

Syndrome radiologiquement isolé

Radiologically isolated syndrome

C. Lebrun-Frenay*, pour le CFSEP¹

Les syndromes radiologiquement isolés (RIS) sont une entité récente définie par la découverte fortuite d'anomalies de signal T2 évocatrices d'une pathologie démyélinisante, remplissant les critères diagnostiques IRM de sclérose en plaques (SEP). Devant la découverte fortuite de telles anomalies, la difficulté est de considérer le diagnostic potentiel de SEP infra-clinique. Après la réalisation d'une première IRM qui fera suspecter le diagnostic de RIS, la réalisation d'une deuxième série de séquences après au moins 3 mois de surveillance est indispensable pour mettre en évidence une dissémination temporelle qui définira le RIS à haut risque de développer un événement clinique.

Évoquer le diagnostic

La suspicion de RIS justifie une surveillance en imagerie et la proposition d'un bilan paraclinique avec réalisation des potentiels évoqués visuels (PEV) et du liquide céphalorachidien (LCR). Ces examens peuvent permettre de diagnostiquer des patients à haut risque de développer un premier événement démyélinisant. Le débat portant sur la mise en place d'un traitement à ce stade est encore prématuré. Avec le développement et l'accessibilité aux plateaux techniques d'IRM, de nombreux patients sont adressés au neurologue par leur médecin généraliste ou par d'autres confrères pour une analyse descriptive et un bilan diagnostique à la suite de la découverte fortuite d'anomalies de signal en séquences pondérées T2 sur l'imagerie encéphalique, même si les anomalies de signal ne sont pas suggestives d'une pathologie démyélinisante chronique du système nerveux central (SNC) de l'adulte. Il est fréquent qu'une personne arrive à la consultation avec un compte rendu radio-

logique notant clairement la présence de lésions de démyélinisation ou même de SEP. Il est alors difficile d'expliquer au patient que ces conclusions sont prématurées...

Tous les hypersignaux ne sont pas des plaques

Le diagnostic de SEP demeure fondé sur la démonstration de la dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps, après avoir exclu le diagnostic d'autres maladies neurologiques qui peuvent évoquer cliniquement ou radiologiquement une SEP (1). Les critères de McDonald sont appliqués par la communauté neurologique depuis leur publication et ont été révisés par un groupe d'experts en 2005 puis en 2010 (2, 3). Même s'ils ont facilité la démarche diagnostique et la mise en place d'un traitement précoce après un premier événement démyélinisant pour les patients à haut risque de développer une SEP, la certitude diagnostique nécessite la plupart du temps un bilan comportant des prélèvements sanguins et une étude des PEV et du LCR. La faible spécificité des anomalies de signal de la substance blanche, découvertes de façon fortuite chez des patients qui n'ont pas de symptômes suggestifs de pathologie inflammatoire, augmente beaucoup la possibilité d'erreurs diagnostiques. Les anomalies de signal T2 sur les IRM cérébrales ne sont pas obligatoirement pathologiques et sont même très fréquentes chez les sujets migraineux. La difficulté d'une bonne expertise de l'IRM cérébrale n'est que partiellement contournée par l'application des critères radio-cliniques diagnostiques de SEP (4). La connaissance par le neurologue des drapeaux rouges en IRM, tels qu'ils ont été définis par le groupe européen MAGNIMS, augmente la puissance de l'expertise neurologique (5, 6).

¹ Membres coordonnateurs CFSEP 2015: O. Anne, B. Audouin, E. Berger, D. Brassat, B. Brochet, B. Bourre, P. Cabre, J.P. Camdessanche, O. Cazez, P. Clavelou, N. Collongues, M. Coustans, A. Créange, M. Debouverie, G. Defer, N. Derache, J. de Seze, D. Dive, A. Fromont, R. Guider, J. Grimmeaud, O. Heinzlef, A. Kiatkoski, P. Labauge, D. Laplaud, C. Lebrun, E. Le Page, R. Marignier, T. Moreau, J.C. Ouallet, C. Papeix, J. Pelletier, S. Pittion, M. Schluep, P. Seelldrayers, I.S. Sennou, B. Stankoff, F. Thaite, A. Tourbah, E. Thouvenot, P. Vermersch, S. Vukusic, S. Wiertlewski, H. Zephir.

* Service de neurologie, CHU de Nice.

Mots-clés

Syndrome radiologiquement isolé

Sclérose en plaques IRM

Syndrome cliniquement isolé

Points forts⁺

» La facilité de l'accès à l'IRM a permis d'identifier plusieurs cohortes de patients qui présentent des images évocatrices d'une maladie neurologique – vasculaire, tumorale, inflammatoire –, et il n'y a pas de consensus sur la conduite à tenir.

» Pour les patients présentant des anomalies de la substance blanche et remplissant les critères radiologiques diagnostiques de sclérose en plaques, on parle de syndrome radiologiquement isolé (RIS).

» Si un RIS est évoqué, il est important de suivre le patient sur les plans clinique et radiologique.

» La présence de lésions médullaires, l'âge, le sexe masculin, la présence de bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien associés à une charge lésionnelle élevée sont des facteurs prédictifs de conversion clinique.

Highlights

» *Radiologically isolated syndromes (RIS) are a new imaging entity characterized by incidental discovery of brain T2-weighted hypersignals suggestive of demyelinating disease, fulfilling Barkhof criteria (3 or 4 upon 4 criteria for dissemination in space). The main challenge is to confirm that it could fit with possible subclinical multiple sclerosis. The first step consists with a systematic review of brain and spinal MRI for those patients without any suggestive symptoms of multiple sclerosis. If the first MRI data set suggests RIS, another MRI exam will be proposed 3 to 6 months later in order to detect dissemination in time. The suggestion of a RIS diagnosis justifies an MRI follow-up associated with preclinical studies including VEP and CSF screening. These tests can help to detect patients who are at high risk to develop a clinical event.*

Keywords

Radiologically isolated syndrome

Multiple sclerosis

MRI

Clinically isolated syndrome

Qu'est-ce que le RIS ?

Notre réflexion médicale a été récemment enrichie par la description de patients répondant à la terminologie de RIS (7-9). Il s'agit de sujets qui, pour des raisons médicales non évocatrices d'une pathologie inflammatoire du SNC (traumatismes crâniens, endocrinopathies, etc.), ont réalisé des IRM cérébrales révélant des hypersignaux de la substance blanche pour lesquels les critères de Barkhof correctement appliqués peuvent tout à fait évoquer un diagnostic infraclinique de SEP (**encadré 1**).

Si 3 ou les 4 critères de dissémination spatiale sont remplis, on parle de RIS. Si, sur le bilan paraclinique, il existe d'autres arguments de dissémination spatiale (névrite optique infraclinique sur les PEV, bandes oligoclonales dans le LCR) et si l'imagerie de contrôle met en évidence une dissémination temporelle (nouvelles lésions T2 et/ou prises de contraste après injection de gadolinium), on parle de RIS à haut risque de développer un événement clinique.

Le diagnostic de RIS est rare et il ne doit pas être posé par excès. Avant d'envisager l'application de ces critères radiologiques, il est important de vérifier que les séquences ont bien été réalisées comme dans l'étude princeps ayant permis leur validation (séquences pondérées T2 en face spin écho) et de ne considérer dans l'analyse des lésions que les anomalies de signal qui sont ovoïdes et d'une taille supérieure à 3 mm. La simple application de ces 2 prérequis – type de séquence et taille des anomalies de signal – permet d'emblée d'éliminer la suspicion diagnostique de

Si 3 ou les 4 critères suivants sont remplis, il est possible d'évoquer le diagnostic de RIS (concerne les lésions de taille supérieure à 3 mm) :

- » au moins 1 lésion prenant le contraste ou 9 lésions en T2 s'il n'y a pas de lésions rehaussées
- » au moins 1 lésion sous-tentorielle
- » au moins 1 lésion juxtacorticale
- » au moins 3 lésions périventriculaires

Encadré 1. Critères de Barkhof-Tintoré (d'après [5] et [7]).

RIS chez la plupart des patients. Il s'agit ensuite d'appliquer stricto sensu les critères de Barkhof et Tintoré (10, 11), et, si plus de 3 critères sont présents, la dissémination dans l'espace est alors confirmée et une pathologie démyélinisante du SNC infraclinique peut être suspectée. Il s'agira ensuite, sur une IRM de suivi effectuée dans un délai supérieur à 3 mois, d'établir éventuellement la dissémination temporelle par la découverte soit de nouvelles lésions T2, soit de prises de contraste sur les séquences après injection de gadolinium. La surveillance clinique associée à une imagerie cérébrale et médullaire une fois par an est, à ce jour, ce qui est proposé par le consortium international (RISC).

Comment faire en pratique ?

Par définition, le diagnostic de RIS est suspecté devant une IRM cérébrale suggestive de SEP si, et seulement si, on ne retrouve pas à l'interrogatoire de symptômes évocateurs d'un premier événement démyélinisant et si l'examen neurologique est normal (**encadré 2**).

Présence de lésions dans la substance blanche du SNC, de découverte fortuite et remplissant les critères IRM suivants :

- » ovoïdes, bien limitées et homogènes avec ou sans implication du corps calleux
- » hyperintensités T2 mesurant plus de 3 mm et remplissant les critères de Barkhof (au moins 3 sur 4) pour la dissémination dans l'espace
- » anomalies du SNC qui ne sont pas en faveur de lésions vasculaires
- » pas d'arguments évocateurs pour des antécédents de symptômes cliniques neurologiques régressifs
- » les anomalies IRM ne doivent pas pouvoir être associées au motif de l'IRM réalisée ayant permis leur détection
- » les anomalies IRM ne doivent pas être en rapport avec une prise de substance toxique ou un traitement médicamenteux
- » phénotype IRM des patients suggestif de leucoaraïose ou d'une autre maladie associée à une atteinte extensive de la substance blanche épargnant le corps calleux

Encadré 2. Critères diagnostiques de RIS (10).

Il est alors possible d'envisager, en théorie, 3 possibilités :

- ne pas proposer de bilan ni de surveillance, mais logiquement le patient ou ses correspondants médicaux demanderont des explications sur la nature des anomalies de signal sur l'IRM ;
- demander un contrôle d'imagerie cérébrale pour mettre en évidence une dissémination temporelle et, par la suite, évaluer la nécessité de réaliser un bilan diagnostique ;
- proposer d'emblée un bilan paraclinique avec la possibilité de demander une imagerie médullaire, des PEV, une étude du LCR et un bilan cognitif. Ce bilan pourrait être également proposé après la réalisation de l'IRM de contrôle à 3 mois (*figure 1*).

À ce stade, la réflexion médicale est complexe puisqu'il est nécessaire de justifier en termes de service rendu la réalisation d'un bilan exploratoire et la fréquence des IRM cérébrales et médullaires (12). Il a été démontré que la réalisation d'un bilan paraclinique pour de tels patients permettait d'identifier des marqueurs pronostiques sur le risque d'apparition du premier événement démyélinisant (8). Le nombre d'anomalies de signal T2 découvertes fortuitement influence le risque d'apparition du premier événement démyélinisant, mais de façon non statistiquement significative s'il est considéré isolément.

Sur une IRM de contrôle, l'apparition de nouvelles lésions ou d'une prise de contraste est un facteur de risque statistiquement significatif sur l'apparition d'un premier événement démyélinisant, et ce comme critère indépendant. Concernant l'étude du LCR ou des PEV, une anomalie détectée par la présence d'un profil oligoclonal ou d'une augmentation de l'index d'immunoglobulines associées à plus de 9 lésions T2 ou à des anomalies de latence sur les PEV s'ils sont associés à la présence de plus de 9 lésions T2, sont 2 marqueurs qui influencent de façon significative le risque d'apparition d'un premier événement démyélinisant. En analyse multivariée, l'anomalie de latence sur les PEV, associée au jeune âge et à la prise de contraste sur les IRM de suivi, est un marqueur péjoratif de conversion en syndrome cliniquement isolé (CIS). De la même façon, si les patients présentent à la fois plus de 9 lésions T2 et un autre critère tel que la prise de contraste, une anomalie du LCR (bandes oligoclonales, élévation de l'index) ou des PEV, le risque de conversion clinique est alors augmenté de façon statistiquement significative. Il a été montré que les patients RIS présentaient également des altérations cognitives très similaires à celles des patients CIS (13).

Lors du suivi d'une patiente qui présente les critères IRM de dissémination spatiotemporelle, la période du post-partum peut, comme dans les SEP rémittentes, être une période à risque de poussée, et, dans le cas du RIS, de premier événement clinique (14). L'analyse commune des cohortes française, espagnole, turque, italienne et nord-américaine a permis d'identifier 3 facteurs de risque péjoratifs pour le risque de conversion clinique : la présence de lésions médullaires, l'âge inférieur à 37 ans et le sexe masculin (15). Dans ce travail, les patients RIS qui présentaient ces 3 facteurs de risque développaient un premier symptôme clinique dans l'année suivant la première IRM.

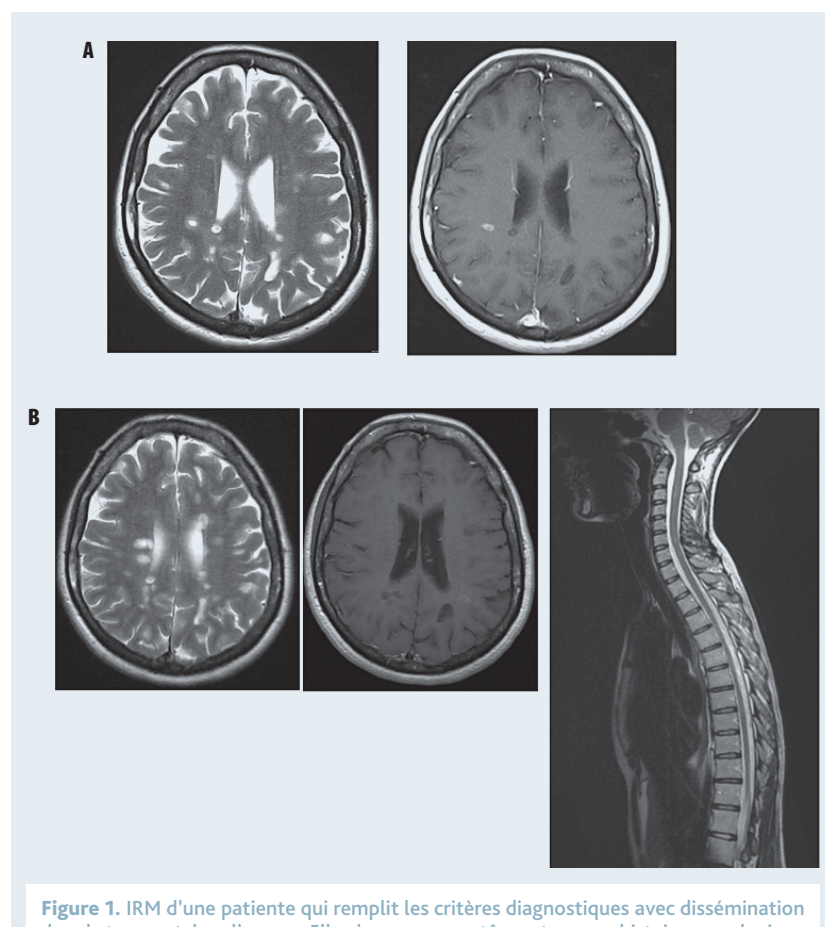
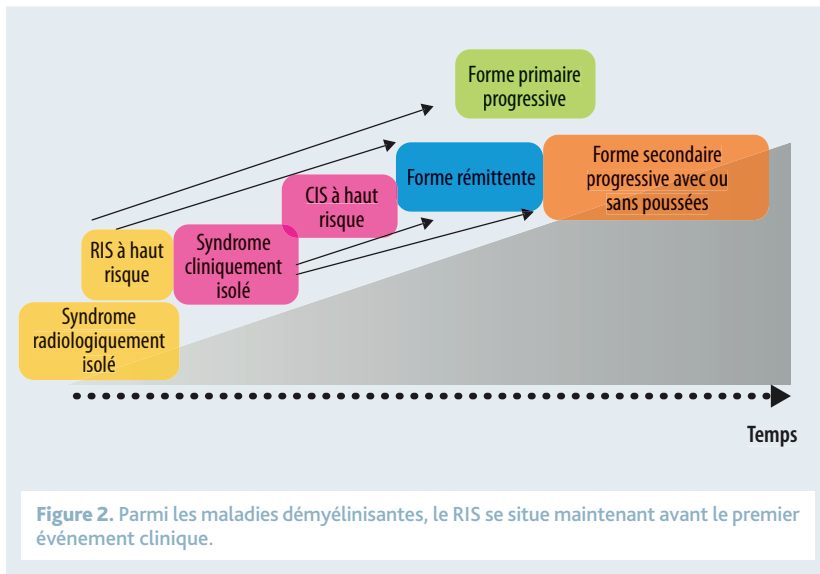


Figure 1. IRM d'une patiente qui remplit les critères diagnostiques avec dissémination dans le temps et dans l'espace. Elle n'a aucun symptôme et aucune histoire neurologique évocatrice de maladie inflammatoire du SNC. Cette description correspond à un RIS.

A. IRM1 d'une patiente âgée de 35 ans sans aucun antécédent neurologique, réalisée pour un bilan de traumatisme crânien montrant en axial T2 FSE (*Fast Spin Echo*) et T1 après injection des lésions évocatrices d'une maladie démyélinisante.

B. Contrôle à 6 mois comportant également des séquences médullaires. Il existe une augmentation du nombre de lésions T2 et de nouvelles prises de contraste. On décrit également des anomalies de signal dans la moelle cervicale, avec un examen clinique normal.



Conclusion

L'IRM cérébrale est l'examen le plus sensible pour aider au diagnostic de SEP, mais les anomalies de la substance blanche sont extrêmement fréquentes et souvent non spécifiques d'une pathologie du SNC. Il est très important d'appliquer strictement les critères radiologiques utilisés pour le diagnostic de SEP (1, 2, 4) afin de pouvoir augmenter au maximum la pertinence de l'analyse médicale. Il faut garder en mémoire que, lorsque le diagnostic de RIS à haut risque est posé, si le patient présentait un événement neurologique, il rentrerait directement dans le diagnostic de SEP et non dans celui de CIS et justifierait alors de la possibilité de prescription directe d'un immunomodulateur (figure 2). La prescription anticipée d'un traitement de fond au stade de RIS n'est pas validée. Une étude de phase III internationale, évaluant l'efficacité d'une voie orale contre placebo prescrite pour les formes rémittentes, doit commencer en mars 2015. ■

C. Lebrun-Frenay déclare avoir des liens d'intérêts : conférences et comités scientifiques pour Biogen Idec, Merck Serono, Teva, Bayer Schering, Almirall et Genzyme.

Références bibliographiques

1. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-7.
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58(6):840-6.
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292-302.
4. Swanton JK, Rovira A, Tintore M et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6(8):677-86.
5. Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(Pt11):2059-69.
6. Charil A, Youssry TA, Rovaris M et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation". *Lancet Neurol* 2006;5(10):841-52.
7. Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. *Lancet Neurol* 2006;5(3):221-7.
8. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M et al.; CFSEP. Unexpected multiple sclerosis: follow-up of 30 patients with magnetic resonance imaging and clinical conversion profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(2):195-8.
9. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;66(7):841-6.
10. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72(9):800-5.
11. Tintore M, Rovira A, Rio J et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 2003;60(1):27-30.
12. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61(5):602-11.
13. Lebrun C, Blanc F, Brassat D et al.; CFSEP. Cognitive function in radiologically isolated syndrome. *Mult Scler* 2010;16(8):919-25.
14. Lebrun C, Le Page E, Kantarci O et al.; CFSEP and the Radiologically Isolated Syndrome Consortium (RISC) Group. Impact of pregnancy on conversion to clinically isolated syndrome in a radiologically isolated syndrome cohort. *Mult Scler* 2012;18(9):1297-302.
15. Okuda DT, Siva A, Kantarci O et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS ONE* 2014;9(3):e90509.

IMAGE TEST

Réponse :

On retrouve une tumeur atypique pour un "ménangiome", en hyposignal T2, lysant la voûte crânienne, présentant une vascularisation intense (images serpiginieuses intraparenchymateuses). Il s'agit d'un hémangiopéricytome, tumeur mésoenchymateuse rare, vascularisée à la fois par la carotide interne et la carotide externe. Le pronostic est classiquement moins bon que le ménangiome, en raison de sa forte propension à récidiver et de sa capacité (rare) à métastaser. Le principal diagnostic différentiel est la tumeur fibreuse solitaire, dont il se distingue par le marquage immunohistochimique.