

LE CLIPPERS : A PROPOS D'UN CAS NEURORADIOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE ENCORE PEU CONNU

Travail de fin d'étude présenté par

Chloé Geron (s165231)

en vue de l'obtention du grade
académique de Médecin

Année académique 2021-2022

TABLE DES MATIERES

Résumé	2
Introduction	3
Présentation du cas	3
Discussion	4
Physiopathologie.....	4
Imagerie	5
Biopsie	6
Ponction lombaire.....	6
Symptomatologie.....	6
Diagnostics différentiels.....	6
Traitement	7
Conclusion	7
Bibliographie	8
Liste des annexes	10
Annexes	11

RESUME

FR : Le CLIPPERS est un syndrome caractérisé par la présence de lésions radiologiques punctiformes et hyper intenses du tronc cérébral et du cervelet ainsi que par une infiltration lymphocytaire à la biopsie. Cliniquement, il se présente sous la forme de symptômes rappelant une lésion du cervelet ainsi que des noyaux des nerfs crâniens, d'apparition subaiguë. Sa première description remonte à 2010 et bien que depuis, plusieurs cas aient été décrits dans la littérature, les connaissances concernant sa physiopathologie restent encore floues. Un traitement immunosuppresseurs associé à des immunomodulateurs doit être instauré le plus rapidement possible afin d'amener à une régression rapide du syndrome clinique ainsi que de l'image radiologique.

Mots-clés : CLIPPERS - lymphome - syndrome cérébelleux - immunosuppresseurs

EN : CLIPPERS is a syndrome characterized by the presence of punctiform and hyper intense radiological lesions of the brainstem and cerebellum and by lymphocyte infiltration at biopsy. Clinically, it presents as symptoms reminiscent of injury to the cerebellum and the nuclei of the cranial nerves, which appear subacute. It was first described in 2010 and although several cases have been reported in the literature since then, knowledge about its pathophysiology is still unclear. Immunosuppressive therapy in combination with immunomodulators should be initiated as soon as possible in order to achieve rapid regression of clinical syndrome and radiological image.

Keywords : CLIPPERS - lymphome - cerebellar syndrome - immunosuppressant

INTRODUCTION

Le CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responding to steroids) est un tableau radiologique et biologique caractérisé par une inflammation du système nerveux central, préférentiellement centrée sur le tronc cérébral (notamment le métencéphale) et évoluant sous forme d'épisodes alternés de poussées et de rémissions (1). Son aspect radiologique est particulier et facilement reconnaissable, caractérisé par des lésions punctiformes du tronc cérébral et du cervelet, hyperintenses en T2 et en pondération Flair (IRM) et réhaussées par le produit de contraste. Ce syndrome touche autant les hommes que les femmes et l'âge d'apparition est très variable (entre 13 et 85 ans) (2, 3). Sa première description dans la littérature a été réalisée par Pittock & al. en 2010 (4). La pathogenèse du CLIPPERS est, à ce jour, toujours inconnue. En effet, plusieurs spécialistes pensent qu'il s'agit d'un syndrome inflammatoire du système nerveux central (1, 2), d'autres qu'il s'agit d'une affection pré-cancéreuse (8, 9, 10, 11). Aucun facteur déclencheur n'a pu être clairement identifié, bien qu'une réaction immunologique croisée, par mimétisme moléculaire, faisant suite à un vaccin ou une infection a été proposée (8). Il n'y a pas non plus de marqueur sérique ou de biomarqueur dans le liquide céphalo-rachidien spécifique au CLIPPERS ni de consensus diagnostique formel. Par conséquent, il est nécessaire de rechercher l'association de critères cliniques, radiologiques, biologiques typiques, ainsi que d'exclure les étiologies alternatives pouvant expliquer la symptomatologie (5). Doit faire évoquer le diagnostic de CLIPPERS l'association de signes cliniques liés à une atteinte de la fosse postérieure, d'une évolution par poussée / rémission, d'une amélioration de la symptomatologie et de l'image radiologique sous traitement par stéroïdes, de la présence à l'iconographie cérébrale de lésions punctiformes prenant le contraste, localisées au niveau du pont et des pédoncules cérébelleux, d'un infiltrat riche en lymphocytes T CD3+ et CD4+ localisé en péri vasculaire, de l'absence de toute autre cause étant à l'origine du tableau (1, 6, 7).

Nous décrivons ici un cas de CLIPPERS évoluant depuis 10 ans sous forme de poussées-rémissions, dont la symptomatologie est globalement stable dans le temps, manifesté par un syndrome cérébelleux typique ainsi que des signes attestant d'une atteinte des nerfs crâniens. Une aggravation plus tardive de l'état cognitivo-comportemental a également été observée.

PRESENTATION DU CAS

En 2012, notre patient se présente dans le service de neurologie suite à une perte de dextérité aux quatre membres, d'une hémianesthésie faciale et linguale droite ainsi que d'une diplopie pour le regard latéral vers la droite, d'apparition et d'aggravation progressive depuis 1 mois. L'examen clinique réalisé au cours de l'hospitalisation met en évidence une ataxie statique et locomotrice avec une déviation préférentielle vers la droite, une dysdiadococinésie et une dysmétrie à la manœuvre du doigt-nez droite, ainsi qu'une dysarthrie. Les troubles sensitifs ayant amené à l'hospitalisation sont toujours présents, accompagné d'une légère

parésie brachiocéphalique droite, caractérisée par un effacement du pli nasogénien ainsi que d'un retard de fermeture de l'œil et d'un plan inférieur droit à l'épreuve du serment. Un nystagmus vers la droite ainsi qu'une diplopie au regard extrême vers la droite ont été mis en évidence. Aucun trouble cognitif n'a été objectivé. Durant l'hospitalisation, des vomissements incoercibles sont apparus de manière brutale. L'IRM met en évidence des lésions du tronc cérébral ainsi que du pédoncule cérébelleux moyen droit présentant un hypersignal en pondération T2 et Flair (annexes 1, 2, 3, 4). Le PET-Scan, quant à lui, montre un foyer hypermétabolique au même endroit. Une biopsie réalisée en conditions stéréotaxiques met en évidence un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire T avec néanmoins l'absence d'éléments plaidant pour un lymphome. Des bilans immunologique et sérologique complets ont été réalisés afin d'écartier une cause auto-immune ou infectieuse. Ils sont tous deux revenus négatifs. Un traitement par Médrol et Ledertrexate a été instauré selon un schéma dégressif. Le sevrage des corticoïdes est total après 2 ans d'évolution, celui du Ledertrexate après 4 ans. Le tableau clinique ne s'améliore pas et reste stable durant 9 années, et ce malgré une régression progressive des lésions présentant un hypersignal en pondération T2 et Flair (annexes 5, 6, 7, 8). Aucune lésion médullaire n'a été mise en évidence. Cependant, apparaissent progressivement des troubles cognitivo-comportementaux caractérisés par une irritabilité, une agressivité, un syndrome dépressif sur le plan thymique et par des troubles attentionnels et exécutifs, une réduction des ressources de traitement en mémoire de travail et une altération de la récupération de certains faits autobiographiques sur le plan cognitif. En juin 2021, une aggravation de l'ataxie est objectivée et des nouvelles lésions de nature semblable aux précédentes (caractérisées par un hyper signal T2 et Flair ainsi qu'un rehaussement suite à l'injection de gadolinium) apparaissent à l'imagerie, s'étendant au niveau de la fosse postérieure (annexes 9, 10) et au-delà. En effet, elles sont maintenant retrouvées au niveau du thalamus droit et du bras postérieur de la capsule interne (annexes 11, 12). Une discrète leucopathie punctiforme sous-corticale et périventriculaire supra-tensorielle vient compléter le tableau. Une hospitalisation est prévue afin de proposer le même traitement qu'à la première hospitalisation, soit une cure de corticoïdes en intraveineux avec un relais per os, suivant un schéma dégressif ; qui a amené à la régression de la symptomatologie, tel que l'on a pu le constater dix ans auparavant.

DISCUSSION

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent le CLIPPERS ne sont pas encore exactement connus. Une hypothèse serait qu'il s'agit d'un syndrome inflammatoire du système veineux du système nerveux central ou d'une maladie auto-immune dirigée contre un épitope antigénique localisé spécifiquement au niveau du pont (à ce jour, non identifié) (1, 2). Bien que le CLIPPERS est souvent décrit comme ayant une genèse insidieuse, sans cause facilement discernable, son apparition a parfois pu être corrélée à un évènement ponctuel ayant induit une réponse immunitaire (vaccination, arrêt d'un médicament

immunosuppresseur), se manifestant par la stimulation de la réponse lymphocytaire au niveau du SNC, par un mécanisme, on suppose, de mimétisme moléculaire (8). L'analyse sérique de certains CLIPPERS a relevé une élévation des IgE. Un terrain atopique pourrait être lié à l'émergence de l'inflammation péri vasculaire retrouvée dans le syndrome, bien que la corrélation entre les deux entités ne soit pas absolue (2, 12). Plusieurs spécialistes ont établi des liens entre le CLIPPERS et le lymphome. En effet, certains postulent que le CLIPPERS serait en réalité un lymphome au stade précoce (8, 9, 10). Limousin & al. ont décrit un cas de CLIPPERS dont les lésions, caractéristiques de celles qu'on attendrait, ont progressivement évolué vers un lymphome de type B (9). Nakamura & al. ont quant à eux présenté le lien inverse, c'est-à-dire le cas d'un patient ayant développé un CLIPPERS suite à l'arrêt d'une chimiothérapie ayant entraîné la rémission complète d'un lymphome périphérique à cellules T (7). De Graaff & al. ont proposé que l'inflammation lymphocytaire retrouvée dans le CLIPPERS serait le phénomène immunologique initial amenant à un dysfonctionnement de la réponse lymphocytaire T qui, associé à un déséquilibre dans l'expression des gènes suppresseurs de tumeur et des oncogènes, amènerait à l'avènement d'un lymphome (11). Tous les CLIPPERS n'évoluent pas vers un lymphome et les deux entités sont néanmoins différentes de par leur présentation. En effet, comme mentionné précédemment, le CLIPPERS se manifeste de manière insidieuse et est cortico-sensible sur le long terme, tandis que le lymphome est associé à une symptomatologie brutale, bruyante, n'exprime qu'une cortico-sensibilité transitoire et évolue vers une mort rapide (12). Il semblerait qu'un lien existe également entre le CLIPPERS et d'autres cancers, notamment le cancer du côlon. Notre patient a présenté deux cancers : un adénocarcinome du sigmoïde (stade T3Nx) ainsi qu'un adénocarcinome ductulaire pancréatique de la région ampullaire (stade pT4N1M1), respectivement en 2008 et en 2015. Zhuang & al. (6) et Tan & al. (10) décrivent également un lien entre CLIPPERS et cancer du côlon sans pour autant en clarifier la nature. Il semble n'y avoir aucune association entre CLIPPERS et cancer pancréatique mis en évidence à ce jour dans la littérature.

Imagerie

La présentation iconographique du CLIPPERS est caractérisée par la présence de lésions punctiformes et curvilignes bilatérales (13). Elles sont périvasculaires (2), localisées aussi bien dans la substance grise que dans la substance blanche, notamment au niveau du tronc cérébral (principalement au niveau du pont) ainsi que des pédoncules cérébelleux (1). Celles-ci peuvent s'étendre jusque dans la médullaire cérébelleuse, la moelle, le diencéphale (noyaux gris de la base, hypothalamus, hippocampe, capsule interne), tout en préservant néanmoins le cortex cérébral et cérébelleux (1). Les lésions sont hyperintenses en pondération T2 et Flair, rehaussées suite à l'injection de gadolinium (2), bilatérales et majoritairement inférieures à 3 mm (3). Cette prise de contraste s'atténue lors de l'instauration du traitement immunosuppresseur ; les phases de rémission sont caractérisées par une diminution du nombre et de la taille des lésions visibles (2). La bilatéralité est un critère très important pour pouvoir évoquer le diagnostic d'un CLIPPERS. En effet, des images unilatérales semblent plutôt orienter vers la recherche d'une pathologie néoplasique ou

granulomateuse (3). Il n'y a pas d'effet de masse ni d'œdème vasogénique (2, 8). Une atrophie des structures lésées est apparente, en corrélation avec l'émergence de troubles cognitifs (2).

Biopsie

La biopsie stéréotaxique, centrée sur le pont, révèle un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire CD3+ et CD4+, caractérisé par la présence d'histiocytes ou de microglie marquée CD68+ (1, 2, 3). Il est périvasculaire et présent dans la paroi des petits vaisseaux, sans qu'il y ait des signes de vascularite (absence de nécrose fibrinoïde, de leucocytoclasie, de thrombus fibrinoïde) et peut infiltrer le parenchyme (2, 13). L'on notera l'absence de lésions granulomateuses, démyélinisantes, nécrosantes ou de dépôts de β -amyloïde (1).

Ponction lombaire

Les anomalies dans le liquide céphalo-rachidien ne sont pas présentes pour tous les patients souffrant d'un CLIPPERS (4). La ponction lombaire met en évidence une protéinorachie normale à moyennement élevée (généralement inférieure à 100mg/dL), une glycorachie normale ainsi qu'une pléiocytose modérée (jusqu'à parfois 30 cellules), majoritairement lymphocytaire (1, 2, 3, 8, 14). L'analyse ne révèle la présence de bandes oligoclonales que de manière transitoire, uniquement durant les phases de poussées (1, 4, 14, 15). Les sérologies reviennent négatives, tout comme la recherche d'anticorps (antinucléaires, anticardiolipines, antineutrophiles cytoplasmiques) (2, 3, 11, 15). L'absence de cellules malignes est primordiale pour poser le diagnostic (2). A ce jour, aucun biomarqueur caractéristique du CLIPPERS n'a été identifié (2, 7).

Symptomatologie

L'émergence subaiguë d'une association de signes cérébelleux (nystagmus multidirectionnel, dysarthrie, ataxie statique et locomotrice, dysmétrie à la manœuvre du doigt-nez et du talon-genou) et d'une atteinte des nerfs crâniens (diplopie binoculaire par atteinte du VI, paresthésies et hémianesthésie faciale et linguale par atteinte du V, trouble de la déglutition par atteinte du IX) prédominent le tableau clinique. Ces derniers peuvent être associés à des signes pyramidaux ou des troubles sensitifs dans le cas d'une lésion des faisceaux cortico-spinaux ou sensitifs respectivement ou encore de troubles cognitifs. Une fatigue anormale, des vomissements ainsi que des céphalées holocrâniennes ont également été reportées (2, 3, 9, 13, 15).

Diagnostics différentiels

Bien qu'au vu de l'association d'un syndrome cérébelleux, d'un examen clinique anormal des paires crâniens et la présence de lésions punctiformes du tronc cérébral, le diagnostic de CLIPPERS peut être aisément proposé, il est néanmoins important de réfléchir aux diagnostics différentiels et d'écarter des entités cliniques potentiellement plus graves. Les principaux diagnostics à évoquer et écarter avant de parler du CLIPPERS sont les tumeurs (lymphome primitif du tronc cérébral, gliome du tronc cérébral), une encéphalite infectieuse ou inflammatoire (par exemple la neurosarcoïdose), une angéite primitive, un syndrome de Bickerstaff ou encore la sclérose en plaques (2, 4). La présence de ces critères doivent faire revoir le diagnostic de CLIPPERS : l'absence de réponse ou réponse transitoire au traitement par corticoïdes, la présence symptômes B ou lymphadénopathies, la présence de signes méningés ou d'une altération de la

conscience, l'absence de lésions ou des lésions unilatérales du tronc cérébral visibles à l'IRM, une pléiocytose supérieure à 100 cellules/ μ L ou présence de cellules malignes à l'analyse du liquide céphalorachidien et la présence de lésions démyélinisantes, de granulome, de nécrose à la biopsie cérébrale (1, 2, 3). **Traitement**

En l'absence d'un traitement immunosuppresseur, l'évolution se fera selon un schéma de poussées - rémissions amenant indéniablement à une destruction neuronale lente et progressive, se manifestant par des déficits neurologiques permanents (2, 16). Un traitement par corticoïdes intraveineux à hautes doses doit être instauré le plus rapidement possible (1g IV pendant 5 jours) avant d'établir un relais per os (2, 13). Sous corticoïdes, une régression de la symptomatologie est attendue entre 2 et 4 jours (4), sans pour autant avoir sa disparition complète et coïncidera avec une amélioration progressive de l'imagerie, une normalisation de l'analyse du liquide céphalo-rachidien et de la disparition de cellules inflammatoires à la biopsie (2, 6). De par la toxicité des corticoïdes, un traitement au long cours ne peut être maintenu. Nonobstant, l'arrêt de ces derniers entrainera inévitablement une rechute du tableau clinique ainsi que la flambée de lésions radiologiques (4, 6). Il n'existe pas de véritable cut-off sous lequel on peut assurément prédire la résurgence de la symptomatologie sous corticoïdes, néanmoins, il semble qu'une faible posologie (10-20 mg/jour) a les mêmes conséquences qu'un arrêt total de la médication et que, a contrario, le maintien d'un dosage supérieur à 40 mg par jour assurerait une stabilisation de la maladie au long cours (2, 6, 9). L'instauration d'une autre molécule immunosuppressive (azathioprine, methotrexate, hydroxychloroquine, rituximab), en monothérapie ou en bithérapie associée à la corticothérapie pourrait être une solution (2, 4, 10). En effet, ce schéma thérapeutique aura l'opportunité de maintenir un effet immunosuppresseur au long cours tout en diminuant les effets néfastes attendus des corticoïdes. De plus, l'adjonction de deux molécules aurait un effet thérapeutique plus important que le traitement par corticoïdes seul (13).

CONCLUSION

Ce travail attire l'attention sur le CLIPPERS qui est un syndrome neurologique et neuroradiographique, bien particulier et récemment individualisé, de nature dysimmunitaire dont le diagnostic est toujours difficile à poser, parce que mal connu et ouvert à différents diagnostics différentiels. La biopsie cérébrale est d'une nécessité diagnostique importante. Concernant le traitement, il n'existe pas vraiment de gold standard. Il y a de fait une amélioration considérable sous corticoïdes qu'il faut par conséquent initier le plus rapidement possible en intraveineux. Concernant l'introduction d'un traitement immunomodulateur, la réponse médicamenteuse est très variable. Il n'y a pas de recommandation internationale à ce sujet, le nombre d'observations publiées étant encore restreint. Il faudra donc, par conséquent, essayer l'une ou l'autre molécule et évaluer la stabilisation de la symptomatologie au long cours, moyennant ou pas un changement de médicament.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Taieb G, Duflos C, Renard D, et al. Long-term Outcomes of CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation With Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) in a Consecutive Series of 12 Patients. *Arch Neurol.* 2012;69(7):847–855. DOI:10.1001/archneurol.2012.122
- (2) Dudsek A, Rimmele F, Tesar S, Kolbaske S, Rommer PS, Benecke R, Zettl UK. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(3):385-96. DOI: 10.1111/cei.12204
- (3) Khanduri S, Yadav H, Pandey N, Krishnam A, Nigam S. Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids (CLIPPERS): A Rare Treatable Neuroradiological Spectrum. *Cureus.* 2019; 11(4):e4438. DOI:10.7759/cureus.4438
- (4) Pittock S, Debruyne J, Krecke K, Giannini C, Van den Aemele J, De Herdt V, McKeon A, Fealey R, Weinshenker B, Aksamit A, Krueger B, Shuster E, Keegan M. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS), *Brain.* 2010;133(9):2626–34. DOI: 10.1093/brain/awq164
- (5) Zoghaib R, Sreij A, Maalouf N, Freiha J, Kikano R, Riachi N, Chalah M, Ayache S, Ahdab R. Autoimmune brainstem encephalitis: An illustrative case and a review of the literature. *J. Clin. Med.,* 2021;10(13). DOI: 10.3390/jcm10132970
- (6) Zhuang E, Shane L, Ramezan N, Ismail AF, Vora NL. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids, a mimicker of malignancy: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):246. doi: 10.1186/s13256-021-02814-5
- (7) Nakamura R, Ueno Y, Ando J, Matsuda H, Masuda A, Iiduka K, Shingai N, Takanashi M, Yokoyama K, Komatsu N, Hattori N. Clinical and radiological CLIPPERS features after complete remission of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *J Neurol Sci.* 2016;364:6-8. DOI: 10.1016/j.jns.2016.02.057
- (8) Wang X, Huang D, Huang X, Zhang J, Ran Y, Lou X, Gui Q, Yu S. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): A lymphocytic reactive response of the central nervous system? A case report. *J Neuroimmunol.* 2017;305:68-71. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.01.014
- (9) Limousin N, Praline J, Motica O, Cottier J, Rousselot-Denis C, Mokhtari K, Gonzalez-Aguilar A, De Toffol B. Brain biopsy is required in steroid-resistant patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine

perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J. Neuro-Oncol.*, 2012, 223-224, 107(1).
DOI: 10.1007/s11060-011-0724-0

- (10) Tan BL, Agzarian M, Schultz DW. CLIPPERS: Induction and maintenance of remission using hydroxychloroquine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(1):e56. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000056
- (11) De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller-Kwakkel AJ, Petzold A, Killestein J. Fatal B-cell lymphoma following chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *JAMA Neurol.* 2013;70(7):915-8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.2016
- (12) Tohge R, Nagao M, Yagishita A, Matsubara S. A case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) in East Asia. *Intern Med.* 2012;51(9):1115-9. DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7040
- (13) Hashwani A, Edwards M, Raisanen J, Fang X., Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: Case report and review of the literature. *J Neurol Ther.* 2016, 2(2):4-7. DOI: 10.14312/2397-1304.2016-2
- (14) Mubasher M, Sukik A , El Beltagi A, Rahil A, Chronic Lymphocytic Inflammation withPontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids, with Cranial and Caudal Extension. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2017. DOI: 10.1155/2017/2593096
- (15) Joshi K, Golden T, Ghazala S. CLIPPERS: An Increasingly Recognized Chronic Inflammatory Central Nervous System Disorder. *Am J Med.* 2019;132(2):e35-e36. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.09.034
- (16) Smith A, Matthews Y, Kossard S, Turner J, Buckland ME, Parratt J. Neurotropic T-cell lymphocytosis: a cutaneous expression of CLIPPERS. *J Cutan Pathol.* 2014;41(8):657-62. DOI: 10.1111/cup.12344

LA LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 - 14.02.2012. Lésions inaugurales. IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, réhaussées, du pédoncule cérébelleux droit ainsi que du cervelet gauche.

Annexe 2 - 14.02.2012. Lésions inaugurales. IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, réhaussées, du pédoncule cérébelleux droit ainsi que du cervelet gauche.

Annexe 3 - 14.02.2012. Lésions inaugurales. IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, réhaussées, du tronc cérébral

Annexe 4 - 14.02.2012. Lésions inaugurales. IRM pondération T2 Flair : lésions hyperintenses, du pédoncule cérébelleux droit ainsi que du cervelet gauche.

Annexe 5 - 05.03.2012. Régression des lésions suite à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur. IRM pondération T1, injection de gadolinium : lésions hyperintenses, réhaussées, du pédoncule cérébelleux droit.

Annexe 6 - 05.03.2012. Régression des lésions suite à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur. IRM pondération T2 Flair : lésions hyperintenses du pédoncule cérébelleux droit ainsi que du cervelet gauche.

Annexe 7 - 25.08.2015. Absence de lésions préalablement visibles de la fosse postérieure suite à un traitement immunosuppresseur au long cours. IRM pondération T1, injection de gadolinium.

Annexe 8 - 25.08.2015. Absence de lésions préalablement visibles de la fosse postérieure suite à un traitement immunosuppresseur au long cours. IRM pondération T2 flair.

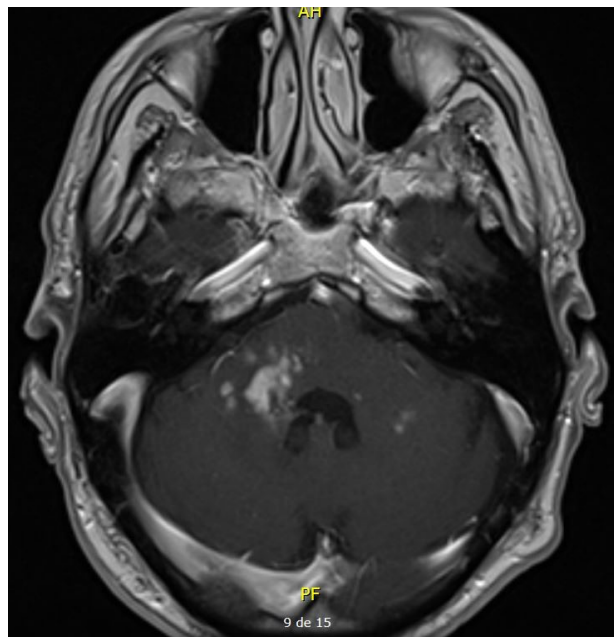
Annexe 9 - 08.10.2021. Apparition de nouvelles lésions, d'allure semblable à celles retrouvées au préalables, au niveau de la fosse postérieure. IRM pondération T1, injection de gadolinium : lésions hyperintenses, rehaussées au gadolinium du cervelet droit.

Annexe 10 - 08.10.2021. Apparition de nouvelles lésions, d'allure semblable à celles retrouvées au préalables, au niveau de la fosse postérieure. IRM pondération T2 Flair : lésions hyperintenses du cervelet droit.

Annexe 11 - 08.10.2021. Apparition de nouvelles lésions, d'allure semblable à celles retrouvées au préalables, au niveau du thalamus droit. IRM pondération T1, injection de gadolinium : lésions hyperintenses, rehaussées au gadolinium du thalamus droit.

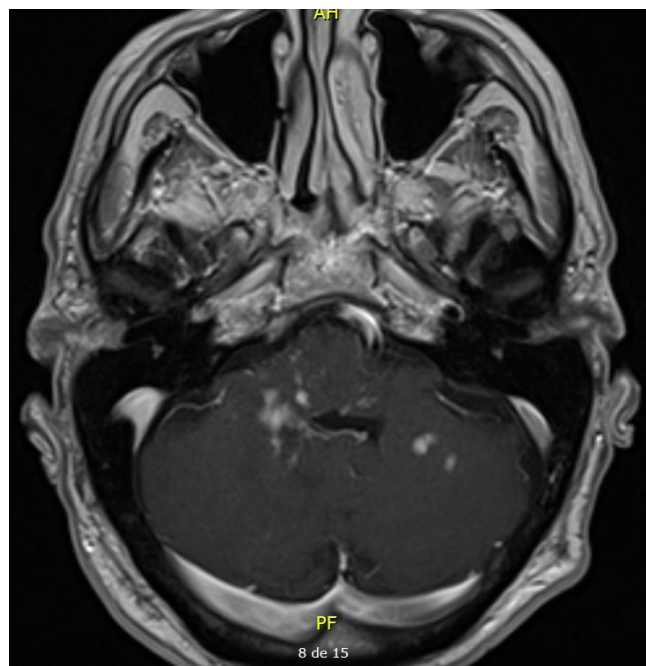
Annexe 12 - 08.10.2021. Apparition de nouvelles lésions, d'allure semblable à celles retrouvées au préalables, au niveau du thalamus droit. IRM pondération T2 Flair : lésions hyperintenses du thalamus droit.

ANNEXES



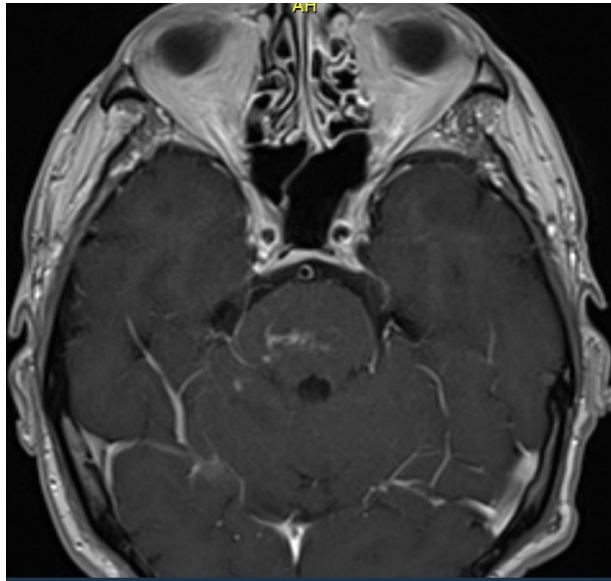
Annexe 1 - 14.02.2012. Lésions inaugurales

IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, réhaussées, du pédoncule cérébelleux droit ainsi que du cervelet gauche



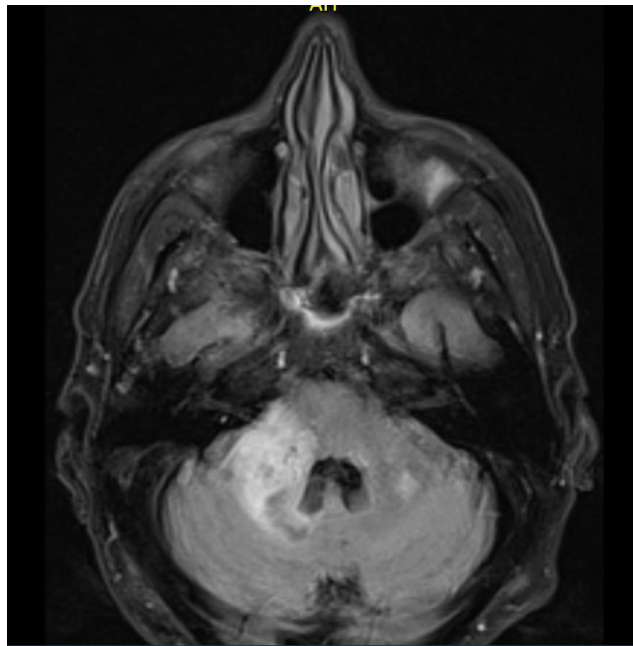
Annexe 2 - 14.02.2012. Lésions inaugurales

IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, réhaussées, du pédoncule cérébelleux droit ainsi que du cervelet gauche



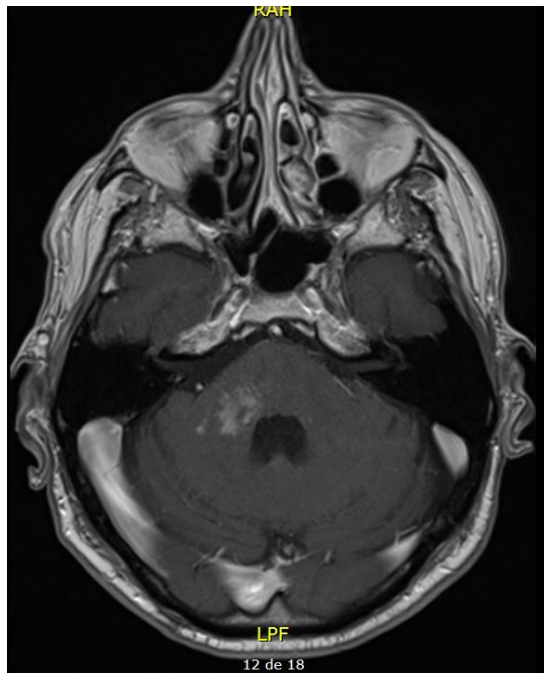
Annexe 3 - 14.02.2012. Lésions inaugurales

IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, réhaussées, du tronc cérébral

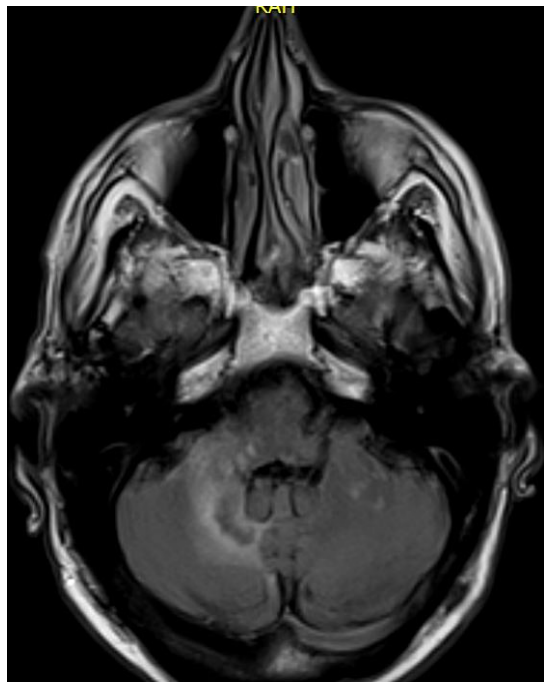


Annexe 4 - 14.02.2012. Lésions inaugurales

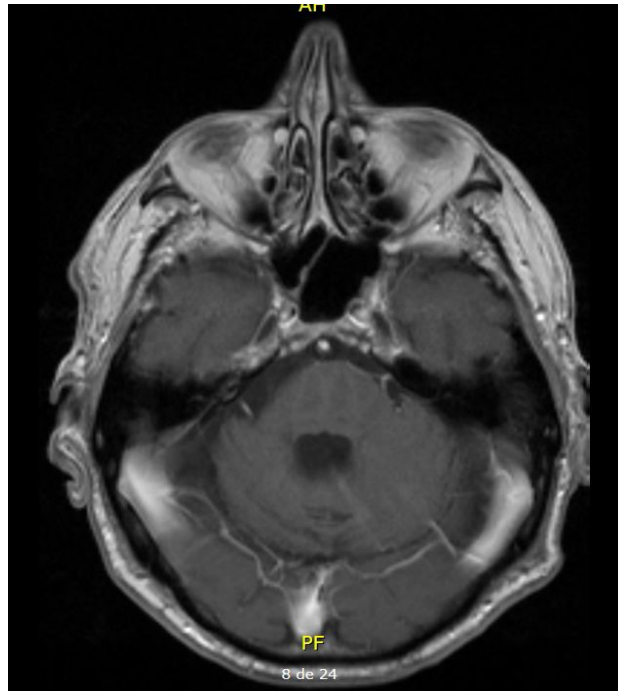
IRM pondération T2 Flair: lésions hyperintenses, du pédoncule cérébelleux droit ainsi que du cervelet gauche



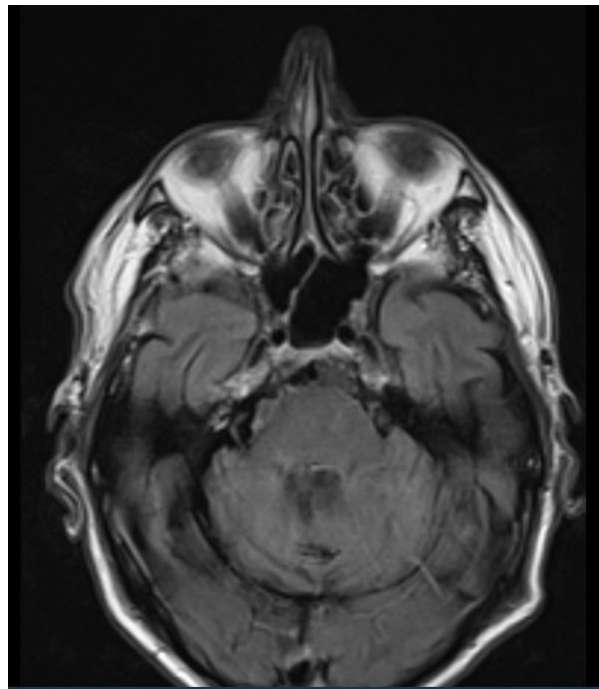
Annexe 5 - 05.03.2012. Régression des lésions suite à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur.
IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, réhaussées, du pédoncule cérébelleux droit.



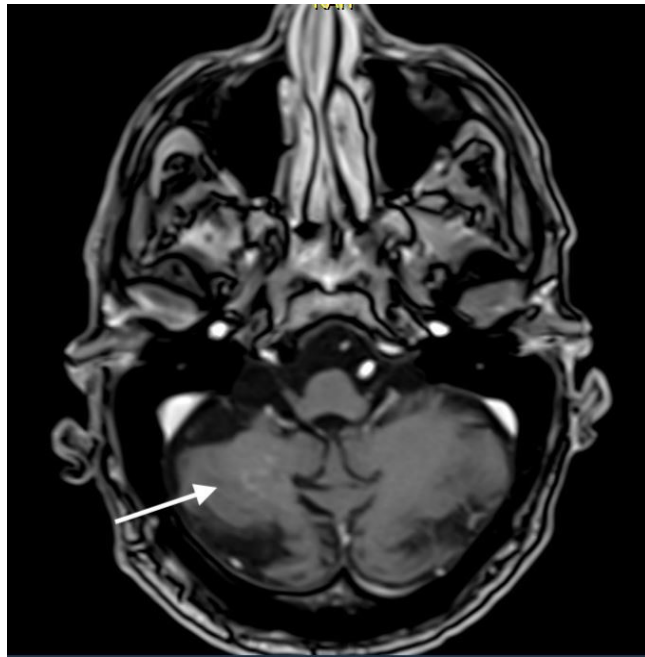
Annexe 6 - 05.03.2012. Régression des lésions suite à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur.
IRM pondération T2 Flair : lésions hyperintenses, du pédoncule cérébelleux droit ainsi que du cervelet gauche.



Annexe 7 - 25.08.2015. Absence de lésions préalablement visibles de la fosse postérieure suite à un traitement immunosuppresseur au long cours.
IRM pondération T1, injection de gadolinium

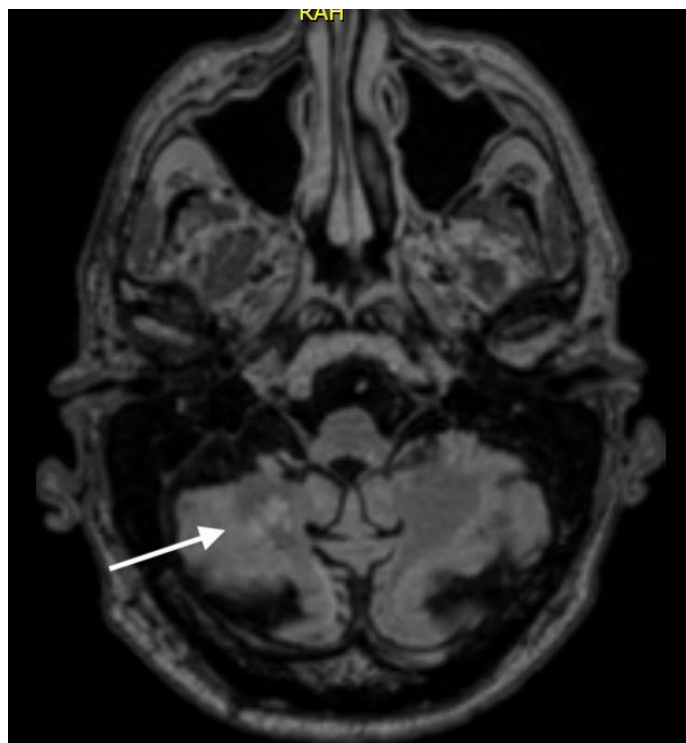


Annexe 8 - 25.08.2015. Absence de lésions préalablement visibles de la fosse postérieure suite à un traitement immunosuppresseur au long cours.
IRM pondération T2 flair.



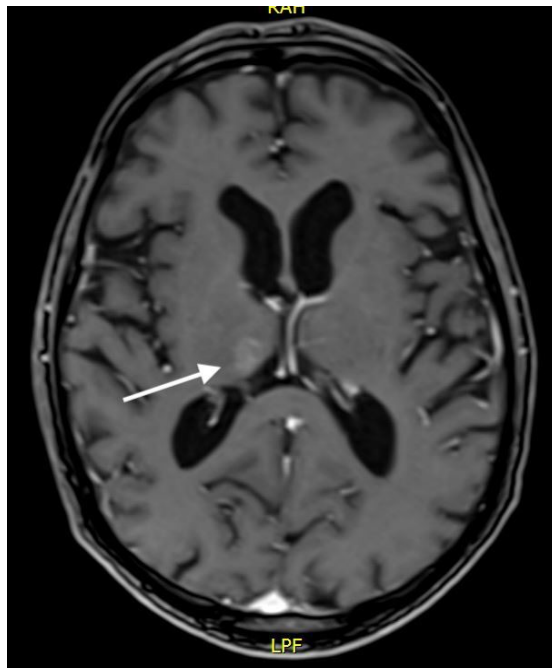
Annexe 9 - 08.10.2021. Apparition de nouvelles lésions, d'allure semblable à celles retrouvées au préalables, au niveau de la fosse postérieure.

IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, rehaussées au gadolinium du cervelet droit.



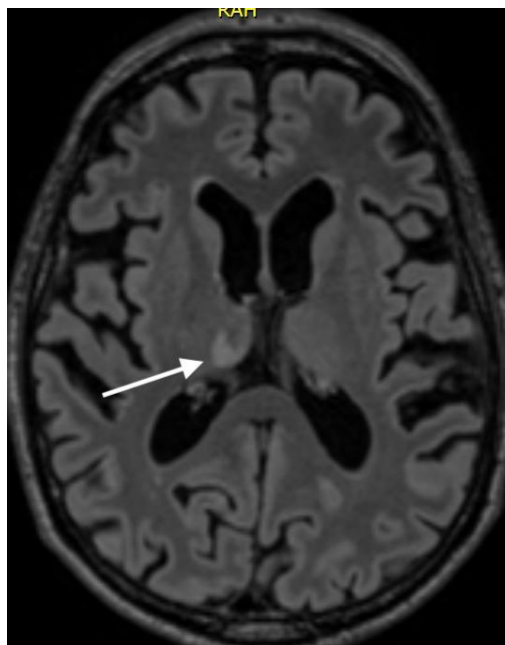
Annexe 10 - 08.10.2021. Apparition de nouvelles lésions, d'allure semblable à celles retrouvées au préalables, au niveau de la fosse postérieure.

IRM pondération T2 Flair: lésions hyperintenses du cervelet droit.



Annexe 11 - 08.10.2021. Apparition de nouvelles lésions, d'allure semblable à celles retrouvées au préalable, au niveau du thalamus droit.

IRM pondération T1, injection de gadolinium: lésions hyperintenses, rehaussées au gadolinium du thalamus droit.



Annexe 12 - 08.10.2021. Apparition de nouvelles lésions, d'allure semblable à celles retrouvées au préalable, au niveau du thalamus droit.

IRM pondération T2 Flair: lésions hyperintenses du thalamus droit

