

Aspect en Imagerie du Syndrome R.A.V.I.NE

A propos de 35 observations

Rémi Duprès – CHU Nancy
Michel Renouil – Service de pédiatrie – CHU Sud Réunion
Pascale Gauthier-Lasalarié – Service de neuroradiologie – CHU Sud Réunion
Marc Molho – Service de neuroradiologie – CHU Sud Réunion
Marc Bintner - Service de neuroradiologie – CHU Sud Réunion



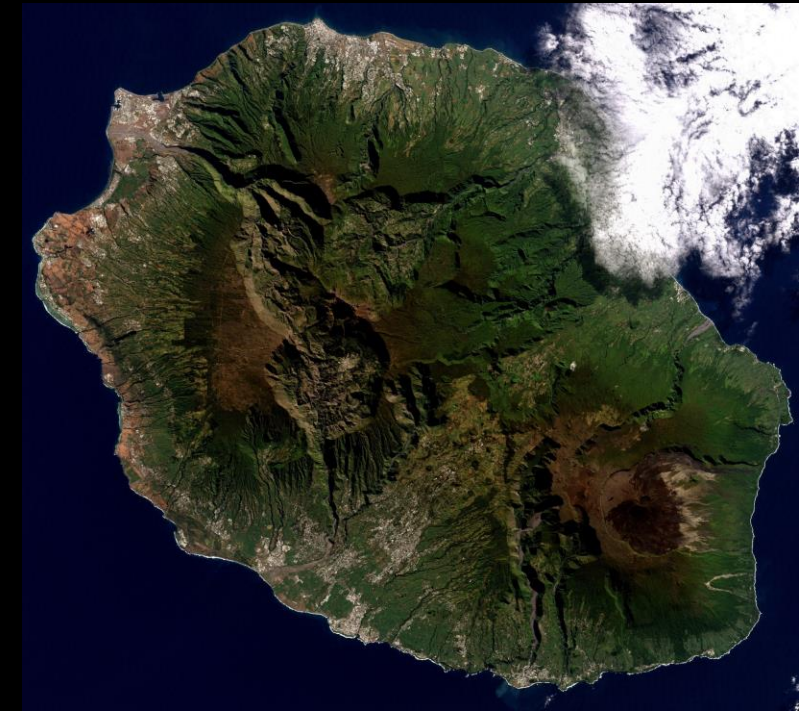
Sd R.A.V.I.NE

Réunionnais – Anorexie – Vomissements Incoercibles – troubles NEurologiques

- Pathologie rare, **spécifique de la Réunion**
- Transmission **autosomique récessive** par mutation ponctuelle A>G d'un rétrotransposon localisé au niveau du premier intron du gène SLC7A2 situé sur le chromosome 8p22
- Débute **dès les premiers mois de vie** par une symptomatologie « **pseudo digestive** » durant laquelle des épisodes neurologiques aigus, témoignant d'un dysfonctionnement du tronc cérébral, peuvent compromettre le pronostic vital
- Cette symptomatologie initiale s'amende spontanément vers l'âge de 3 ans et s'observe alors une **phase de détérioration neurologique lentement progressive**

Critères diagnostics selon Schoreitz (1999) – 5 critères sur 13 nécessaires

- 1- Anorexie et/ou vomissement
- 2- Age de début (<1 an)
- 3- Cassure de la courbe pondérale
- 4- Antécédents dans la fratrie
- 5- Âge de décès à 24 ± 3 mois
- 6- Signes pyramidaux
- 7- Signes cérébelleux
- 8- Atteinte oculomotrice
- 9- Paralyse laryngée
- 10- Apnée centrale
- 11- Lactate dans le LCR ($>2\text{mmol/l}$)
- 12- Potentiels Evoqués Auditifs anormaux
- 13- IRM pathologique



Objectif

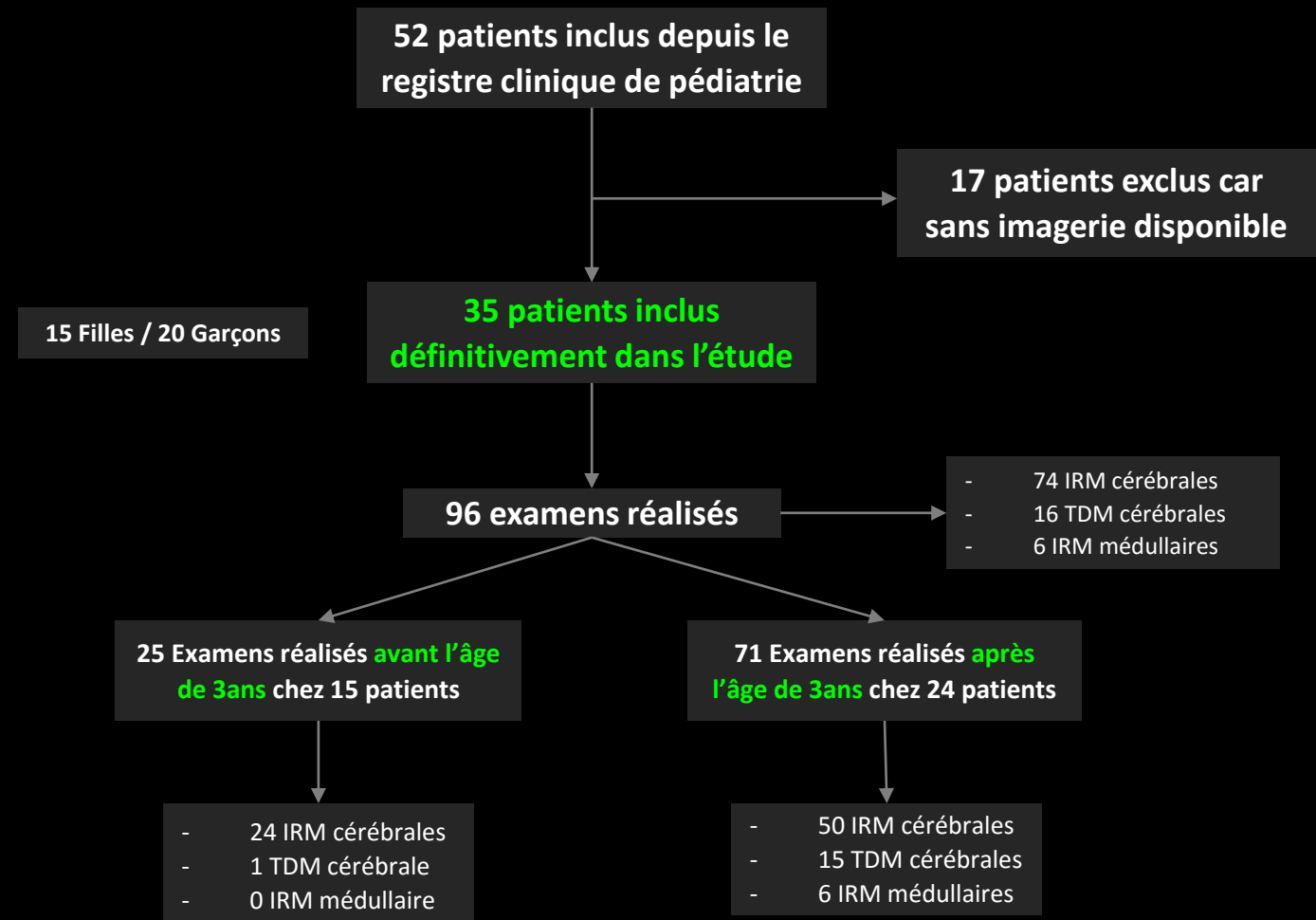
Absence de description radiologique du Sd R.A.V.I.NE réalisée à ce jour

Analyser et répertorier les aspects en imagerie
des atteintes du système nerveux central au cours
des phases aiguë et chronique du syndrome
R.A.V.I.NE

Population étudiée

- La population étudiée a été indexée à partir du registre pédiatrique tenu par le Dr Renouil, médecin pédiatre référent de la pathologie au CHU Saint-Pierre de la Réunion, confronté à celui des diagnostics confirmés par biologie moléculaire et aux imageries disponibles dans le système d'archivage d'imagerie PACS des CHU de Saint-Denis et Saint-Pierre de la Réunion
- La période de recueil s'est étendue du 01/01/2003 au 31/03/2016

Flow chart

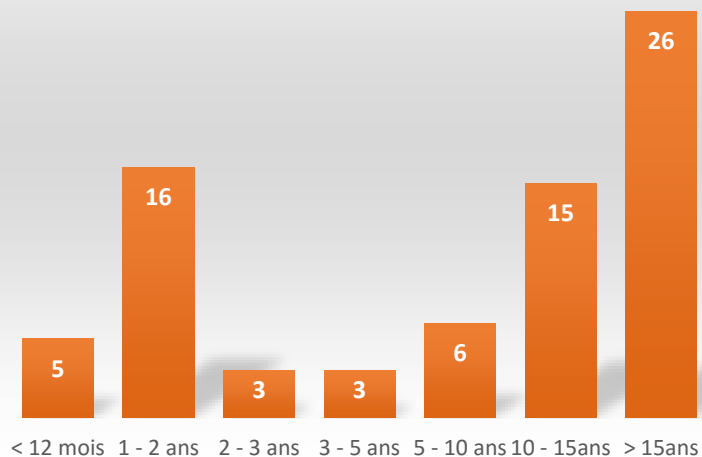


Introduction – M & M – Résultats – Discussion – Conclusion

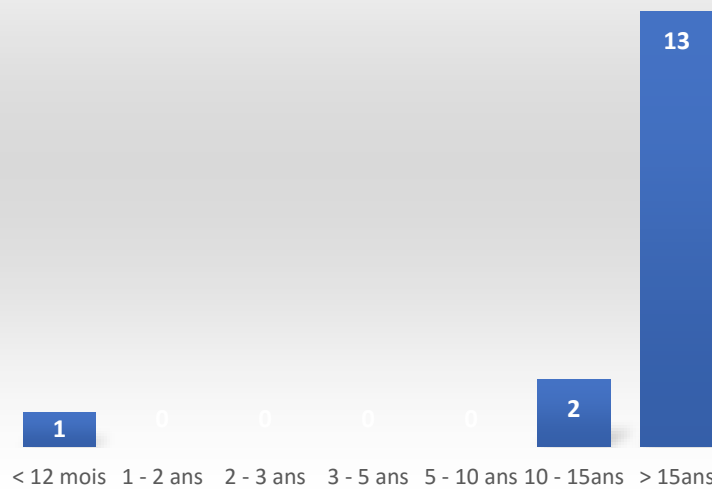
Caractéristiques des investigations radiologiques

Répartition du nombre d'examens réalisés par tranches d'âge

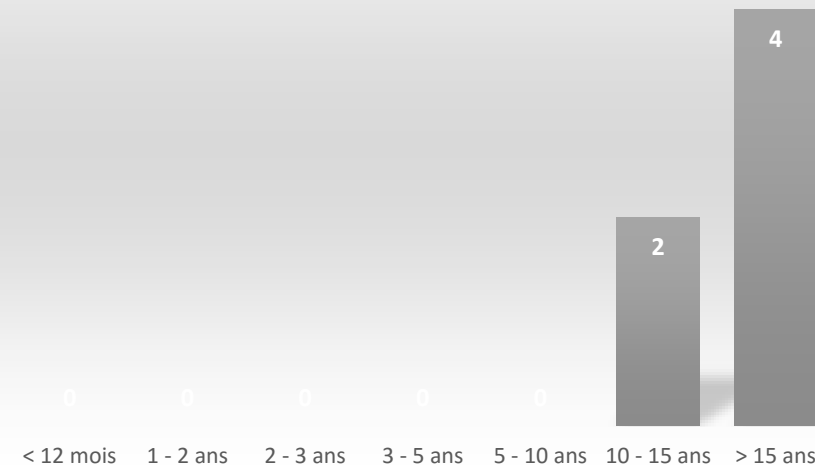
Nombre d'IRM cérébrales par tranches d'âge



Nombre de scanners cérébraux par tranches d'âge



Nombre d'IRM médullaires par tranches d'âge



Caractéristiques des investigations radiologiques

Protocoles des examens

IRM cérébrale

- Sag 3D T1 EG repérage
- Ax diffusion
- Ax T2 TSE
- Ax T2 EPI-GRE
- Ax FLAIR
- ± Fr / Sag T2 TSE
- ± Fr T1 TIR
- ± Ax 3D T1 Gado VIBE

IRM médullaire

- Sag T1
- Sag STIR
- Ax T2 MEDIC

TDM cérébrale

- Sans injection

IRM 1.5 T – General Electric
IRM SKYRA 3T – Siemens
Scanner Brightspeed 16 – General Electric

Sous prémédication rectale par Hydrate de Chloral si possible

Introduction – M & M – Résultats – Discussion – Conclusion

Caractéristiques des investigations radiologiques

Répartition selon le Cut off à l'âge de 3 ans

		< 3 ans	> 3 ans	Total
Nombre de patients		15	24	39*
Sexe	Garçons	8	15	23*
	Fille	7	9	16*
Age		16 mois (8.5 – 28)	15 ans (3,3 – 29.8)	11.6 ans (8.5 mois – 29.8 ans)
IRMs cérébrales		24	50	74
Scanners cérébraux		1	15	16
IRMs médullaires		0	6	6
Nombre moyen d'examens par patients		1,6	2,9	2.7 (1 – 8)

* Certains patients sont inclus dans les deux groupes du fait de leur chevauchement sur les deux périodes au cours du suivi

Introduction – M & M – Résultats – Discussion – Conclusion

Caractéristiques des investigations radiologiques

Structures analysées et méthodes

Evaluation de la trophicité et du signal/densité

Etage sus-tentorial : corps calleux, hypophyse, système ventriculaire, espaces péri-cérébraux, noyaux gris centraux, capsules internes, externes et extrêmes, substance blanche péri-ventriculaire, profonde et juxta-corticale et cortex cérébral

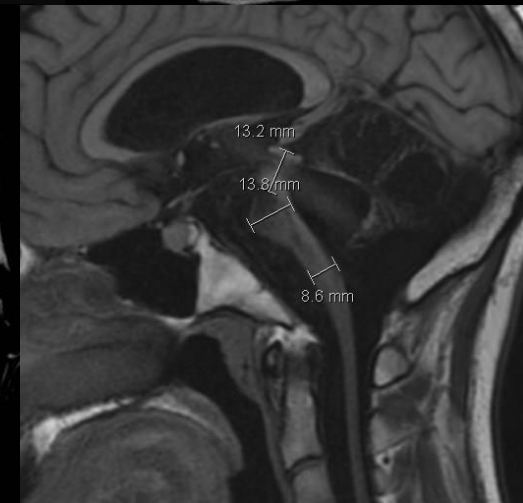
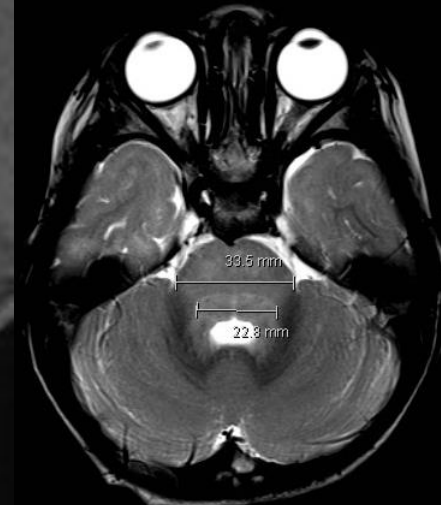
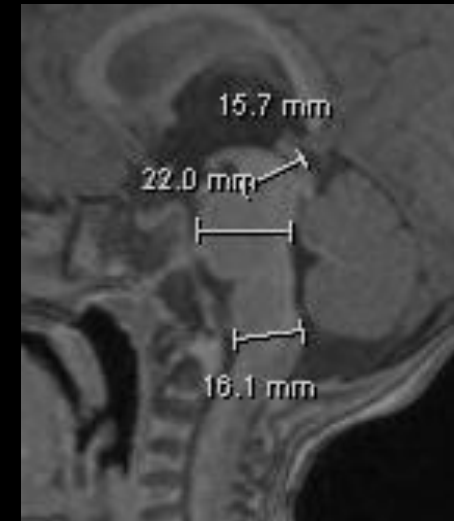
Fosse postérieure : mésencéphale, protubérance, bulbe, 4ème ventricule, citernes de la base, pédoncules cérébelleux, substance blanche hémisphérique et cortex cérébelleux, noyaux dentelés et vermis

Moelle épinière

Raininko R, Autti T, Vanhanen SL, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Santavuori P. The normal brain stem from infancy to old age. A morphometric MRI study. Neuroradiology. juill 1994;36(5):364-8.

Table 5. Normal ranges (mm) for the dimensions of brain stem

Age	Mesencephalon	Pons		Medulla oblongata	
	Sagittal	Sagittal	Coronal	Sagittal	Coronal
Months					
4	13-15	16-18	21-25	8-10	10-14
12-14	13-17	17-20	23-32	8-13	11-15
15-23	—	—	24-33	—	13-16
Years •					
2-3	14-17	17-21	25-35	—	—
4-5	15-18	18-22	—	10-13	13-18
6-7	16-19	18-24	26-36	11-14	—
8-10	—	—	26-38	—	14-18
11-15	—	19-25	29-38	—	—
16-20	—	20-25	—	—	—
21-40	—	21-25	30-38	—	—
41-50	—	—	—	—	14-17
51-65	15-18	—	—	10-14	—
66-86	—	—	—	10-12	—



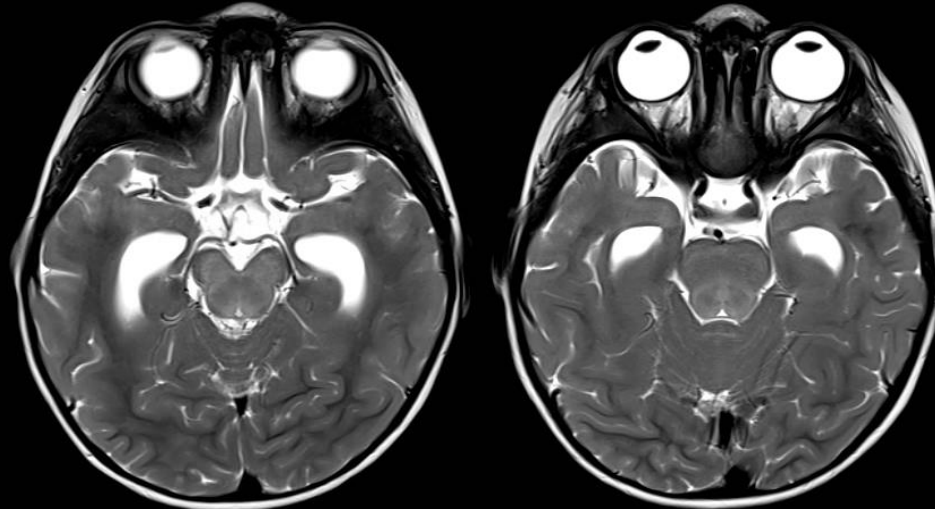
Enfants < 3 ans

Etude de la fosse postérieure

IRM cérébrale en coupes axiales en séquence T2 TSE chez un enfant de 20 mois

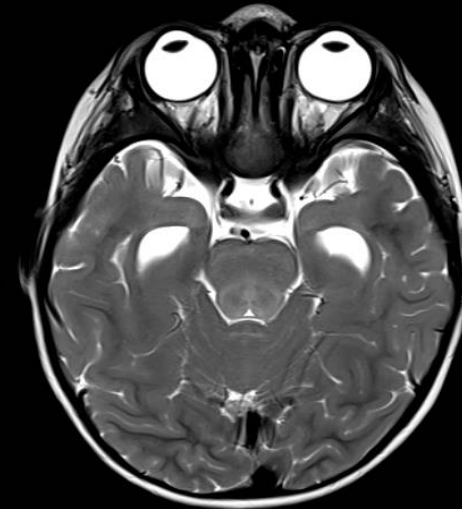
Mésencéphale

Hypersignal T2 : 100%
Hypertrophie : 87,5%



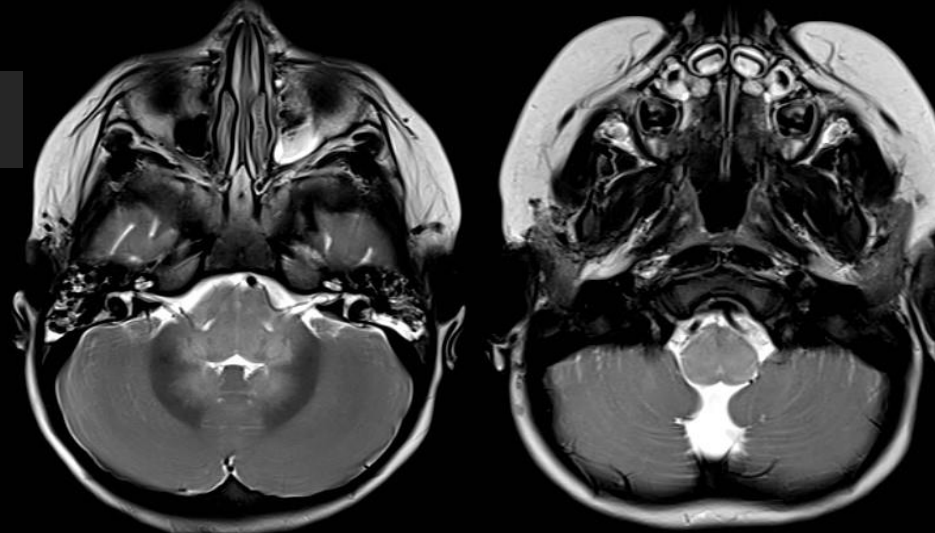
Protubérance

Hypersignal T2 : 100%
Hypertrophie : 95,8%



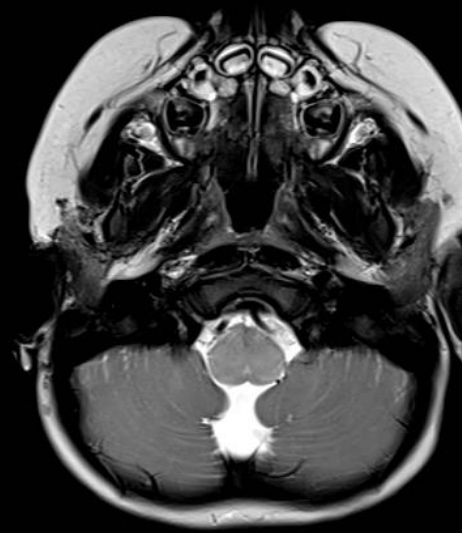
Pédoncules cérébelleux moyens

Hypersignal T2 : 37,5%
Hypertrophie : 37,5%



Bulbe

Hypersignal T2 : 95,8%
Hypertrophie : 83,3%



Enfants < 3 ans

Etude de la fosse postérieure

Mésencéphale : aspect en tête de lémurien



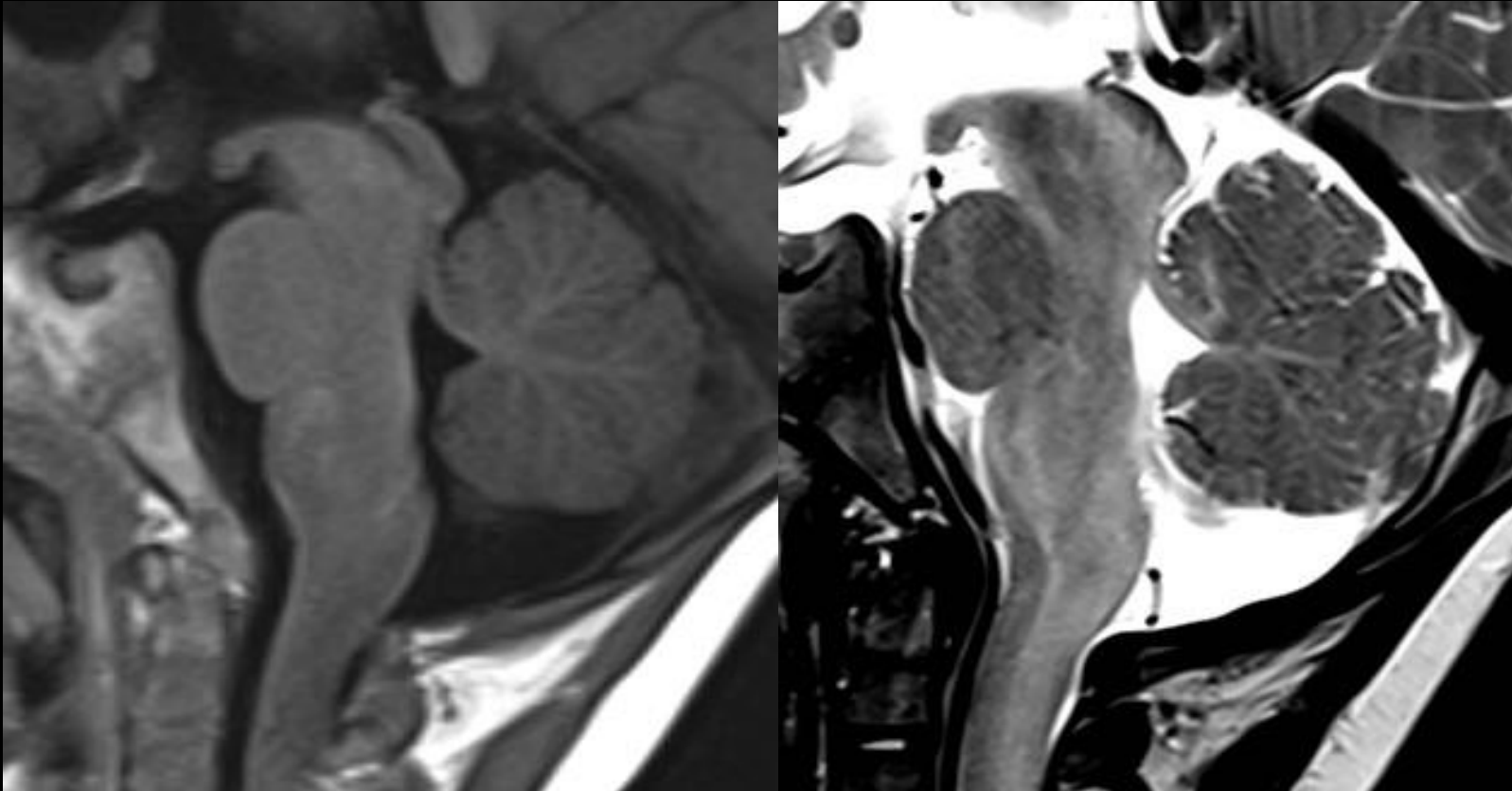
IRM cérébrale en coupe axiale centrée sur le mésencéphale en pondération T2 TSE chez un enfant de 15 mois :

Hypersignal des pédoncules cérébraux et de la substance grise périaqueducule silhouettant les noyaux rouges, et donnant ainsi un aspect en tête de lémurien.

Photographie d'une tête de Maki catta (*Lemur catta*)

Enfants < 3 ans

Etude de la fosse postérieure



IRM cérébrale en coupes sagittales et séquences T1 EG et T2 TSE chez un enfant de 15 mois :

Aspect hypertrophié et joufflu de l'ensemble des structures du tronc cérébral qui présentent également un hypersignal T2.

Le cervelet apparaît respecté

Enfants < 3 ans

Etude de la région sus-tentorielle

IRM cérébrale en coupes axiales et séquence T2 TSE chez un enfant de 20 mois

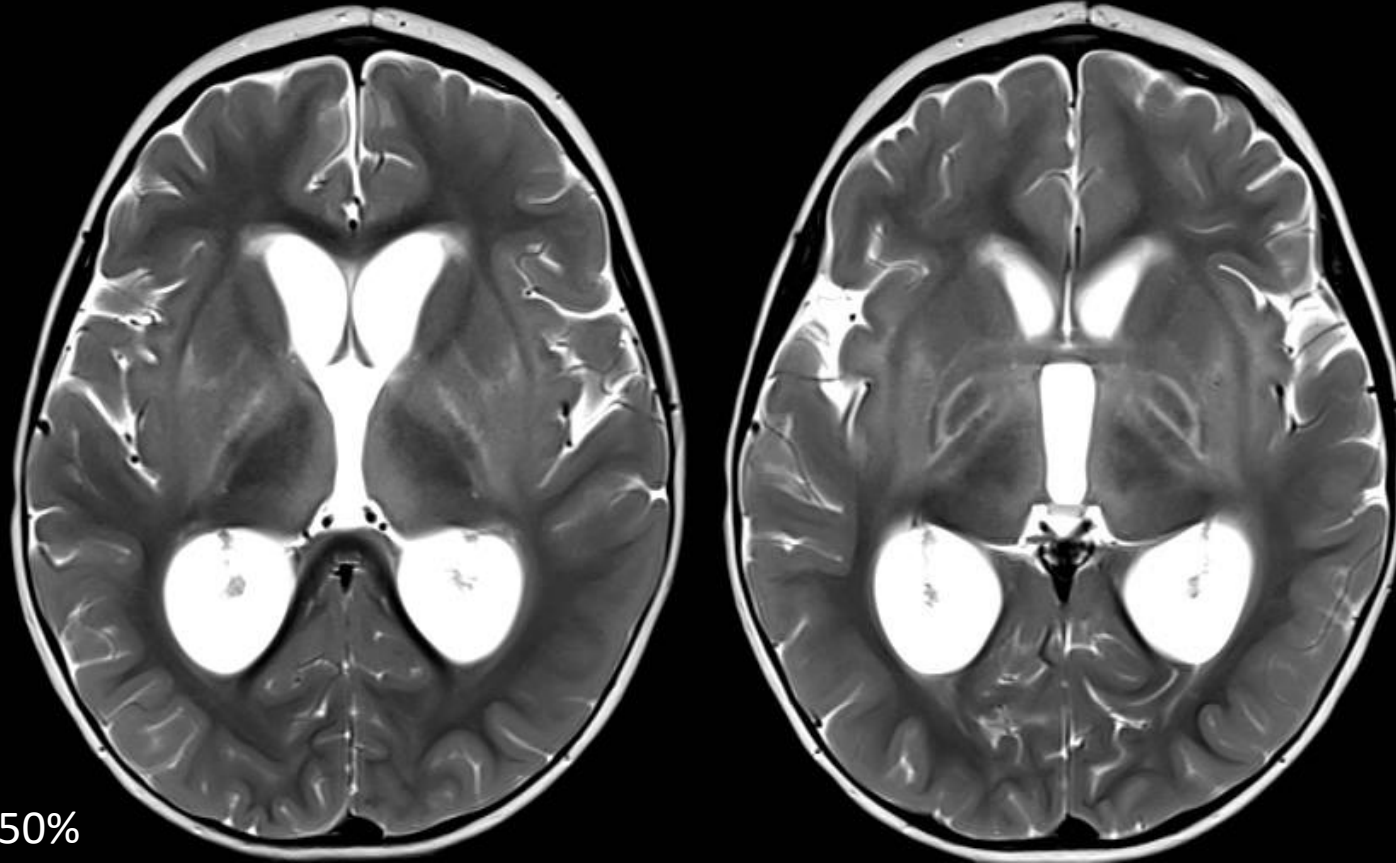
NGC

Hypersignal T2

Nx Caudés : 0%
Thalamus : 70,8%
Putamen : 54,17%
Pallidum : 37,5%

Système ventriculaire

Elargissement : 84%
Hypersignal T2 SB péri V : 50%



Capsules

Hypersignal T2

Internes : 79%
Externes : 20,8%
Extrêmes : 79%

Enfants < 3 ans

Etude de la région sus-tentorielle

Bras postérieurs des capsules internes : aspect en rail



IRM cérébrale en coupe axiale pondérée T2 TSE chez un enfant de 15 mois – *Aspect en rail des bras postérieurs des capsules internes*

Enfants > 3 ans

Etude de la fosse postérieure

IRM cérébrale en séquence T2 TSE chez une patiente de 21ans

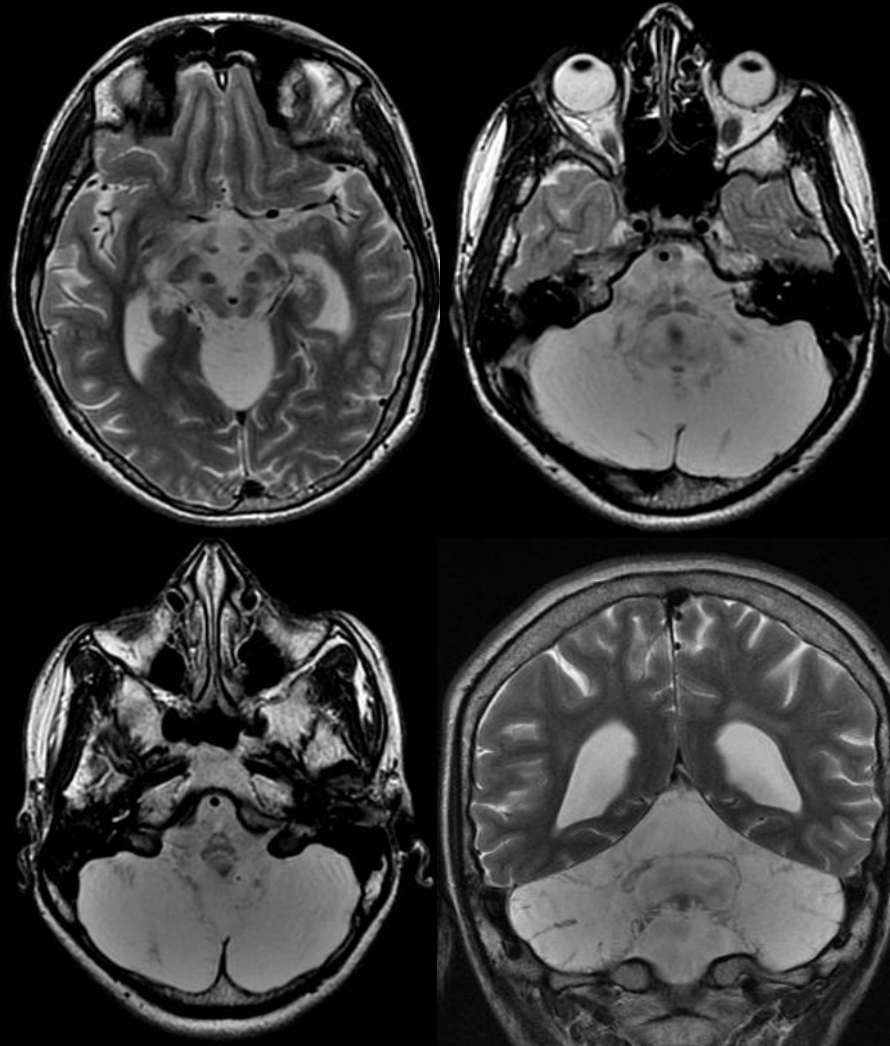
Mésencéphale

Hypersignal T2 : 92%
Atrophie : 96%



Bulbe

Hypersignal T2 : 100%
Atrophie : 96%



Protubérance

Hypersignal T2 : 100%
Atrophie : 96%

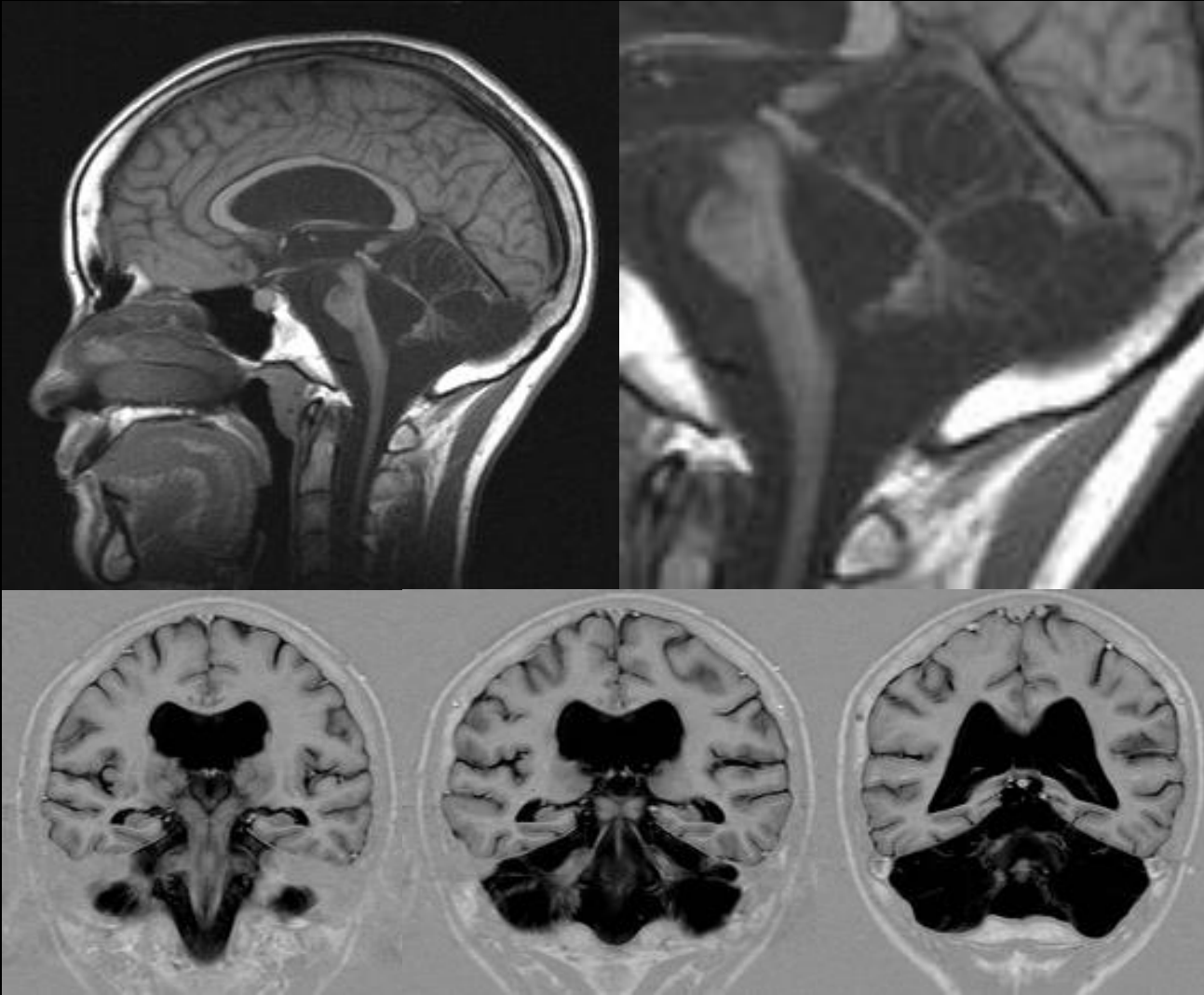
Cervelet

Disparition SB : 88%
Atrophie pédonc cereb moy : 92%

Enfants > 3 ans

Etude de la fosse postérieure

Aspect fantomatique de la fosse postérieure



IRM cérébrale chez une patiente de 21ans :

Atrophie nette des structures de la fosse postérieure avec aspect fantomatique du cervelet. Le tronc cérébral apparaît fin, avec perte de ses reliefs habituels ; la substance blanche du cervelet a complètement disparue et il ne reste qu'un fin ruban cortical. Elargissement passif du V4 et des citernes de la base.

A noter le contraste avec le parenchyme cérébral bien présent malgré un élargissement du système ventriculaire.

Enfants > 3 ans

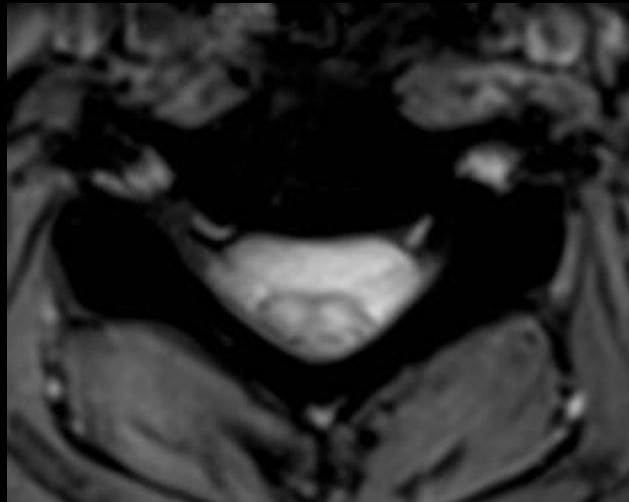
Moelle

IRM médullaire en séquences sagittale STIR et axiale T2 MEDIC chez un patient de 13ans

6 cas

Hypersignal T2 : 33,33%

Atrophie : 100%



Enfants > 3 ans

Etude de la région sus-tentorielle

IRM cérébrale en coupes axiales et séquences pondérées T2 TSE et FLAIR chez une patiente de 22ans

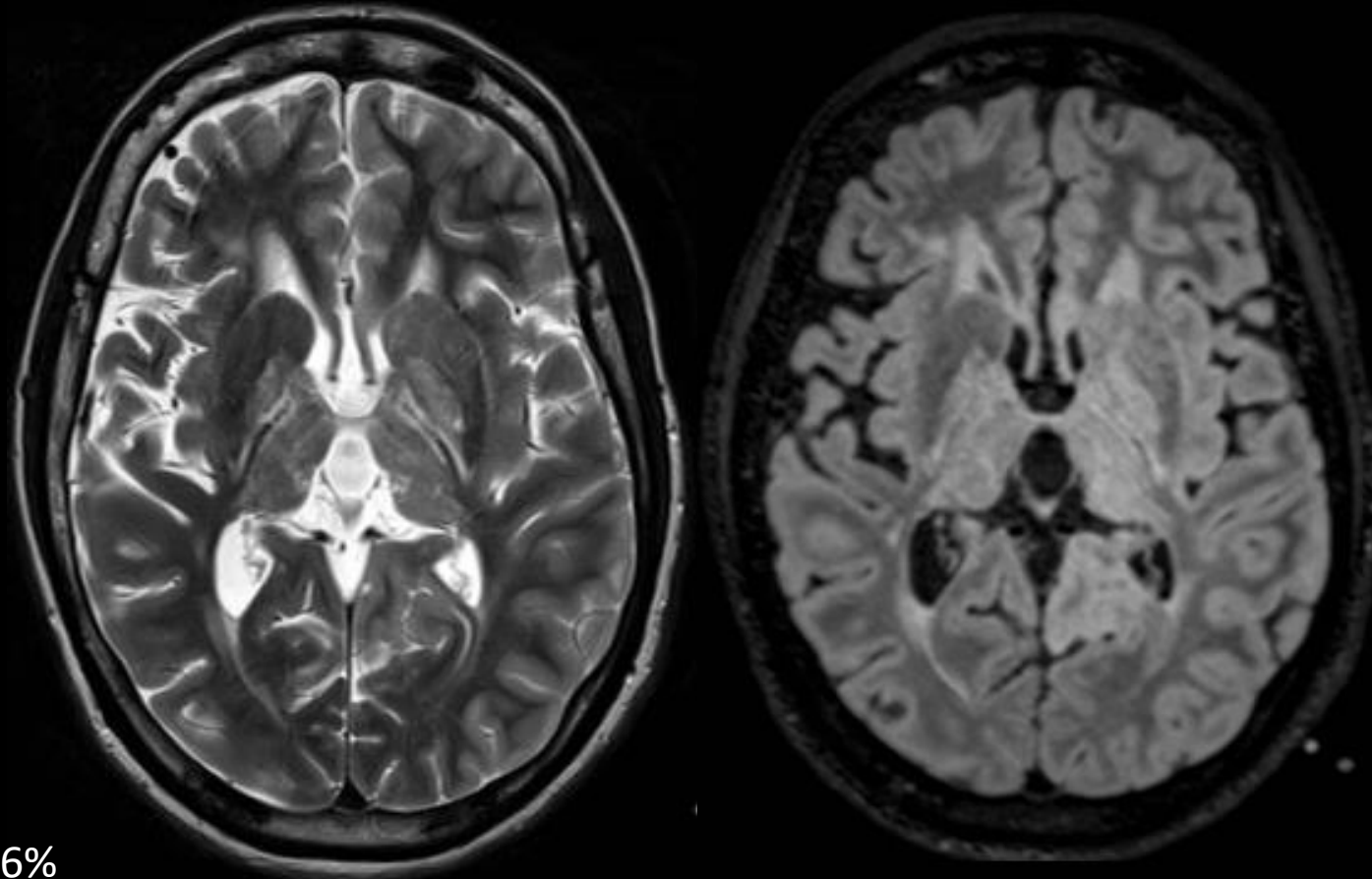
NGC

Hypersignal T2

Nx Caudés : 18%
Thalamus : 70%
Putamen : 24%
Pallidum : 78%

Système ventriculaire

Elargissement : 84%
Hypersignal T2 SB péri V : 86%



Capsules

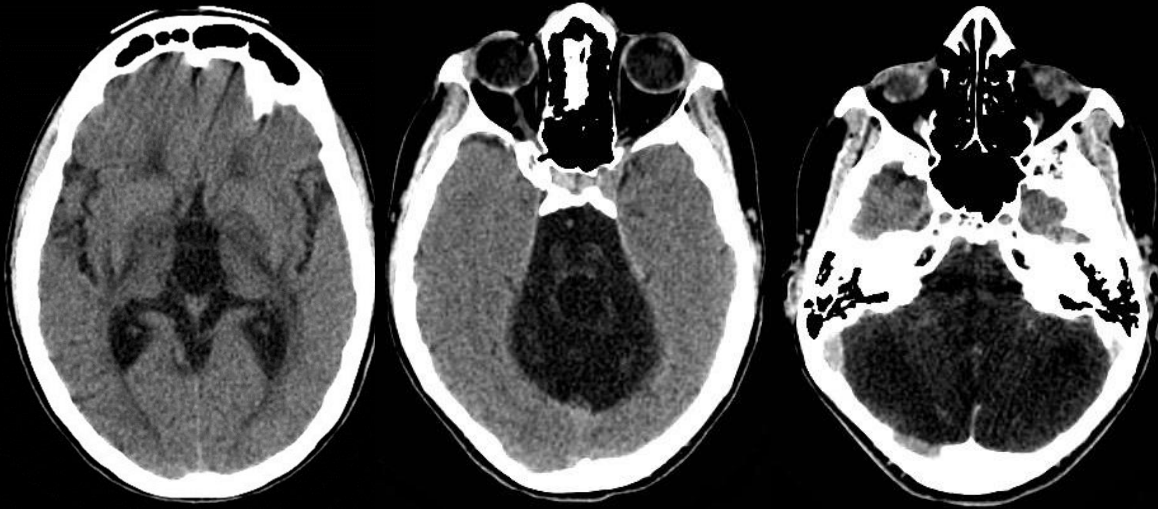
Hypersignal T2

Internes : 62%
Externes : 18%
Extrêmes : 44%

Enfants > 3 ans

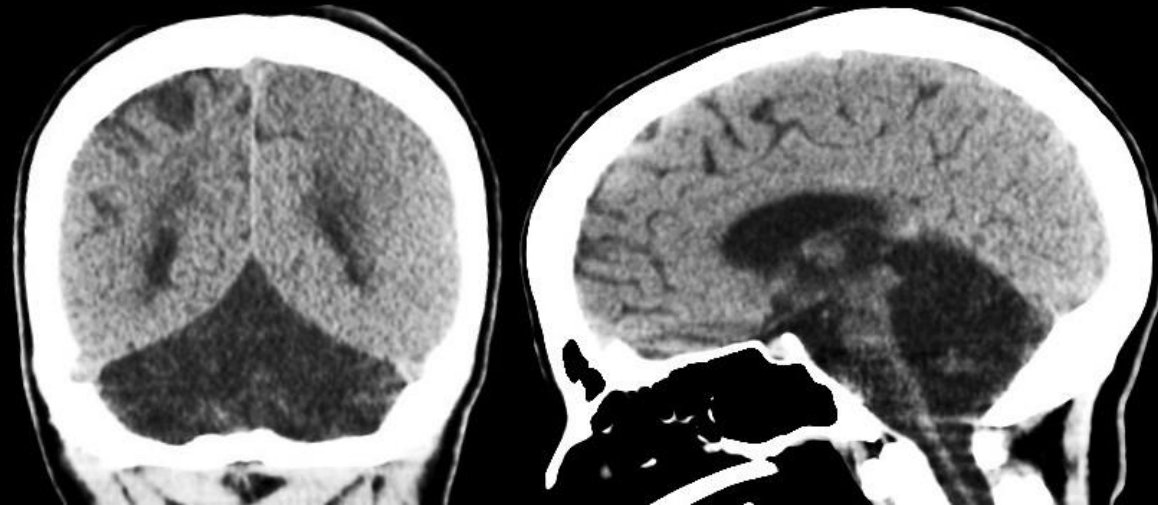
Correspondance scanographique

TDM réalisée chez une patiente de 22 ans



Aspect terminal avec hypodensité des globus pallidus, de la partie postéro-interne des thalami, du bras postérieur de la capsule interne et de la substance blanche péri-ventriculaire, de façon bilatérale et symétrique

Elargissement passif des carrefours ventriculaires et du V3

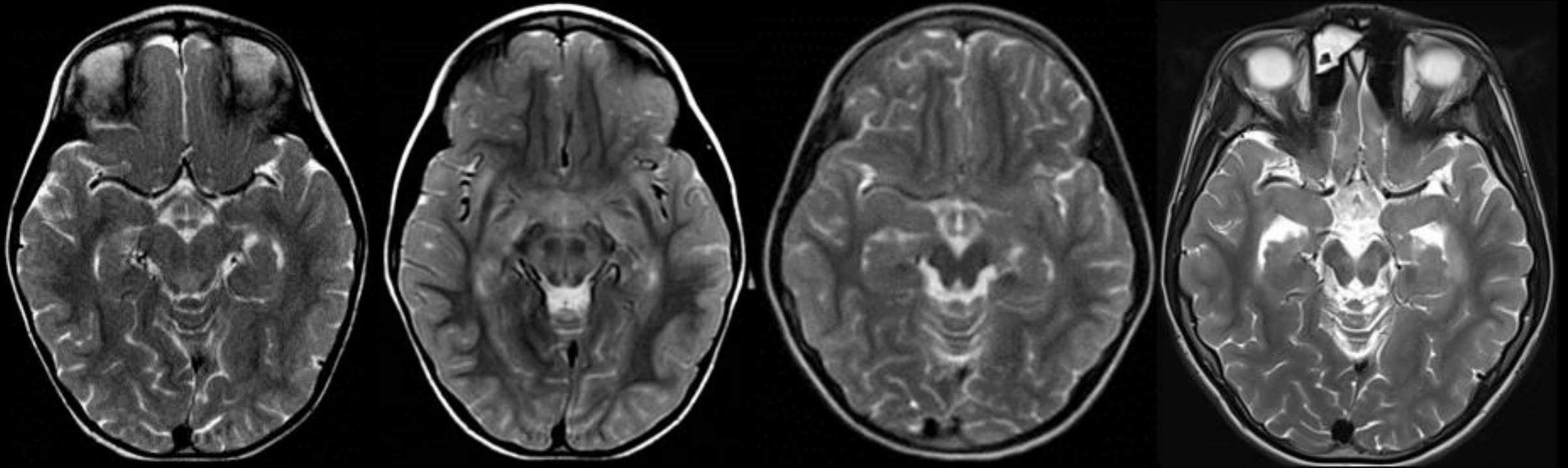


Atrophie quasi complète des structures de la fosse postérieure qui prennent un aspect fantomatique, avec persistance d'un fin ruban cortical témoignant de la présence antérieure d'un cervelet et d'un reliquat de tronc cérébral, contrastant avec le parenchyme cérébral sus-tentorial, encore bien présent.

Continuum
lésionnel

1 cas de suivi à long terme

Evolution progressive vers l'atrophie

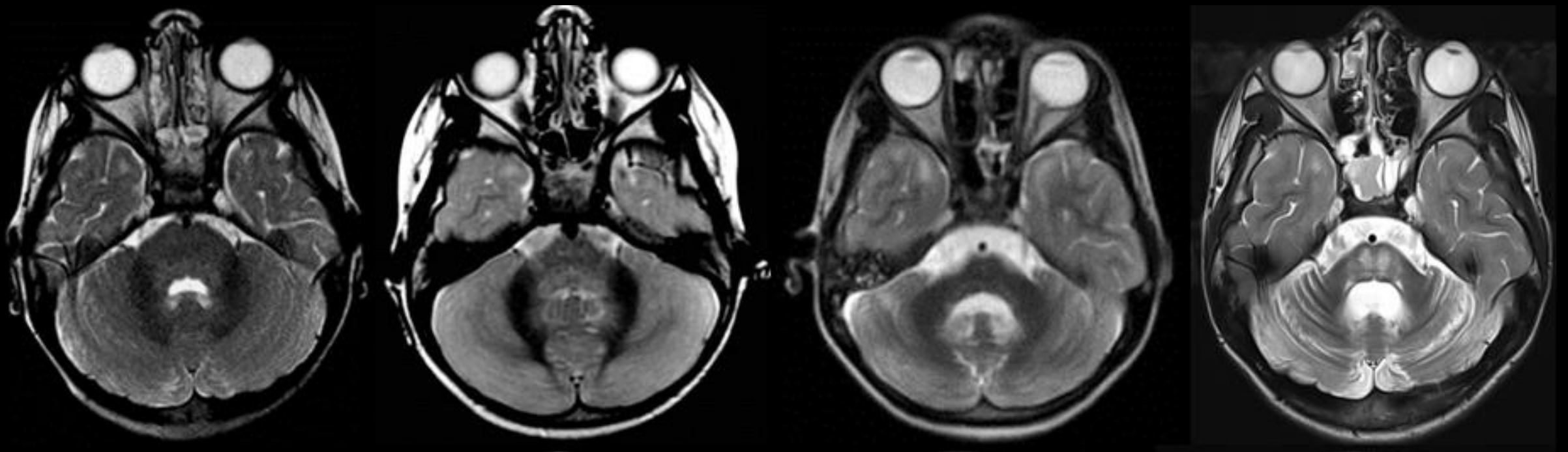


IRM cérébrale en coupes axiales pondérées en T2 TSE chez le même patient aux âges de 1 an 10 mois, 3 ans 3 mois, 8 ans 2 mois et 13 ans 3 mois

Continuum
lésionnel

1 cas de suivi à long terme

Evolution progressive vers l'atrophie

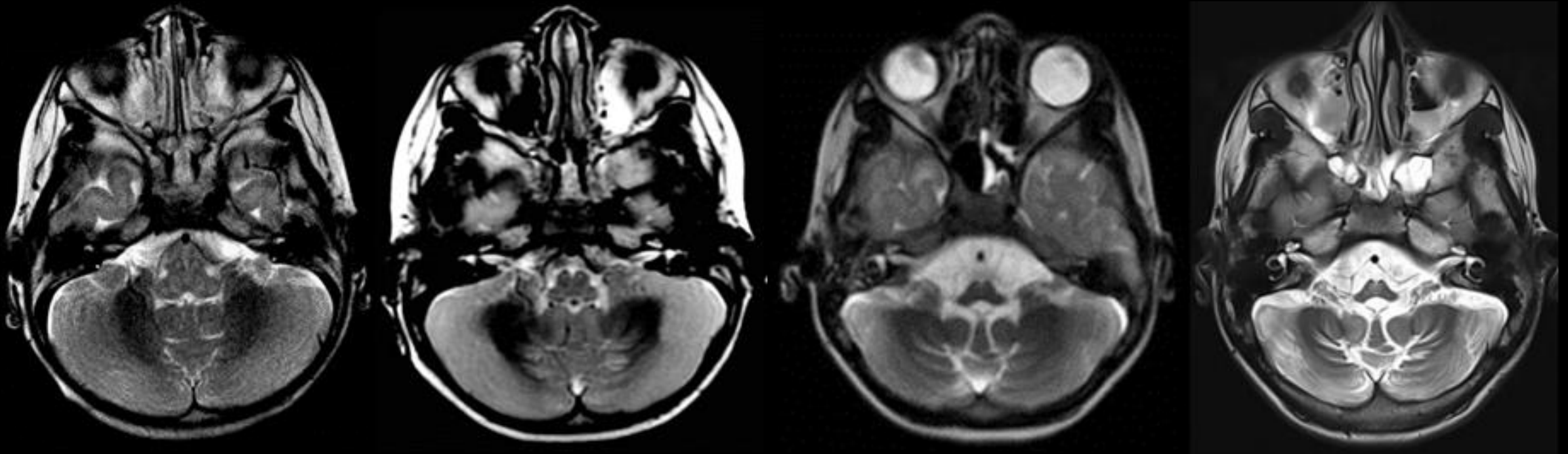


IRM cérébrale en coupes axiales pondérées en T2 TSE chez le même patient aux âges de 1 an 10 mois, 3 ans 3 mois, 8 ans 2 mois et 13 ans 3 mois

**Continuum
lésionnel**

1 cas de suivi à long terme

Evolution progressive vers l'atrophie

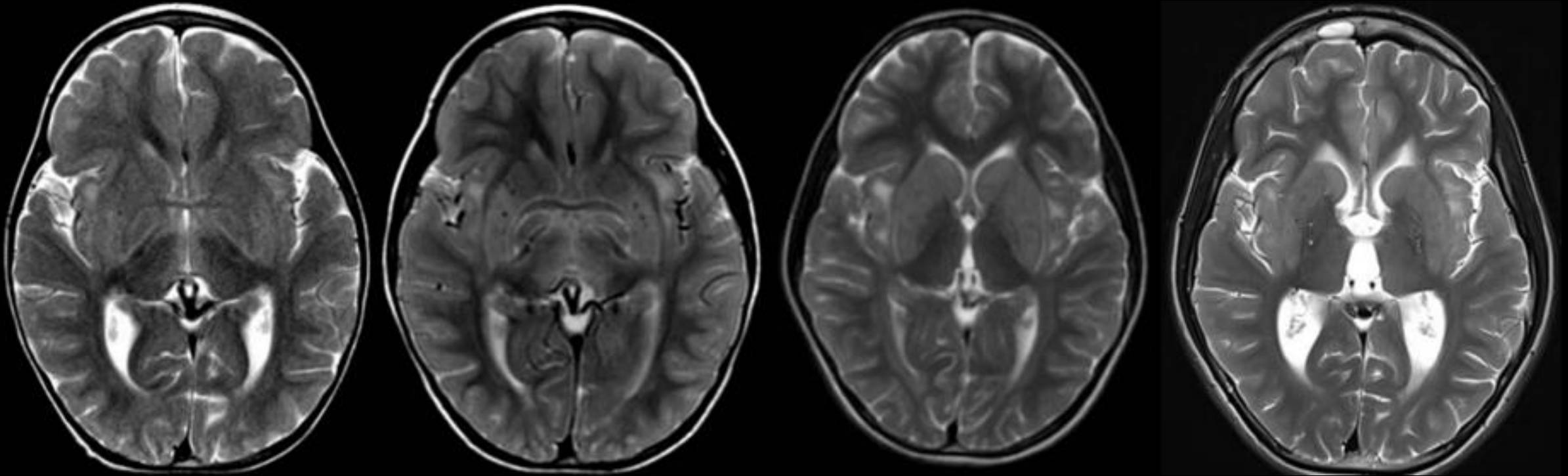


IRM cérébrale en coupes axiales pondérées en T2 TSE chez le même patient aux âges de 1 an 10 mois, 3 ans 3 mois, 8 ans 2 mois et 13 ans 3 mois

**Continuum
lésionnel**

1 cas de suivi à long terme

Evolution progressive vers l'atrophie



IRM cérébrale en coupes axiales pondérées en T2 TSE chez le même patient aux âges de 1 an 10 mois, 3 ans 3 mois, 8 ans 2 mois et 13 ans 3 mois

Continuum lésionnel

IRM cérébrales en coupes sagittales et coronales chez des enfants d'âges différents en séquences T2 TSE

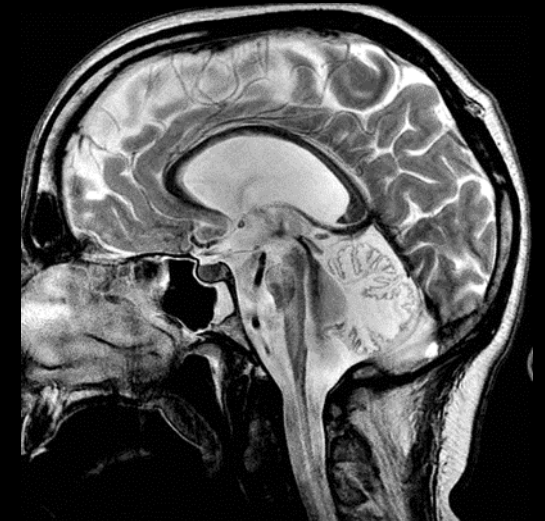
Perte des reliefs du tronc cérébral et atrophie médullaire associée à une disparition progressive de la substance blanche hémisphérique cérébelleuse



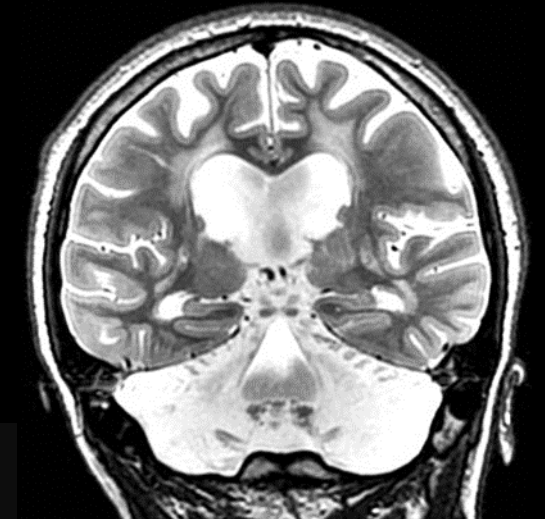
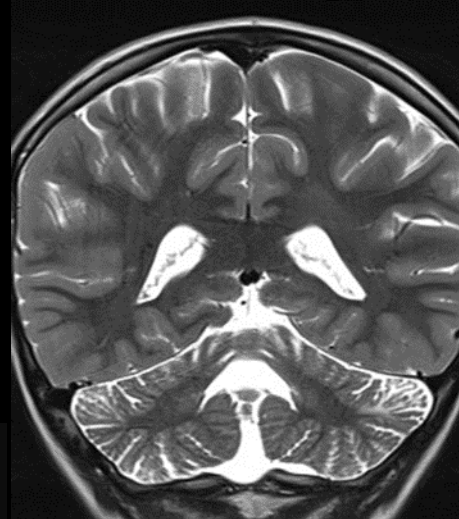
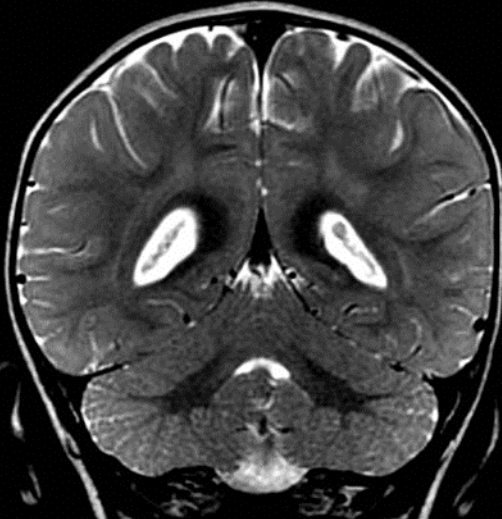
1 an



10 ans



23 ans



**Continuum
lésionnel**

Correspondance scanographique

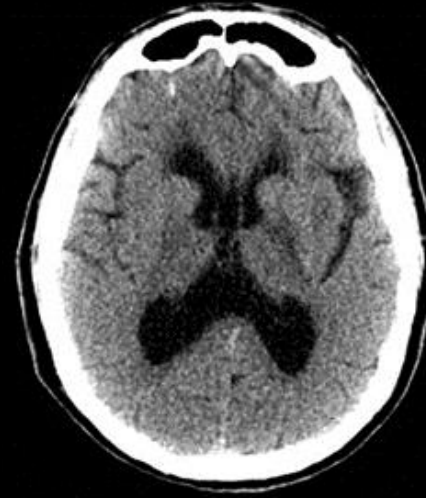
TDM cérébrales chez des patients d'âges différents



13 ans



18 ans



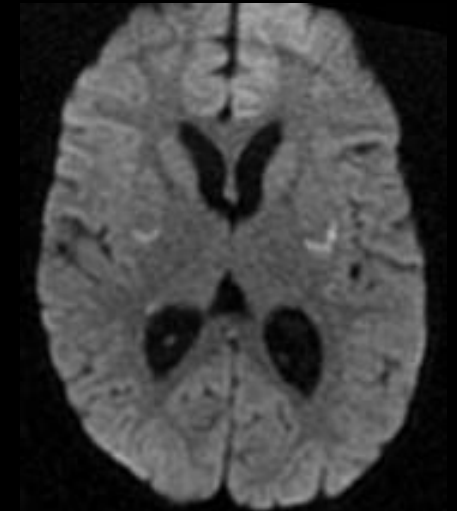
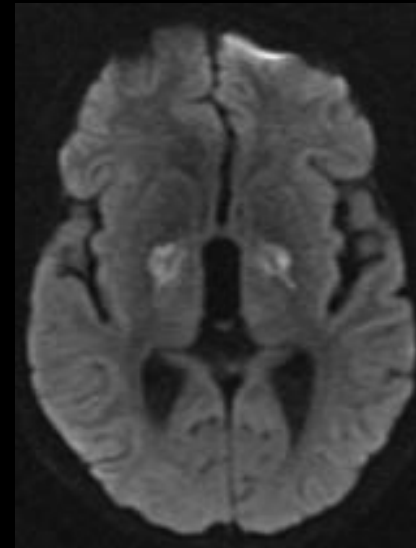
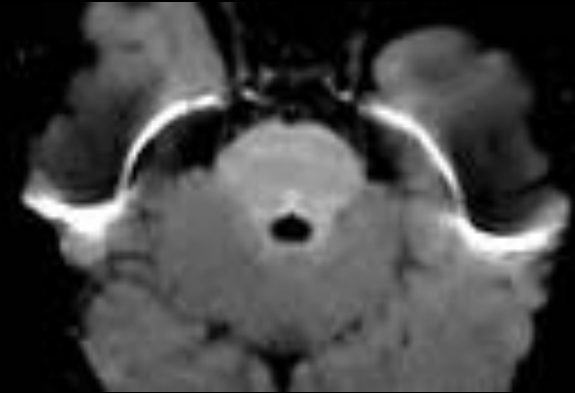
23 ans

En sus-tentorial, on note un élargissement progressif du système ventriculaire et à moindre degré des espaces péri-cérébraux, associé à une hypodensité de plus en plus marquée des noyaux putaminaux, thalamiques et des bras postérieurs des capsules internes.

En fosse postérieure, le tronc cérébral s'atrophie progressivement, entraînant un élargissement passif du V4 et des citernes de la base, pendant que la substance blanche du cervelet disparaît purement et simplement.

Analyse de la séquence de diffusion

- Jusqu'à l'âge de 10 ans, seulement 3 séquences de diffusion sont positives sur 28, alors qu'après cet âge, 25/29 le sont
- Atteintes variées, allant de l'ensemble d'une structure à un simple hypersignal punctiforme, mais généralement bilatéral et symétrique, de même que les valeurs de l'ADC
- Restriction de la diffusion semble corrélée à un épisode de dégradation clinique

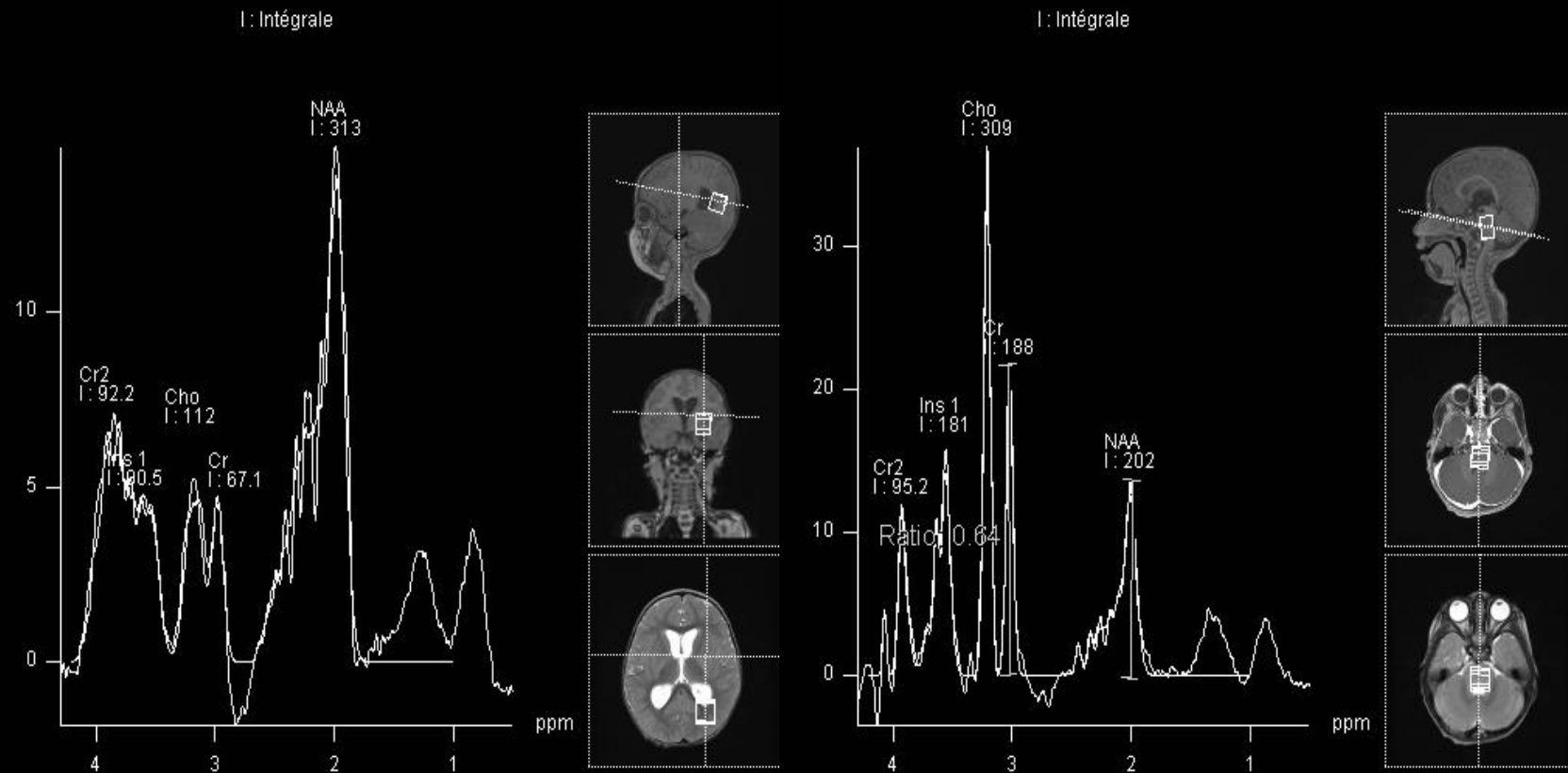


Analyse spectroscopique

17 SRM analysées

- Baisse du rapport NAA/Cr
- Augmentation du rapport Cho/Cr
- Augmentation du rapport Min/Cr

Augmentation du turn-over cellulaire et perte axonale pouvant correspondre à une gliose



SRM monovoxel à TE court (30ms) chez un enfant de 15mois : courbe témoin avec analyse de la substance blanche pariétale gauche saine – courbe pathologique avec analyse du tronc cérébral.

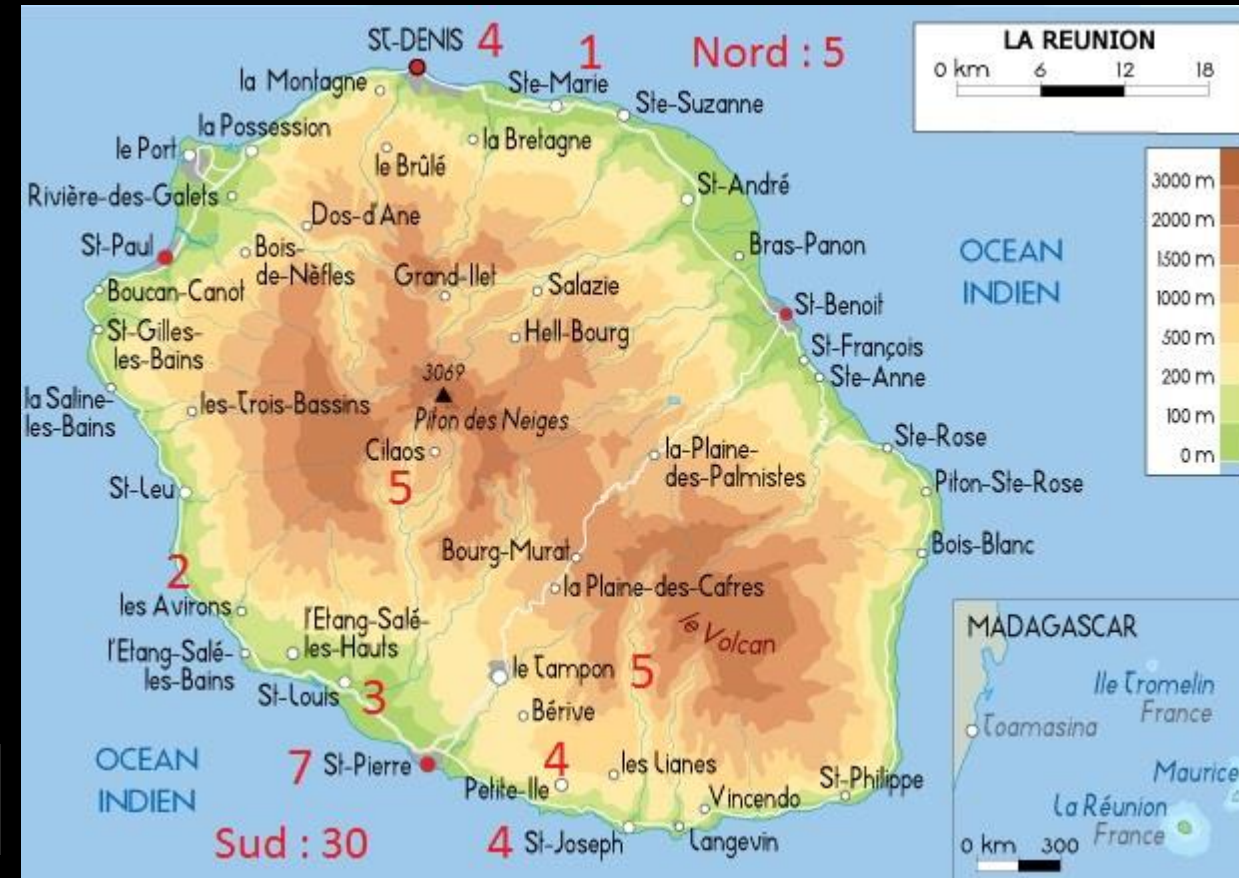
Introduction – M & M – Résultats – **Discussion** – Conclusion

Origines du syndrome R.A.V.I.NE

Pathologie spécifique de l'île de la Réunion

- Connu depuis la fin des années 1970
- Cas graves d'anorexie du nourrisson avec retentissement sur la courbe staturo-pondérale
- Suspicion initiale d'intoxication par les plantes données par les 'tisaneurs' ou origine psychogène
- **Individualisation récente en 1999** (Schoreitz et Renouil)
- Tous les enfants atteints sont issus de **familles créoles blanches** habitant des régions de l'île autrefois isolées où des maladies héréditaires ont une incidence inhabituelle, en lien avec une **consanguinité**

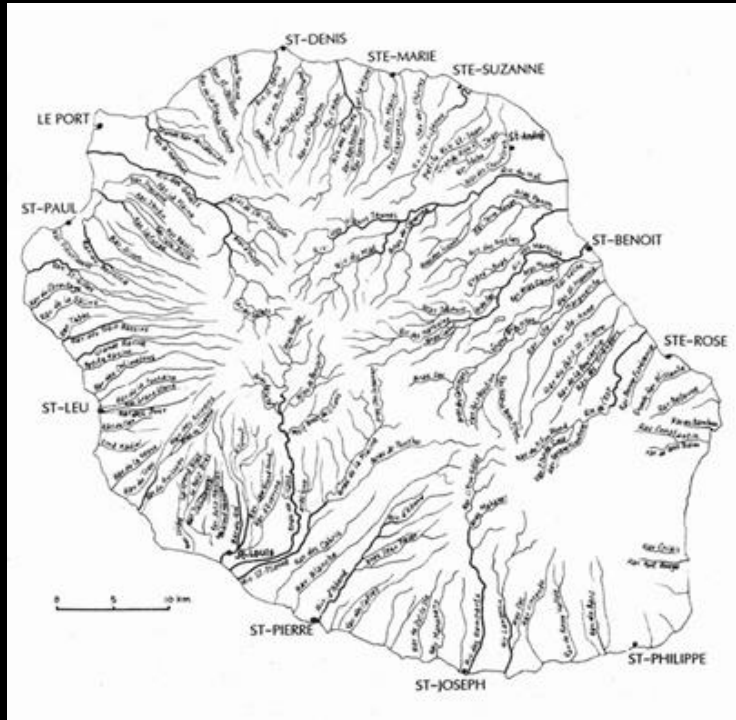
La répartition des patients inclus dans notre étude suit un gradient Nord/Sud avec 86% d'enfants originaires du sud de l'île.



Origines du syndrome R.A.V.I.NE

Les ravines

Mafate – Point de vue du cap noir depuis la Roche verre bouteille



L'origine de l'enclavement des communautés est directement due à la topographie du relief réunionnais dont les pentes de l'île sont creusées de larges entailles appelées « ravines », formées par d'importantes rivières aux débits conséquents et participants activement à l'érosion des sols



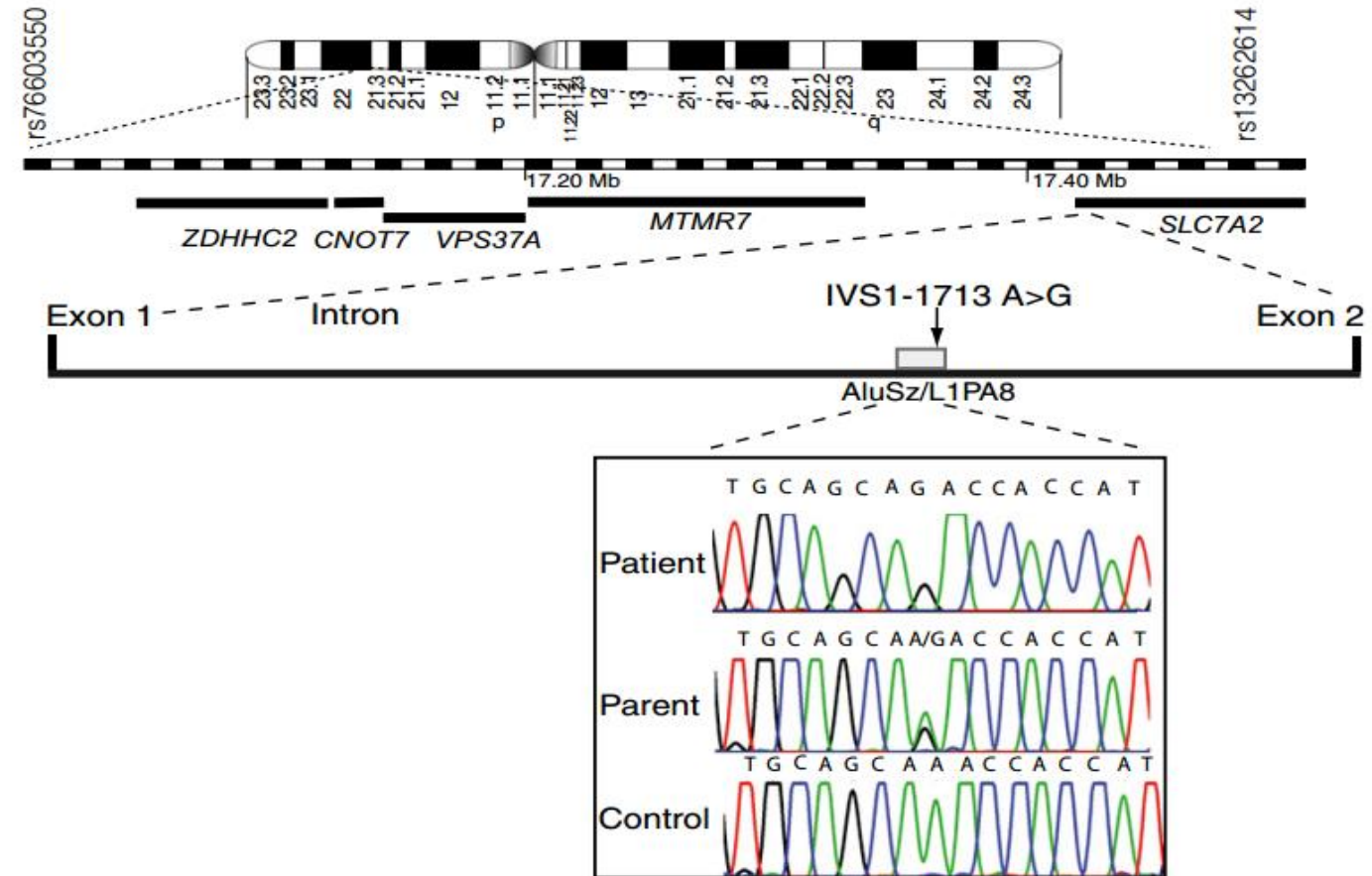
Origines du syndrome R.A.V.I.NE

- Identification de la **mutation ponctuelle A>G** d'un rétrotransposon localisé au niveau du premier intron du **gène SLC7A2** situé sur le **chromosome 8p22** en 2012
- Ce gène fait partie des séquences d'**ADN répétitives non codantes**, composant la majorité du génome humain, classiquement considérées comme « inutiles »
- Il serait à l'origine d'une **apoptose neuronale** mais dont le mécanisme physiopathologique n'est pas encore clairement élucidé

Cartault F, Munier P, Benko E, Desguerre I, Hanein S, Boddaert N, et al. Mutation in a primate-conserved retrotransposon reveals a noncoding RNA as a mediator of infantile encephalopathy. Proc Natl Acad Sci. 27 mars 2012;109(13):4980-5

Origine génétique

Mapping génomique



**Aspects radio-
cliniques**

Phase aiguë 'pseudo-digestive'

Aspects cliniques

- **SR = 1,1 à 1,33**
- Incidence = **1,87 enfants / an** sur une période de 30 ans d'après Renouil
- Prévalence exacte inconnue

- Apparition de la symptomatologie **entre 4 et 12 mois**
- **Vomissements importants** et **anorexie** à l'origine d'une cassure de la courbure staturo-pondérale (jusqu'à -4DS voire -5DS)
- **Manifestations de dysfonctionnements du tronc cérébral** (opisthotonos, nystagmus, largyngospasmes, apnées, troubles dysautonomiques)

Renouil M. Aspects cliniques, paracliniques et évolutifs du syndrome Réunionnais Anorexie- Vomissements Incoercibles – signes Neurologiques (R.A.V.I.NE) à propos de 57 cas. [Mémoire du DIU de Neurologie Pédiatrique]. 2008.

Wahnert C. Aspects évolutifs cliniques et radiologiques du syndrome R.A.V.I.NE [Thèse de Diplôme d'Etat de docteur en médecine]. [Strasbourg, France]: Université Louis Pasteur; 2006.

Vonthron M. Etude rétrospective sur l'intérêt des Corticoïdes dans les phases aiguës du syndrome ravine à la Réunion [Mémoire]. Université Paris XIII; 2014.

Fisher A. La prise en charge nutritionnelle du syndrome RAVINE améliore-t-elle le pronostic ? [Thèse de Diplôme d'Etat de docteur en médecine]. [Bordeaux, France]: Université Segalen 2; 2013.

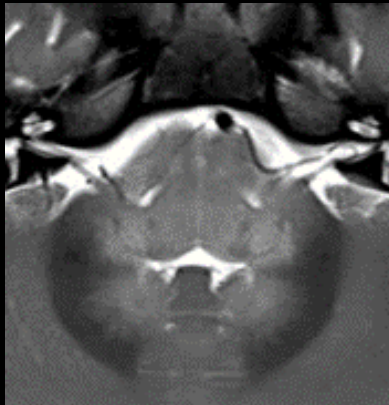
Aspects radio-cliniques

- 1^{ère} IRM réalisée à l'âge de 8,5 mois
- Atteintes présentes dans presque la totalité des cas

Phase aiguë 'pseudo-digestive'

Aspects radiologiques

- **Hypertrophie et hypersignal T2 des constituants du tronc cérébral**, alors que le cervelet apparaît initialement normal, ainsi qu'un hypersignal en rail des bras postérieurs des capsules internes, du pulvinar, de la partie postérieure des noyaux lenticulaires, de la capsule extrême et de la substance blanche péri-ventriculaire
- Absence de prise de contraste pathologique de ces différentes anomalies
- Absence de calcifications
- SRM : baisse du rapport NAA/Cr, augmentation du rapport Cho/Cr et augmentation du rapport Min/Cr au sein des zones pathologiques



Aspects radio- cliniques

Phase chronique 'neurodégénérative'

Aspects cliniques

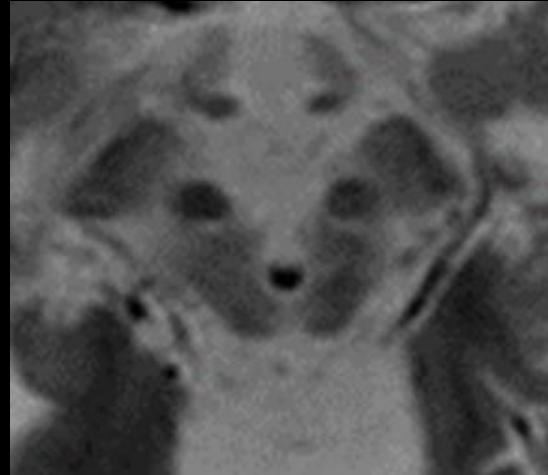
- La symptomatologie pseudo-digestive s'amende vers l'âge de 3 ans et fait place à des **déficiences neurologiques avec manifestations de dégénérescence spino-cérébelleuse progressives menant à un état grabataire**
- Cette évolution chronique est émaillée par des épisodes de dégradation rapide parfois déclenchés par une infection virale ou un traumatisme minime
- Le décès survient secondairement à la grabatisation ou par perte des commandes centrales liée à l'atrophie du tronc cérébral

- Deux pics de fréquence des décès sont observés avec un délai de plus de 10 ans sans aucun décès entre ces deux pics
- **35,08% des enfants atteints du syndrome R.A.V.I.NE décèdent avant 3 ans**, plus précisément avant 25 mois
- L'âge du décès représente donc une courbe biphasique avec deux pics :
 - le premier à **22,6 mois +/- 2,3 mois** s'il survient avant 3 ans
 - le deuxième à **21,1 ans +/- 3,5 ans** au-delà

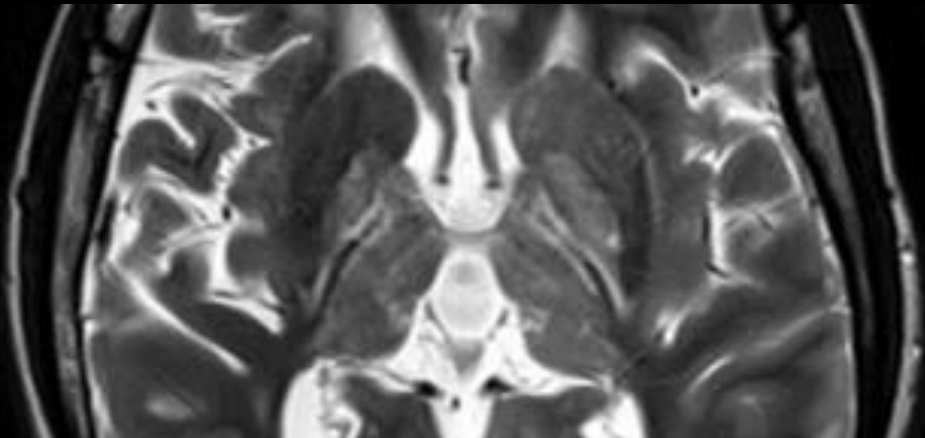
Aspects radio-
cliniques

Phase chronique 'neurodégénérative'

Aspects radiologiques



- **Atrophie progressive mais constante des structures** précédemment oedématisées avec perte du relief des structures du tronc cérébral et évanescence marquée de la substance blanche cérébelleuse avec, dans les formes les plus avancées, la seule persistance du ruban cortical cérébelleux
- Atteinte sus-tentorielle se majore également progressivement, mais la trophicité cérébrale reste globalement conservée comparativement au cervelet



Aspects radio-cliniques

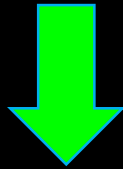
Diagnostics différentiels

- **A la phase aiguë** : vaste spectre des maladies métaboliques, mais aucune n'associe l'ensemble des signes cliniques et radiologiques du Sd R.A.V.I.NE
- **A la phase chronique** : pas de forme à début tardif; diagnostic déjà établi cliniquement et/ ou radiologiquement
- Preuve par biologie moléculaire disponible depuis 2012
- **3 cas ont permis une étude histologique**
- Initialement, pâleur myélinique en rapport avec une spongieuse et une gliose, conduisant à une atrophie sévère avec gliose et perte axonale dans la phase secondaire
- Des axones sont retrouvés normalement myélinisés, excluant ainsi une atteinte primitive de la myéline
- Atteinte de la substance grise avec inclusions neuronales, perte neuronale et prolifération vasculaire
- Atteinte neuronale plus sévère dans les régions caudales et augmente avec l'âge

Limites

Aspect épidémiologique

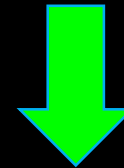
- Pathologie rare, encore largement méconnue
- Spécifique de l'île de la Réunion



- Caractère rétrospectif de l'étude
- Faible effectif de la population

Aspect radiologique

- IRM disponible à la Réunion depuis 1996 – PACS depuis 2003
- Importante mortalité



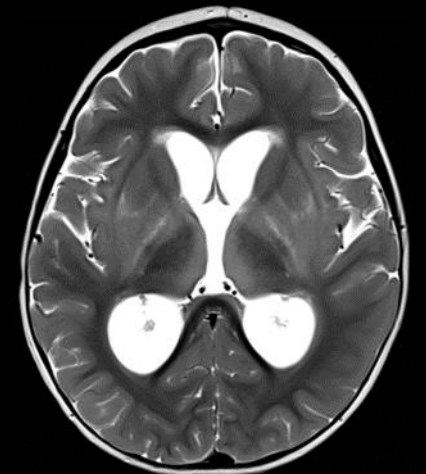
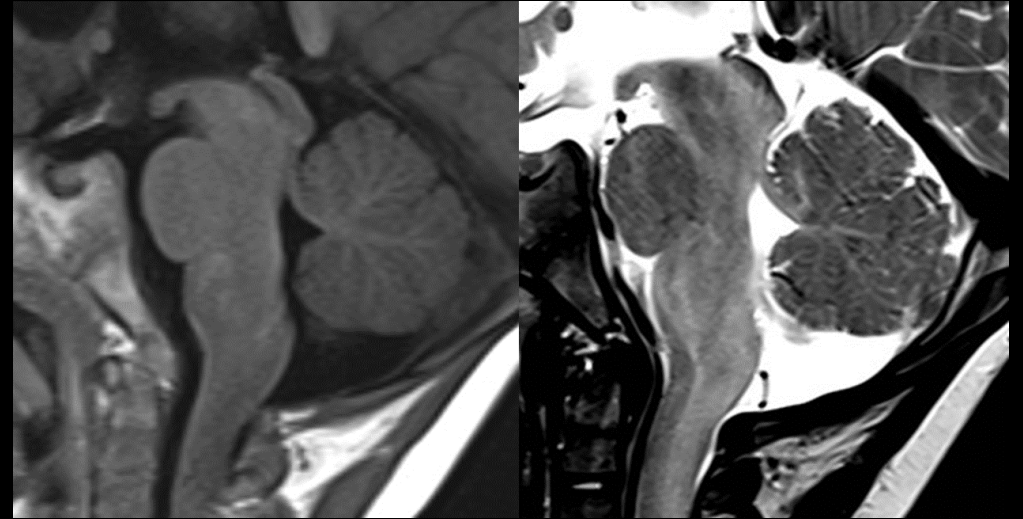
- Absence d'imagerie disponible pour l'ensemble des patients diagnostiqués cliniquement
- Faible nombre d'examen par patient
- Absence de suivi longitudinal sur le long terme pour la majorité des patients

Sd R.A.V.I.NE

Phase aigue 'Pseudo-digestive'

< 3 ans

- Hypertrophie et hypersignal T2 des constituants du tronc cérébral (~ 100% des cas)
- Cervelet apparaissant initialement normal
- Aspect en 'tête de lémurien' du mésencéphale
- Image en rail silhouettant les bras postérieurs des capsules internes
- Hypersignal T2 bilatéral et symétrique du pulvinar et de la partie postérieure des noyaux lenticulaires et des capsules externe et extrêmes



Sd R.A.V.I.NE

Phase chronique 'neurodégénérative'

> 3 ans

- **Atrophie progressive mais constante** des structures précédemment œdématisées avec perte du relief des structures du tronc cérébral et évanescence marquée de la substance blanche cérébelleuse avec, dans les formes les plus avancées, la seule persistance du ruban cortical cérébelleux
- Majoration progressive de l'atteinte sus-tentorielle
- La trophicité cérébrale reste globalement conservée comparativement au cervelet

