

Découverte d'une volumineuse lésion asymptomatique à l'IRM encéphalique sous traitement par fingolimod après natalizumab

Discovery of a large lesion on brain MRI without symptom under fingolimod treatment after natalizumab

G. Duloquin*, R. Arjmand*,**, A. Fromont*,**, T. Moreau*,**

Une patiente souffrant de sclérose en plaques (SEP) rémittente après 6 ans de traitement par fingolimod présente, au cours de son suivi, une volumineuse lésion frontale gauche asymptomatique. Elle était traitée par du fingolimod en relais d'un traitement par natalizumab interrompu du fait d'une sérologie JC positive.

Observation

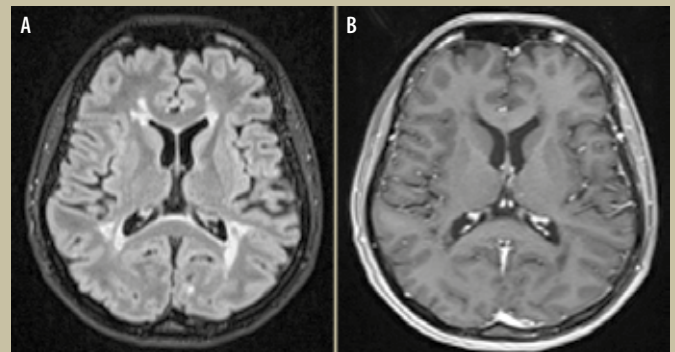
Madame M., âgée de 41 ans, sans autre antécédent particulier, est suivie pour une SEP rémittente depuis 2000. Elle a été traitée successivement par de l'azathioprine (pendant 1 an), de l'interféron β et de l'acétate de glatiramère (pendant 6 ans), puis, du fait d'une réactivation de la maladie, par du natalizumab (pendant 3 ans) interrompu pour une sérologie JC positive avec un *index value* à 3,20. Le fingolimod a été introduit 3 mois après l'arrêt du natalizumab.

Après 5 ans de traitement par fingolimod, la patiente n'a pas présenté de poussée. L'EDSS est à 4,5 et le traitement est bien toléré. L'IRM encéphalique de suivi montre une stabilité de la charge lésionnelle (figure 1). Une lymphopénie modérée à 500 G/mm³ est constatée.

L'année suivante, dans le cadre de son suivi annuel, on découvre à l'IRM une volumineuse lésion frontale gauche de 21 x 25 x 16 mm, arrondie, sans effet de masse avec une prise de contraste en couronne modérée (figure 2). Il n'y a pas de nouvelle poussée, le score EDSS reste inchangé à 4,5. Le fingolimod avait été diminué à 1 comprimé 1 jour sur 2 du fait d'une lymphopénie inférieure à 200/mm³ depuis quelques semaines.

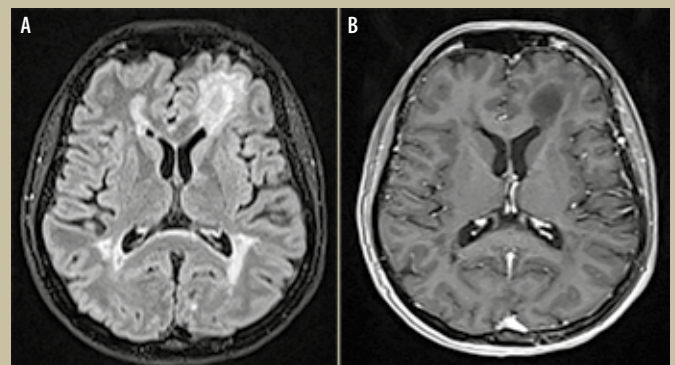
*Service de neurologie 2, maladies inflammatoires du système nerveux et neurologie générale, CHU de Dijon.

**Clinique bourguignonne de la sclérose en plaques (CLIBOSEP), CHU de Dijon.



▲ **Figure 1.** A. IRM encéphalique en séquence T2 FLAIR, coupe axiale : stabilité des lésions supratentorielles, sans évolution de la charge lésionnelle comparativement à la précédente IRM. B. IRM encéphalique en séquence T1 gadolinium, coupe axiale : absence de prise de contraste.

▼ **Figure 2.** A. IRM encéphalique en séquence T2 FLAIR, coupe axiale : nouvelle lésion volumineuse frontale gauche en hypersignal. B. IRM encéphalique en séquence T1 gadolinium, coupe axiale : lésion volumineuse frontale gauche avec prise de contraste périphérique.



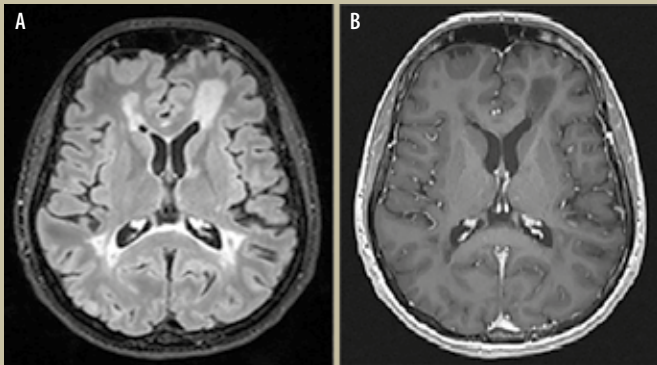


Figure 3. A. IRM encéphalique en séquence T2 FLAIR, coupe axiale : à 1 mois de la découverte de la lésion et après corticothérapie. Régression de la lésion frontale gauche. B. IRM encéphalique en séquence T1 gadolinium, coupe axiale : disparition de la prise de contraste périphérique de la lésion frontale gauche.

Au bilan, il persistait une lymphopénie à $370/\text{mm}^3$, l'*index value* restait à 3,20. La ponction lombaire retrouvait 3 éléments blancs/ mm^3 , la protéinorachie était à 0,50 g/l. On retrouvait de nombreuses bandes oligoclonales. La PCR JC virus dans le liquide céphalorachidien (LCR) était négative après analyse dans 2 laboratoires (au CHU de Dijon et à Copenhague). Le reste du bilan biologique (inflammatoire, infectieux et lymphomateux) était non informatif. Un flash de corticoïdes i.v. a été réalisé (1 g/j pendant 3 jours) ; le fingolimod a été maintenu, avec une surveillance de la lymphopénie. La lésion frontale gauche a régressé à l'IRM encéphalique à 1 mois ($18 \times 23 \times 15$ mm) avec disparition de la prise de contraste (figure 3). On observe une stabilisation clinique à 6 mois.

Discussion

Notre patiente a présenté une volumineuse lésion prenant modestement le contraste par gadolinium, asymptomatique, au cours de l'évolution de sa maladie sous fingolimod. Nous évoquons 2 hypothèses diagnostiques : une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et une lésion démyélinisante extensive (LDE).

Les arguments en faveur d'une LEMP sont épidémiologiques et IRM. Dix-sept cas de LEMP sous fingolimod ont déjà été décrits après un traitement par natalizumab (1). Par ailleurs, d'autres cas de LEMP sous fingolimod sans traitement immunosuppresseur auparavant ont été observés avec une incidence de 3,12 cas pour 100 000 patients-années. D'autre part, il y a à l'IRM une volumineuse lésion avec une prise de contraste périphérique modeste et sans effet de masse de la substance blanche, qui peut être en faveur d'une LEMP. Le diagnostic de LEMP n'a pas été retenu du fait de la négativité de la PCR JCV testée dans 2 sites différents, de l'absence d'aggravation clinique et de l'amélioration des images à l'IRM.

Références bibliographiques

1. Dubey D, Cano CA, Stüve O. Update on monitoring and adverse effects of approved second-generation disease-modifying therapies in relapsing forms of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2016;29(3):278-85.
2. Daelman L, Maitrot A, Maarouf A et al. Severe multiple sclerosis reactivation under fingolimod 3 months after natalizumab withdrawal. *Mult Scler* 2012;18(11):1647-9.
3. Pilz G, Harrer A, Wipfler P et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod: a case report and literature review. *Neurology* 2013;81(19):1654-8.

4. Boudot de la Motte M, Louapre C, Bertrand A et al. Extensive white matter lesions after 2 years of fingolimod: progressive multifocal leukoencephalopathy or MS relapse? *Mult Scler* 2017;23(4):614-6.
5. Altintas A, Petek B, Isik N et al. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study. *Mult Scler* 2012;18(10):1448-53.
6. Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(9):1047-53.

7. Zecca C, Merlini A, Disanto G et al. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: observational study. *Mult Scler* 2018;24(2):167-74.
8. Gaitán MI, Correale J. Comment on extensive white matter lesions after 2 years of fingolimod: progressive multifocal leukoencephalopathy or MS relapse? *Mult Scler* 2017;23(4):617-8.
9. Sinnecker T, Othman J, Kühl M et al. 7T MRI in natalizumab-associated PML and ongoing MS disease activity: a case study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(6):e171.

Les arguments en faveur d'une LDE sont épidémiologiques, IRM et cliniques. Ces lésions ont déjà été rapportées dans la littérature sous fingolimod après arrêt du natalizumab pour du fingolimod (2), ainsi que dans les 5 premiers mois suivant l'instauration d'un traitement par fingolimod (3). L'hypothèse d'un manque d'efficacité ou d'un effet paradoxal du fingolimod avait alors été émise. Plus récemment, un autre cas de lésion démyélinisante extensive après 24 mois de traitement par fingolimod bien conduit a été décrit (4).

Chez notre patiente, l'évolution IRM favorable de la lésion à 1 mois de la corticothérapie est en faveur de ce diagnostic. Une diminution de la taille de la lésion et une disparition du rehaussement par le gadolinium sont observées. Dans le cas d'une LEMP, il serait constaté plutôt une extension volumétrique de la lésion ou une atrophie en regard de celle-ci. Une récente étude a rapporté de bonnes réponses de ces LDE à la corticothérapie qui doit être le traitement de première intention (5, 6). L'hypothèse d'un syndrome de reconstitution immune (IRIS) ne paraît pas recevable, du fait de la distance de l'arrêt du natalizumab supérieure à 6 ans et de l'aspect lésionnel atypique à l'IRM pour ce diagnostic. Le déclenchement de cette LDE chez notre malade pourrait être favorisé par la réduction de fréquence des prises de fingolimod du fait de la lymphopénie qui semble pouvoir réactiver la maladie (7). Ces LDE sont un véritable défi diagnostique du fait du diagnostic différentiel avec la LEMP. M. Galtan et al. (8) ont ainsi résumé les caractéristiques IRM qui orienteraient vers l'un ou l'autre de ces diagnostics :

- des lésions ponctuelles en séquence T2 FLAIR, une atteinte des fibres en U de la substance blanche juxtacorticale, des lésions mal délimitées entre la substance grise et la substance blanche, ainsi qu'une taille lésionnelle de plus de 3 cm orientent plutôt vers un diagnostic de LEMP ;
 - la mise en évidence d'une veine intralésionnelle en séquence haute résolution T2* oriente vers une lésion extensive de SEP (9).
- Nous concluons donc chez notre patiente à une LDE sous fingolimod devant l'aspect clinique et radiologique, ainsi que l'évolution favorable sous corticoïdes.

Conclusion

La survenue de volumineuses lésions sans effet de masse est possible sous fingolimod. Elles doivent faire évoquer en premier lieu une LEMP du fait de sa gravité. Toutefois, la connaissance de ces LDE sous fingolimod est importante à considérer pour la prise en charge thérapeutique ainsi que le pronostic évolutif des patients. À ce jour, il n'y a toutefois pas de consensus quant à la prise en charge thérapeutique de ces lésions chez des patients sous fingolimod. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.