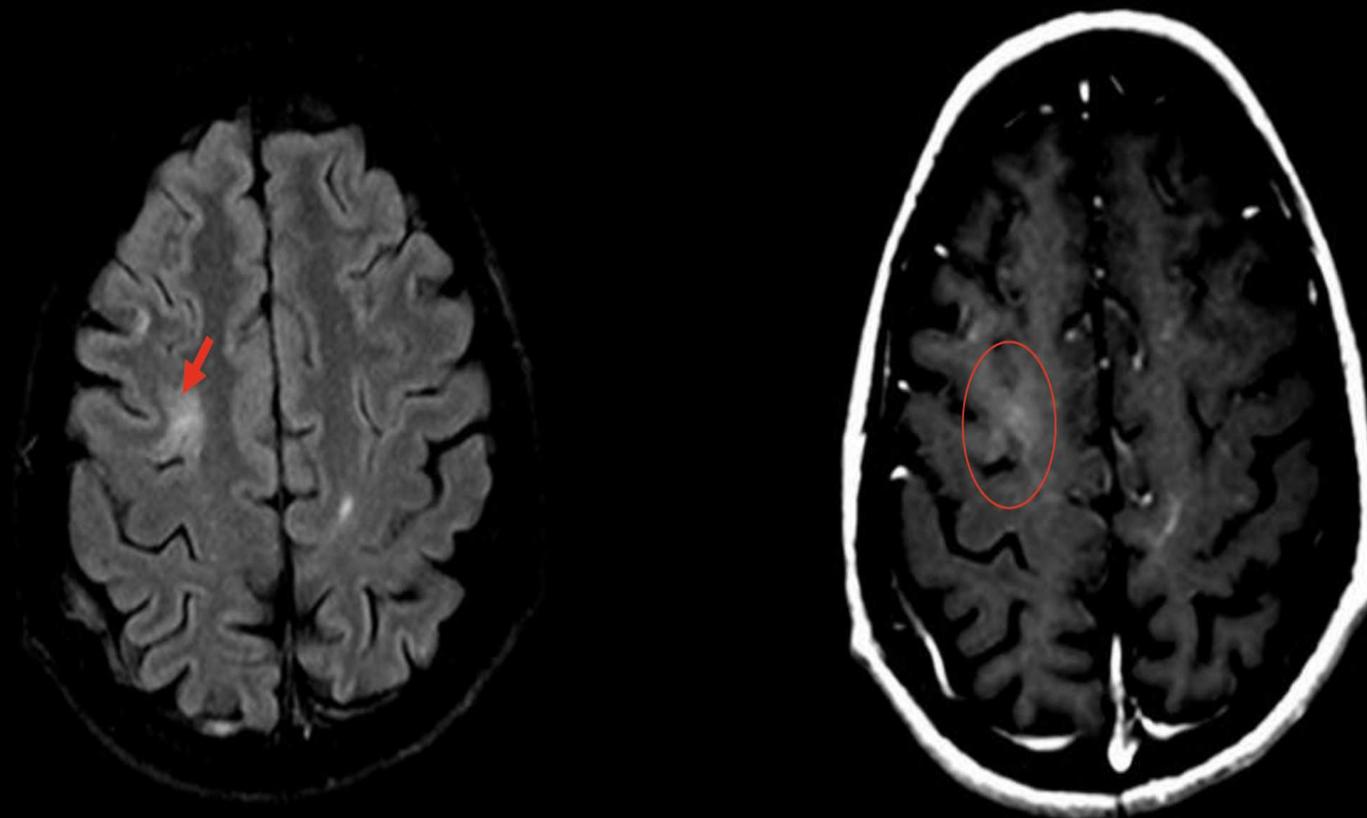
FLAIR



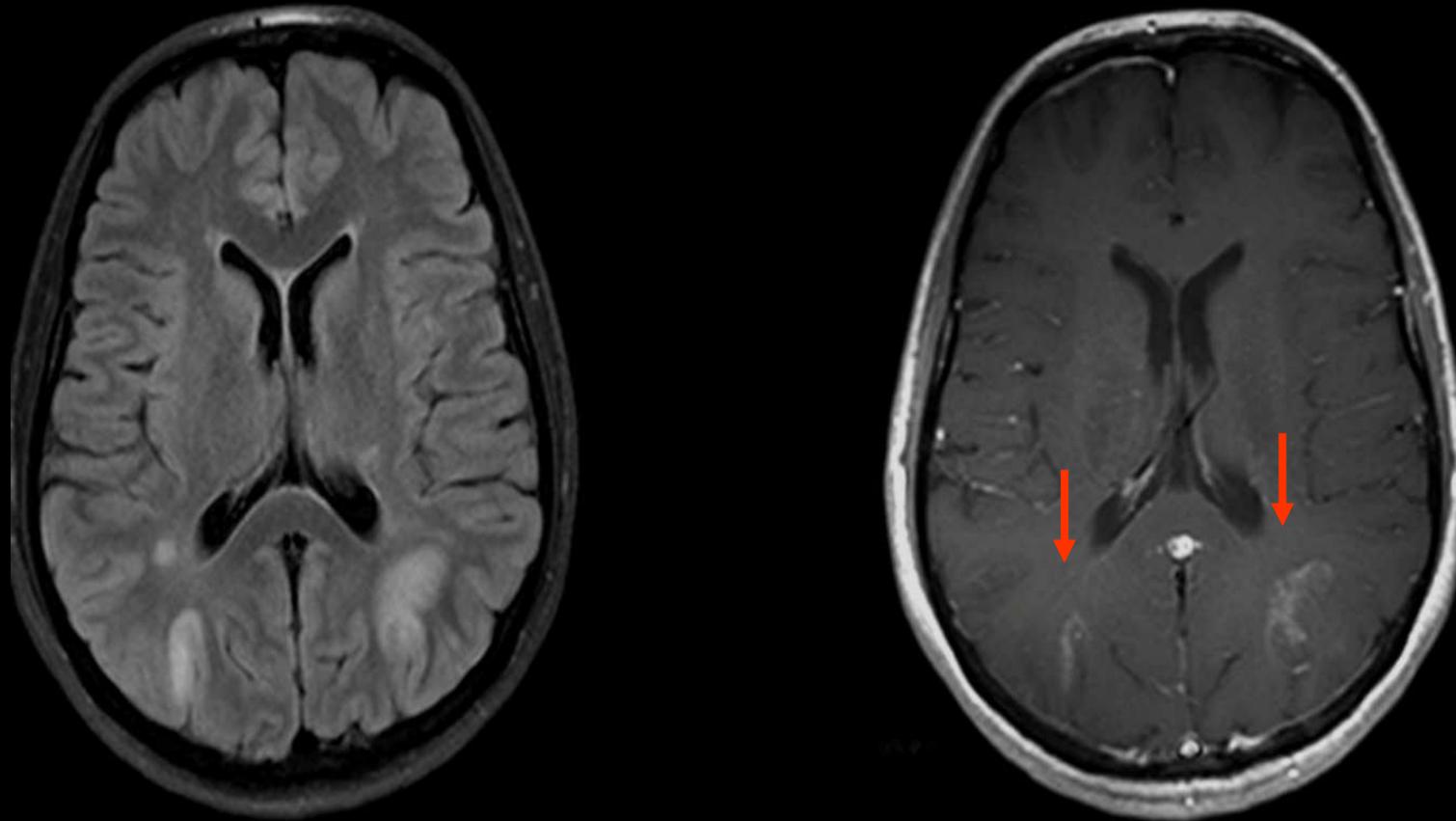
T1Gd



T1 gado : rehaussement subtil dans la NTZ-LEMP



T1 gado: rehaussement linéaire ou à contours irréguliers dans la NTZ-LEMP



Contrast enhancement at PML presentation:

Contrast Enhancement on MRI	All PML Cases (n=63) ¹	Nonfatal PML Cases (n=42)	Fatal PML Cases (n=21)	Percent Survival
Yes, n (%)	22 (35%)	15 (36%)	6 (29%)	71%
No, n (%)	41 (65%)	27 (64%)	15 (71%)	64%

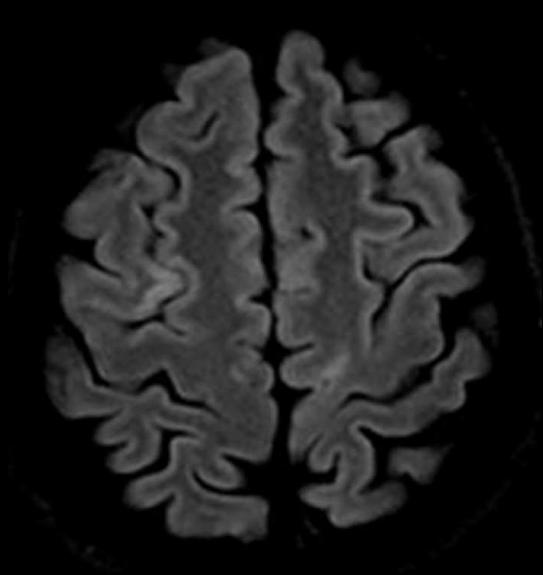
Contrast enhancement occurred in 74% of cases during disease progression and IRIS

In 3/66 patients there was no contrast administration at the time of presentation. All 3 patients are alive.

As of March 1, 2012; Biogen Idec Data on File
Richert N. et al.,ECTRIMS 2012

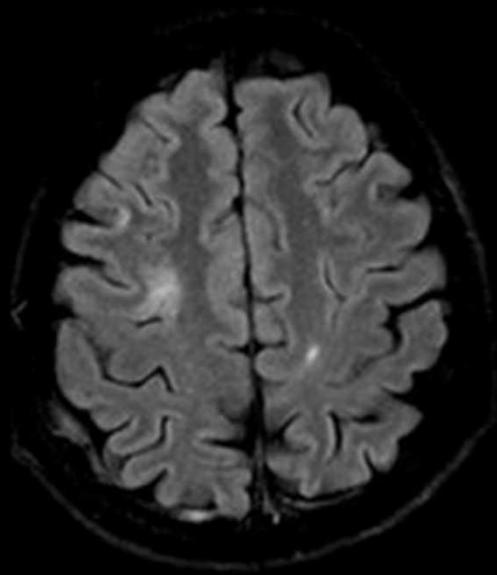
Progression de la NTZ-LEMP

Asymptomatique

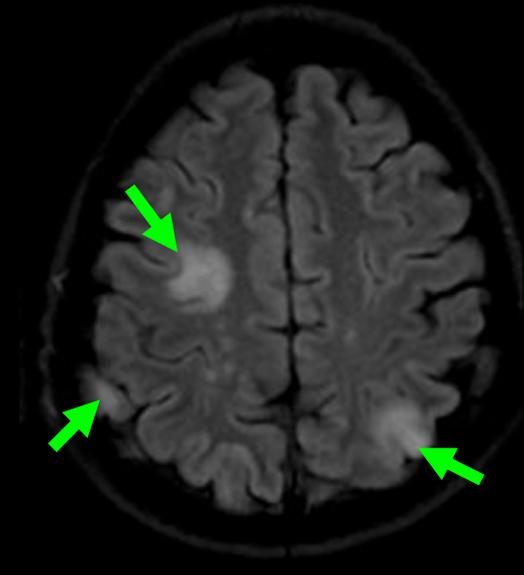


Unilobaire

Symptômes: Fatigue,
céphalées



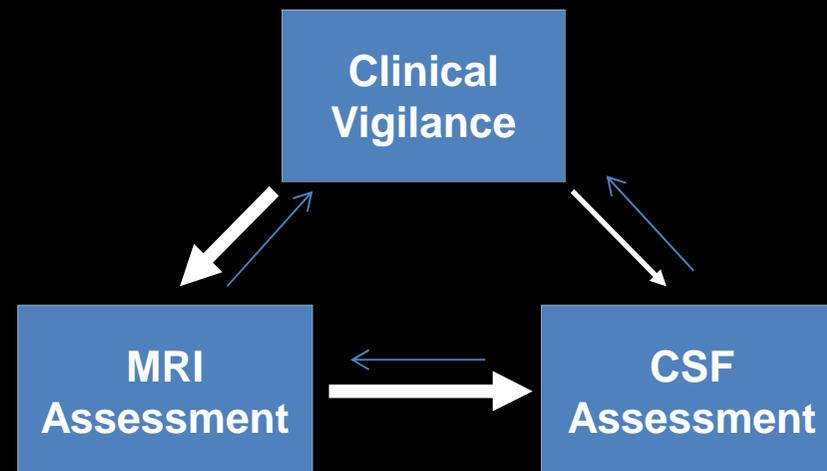
Symptômes focaux



Diffuse

Risk Management of Patients Treated with Natalizumab

- Routine clinical practice
- Clinical vigilance and early recognition of suspicious signs or symptoms is important
- Management algorithms* developed and available in the “Physician Information and Management Guidelines”



*EU approval documents. CSF=cerebrospinal fluid.
Kappos L et al. *Lancet Neurol.* 2011;10:745-758

A. Localisation de la NTZ-LEMP

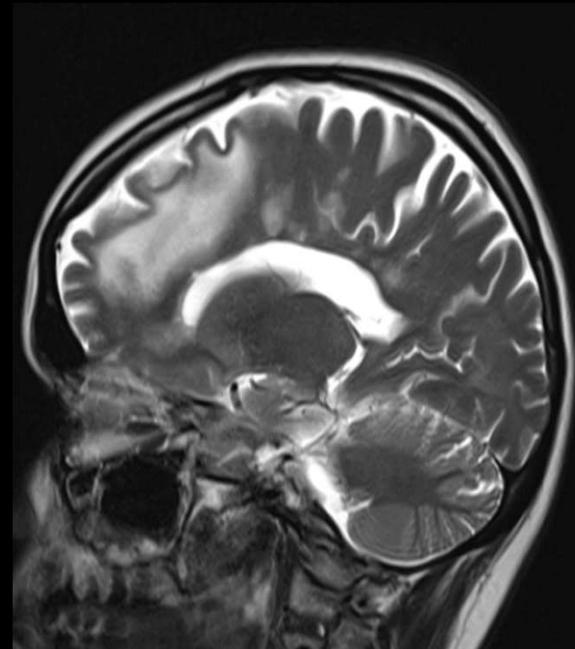
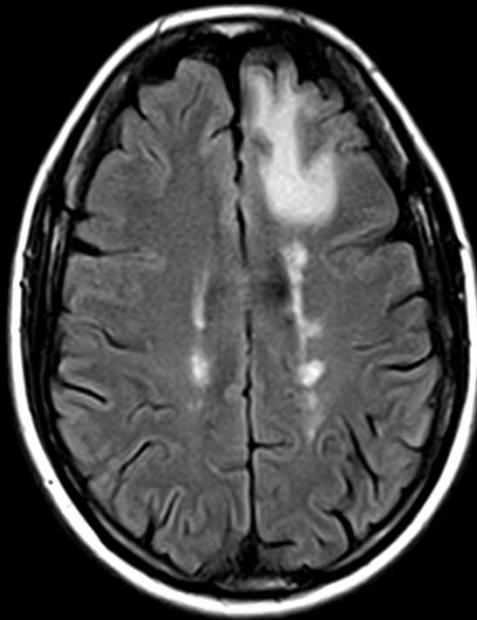
- Localisation non typique
- Peut être différente de celle de la SEP
- Périphérique: Corticale/Juxtacorticale
- Ganglion de la base
- Fosse postérieure



Localisation fréquente de NTZ-LEMP

Lobe Frontal (48%)

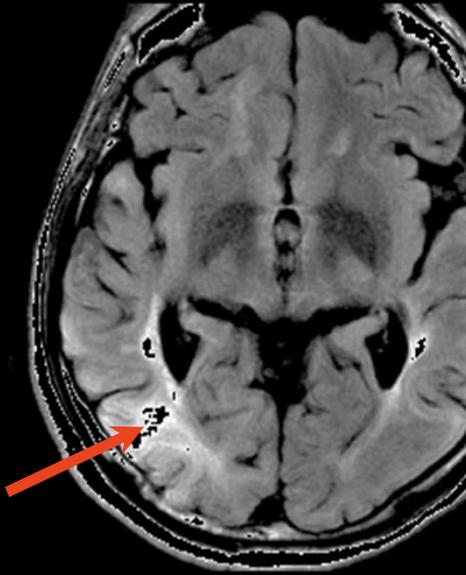
FLAIR



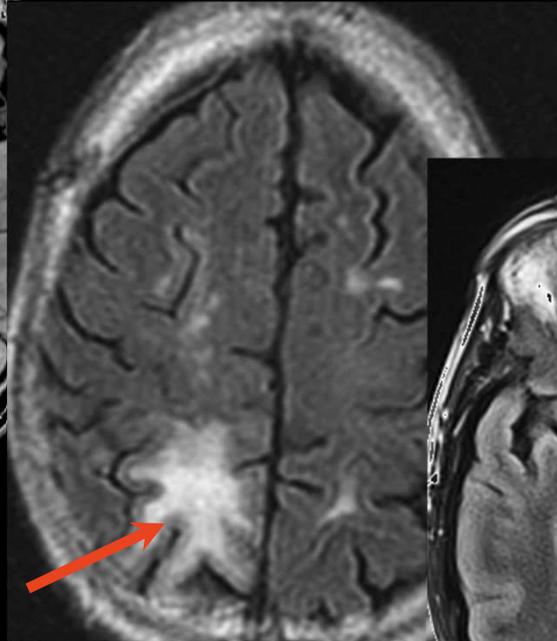
T2W

Découverte fortuite de la lésion sur une IRM de routine (10% des cas).
Patient resté asymptomatique malgré la taille de la lésion

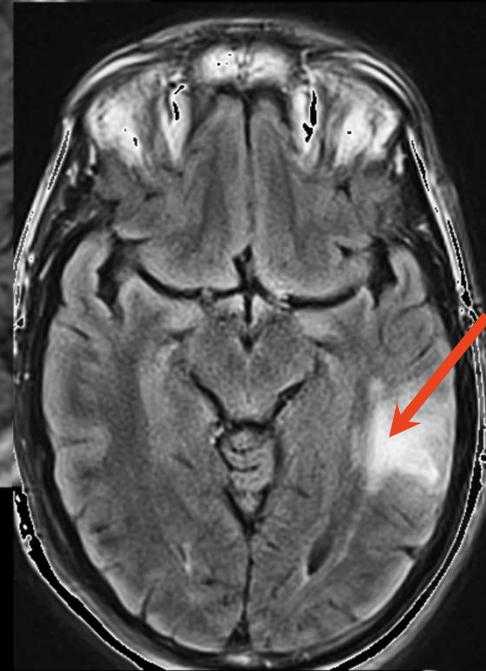
Localisations moins fréquentes de NTZ-LEMP



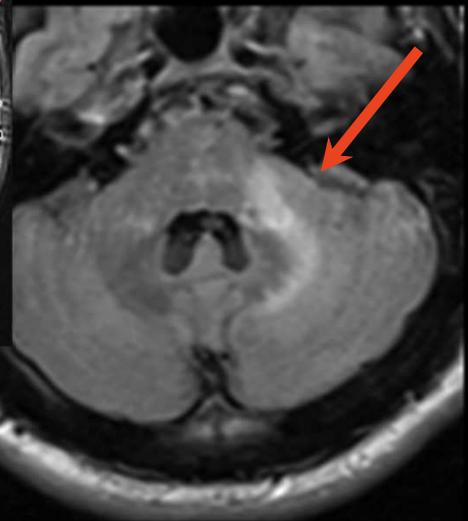
Lobe occipital (20%)



Lobe pariétal (12%)

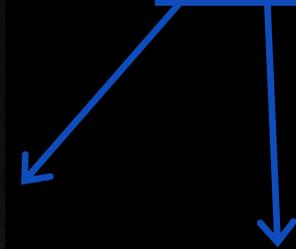


Lobe temporal

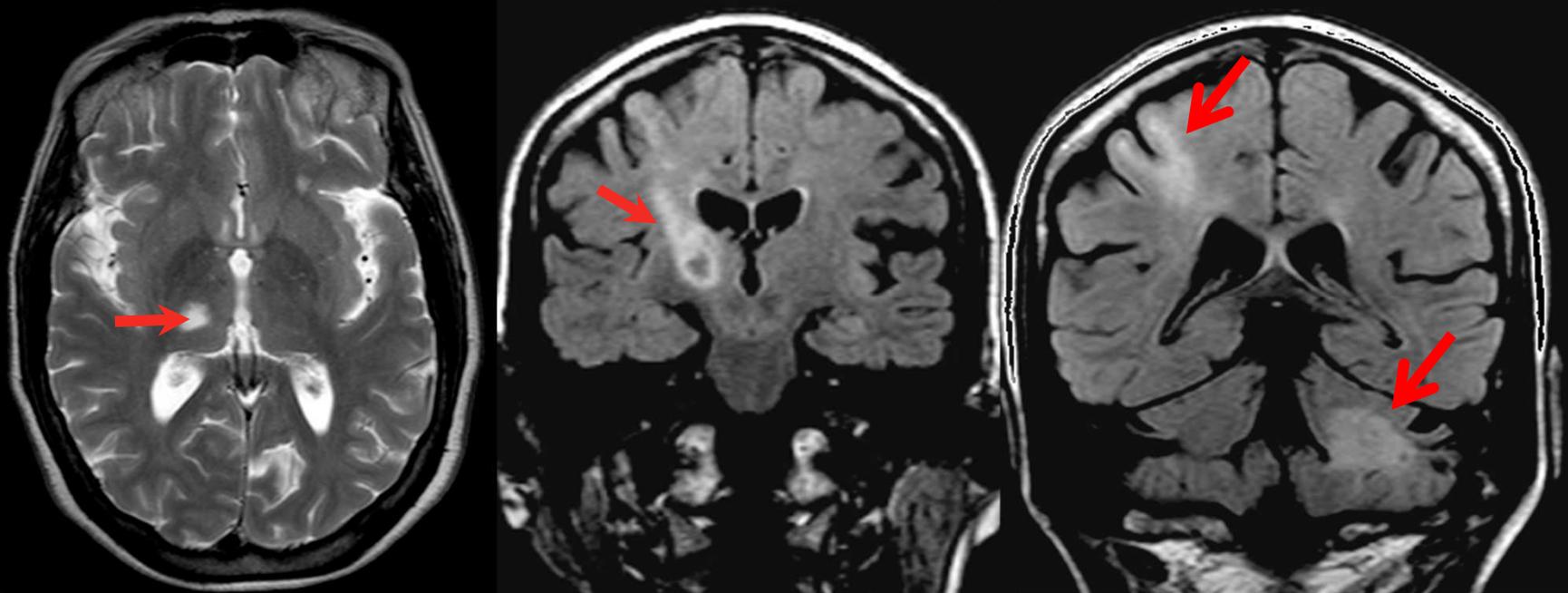


Cervelet

<10%



Localisation relativement rare : Thalamus



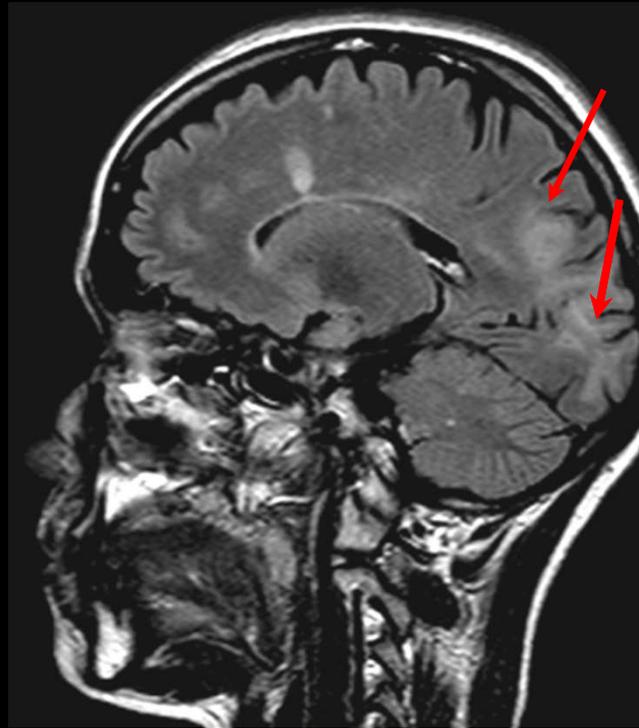
B. Classification de LEMP

Unilobaire



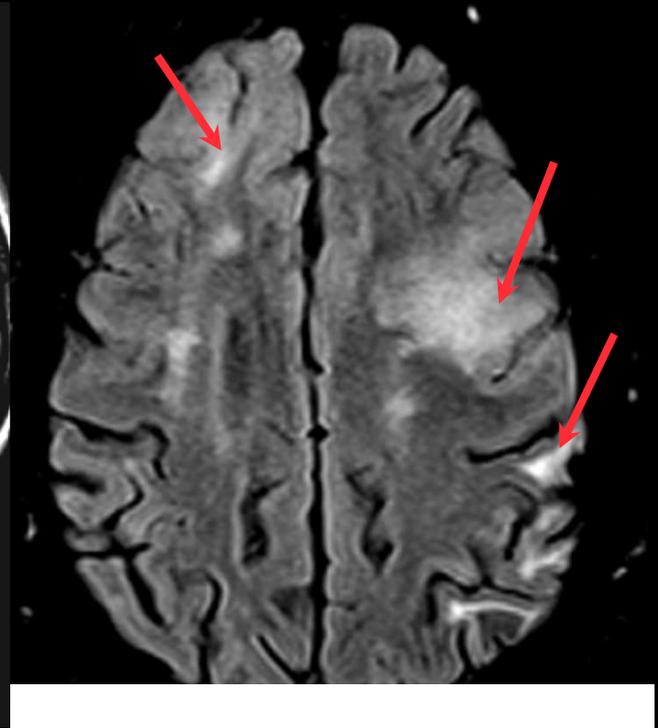
1 lobe

Multilobaire



Lobes contigus

Diffuse



Lésions non-contigus/
Bilatérales

More localized disease on MRI at time of diagnosis is associated with improved survival

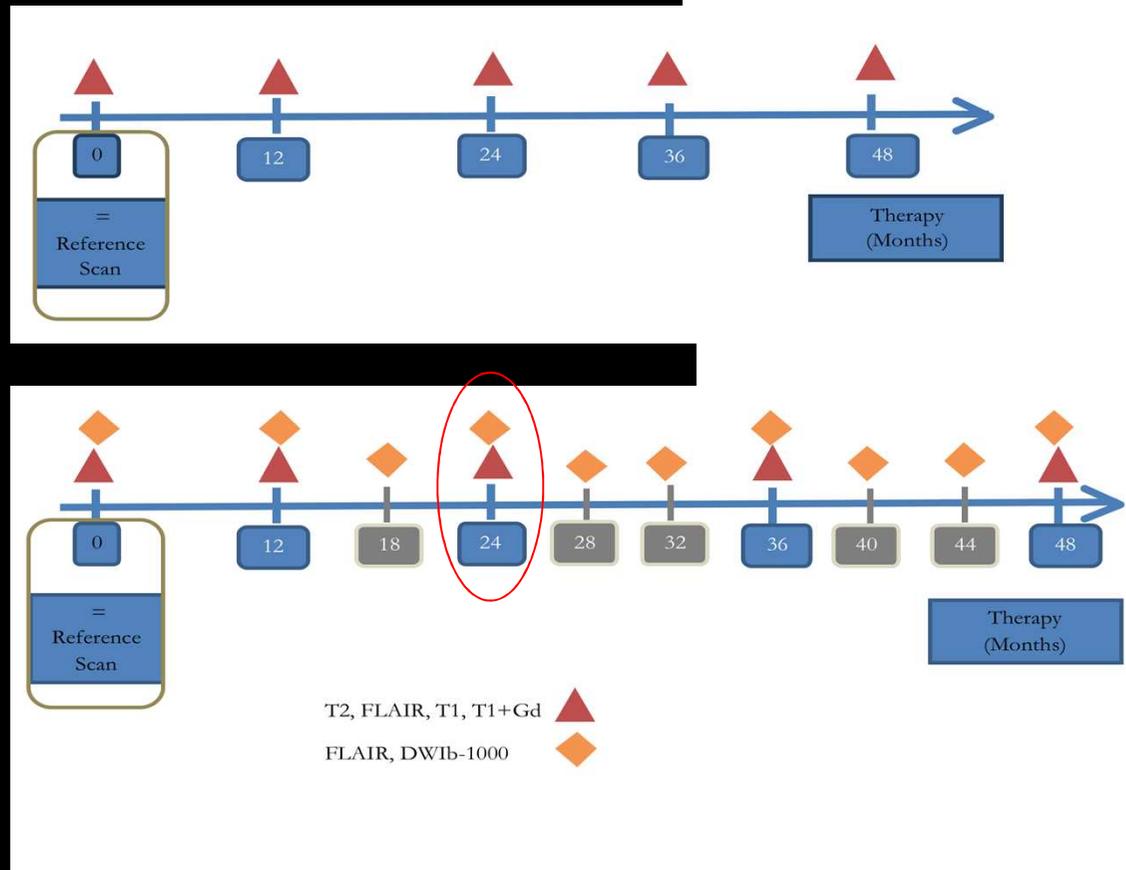
PML Extension at Diagnosis	All PML Cases* (n=189)	Nonfatal PML Cases (n=147)	Fatal PML Cases (n=42)	Percent Survival
Unilobar, n (%) ↳ 1 lobe	80 (42%)	68 (46%)	12 (28.5%)	85%
Multilobar, n (%) ↳ Contiguous lobes	36 (19%)	31 (21%)	5 (12%)	86%
↳ Non-contiguous lobes/ Bilateral	73 (39%)	48 (33%)	29 (59.5%)	66%

Higher survival rate and ≈50% benign to moderate disability among survivors^{1,2}

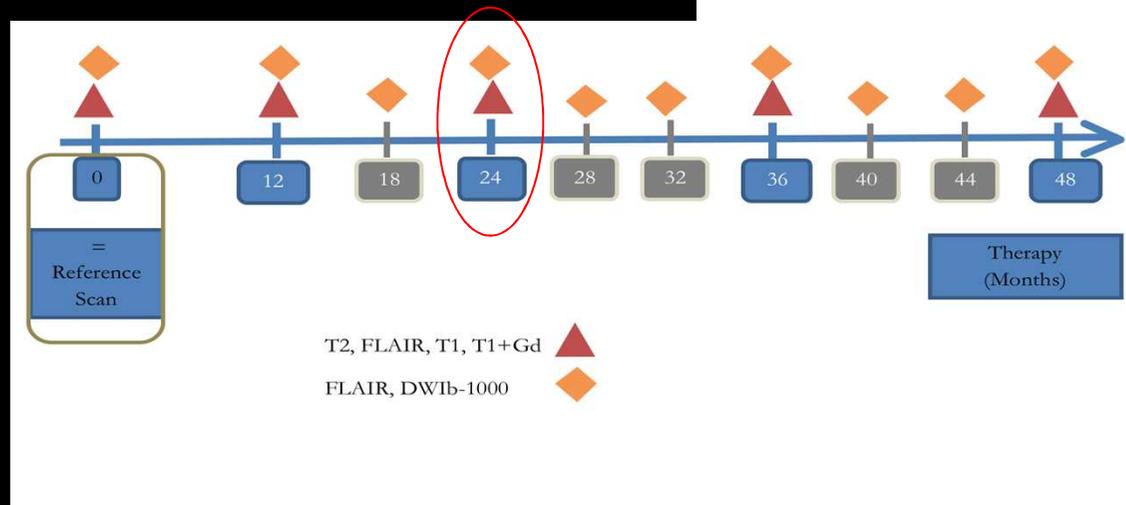
MRI results available for 189 out of 212 cases as of March 1, 2012
Based on Medwatch and MRI review. Data on file; Biogen Idec

C. Suivi IRM

*Anti-JCV
Ab-Negative*



*Anti-JCV
Ab-Positive*

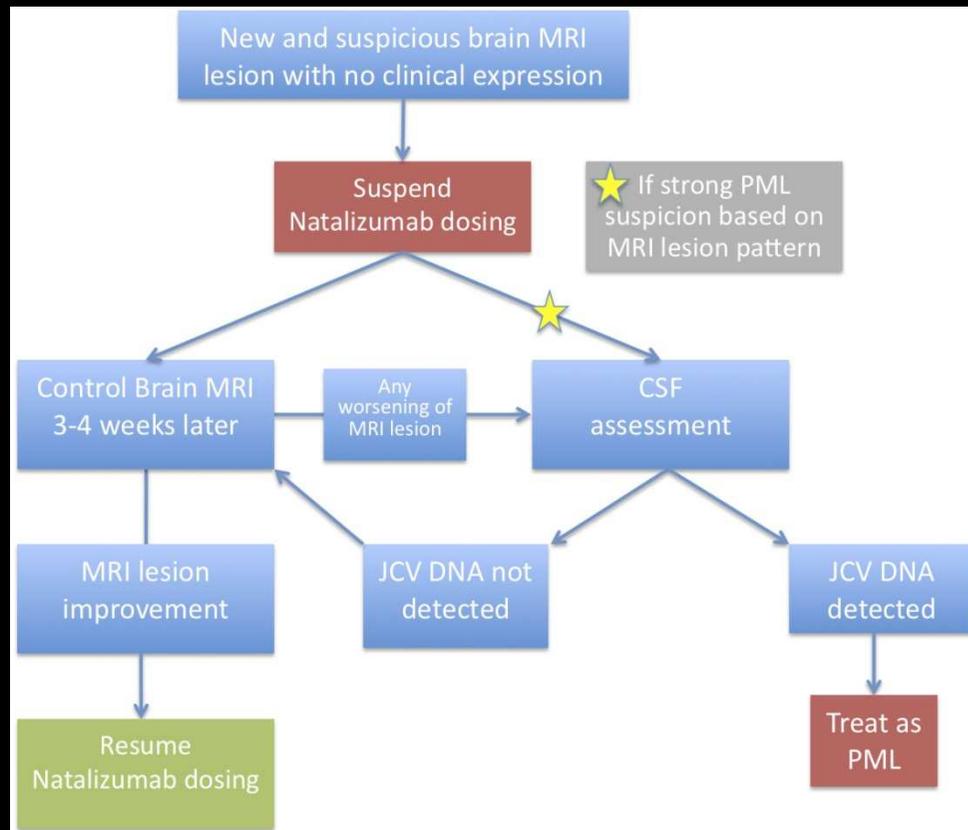


T2, FLAIR, T1, T1+Gd ▲
FLAIR, DWIb-1000 ◆

* Si le dosage d'anticorps Anti-JCV est négatif, il faut le refaire après six mois

Belgian MRI monitoring guidelines

What to do in case of suspicious new or enlarging lesion on a repeat brain MRI scan ?



A « strongly suspicious » new or enlarging lesion is defined by any of the following aspects:

- peripheral cortical, juxta- or sub-cortical location $\geq 1\text{cm}$
- basal ganglia location
- cluster of punctate T2/Flair lesions



Diagnosis of PML in Asymptomatic patients

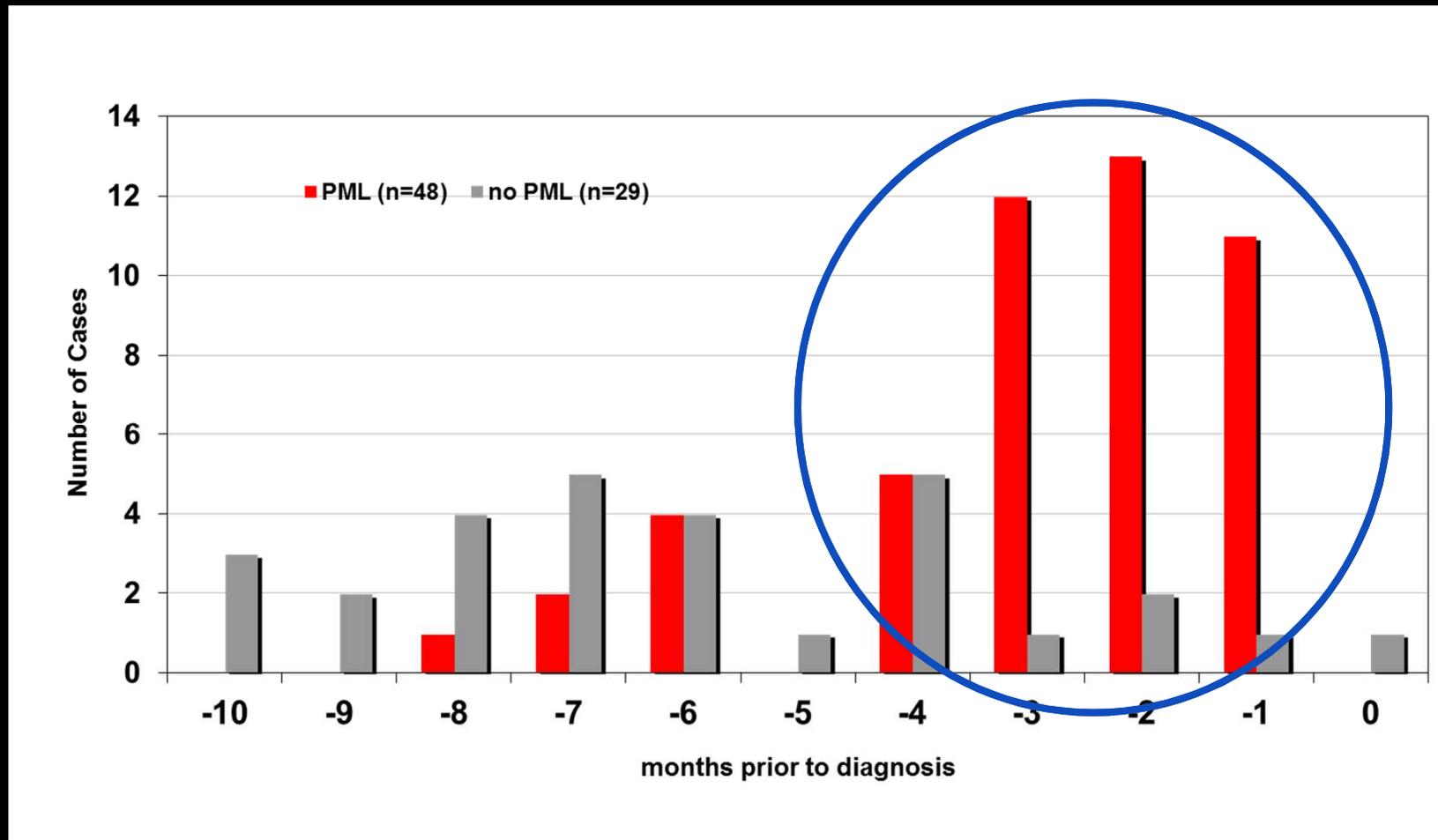
- 302 confirmed cases of PML in Tysabri-treated MS patients, 28 cases ($\approx 9\%$ of the patients) were asymptomatic when PML was detected by MRI.
- Risk factors:
 - Tysabri exposure: average 45 months (range 24-66).
 - Prior IS : 7 patients
 - JCV Ab + (pre-PML): 6 patients; all others unknown
 - Triple risk: 1 patient; some with unknown JCV Ab or prior IS status
- Survival: $26/28 = 93\%$

*22 unilobar (15 frontal lobe), 20/22 alive (91% survival): 2 cases multilobar alive :1 unknown

location
Biogen Idec Data on file

Early PML Lesions Detected by MRI

28 cases of PML in asymptomatic patients



41 cases with MRI scans 1-4 months prior to diagnosis: 36 positive (88%) 5 negative (12%) - March 2012
26 cases with MRI scans 5-10 months prior : 7 positive (27%); 19 negative (73%)

Biogen Idec data on File

Patient Case #1 45 year old women

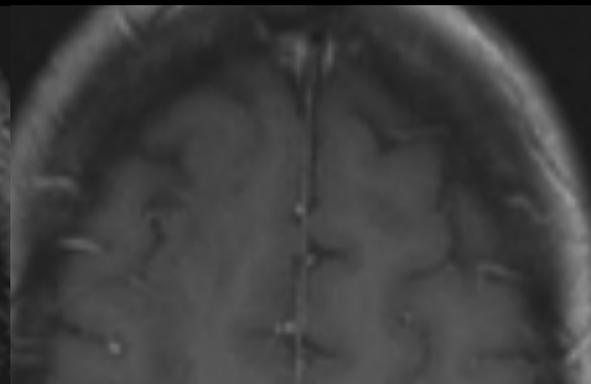
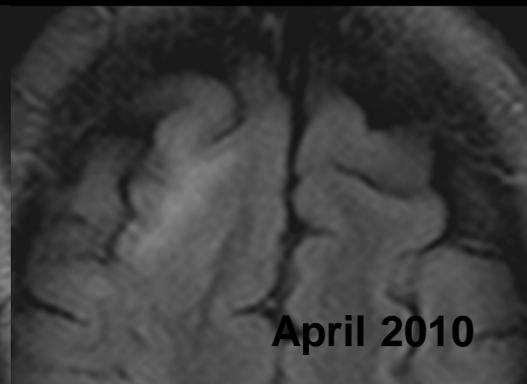
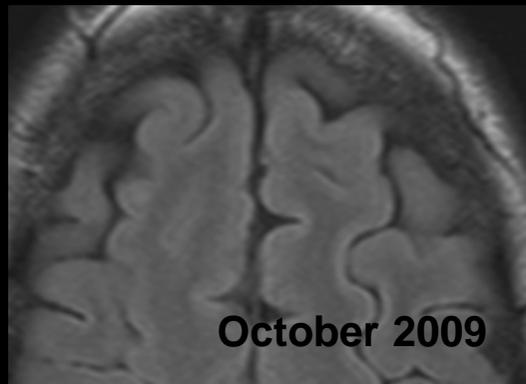
Last MRI before PML

FLAIR

First PML radiological signs

FLAIR

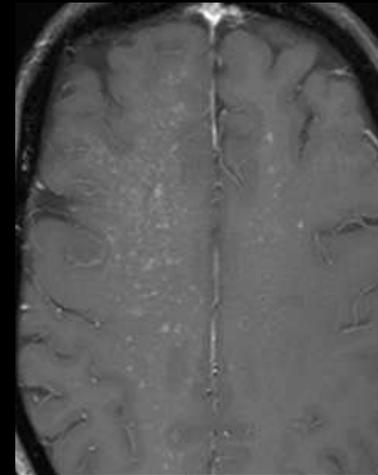
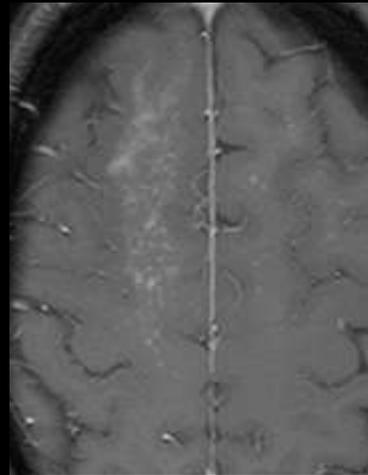
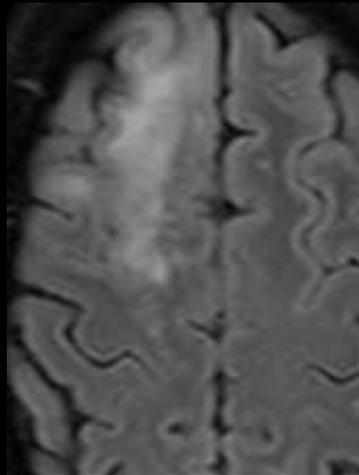
T1+Gd



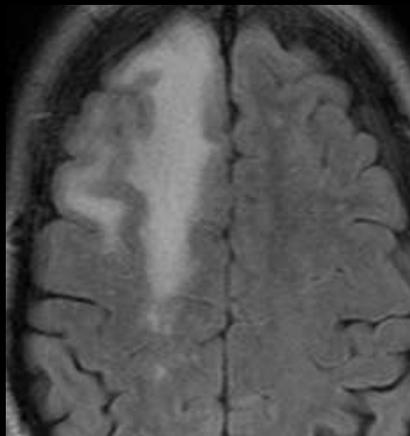
RR MS onset in 2006
Rebif 44 µg 10/2006-3/2008
Repeated steroid pulses
Tysabri since 3/2008
EDSS fluctuating 1.5 - 3.5
September 2009: EDSS 5
Last Tysabri (27) March 2010

6-monthly MRI brain: atypical lesion right frontal
Patient reports to be more absent-minded when requested
CSV + JCV PCR (186 copies/ml) -> PML diagnosis
Plasmapheresis 5 sessions until May 4th, 2010

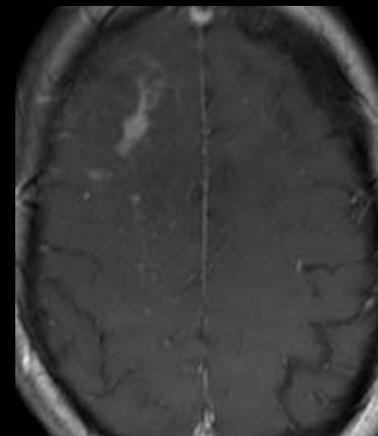
June 2010



October 2010



IV
Methylprednisolone



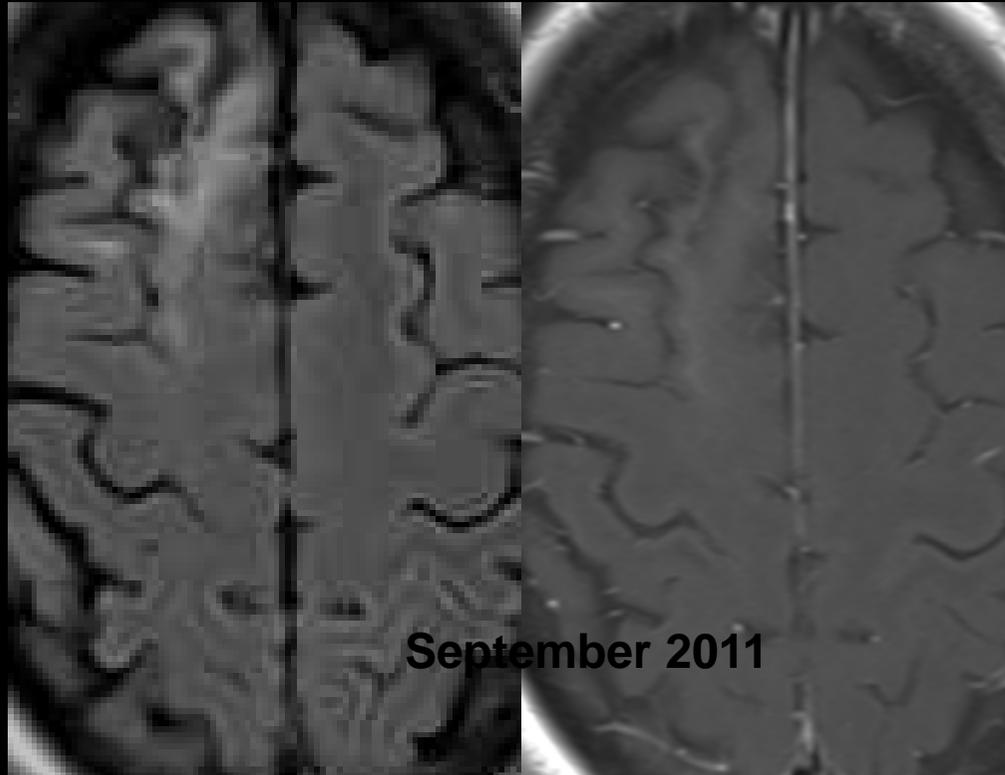
Patient Case #1 45 year old women

FLAIR

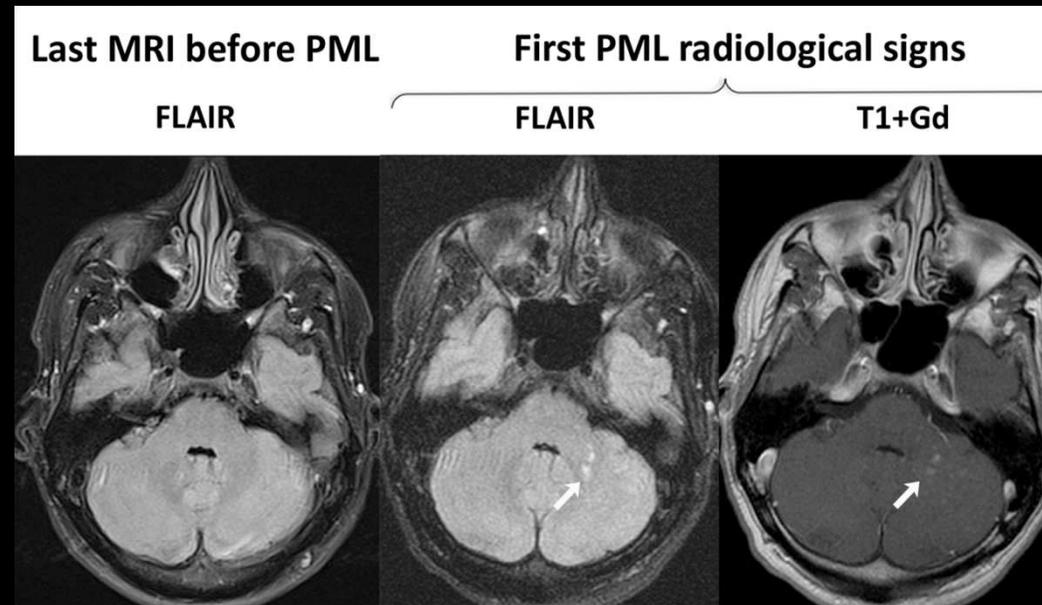
T1+Gd

PML outcome =
favourable

Clinically full recovery



Patient Case #2



PML diagnosis & Management

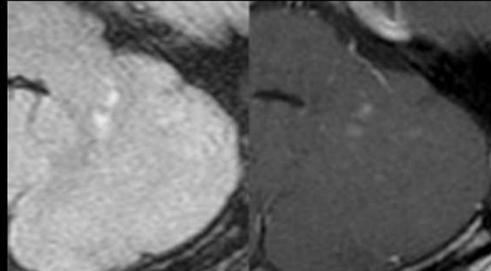
- 29 yo male, 38 infusions, EDSS 4.0
- No new symptoms
- Gd-enhancement of initial MRI lesion, 28d after last natalizumab (NTZ) infusion
- Prior IS (mitoxantrone)
- Unknown JCV Ab status prior to PML
- JCV PCR on CSF: 712 copies/mL
- PLEX and IVMP (5x1gr) at time of Dx 7w after last NTZ infusion, followed by 24w oral MP tapering course

PML outcome

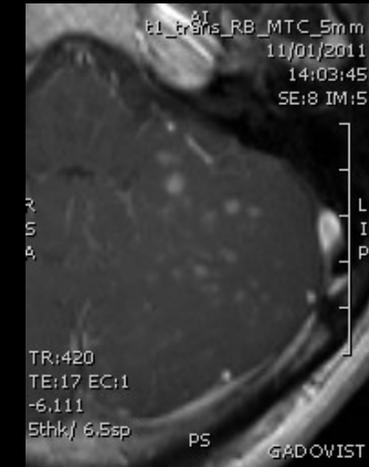
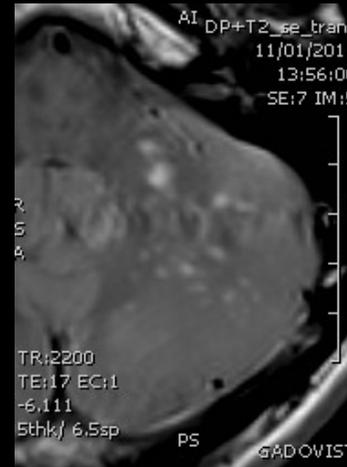
- No new symptoms (stable EDSS and MSFC course), no late-IRIS development
- Negative JCV DNA PCR on CSF 12w after PLEX initiation
- No hypointense T1 lesion, long-lasting Gadolinium enhancement vanishing 33w after PLEX and coalescence of T2 lesions.

Patient Case #2

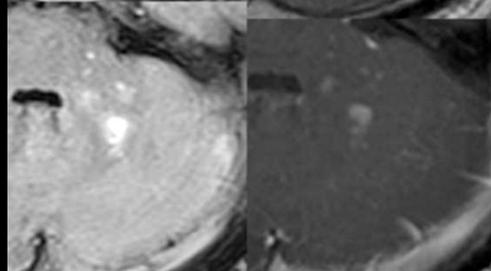
Week 153



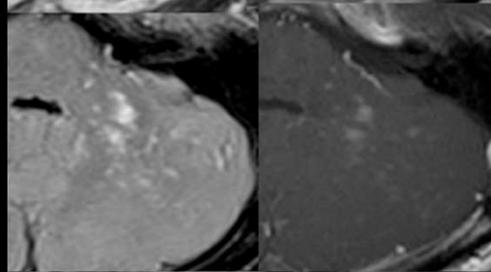
01/2011



Week 156



Week 166



07/2013



Week 186

