

Diagnostic des hypersignaux de la substance blanche

Publié le 14 Fév 2011

P. LABAUGE, Service de Neurologie, CHU de Nîmes

La mise en évidence d'hypersignaux de la substance blanche est très fréquente en pratique neurologique quotidienne. Ils peuvent être rattachés à plusieurs cadres nosologiques : le normal ou le pathologique, ce dernier incluant les maladies vasculaires et inflammatoires, les maladies génétiques et les pathologies tumorales.

Illustration/figure 1 : IRM incidence axiale, séquence Flair. Hypersignaux de la substance blanche non évolutifs, classés OBNI.

Définition

La mise en évidence d'hypersignaux nécessite, tout d'abord, de vérifier le paramétrage d'une IRM. Les IRM le plus souvent utilisées sont des IRM à haut champ (1,5 Tesla). La séméiologie des IRM de 3 Tesla n'est pas connue, faute d'études comparatives avec les IRM à 1,5 Tesla. Mais il n'est pas démontré que toutes les anomalies visibles sur des IRM 3 Tesla soient vraiment pathologiques. Certaines séquences sont nécessaires à l'exploration des hypersignaux de la substance blanche : T1, T1 avec injection de gadolinium, T2, Flair et Écho de gradient.

Ces quatre séquences permettent dans la majorité des cas de classer les hypersignaux et d'obtenir une indication étiologique :

- un rehaussement des lésions par l'injection de gadolinium en T1 oriente vers une origine inflammatoire ou tumorale ;
- l'association à des hyposignaux en Écho de gradient (encore appelés microbleeds) oriente vers une maladie vasculaire. Les microbleeds ne sont pas retrouvés dans la sclérose en plaques, ni dans les leucodystrophies non vasculaires ;
- la présence d'hyposignaux sur les séquences Flair suggère l'apparition de kystes ou de cavités, et oriente vers des pathologies telles le CACH syndrome (*Childhood Ataxia with Central Nervous system Hypomyelination* ou *Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter*) (1), le MLC (leucoencéphalopathie mégalencéphale avec kystes sous-corticaux) (2-4) et les LCC (leucopathies kystiques calcifiantes) (5).

Du physiologique au pathologique

Une taille inférieure à 3 mm, une topographie à distance des ventricules, en dehors des régions de vascularisation terminale (artères lenticulostrées, artères paramédianes du tronc

cérébral), un isosignal sur les séquences pondérées en T1, l'absence de rehaussement après injection de gadolinium, l'absence de modifications sur des IRM successives, sont des arguments pour un caractère non pathogène (figure 1).

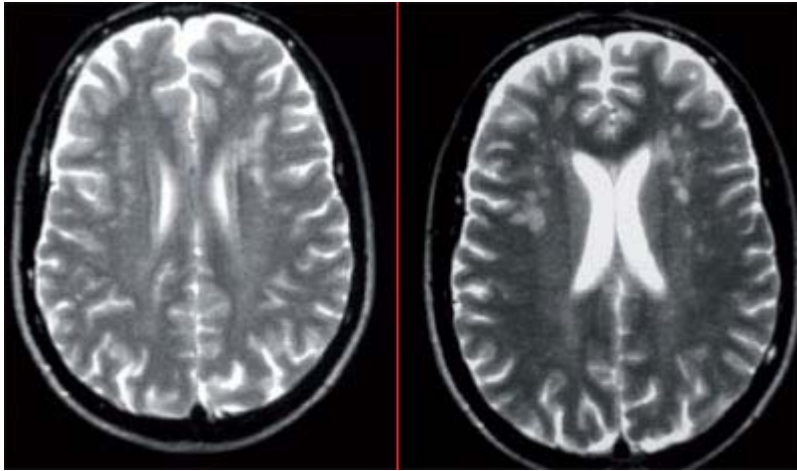


Figure 2. IRM T2 2e Écho. Femme 31 ans, maladie de Crohn, sécheresse oculaire et buccale. Polyarthralgies, céphalées FAN+ 1/1280, BGSA : stade III. IRM T2, 2e Écho : hypersignaux pathologiques non périventriculaires. Syndrome de Gougerot. Atteinte neurologique centrale au cours d'une maladie de Gougerot.

L'acronyme utilisé « OBNI » (Objets blancs non identifiés) permet de les retenir dans le cadre de la normalité. Leur présence ne peut cependant pas être considérée comme tout à fait normale. Il semblerait en effet qu'elle soit associée à une augmentation du risque d'événements cérébrovasculaires au long cours. De plus, ils sont plus fréquents chez les patients migraineux.

Classification des hypersignaux pathologiques

Plusieurs classifications peuvent être proposées. Leur caractère focal oriente plutôt vers des étiologies inflammatoires ou vasculaires.

- En faveur d'une origine inflammatoire, le nombre élevé (> 9) des hypersignaux, leur disposition périventriculaire, perpendiculaire à l'axe des ventricules, juxtacorticale, leur forme ovale, l'atteinte des pédoncules cérébelleux moyens, l'absence d'effet de masse, le rehaussement de certaines lésions par l'injection de gadolinium, témoignant de la co-existence de lésions récentes (moins de 6 semaines) et anciennes, et donc en faveur d'une dissémination temporelle, sont autant d'arguments plaçant pour une sclérose en plaques. Ces caractéristiques correspondent aux critères internationaux de sclérose en plaques définis en 2001 et 2005 (6,7).
- Les mêmes hypersignaux, mais à distance des ventricules, non rehaussés par l'injection de gadolinium, moins nombreux (< 9), orientent vers une maladie systémique à expression centrale (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, sarcoïdose). Le contexte clinique et

immunitaire permet d'orienter le diagnostic de maladies systémiques à expression centrale (figure 2).

- Une atteinte des noyaux gris, thalamus, noyaux lenticulaires, de la partie centrale du tronc cérébral oriente en revanche vers une origine vasculaire, en particulier une microangiopathie, sans préjuger de son caractère acquis ou génétique.

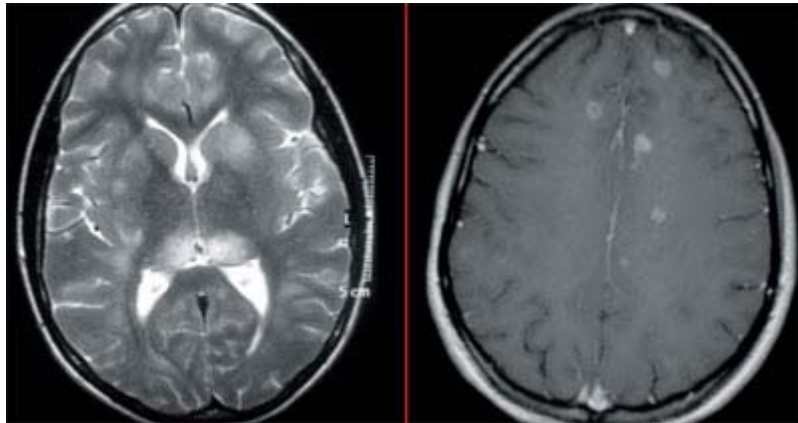


Figure 3. IRM T2 2e Écho (gauche) : hypersignaux de la substance blanche et thalamiques. T1 avec injection de gadolinium (droite) : prise de gadolinium de toutes les lésions. Aspect typique d'ADEM.

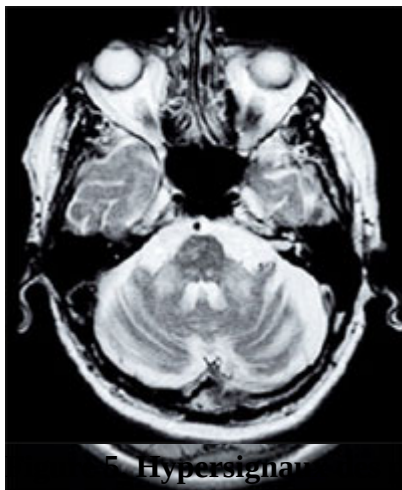


Figure 4. IRM séquence Flair : atteinte de la substance blanche postérieure sans effet de masse. Aspect typique d'une adrénoleucodystrophie.

Hypersignaux « bien limités »

Des hypersignaux de la substance blanche, rehaussés par l'injection de gadolinium, s'étendant vers les thalamus, avec parfois un effet de masse, orientent vers des maladies inflammatoires, de type encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) ou une maladie de Devic (figure 3). Le fait qu'ils prennent tous le produit de contraste oriente vers un désordre dysimmunitaire unique dans le temps et suggère fortement le diagnostic d'ADEM. Néanmoins, le diagnostic

différentiel de sclérose en plaques à formes tumorales peut être difficile. Le suivi neuroradiologique permet alors d'en établir le diagnostic : l'absence d'apparition de nouvelles lésions de prise de gadolinium sur des IRM successives oriente le diagnostic vers une ADEM.

De façon très exceptionnelle, des maladies génétiques ayant les mêmes caractéristiques neuroradiologiques que celles de la SEP ont été décrites. Il a été rapporté de tels aspects au cours de la maladie de Leber, des atrophies optiques dominantes (OPA1) chez des patients ayant une mutation du gène PolG(8).

De façon très exceptionnelle, certaines maladies génétiques ont les mêmes caractéristiques neuroradiologiques que celles de la SEP.

Hypersignaux systématisés

L'atteinte préférentielle de certains lobes oriente vers des étiologies particulières.

- L'atteinte du lobe frontal, oriente vers une atteinte posttraumatique, l'association à des hyposignaux en Écho de gradient témoigne de séquelles hémorragiques postcontusionnelles et renforce le diagnostic. Une atteinte frontale est retrouvée dans certaines leucodystrophies (maladie d'Alexander par mutation de la GFAP, dystrophie neuro-axonale (9), adrénoleucodystrophie ou leucodystrophie métachromatique).

- L'atteinte des lobes occipitaux oriente vers un PRES syndrome (10), ce d'autant qu'il existe une participation hémorragique, une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), voire une adrénoleucodystrophie (figure 4).

- Une atteinte de la substance blanche du cervelet est en fait assez rare. Elle oriente le plus souvent vers une leucodystrophie d'origine génétique, xanthomatose cérébrotendineuse, leucodystrophie avec augmentation des lactates (LBSL), duplication de la lamine B1, CACH syndrome (11-15,) et chez l'homme, un syndrome de prémutation de l'X fragile (figure 5).

- Enfin, une atteinte du corps calleux oriente vers un syndrome de Susac où il est considéré que cette atteinte est constante et très évocatrice (figure 6). Cette pathologie qui est secondaire à une microangiopathie intracrânienne, associe une surdité, une atteinte rétinienne et une atteinte du corps calleux.

- Une atteinte péricalleuse oriente plutôt vers une SEP ou une atteinte vasculaire.

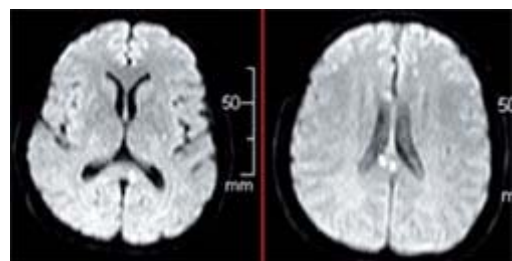


Figure 6. IRM axiale diffusion : hypersignal du splénium du corps calleux. Syndrome de Susac.

Atteinte diffuse de la substance blanche

Une atteinte diffuse de la substance blanche rentre dans le cadre des « leucoencéphalopathies ». L'âge de réalisation de l'IRM par rapport au début de la maladie est très important : en effet, des maladies acquises, athéroscléreuses ou inflammatoires, peuvent aboutir au cours du temps à des plages extensives de démyélinisation, par confluence de lésions focales (16).

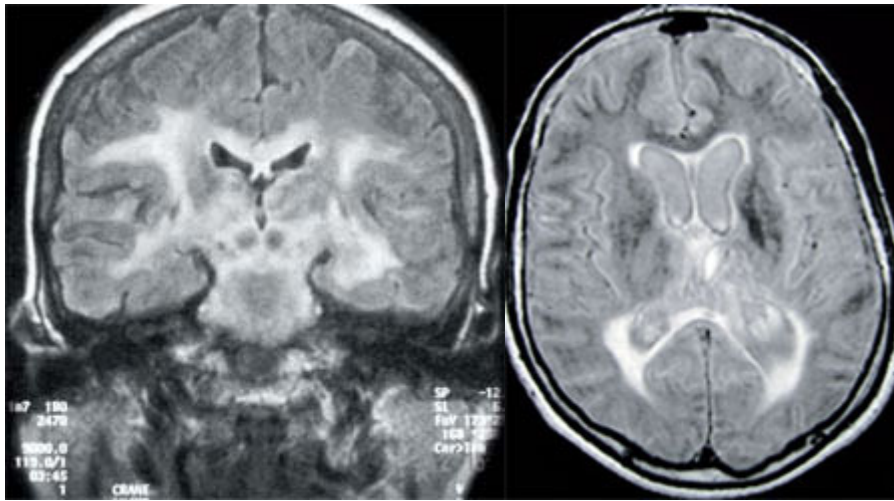


Figure 7. IRM séquence Flair, incidence coronale. Atteinte diffuse de la substance blanche. Diagnostic d'un lymphome primitif du système nerveux central.

Figure 8. IRM en séquence Flair, incidence axiale : atteinte diffuse de la substance blanche dans les suites d'une radiothérapie cérébrale. Leucopathie postradique.

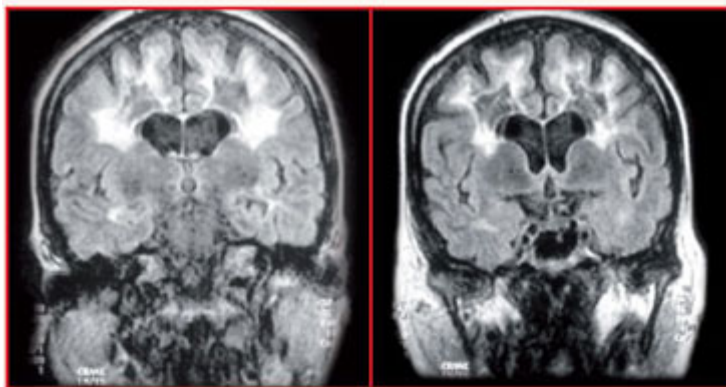


Figure 9. Séquence Flair, incidence coronale. Aspect cavitaire avec présence d'un hyposignal au sein de la leucodystrophie. Aspect typique d'un syndrome CACH.

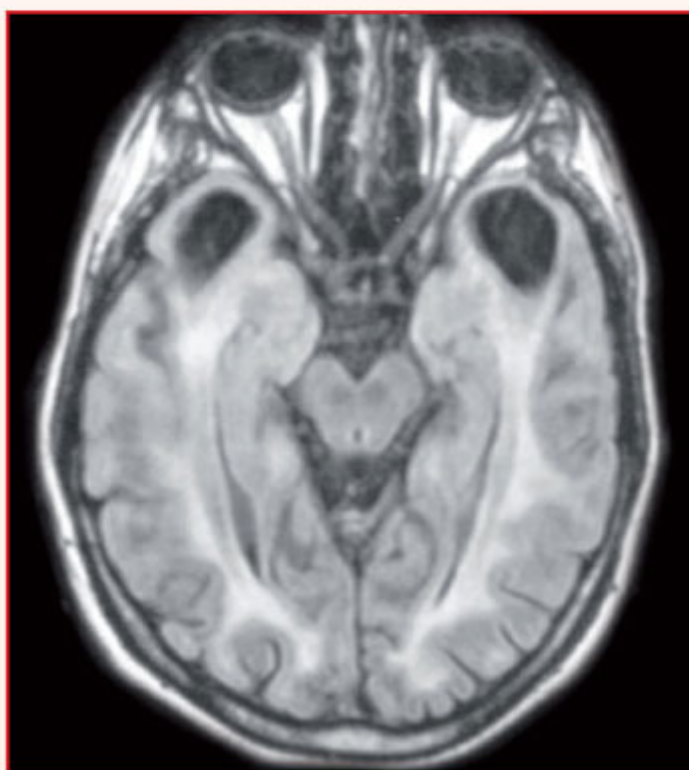


Figure 10. Mise en évidence de kystes bitemporaux associés à une leucodystrophie étendue. Aspect typique d'une MLC.

- Une atteinte extensive de la substance blanche doit, en premier lieu, faire éliminer une cause acquise : la présence d'un oedème, avec rehaussement par le produit de contraste, suggère le diagnostic d'une atteinte postinfectieuse ou postvaccinale ; une infiltration diffuse, non rehaussée par le produit de contraste, sans effet de masse, doit faire évoquer une gliomatose (gliome de bas grade, lymphome primitif du système nerveux central, figure 7) ; une atteinte toxique (postradique, secondaire à une chimiothérapie, figure 8) ; une étiologie carencielle (carence en vitamine B12).

- Une atteinte extensive, parfaitement symétrique, respectant la substance grise, avec atteinte prédominante des faisceaux corticospinaux (de type fasciculaire), une prédominance lobaire (frontale ou occipitale), une atteinte bilatérale de la substance blanche du cervelet orientent vers une leucodystrophie d'origine génétique.

En cas d'atteinte diffuse de la substance blanche, l'âge de réalisation de l'IRM par rapport au début de la maladie est très important.

- une transmission de type autosomal dominant suggère une

mutation de la lamine B1 ;

- une prédominance postérieure à une leucodystrophie autosomale dominante par mutation de la lamine B1 (17-19) ou un déficit en alpha-mannosidase ;

- une atteinte sélective des faisceaux corticospinaux suggère un LBSL (20-24) ou une duplication de la lamine B1 ;

- un aspect cavitaire, défini par la présence d'hyposignaux au sein de la leucodystrophie sur les séquences Flair, évoque un CACH syndrome ou une MLC (figures 9 et 10) ;

- lorsque la leucodystrophie est associée à des hyposignaux en T2, une maladie d'Alexander à forme adulte doit être suspectée (25-32), ainsi qu'une neuroferritinopathie, résultant d'une

accumulation de fer, avec comme marqueur biologique une augmentation de la ferritine sérique.

Co-association de la substance blanche et de la substance grise

La co-association d'une atteinte de la substance blanche et de la substance grise est un argument en faveur d'une origine vasculaire. La problématique est alors représentée par le fait de savoir s'il s'agit d'une maladie acquise, athéroscléreuse, cardioembolique ou génétique.

- En faveur d'une maladie acquise, l'âge de début des symptômes (> 50 ans), la mise en évidence de facteurs de risque vasculaires, une athérosclérose des gros vaisseaux, la présence d'une microangiopathie au fond d'oeil et une atteinte du parenchyme cérébelleux.

La co-association d'une atteinte de la substance blanche et de la substance grise est un argument en faveur d'une origine vasculaire.

- Une étiologie génétique est suspectée devant un âge jeune (moins de 50 ans), l'absence de facteurs de risque vasculaires, l'atteinte symétrique des capsules externes, de la pointe des lobes temporaux (figures 11 et 12). La pathologie la plus fréquente est une maladie de CADASIL (33,34) (O'Sullivan et coll., 2001). La présence de cavités porencéphaliques suggère une maladie du collagène (mutation de Col IV) (35-37).

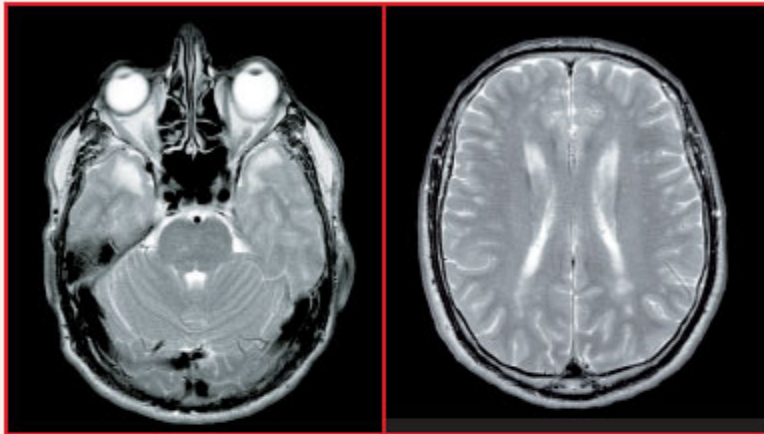


Figure 11. IRM axiale T2 2° Écho : hypersignaux de la pointe des lobes temporaux. Maladie de CADASIL.

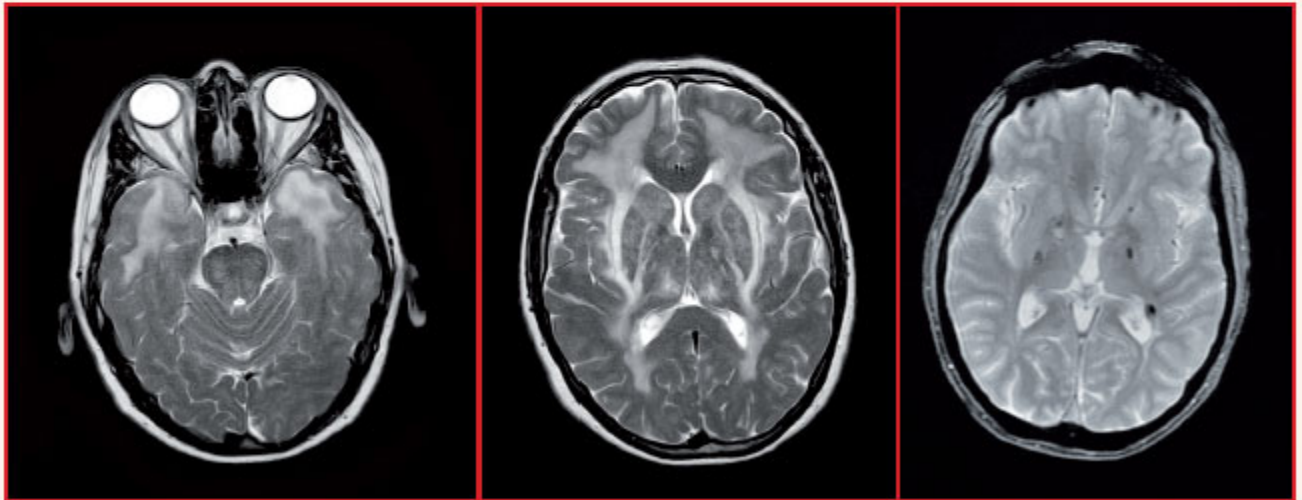


Figure 12. Hypersignaux de la pointe des lobes temporaux, associés à des hypersignaux des capsules externes, bithalamiques. IRM de droite : séquence en écho de gradient, présence de *microbleeds*. Maladie de CADASIL.

En pratique

- La mise en évidence d'hypersignaux de la substance blanche à l'IRM est fréquente en pratique quotidienne et n'est pas nécessairement pathologique (Objets blancs non identifiés – OBNI).
- Quatre séquences sont nécessaires à l'exploration des hyper-signaux : T1, T1 avec injection de gadolinium, T2, Flair et Écho de gradient.
- Parmi les hypersignaux pathologiques, on peut distinguer : les hypersignaux bien limités, les hypersignaux systématisés et les atteintes diffuses de la substance blanche.
- Le plus souvent, l'analyse de leur aspect, leur topographie, leur évolution dans le temps et leur association à des atteintes de la substance grise, fournit une forte orientation diagnostique.

Hypersignaux de la substance blanche

Pierre Labauge (département de neurologie, CHU de Montpellier)

Les hypersignaux de la substance blanche d'origine génétique sont un motif fréquent de consultation. Deux grands groupes s'opposent : les maladies vasculaires et les maladies démyélinisantes.

Origine vasculaire

Les arguments devant faire évoquer au clinicien une maladie de la substance blanche d'origine vasculaire doivent être bien connus :

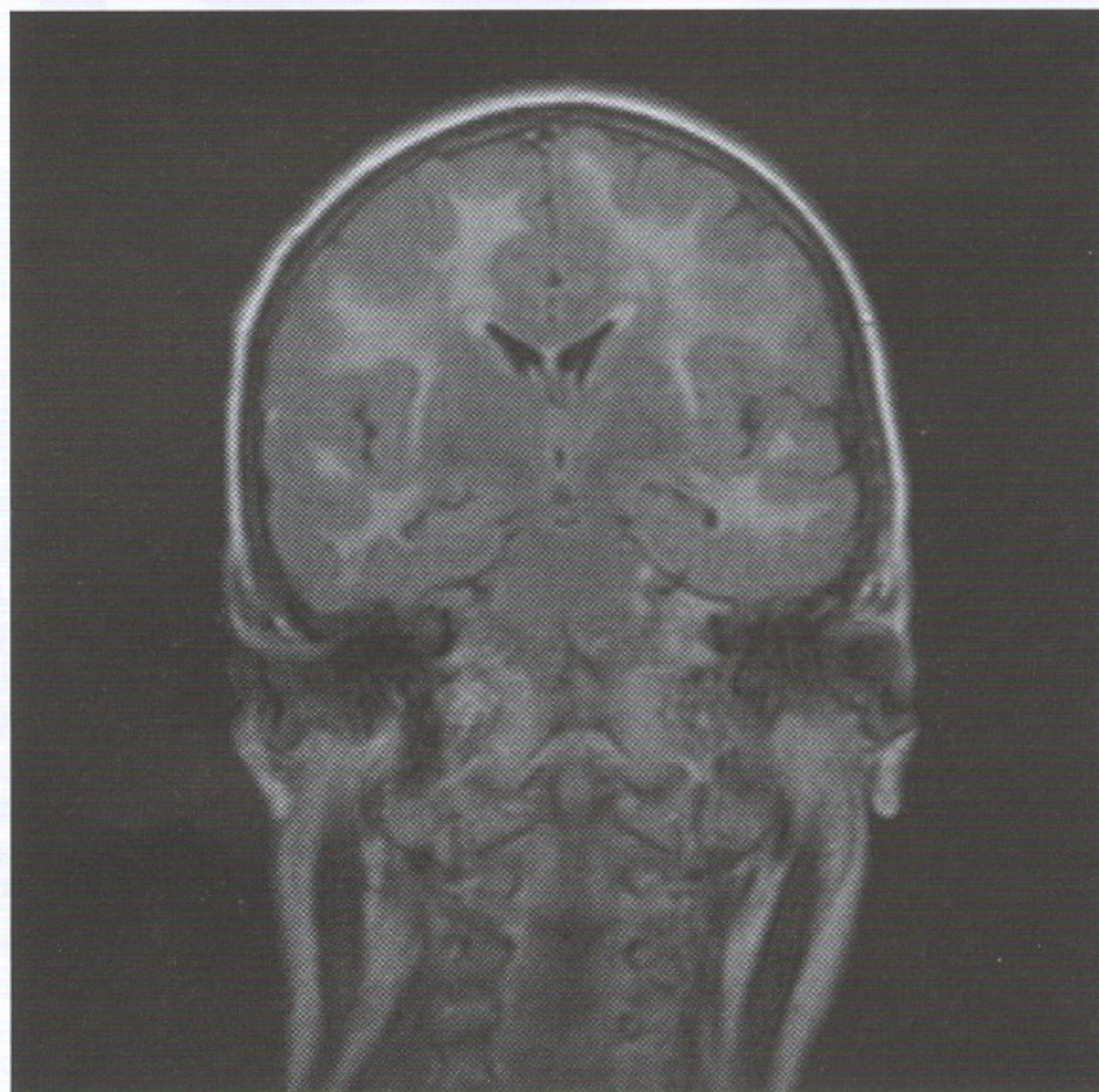
- l'installation aiguë de symptômes neurologiques de focalisation (lacunes ou accident ischémique d'une grosse artère) ;
- des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme actif) ;
- l'association sur l'IRM d'hypersignaux en écho de gradient (*microbleeds*) ;
- une atteinte des capsules externes, des noyaux gris centraux et du pont.

L'origine la plus fréquente est le retentissement d'une athérosclérose ou d'une cardiopathie emboligène. Un âge inférieur à 50 ans, l'absence de facteurs de risque vasculaire, voire des antécédents familiaux, doivent faire suspecter une origine génétique, le plus souvent une maladie de CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*). Il s'agit d'une maladie autosomale dominante, ayant comme symptômes cliniques des accidents lacunaires à répétition, une démence de type sous-cortical, associés à des migraines avec aura et à des états psychiatriques (dépression, voire mélancolie ou état maniaque). Le gène muté à l'origine de cette pathologie est Notch3, localisé sur le bras long du chromosome 19. L'aspect neuroradiologique consiste en l'association d'infarctus de type lacunaire, intéressant la capsule interne, le corps calleux, le thalamus, les noyaux caudés, et la partie

centrale de la protubérance. Une leucoaraïose est associée, consistant en de vastes plages de démyélinisation, à prédominance périventriculaire et respectant le plus souvent les fibres en U (*figure 1*). Ces aspects neuroradiologiques peuvent parfois, lorsque les noyaux gris sont respectés, faire trancher en faveur d'une sclérose en plaques (SEP). Lorsque sont réalisées des séquences en écho de gradient, elles mettent en évidence des hypersignaux, entrant dans le cadre de *microbleeds*. Ces aspects sont très importants, car ils ne sont jamais objectivés dans les leucodystrophies non vasculaires. Un signe neuroradiologique très utile dans ce contexte est la mise en évidence, à la phase précoce, d'hypersignaux de la pointe des lobes temporaux. Il en est de même de l'atteinte des capsules externes, réalisant des images dites "en croissant" et de celles du corps calleux. La cause de cette pathologie est une fragilité des parois des vaisseaux, secondaire à une raréfaction des cellules musculaires lisses, notamment des couches des cellules musculaires lisses appendues aux vaisseaux artériels, qu'ils soient neurologiques ou en dehors du système nerveux central. La mutation du gène Notch3 entraîne une accumulation du récepteur Notch3 sur la membrane de ces vaisseaux. Un aspect caractéristique sur le plan histologique est la mise en évidence de dépôts, appelés GOM et visibles uniquement en microscopie électronique, sur les membranes basales de ces vaisseaux.

Il est à noter cependant qu'un certain nombre de leucodystrophies vasculaires, remplissant l'ensemble des critères cliniques et neuroradiologiques de la maladie de CADASIL,

Figure 1. Lésions périventriculaires respectant les fibres en U.



n'ont pas de mutation retrouvée dans le gène Notch3. Elles peuvent être dues à des maladies héréditaires non identifiées à ce jour, mais elles doivent faire rechercher des facteurs de risque non identifiés, et la réalisation d'un holter tensionnel continu sur 24 heures est notamment conseillé. Une autre cause génétique de maladies vasculaires peut être suspectée, en rapport avec une mutation du gène Col4V. Le gène Col4A1 fait partie de la grande famille du collagène, une protéine de soutien des vaisseaux. Le tableau initial décrit a été celui de sujets présentant une hémiplégie infantile, associée à une leucodystrophie ayant les caractéristiques vasculaires, potentiellement associées à de vastes cavités porencéphaliques, des tortuosités rétiniennees, une cataracte congénitale et d'autres malformations de la chambre antérieure de l'œil. Le tableau s'est ensuite enrichi avec la description de patients ayant des tableaux de crampes musculaires, d'anévrismes intracrâniens et d'insuffisance rénale, dénommés par le syndrome HANAC. Ils sont en rapport avec

différentes mutations dans le même gène, une douzaine de familles ayant été récemment rapportées.

Leucodystrophies non vasculaires

Il s'agit le plus souvent de maladies acquises, et avant tout de la SEP. En faveur de ce diagnostic : une prédominance féminine, un âge de début compris entre 20 et 30 ans, une symptomatologie à type de poussées, une atteinte neuroradiologique avec des lésions de type inflammatoire (d'une taille supérieure à 3 mm, périventriculaire, perpendiculaire à l'axe des ventricules, de forme ovoïde) [figure 2], de topographie juxtacorticale, avec atteinte des pédoncules cérébelleux moyens. La présence, sur une même IRM, de lésions rehaussées par le gadolinium et d'autres non, ainsi que l'apparition de nouvelles lésions sur les IRM de suivi traduisent la dissémination dans le temps et dans l'espace, nécessaire au diagnostic de SEP.

Figure 2. Lésion ovoïde de topographie perpendiculaire à l'axe ventriculaire.

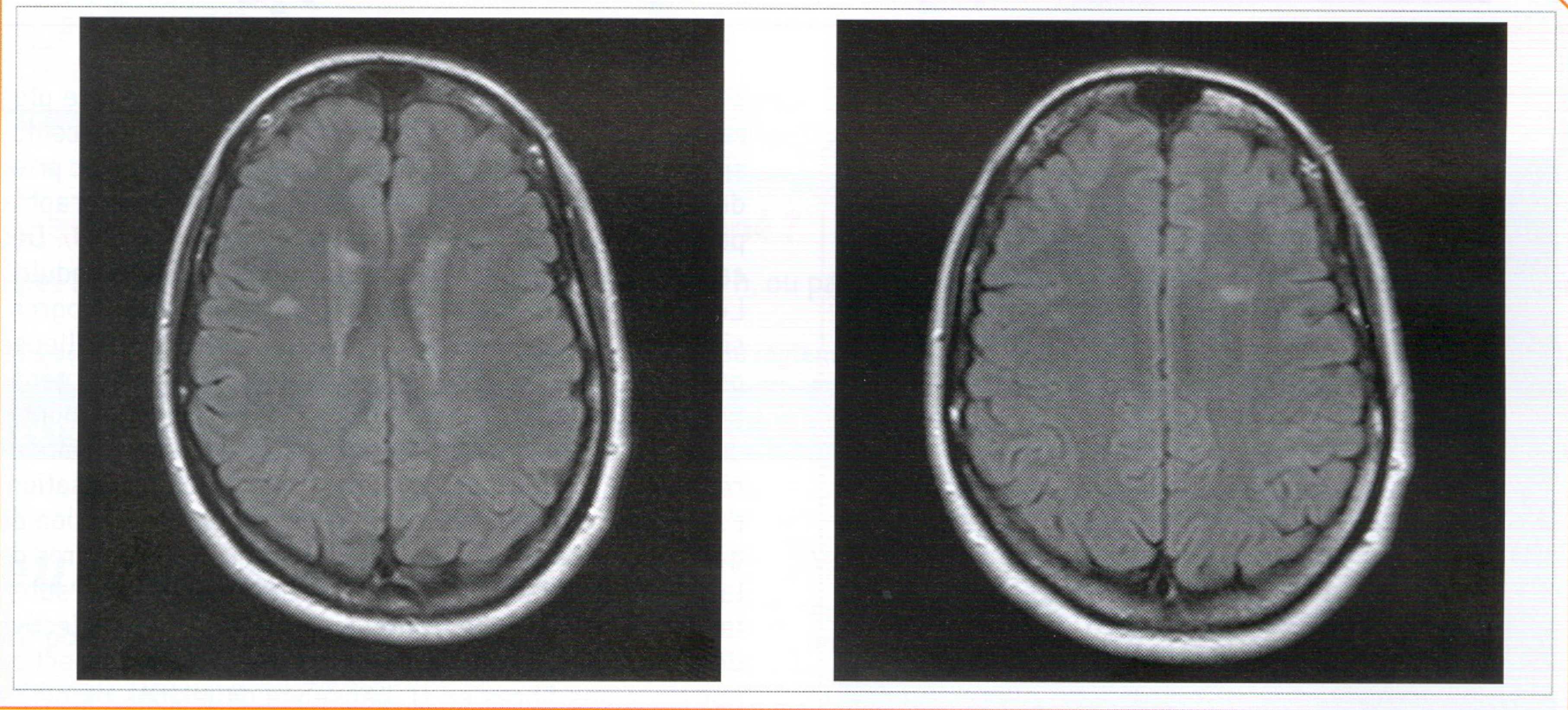


Tableau. Principales leucodystrophies de l'adulte et leurs diagnostics biochimiques ou moléculaires.

Maladies métaboliques	Anomalies biochimiques	Gènes connus
Adrénoleucodystrophie	C 26/24	Leucodystrophies vasculaires
Maladie de Krabbe	Déficit en galactocérébroside β-galactosidase	CADASIL (Notch3)
Homocystinurie	Augmentation de l'homocystinurie	Col4A1 mutation (Col4A1)
Xanthomatosis cérébrotendineuse	Augmentation du cholestanol	
Cytopathie mitochondriale	Mutation MELAS	Leucodystrophies non vasculaires
Maladie de Refsum	Augmentation de l'acide phytanique	CACH syndrome (EIF2B1-5)
α/β mannosidose	Diminution de l'α ou β mannosidose	ADLD (lamine B1)
Leucodystrophie métachromatique	Diminution de l'arylsulfatase A	Maladie d'Alexander (GFAP)
Gangliosidose GM1	Déficit en galactocérébrosidase	LBSL (DARS2)
Gangliosidose GM2	Déficit en β-galactosidase	Nasu-Hakola (DAP12 / TREM2)
Maladie de Sandhoff	Déficit en hexosaminidase A	MLC I (MLC1)
Maladie de Gaucher	Déficit en hexosaminidase A et B	Prémuation X fragile (GAA)
Maladie de Fabry	Déficit en β-glucosidase	
Maladie de Niemann-Pick (types A et B)	Déficit en α-galactosidase A	
	Déficit en sphingomyélinase	

Figure 3. Encéphalomyélite aiguë disséminée.

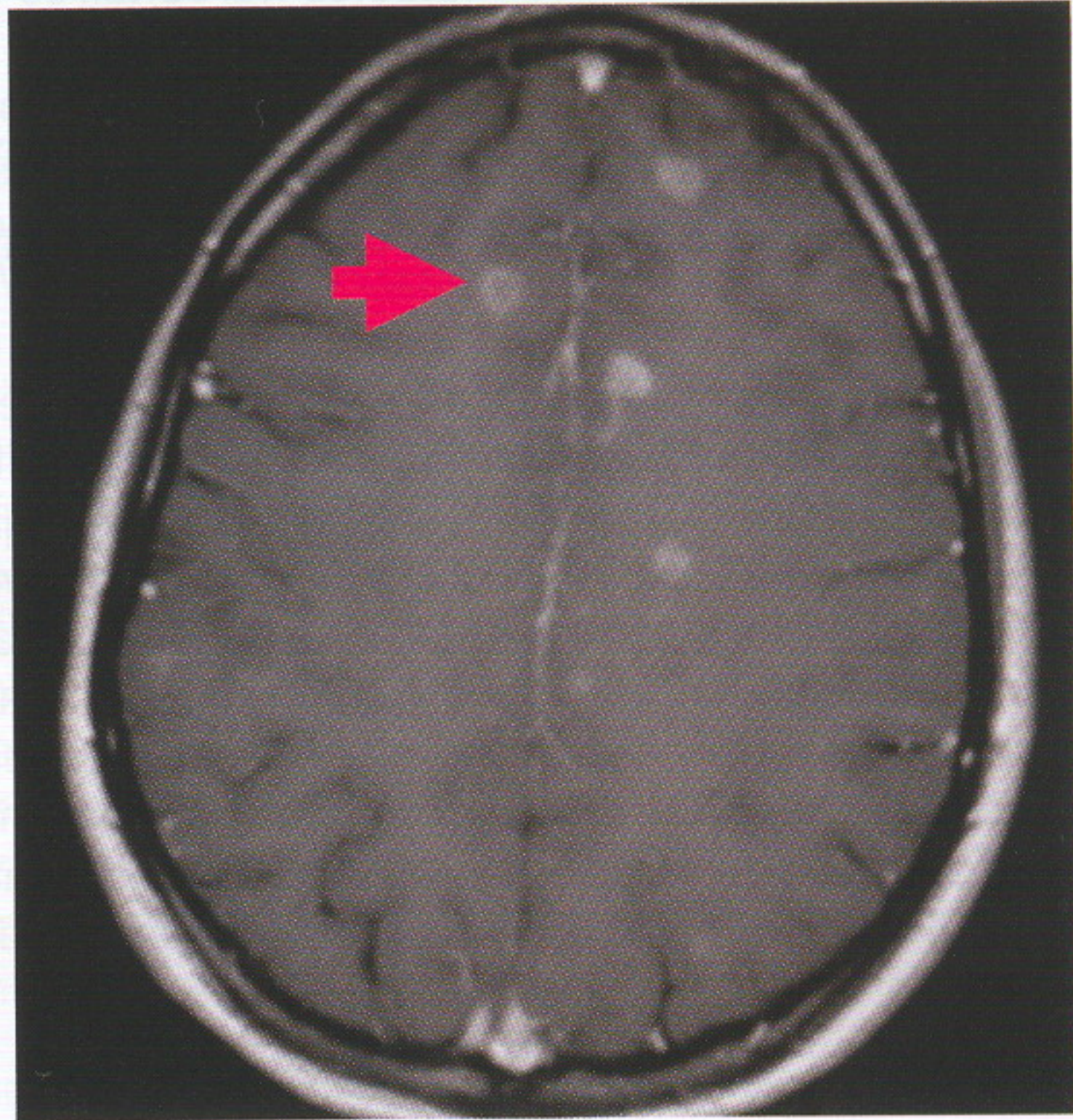
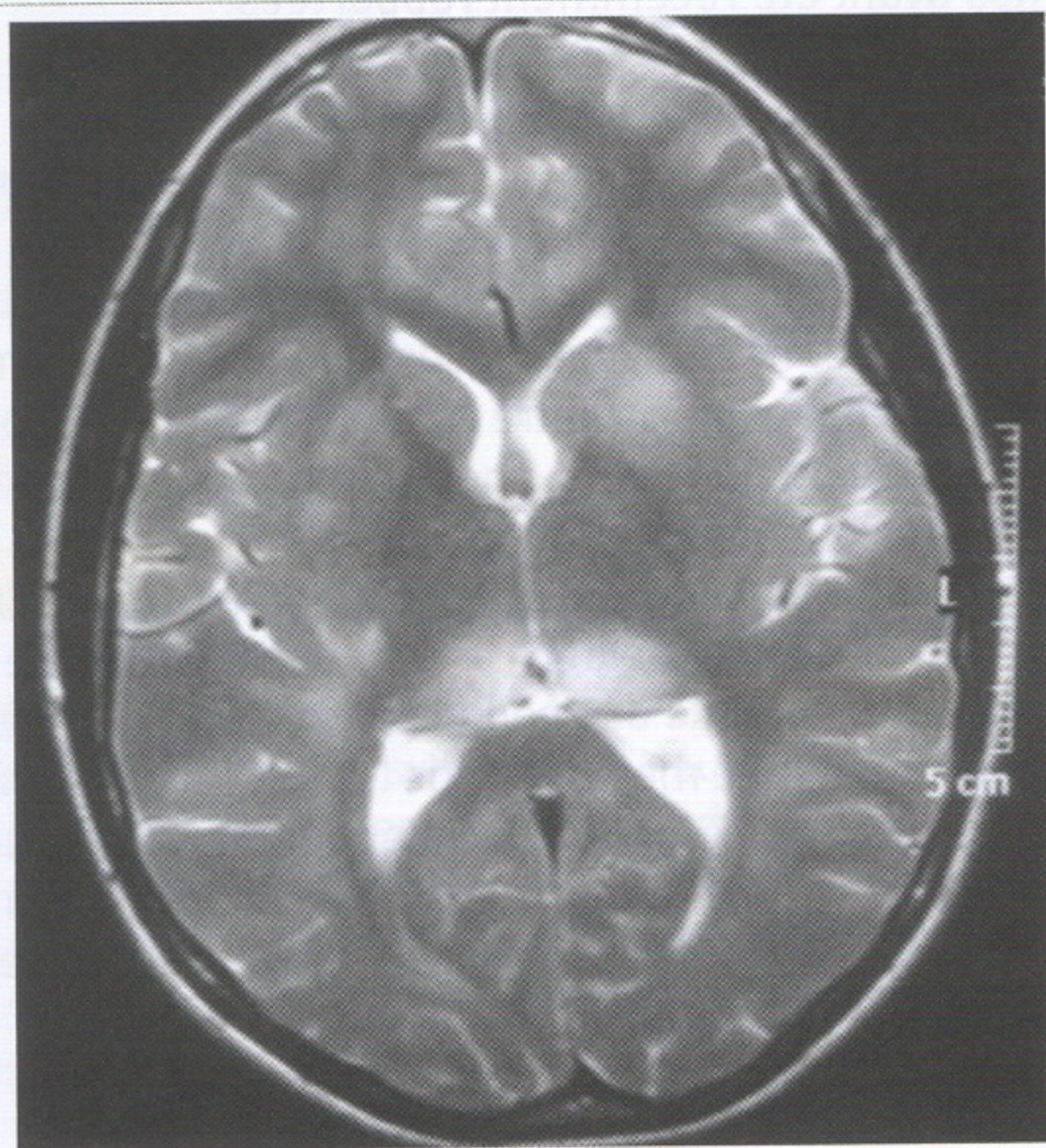
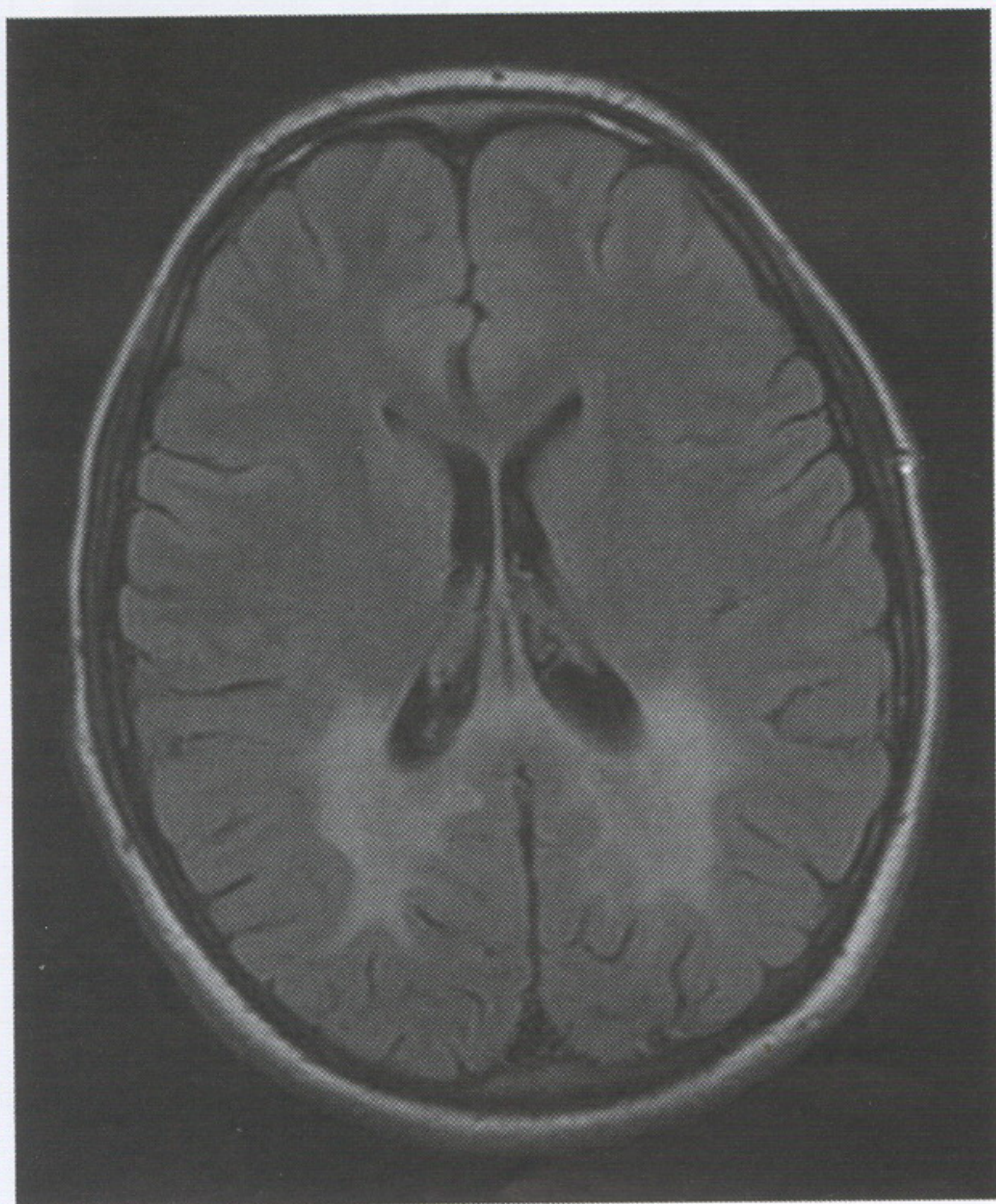


Figure 4. Adréno-myélonéuropathie.



L'encéphalomyélite aiguë disséminée est une cause plus rare, avec une clinique souvent bruyante (céphalées, confusion mentale, épilepsie) et des lésions multiples avec prise de gadolinium de toutes les lésions et une topographie particulière par une atteinte bithalamique (figure 3). Des causes génétiques peuvent être identifiées à l'âge adulte. Le plus souvent, l'installation des symptômes est progressive : ataxie, paraparésie spastique ou ataxie cérébelleuse ou proprioceptive. L'IRM peut orienter vers une cause génétique d'atteinte de la substance blanche, lorsqu'elle montre des hypersignaux symétriques sur les séquences pondérées en T2, un caractère extensif de la démyélinisation, l'absence de rehaussement des lésions après injection de gadolinium, l'atteinte sélective de certaines structures de la substance blanche (atteinte préférentielle de la substance blanche du lobe frontal ou pariétal, atteinte élective des fibres corticospinales, du corps calleux), le respect ou l'atteinte des fibres en U, l'absence de lésions de petite taille ou de forme ovoïde, l'atteinte du tronc cérébral ou des lobes cérébelleux.

Une origine enzymatique doit être suspectée. Un bilan standardisé a ainsi été rédigé, permettant d'explorer de manière homogène les patients. Lorsque ce bilan est normal, la recherche d'une mutation génétique peut être demandée si l'IRM oriente vers une maladie particulière. Une des causes les plus fréquente chez l'adulte est représentée par l'adréno-myélonéuropathie (figure 4).