

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2016

N° 201

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en neurologie

par

Gaëlle BALLOY-LE GLATIN

Née le 13 décembre 1988 à Sèvres (92)

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 14 décembre 2016

**SCLÉROSE EN PLAQUES PSEUDO-TUMORALE INAUGURALE :
PRÉSENTATION CLINIQUE ET ÉVOLUTION DE 87 PATIENTS**

Président du jury : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Directrice de thèse : Madame le Docteur Sandrine WIERTLEWSKI

Membres du jury

Président du jury : Monsieur le Professeur David-Axel LAPLAUD

Directrice de thèse : Madame le Docteur Sandrine WIERTLEWSKI

Monsieur le Professeur Pascal DERKINDEREN

Monsieur le Professeur Hubert DESAL

Madame le Docteur Elisabeth AUFFRAY-CALVIER

Madame le Docteur Laure MICHEL

Remerciements

Au Docteur Sandrine Wiertlewski, pour avoir dirigé ce travail avec beaucoup de douceur. Merci pour ta précieuse aide, ta bienveillance et tes bons conseils tout au long de ce travail et de ces années.

Au Professeur David-Axel Laplaud, pour avoir accepté de présider ce jury, pour ton enseignement et ta présence au cours de ma formation.

Au Professeur Pascal Derkinderen, pour avoir accepté de juger ce travail, pour ta disponibilité, ta bonne humeur et ton accompagnement tout au long de l'internat.

Au Professeur Hubert Desal, pour avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Docteur Auffray-Calvier pour avoir accepté de juger ce travail et de l'enrichir du point de vue de la neuroradiologie.

Au Docteur Laure Michel, pour avoir accepté de juger ce travail, pour tes précieux conseils au cours de l'écriture.

À Fabienne, pour ta patience, ton efficacité et pour avoir accepté de quitter (de temps en temps) ta famille pour m'aider à recueillir les données.

À l'ensemble des neurologues des différents centres hospitalo-universitaires français pour leur contribution à l'inclusion des patients.

À l'ensemble des médecins, chefs de clinique et co-internes croisés au cours de mon parcours d'interne, merci pour votre compagnie, votre patience, vos enseignements et votre formation.

À mes co-internes de neurologie pour leur bonne humeur, leur soutien, leur flexibilité et tant d'autres choses.

À Cocow, en vingt-six ans on a fait un sacré bout de chemin ensemble. Merci pour ces fameux trajets du dimanche qui me permettaient de m'évader en première année.

À FX pour être resté disponible quand moi je l'étais peu.

À Diane, Emilie et Eloïse toujours prêtes !

À Anna, Perrine, Sophie, Agnès, Alexia et Diane parce que je peux toujours compter sur vous depuis toutes ces années.

À mes parents pour m'avoir soutenue et supportée (volcan espagnol...).

À mes deux frangins, Mr T. et Bubu pour leur bienveillance fraternelle.

Aux TdF, pour les multiples occasions musicales et sportives de décompresser.

À Clément, pour tout...

Et enfin, un très grand merci aux lecteurs et relecteurs qui se reconnaîtront.

Sommaire

Abréviations	1
Introduction	2
Forme classique de sclérose en plaques	2
Formes frontières de sclérose en plaques	9
Contexte et objectifs de l'étude	10
Article	11
Abstract	12
Introduction	13
Methods	13
Results	15
Discussion	21
Conclusion	26
Bibliography	28
Annexes	35
Annexe 1: Score EDSS	35
Serment d'Hippocrate	36
Résumé	38

Abréviations

Françaises :

BHE : barrière hémato-encéphalique

EBV : virus Epstein-Barr

EDSS : Expanded Disability Status Scale

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

LT : lymphocyte T

SEP : sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

Th : T helper

Anglaises :

CNS : central nervous system

CSF : cerebral spinal fluid

DMT : disease-modifying-treatment

EDSS : Expanded Disability Status Scale

MRI : Magnetic Resonance Imaging

MS : multiple sclerosis

OCB : oligoclonal bands

Introduction

Les premiers cas de sclérose en plaques (SEP) semblent avoir été décrits au XVIII^e siècle. Jean-Martin Charcot au cours de ses leçons du mardi en 1868 l'a dénommée ainsi (sclérose en plaques disséminée) et avait également établi des caractéristiques cliniques de la pathologie : nystagmus, tremblement d'intention, voix scandée. Ces critères, loin d'être spécifiques, correspondraient à la description de l'un de ses premiers patients, supposé atteint de SEP, qui semblerait finalement atteint d'une maladie de Friedreich (1). Charcot a largement contribué à la description anatomique que l'on connaît aujourd'hui (2) **Figure 1**.



Figure 1 : Tableau d'André Brouillet (1857-1914) "*Une leçon clinique à la Salpêtrière*"

Forme classique de sclérose en plaques

Épidémiologie :

La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC), du cerveau et de la moelle épinière. Cette pathologie représente la première cause de handicap de l'adulte jeune après les accidents de la voie publique (3). La SEP débute

typiquement entre 20 et 40 ans et touche plus volontiers les femmes avec un ratio de 2/1 à 3/1 (4).

Sa prévalence en Europe est estimée à 83 pour 100 000 habitants en 2006, et son incidence à 4.3 cas pour 100 000 habitants (5). Cette prévalence est variable et augmente selon un gradient de latitude identifié par Kurtzke en 1975. En effet, plus on se rapproche de la latitude

nord 59°, plus la prévalence de la maladie est forte (6)

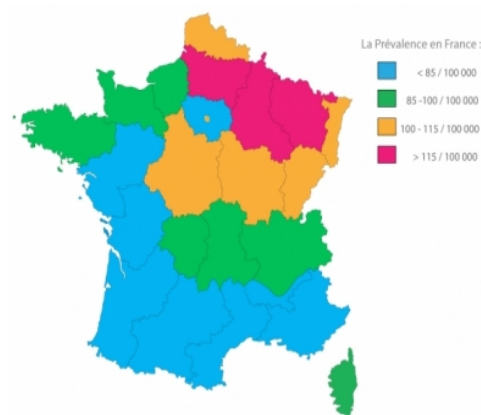


Figure 2. Un gradient nord-sud a également été identifié en Europe avec une plus forte prévalence de la maladie dans les pays nordiques (5).

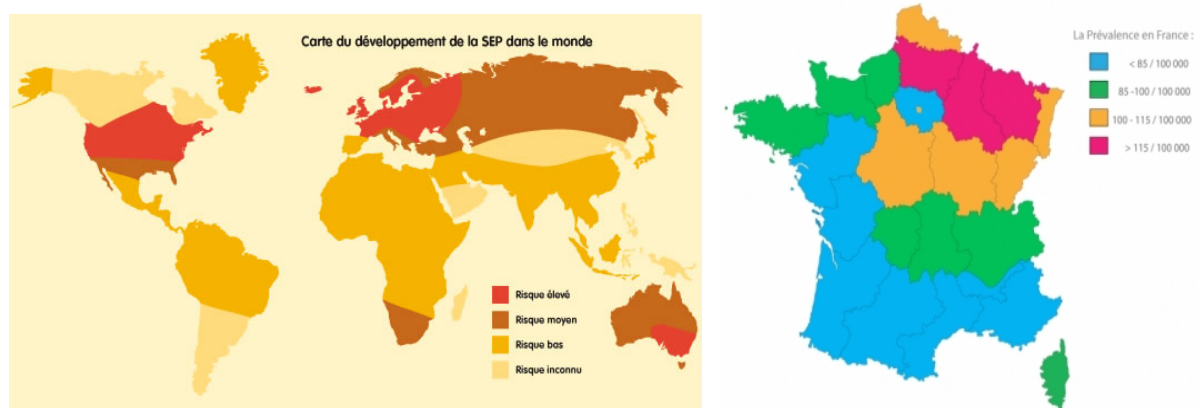


Figure 2: Prévalence de la SEP dans le monde et en France. D'après le site ARSEP.

En France, une étude réalisée entre 2000 et 2007 permet d'estimer sa prévalence à une personne touchée sur 1000 et son incidence entre 7.6 et 8.8 pour 100 000 habitants (7). Les régions du nord-est de la France sont plus volontiers touchées par la SEP, probablement en raison d'influences environnementales qui vont être détaillées par la suite. Enfin, en Bretagne, l'incidence annuelle de SEP était estimée en 2010 à 4.28 cas pour 100000 habitants, il s'agit donc d'une région à plus fort risque de développer la maladie (8).

Cette pathologie ne modifie pas l'espérance de vie en comparaison à la population générale (8). Il a cependant été démontré, en France, qu'au-delà de vingt ans d'évolution de la pathologie (soit environ à l'âge de 60 ans), le risque de mortalité est 2.2 fois plus important que celui de la population générale (9).

Étiologie :

Bien que les premières descriptions de la SEP remontent à plus de cent cinquante ans, les facteurs en cause dans la genèse de la pathologie ne sont pas encore clairement identifiés. Les experts s'accordent pour dire qu'il existe une susceptibilité génétique associée à l'influence de facteurs environnementaux (10).

La SEP n'est pas considérée comme une pathologie héréditaire. L'existence d'une susceptibilité génétique a pu être mise en évidence, notamment dans les études portant sur les jumeaux monozygotes avec un risque de développer la maladie de 25 % (contre 0.1% dans la population générale) (11). Ce risque est également plus élevé chez les apparentés du premier degré puisqu'il augmente de 2 à 3 % selon les études (12).

Le patrimoine génétique ne suffit cependant pas à lui seul à engendrer la maladie, comme cela a pu être montré chez les migrants dont l'incidence de survenue de la maladie tend à rejoindre celle du pays résident. Cela est d'autant plus marqué que la migration se fait tôt dans l'enfance (13). C'est devant ce constat et la grande variabilité géographique de la prévalence de la SEP que les facteurs environnementaux ont été incriminés. Ils se distinguent en deux catégories, les facteurs infectieux et non-infectieux.

Parmi les facteurs environnementaux, une haute latitude, identifiée comme à plus fort risque de développer une SEP par Kurtzke en 1975, est en fait étroitement associée au taux d'ensoleillement et au taux de vitamine D dans le sérum. En effet il a été montré qu'une hypovitaminose D est fréquemment retrouvée lors du premier événement démyélinisant (14) (15). Parmi les autres facteurs non-infectieux identifiés, le tabagisme actif augmente significativement le risque de développer une SEP après un syndrome clinique isolé (16), et augmente le risque de développer une forme secondairement progressive chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente (survenue quatre ans plus tôt comparativement à un groupe non-fumeur) (17). Le rôle hormonal, et notamment celui des œstrogènes, est largement démontré puisqu'elles ont un rôle protecteur pendant la grossesse (13). L'influence d'un

régime riche en acides gras saturés est actuellement débattu, tout comme celui du régime riche en sel (18).

En tête de liste des facteurs environnementaux infectieux se trouve le virus Epstein-Barr (EBV). Le rôle de cet agent infectieux reste cependant débattu, il existe d'une part une grande concordance épidémiologique avec la SEP, mais de l'autre, la prévalence de séropositivité pour l'EBV à l'âge adulte est de 95% alors que la SEP reste une pathologie rare (13). Cependant la séropositivité pour l'EBV chez les patients atteints de SEP est quasiment de 100% (19).

Physiopathologie :

La SEP est considérée comme une pathologie auto-immune du SNC. Elle se caractérise par l'apparition de plaques de démyélinisation focales au sein de la substance blanche responsables d'une altération de la conduction nerveuse et peut entraîner une dégénérescence axonale secondaire. Différentes hypothèses mécanistiques sont proposées pour expliquer cette pathologie sans qu'aucune d'elle ne se dégage formellement; celles-ci sont résumées dans la **Figure 3** (20).

L'hypothèse la plus ancienne implique les lymphocytes T helper 1 (LT Th1) qui seraient activés dans le sang, par mimétisme moléculaire entre l'EBV et les peptides de la myéline. Une fois activées, ces cellules peuvent passer la barrière hémato-encéphalique (BHE) et induisent alors un recrutement des autres cellules de l'immunité acquise et innée au niveau du SNC et par conséquent une inflammation locale. Cette inflammation est responsable des lésions de démyélinisation par atteinte des oligodendrocytes (cellules composant la myéline dans le SNC) et permet également de maintenir une certaine perméabilité inhabituelle au niveau de la BHE (21).

D'autres hypothèses plus récentes mettent les LT Th17 au premier plan en évoquant la possibilité d'un défaut de régulation des LT en plus du mimétisme moléculaire (22).

Les LT CD8⁺ sont également des acteurs potentiels de la physiopathogénie de la SEP. Ceux-ci ne permettraient pas le bon contrôle de l'infection virale à EBV, défaut d'origine génétique, et entraîneraient alors l'infection des cellules endothéliales par l'EBV, et donc une perméabilité de la BHE entraînant ensuite les dommages décrits plus haut (23).

Et enfin la dernière hypothèse soutient une origine dégénérative primitive des oligodendrocytes. Ceux-ci relargueraient des débris de myéline en périphérie et activeraient ainsi le système immunitaire (24).

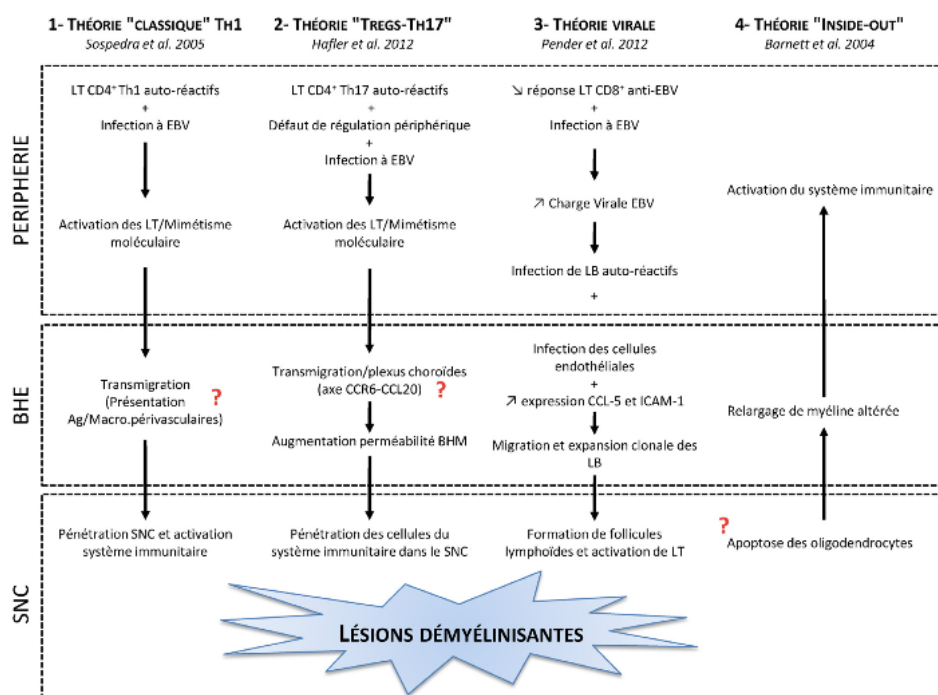


Figure 3: Hypothèses mécanistiques du développement de la sclérose en plaques. D'après Salou et al., *Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques* ; 2013

Évolution naturelle de la SEP :

Il existe trois formes de SEP **Figure 4**. La SEP récurrente-rémittente, la plus fréquente (80% des cas), est caractérisée par une évolution par poussées. La forme secondairement progressive est l'évolution naturelle tardive de la forme précédemment décrite. La forme d'emblée progressive affecte environ 15% des patients et débute à un âge plus tardif (environ 40ans) et touche plus volontiers les hommes (25) (26).

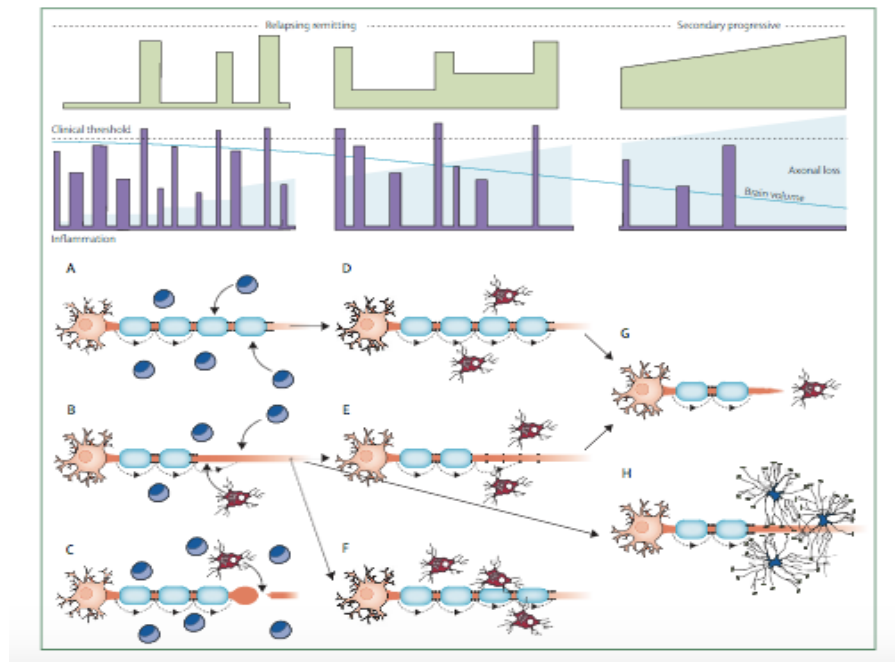


Figure 4: Différentes formes de sclérose en plaques, évolution de l'inflammation locale et capacités de remyélinisation au cours du temps. D'après Compston A., Multiple sclerosis, Lancet 2008.

Le pronostic général de la maladie est relativement bien décrit grâce aux cohortes prospectives d'histoire naturelle et l'évaluation du handicap par une échelle standardisée, l'EDSS (Expanded Disability Status Scale,

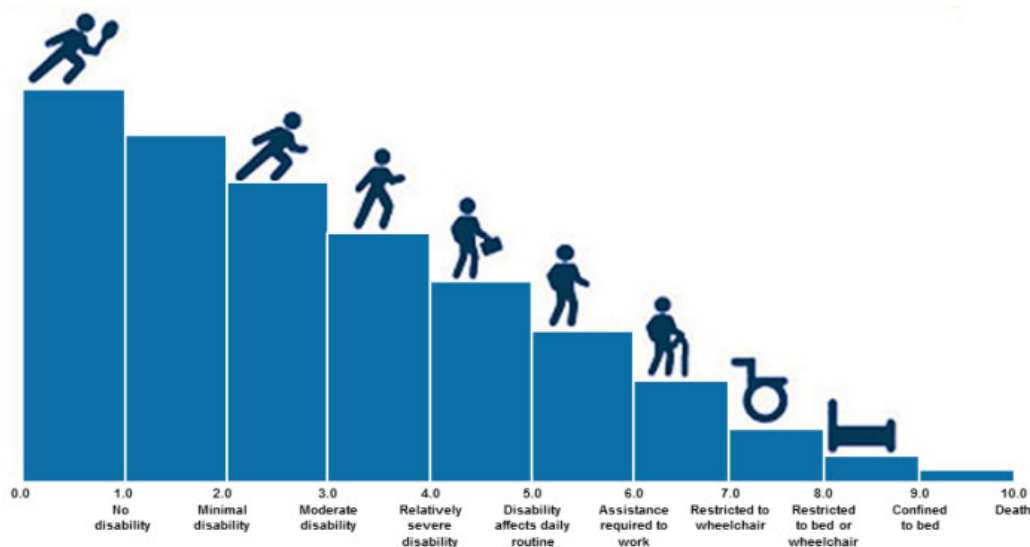


Figure 5 Kurtzke JF. *Neurology*. 1983;33:1444-1452

Certains facteurs pronostics ont été mis en évidence :

- le sexe : les femmes présentent une progression du handicap plus lente que les hommes ;
- l'âge : plus la pathologie se déclare tôt, plus la progression est lente ;
- l'évolution de la maladie : l'existence d'au moins deux poussées au cours des deux premières années ou la persistance de séquelles de la première poussée accélèreraient la progression du handicap (28).

Critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques de la SEP ont beaucoup évolué au cours du XXe siècle. Malgré les avancés de l'imagerie et des examens complémentaires, la part de la clinique reste importante (1). Les critères diagnostiques actuellement proposés sont les critères de Mac Donald révisés en 2010. Ils reposent sur la démonstration clinique et radiologique d'une dissémination des lésions inflammatoires du SNC dans le temps et dans l'espace, **Figure 6** (29). La recherche de bandes oligoclonales (par électrophorèse des protéines) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) peut être réalisée afin d'appuyer le diagnostic, elle est retrouvée dans 90% des cas (30).

En IRM (imagerie par résonnance magnétique), la SEP se présente classiquement sous la forme de multiples lésions de la substance blanche, homogènes, bien limitées, de forme ovoïdes, de grand axe perpendiculaire à celui des ventricules latéraux et dépourvues d'effet de masse (31)(32).

Clinical (Attacks)	Lesions	Additional Criteria to Make a Diagnosis
2 or more	Objective clinical evidence of ≥ 2 lesions or objective clinical evidence of 1 lesion with reasonable historical evidence of prior attack	None. Clinical evidence alone will suffice; additional evidence desirable, but must be consistent with MS
2 or more	Objective clinical evidence of 1 lesion	DIS, or await further clinical attack implicating a different site in the CNS
1	Objective clinical evidence of ≥ 2 lesions	DIT, or await a second clinical attack
1	Objective clinical evidence of 1 lesion	DIS, or await further clinical attack implicating a different site in the CNS and DIT, or await a second clinical attack
0 (progression from onset)		1 year of disease progression (retrospective or prospective) AND at least 2 of the following: • DIS in the brain based on ≥ 1 T2 lesion in periventricular, juxtacortical, or infratentorial regions • DIS in the spinal cord based on ≥ 2 T2 lesions • Positive CSF

CNS indicates central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; DIS, dissemination in space; DIT, dissemination in time; MS, multiple sclerosis.

Figure 6 : Critères de Mc Donald révisés en 2010. D'après Polman CH et al. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.

Formes frontières de sclérose en plaques

Il existe de nombreuses formes atypiques de sclérose en plaques qui diffèrent par leurs présentations radio-cliniques et/ou leurs pronostics. Le lien entre ces différentes pathologies et la forme classique de SEP est sujet à débat. Elles sont parfois considérées comme des variantes de la SEP ou au contraire comme entités pathologiques à part entière (33).

EMAD (encéphalomyélite aiguë disséminée) :

Cette pathologie affecte généralement les enfants et plus rarement les adultes. La présentation clinique dépend de la localisation des lésions. Il n'est pas rare de retrouver une encéphalopathie ou une crise comitiale associées à ce tableau clinique. Cette pathologie peut survenir au décours d'une infection virale ou d'une vaccination. Elle peut être difficile à distinguer d'un premier événement démyélinisant d'une SEP atypique. L'IRM met en évidence de larges lésions inflammatoires diffuses, asymétriques, des substances blanche et grise. Le pronostic est bon dans 80% des cas avec peu de séquelles (33) (34).

Sclérose concentrique de Baló :

Cette pathologie rare touche principalement les adultes jeunes et présente une évolution monophasique rapidement progressive. Elle se caractérise par une présentation radiologique et histologique dite "en bulbe d'oignon" correspondant à une alternance de lamelles démyélinisées et myélinisées au sein d'une large lésion de la substance blanche (35)(36)(33).

Sclérose en plaques aiguë de Marburg :

Il s'agit d'une forme aiguë fulminante de pathologie inflammatoire du SNC décrite par Otto Marburg en 1906. Elle peut se révéler par une crise d'épilepsie, des symptômes moteurs

bruyants, et également des symptômes corticaux tels que des troubles cognitifs, atypiques pour une SEP de forme classique. L'IRM montre typiquement de larges et multiples lésions de démyélinisation de la substance blanche supra et infra-tentorielle, rehaussées par le gadolinium, avec la présence d'un œdème péri-lésionnel. L'issue est fatale dans la plupart des cas (37)(33).

Maladie de Schilder :

Cette pathologie touche plus volontiers les enfants. Elle se présente radiologiquement sous la forme de larges plages de démyélinisations bilatérales et symétriques situées au niveau du centre semi-ovale, du corps calleux, du lobe fronto-pariétal. Sur le plan histologique les lésions ont les mêmes caractéristiques que celles de la SEP de forme classique. Le pronostic est difficile à préciser en raison de la rareté de la pathologie. Différencier ce tableau de l'EMAD n'est pas toujours aisé, d'autant plus que la maladie de Schilder peut également être précédée d'un épisode infectieux (33)(38).

Sclérose en plaques de forme pseudo-tumorale :

Ce terme désigne les pathologies inflammatoires se présentant sous la forme de larges lésions de plus de 20mm pouvant mimer une lésion néoplasique à l'IRM et font l'objet de ce travail.

Contexte et objectifs de l'étude

Une présentation clinique et/ou radiologique inhabituelle de SEP, telle que la forme pseudo-tumorale, peut rendre le diagnostic difficile. En effet la présence d'une large lésion mesurant plus de 20mm, associée ou non à un effet de masse avec un œdème péri-lésionnel, parfois rehaussée de façon annulaire est atypique (39)(40)(41)(42). Cette présentation peut orienter à tort vers une lésion tumorale, ou un abcès, ou une autre pathologie inflammatoire amenant parfois jusqu'à biopsier la lésion (43).

Dans la littérature, il n'existe que peu d'étude décrivant les caractéristiques au moment du diagnostic et d'évolution des SEP de forme pseudo-tumorale (40)(42)(44)(45).

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer et de préciser le profil démographique, clinique, radiologique, biologique des patients atteints de SEP pseudo-tumorales, ainsi que les traitements utilisés et l'évolution à court et moyen terme.

Article

Inaugural tumor-like multiple sclerosis: clinical presentation and short-term outcome in 87 patients

G. Balloy, MD ; J. Pelletier, MD, PhD ; L. Suchet, MD ; I. Malikova, MD ; C. Lebrun, MD, PhD ; M. Cohen, MD ; Vermersch, MD, PhD ; H. Zephir, MD, PhD ; E. Duhin, MD ; O. Gout, MD, PhD ; R. Deschamps, MD ; E. Le Page, MD ; G. Edan, MD, PhD ; P. Labauge, MD, PhD ; C. Cara Dallieres, MD ; L. Rumbach, MD ; E. Berger, MD ; P. Lejeune, MD ; P. Devos, MD ; J-B N'Kendjuo, MD ; M. Coustans, MD ; E. Auffray-Calvier, MD ; B. Daumas-Duport, MD ; L. Michel, MD, PhD ; D.A. Laplaud, MD, PhD ; C. Brosset, MD ; J. de Seze, MD, PhD ; S. Wiertlewski, MD ; on behalf of the Société Francophone de la Sclérose en Plaques.

From the Departments of Neurology, University Hospital of Nantes (G. Balloy, Drs. Wiertlewski, Michel and Pr. Laplaud), University Hospital of Marseille (Pr. Pelletier, Drs Malikova, and Suchet), University Hospital of Nice (Dr. Cohen and Pr. Lebrun), University Hospital of Lille (Pr. Vermersch and Drs. Zephir and Duhin), Fondation Rothschild, Paris (Drs. Gout and Deschamps) University Hospital of Rennes (Dr. Le Page and Pr. Edan), University of Montpellier (Drs Labauge and Carra Dalliere), University Hospital of Besançon (Pr. Rumbach and Dr Berger), Univeristy of La Roche sur Yon (Dr Lejeune), Hospital of Boulogne-sur-Mer (Dr. Devos), Hospital of Dunkerque (Dr. N'Kendjuo), , Military Hospital, Marseille (Dr. Brosset), Hospital of Cornouailles, Quimper (Dr. Coustans), France, University Hospital of Strasbourg (Pr. De Seze)

From the Departments of Radiology, University Hospital of Nantes (Drs E. Auffray-Calvier and B. Daumas-Duport)

Abstract

Background: The spectrum of primary demyelinating diseases of the central nervous system includes various pathological entities (multiple sclerosis [the most common], Balo's concentric sclerosis, Schilder's disease and acute disseminated encephalomyelitis) with overlapping clinical presentation. However, it is not yet clear whether or not they are variants of a single disease. *Methods:* 87 patients (62 women and 25 men) from different MS centers in France were studied retrospectively. Inclusion criteria were (i) a first clinical event (ii) MRI showing one or more large demyelinating lesions (20 mm or more in diameter) with mass-like features. Patients with a previous demyelinating event (i.e. definite multiple sclerosis) were excluded. *Results:* Mean age at presentation was 26 years. The most common initial symptoms (67% of the patients) were hemiparesis or hemiplegia. Aphasia, headache and cognitive disturbances (i.e. atypical symptoms for demyelinating diseases) were observed in 15%, 18% and 15% of patients, respectively. The mean largest diameter of the tumefactive lesions was 26.9 mm, with gadolinium enhancement in 66 patients. 21 patients (24%) had a single tumefactive lesion. During follow-up (data available for 86 patients; median time: 66 months - 5,5 years-; range: 1 to 408 months -34 years-) 4 patients died, 70 patients were improved or unchanged and 16 worsened. 86% of patients received an attack therapy by corticosteroids, and 73 % received later a background therapy. 24 patients (30 %) were treated with immunomodulating therapy, 14 (17%) with immunosuppressive therapy, and 19 (23%) received both therapeutics. EDSS at the end of the follow-up was 2.4 +/- 2.6 (mean +/- SD). *Conclusion:* This study provides further evidence that the clinical course of MS presenting with large focal tumor-like lesions does not differ from that of classical relapsing-remitting MS.

Key words: multiple sclerosis, pseudo-tumoral form, Balo, Schilder, demyelinating disease

Introduction

At disease onset the diagnosis of multiple sclerosis (MS) may be challenging when the clinical or radiological presentation is unusual, particularly when there is a single lesion and/or lesioning is tumor-like in appearance. Only a few reports have addressed the critical issue of differential diagnoses of large white matter lesions (46) (47) (44). Moreover, the short-term outcome for these patients is usually considered to be poor, based on the clinical pattern at the time of diagnosis, which is often more severe than for a classical MS relapse, with a long delay for recovery and a risk of residual deficits (47) (39). The long-term outcome for such patients is not well known as there have been few, if any, long-term follow-up studies, but these patients are considered to be at risk for an aggressive form of MS. Tumefactive MS is characterized by the presence of a large demyelinating plaque (> 2 cm), identified with magnetic resonance imaging (MRI), usually in the brain hemispheres, mimicking a brain tumor (40). Other diseases in which the main pathological change is primary demyelination can manifest as tumefactive lesions, with overlapping clinical presentation. They include myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilder's disease), acute disseminated

encephalomyelitis (ADEM), and Balo's concentric sclerosis (48) (42) (35) (49).

In this study, we reviewed the case histories of 87 patients from various MS centers in France who presented with one or more large demyelinating lesions mimicking a tumor. Our aim was to assess the demographic, clinical, radiological, laboratory, therapeutic and outcome profiles of pseudo-tumoral multiple sclerosis.

Methods

In a collaborative, multicenter study, we retrospectively studied patients from 9 MS centers in France, seen consecutively in consultation in our outpatients and inpatients clinic between November 2014 and November 2015. They were included if they had an history of pseudo-tumoral demyelinating first event. Patients had to have an MRI at that time. From 1979 to 2011, 113 patients were identified. Pseudo-tumoral demyelinating event was defined as acute demyelinating episode with a large hypersignal flair lesion on MRI at least 20mm in diameter. MRI must be available for the first event to avoid confusion with large, confluent plaque of long-term MS.

Inclusion criteria were: (i) a clinical history comprising a first demyelinating event; (ii)

cerebral MRI showing one or more large demyelinating plaques (20 mm or more in diameter, with any degree of edema) with mass-like features at the time of the first clinical event. Patients with a previous demyelinating event (i.e. definite MS) were excluded. Others exclusion criteria were lack of radiological or clinical features; or differential diagnosis, not belonging to central nervous system demyelinating spectrum.

Clinical and demographic data:

We noted age, sex, date of onset, and clinical presentation. Symptoms were classified between motor or sensitive disorders (hemiplegia, paresthesia, hypoesthesia...) visual troubles, seizure, aphasia, headache or consciousness alteration. We also recorded the occurrence of new relapses and the number of relapses, when it was available, treatments during the acute phase, and treatments during the follow-up. Finally, we noted the Expanded Disability Status Scale score at the final visit.

Brain MRI:

All patients underwent brain MRI during the first clinical episode. The MRIs were performed on a 1.0- or 1.5-T unit with at least the following sequences: T1-weighted sequences before and after gadolinium

infusion and axial T2 or fluid attenuation inversion recovery sequences. Due to the lack of data and the older of some images we did not study the perfusion sequences. All these MRI were consulted to assess the diagnosis and include the patients. We noted the size, number and localization of the lesions, gadolinium enhancement, and pattern of this enhancement, and finally if Barkhof criterias were presents.

Biological analysis:

82 patients underwent a CSF analysis, with blood cell count, protein level, and OCB evaluation by isoelectrofocusing methods. And when it was available (83 patients on 87). Among them, we studied the histological results of brain biopsy performed in stereotaxic conditions for 23 patients.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Student's t test for age and CSF comparison between the subgroup of nine patients with a single lesion on MRI and the other patients and a Fischer's exact test for quantitative variables. *P* values less than 0.05 were considered to indicate significance.

Results

From the 9 MS centers, 113 patients were eligible, but only 87 patients were analysed. Indeed, 23 of them didn't present clinical or radiological features of pseudotumoral MS and 3 of them were not retained because of lack of data, so 26 patients were excluded (*Figure 1*).

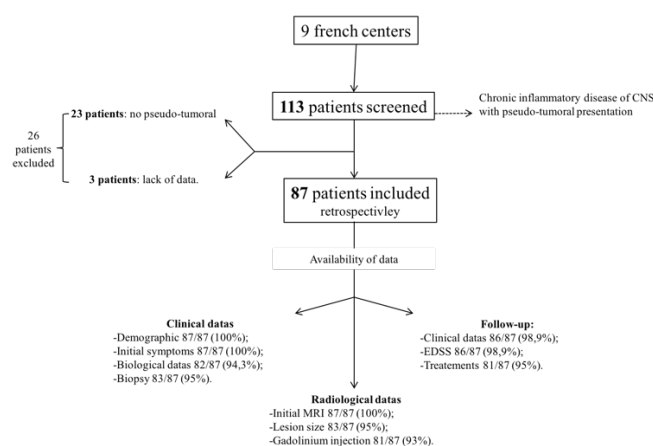


Figure 1: Flow chart

The main demographic and clinical results are shown in *table 1*.

Clinical characteristics of the cohort.

Hemiparesis or hemiplegia was found in 58 cases (67%). Patients experienced visual abnormalities (optic neuritis, diplopia, hemianopsia or cortical blindness) in 21 cases (24%), dizziness in 23 cases (26%) or sensitive disorders in 33 cases (38%), in association or not with motor disorders. Aphasia, headache and cognitive disturbances occurred in 13 (15%), 16 (18%) and 13 (15%) cases, respectively. (*figure 2*)

MRI findings of tumor-like MS. Examples of patients' MRI are shown in *figures 3*. The mean largest diameter of the tumefactive lesions on MRI was 26.9 +/-

8.8 mm (range: 20-55 mm). Isolated lesion, with a pseudo-tumoral aspect on MRI was found in twenty-one patients (24%). Of the remaining patients, 10% had one other lesion, 28% had two to eight other lesions and 38% had nine or more lesions. On T1 weighted-sequences, gadolinium enhancement was observed in 66 patients (81%) (six patients had no gadolinium injection). Among these patients, most of them presented ring enhancement (26 patients, 51%), among them only 7 had an open ring. 13 patients presented homogeneous enhancement (25%), 5 patients presented heterogeneous enhancement (10%), and finally punctiform and 'onion bulb' enhancement were found in 4 (8%) and 3 patients (6%) respectively. (*table 1*)

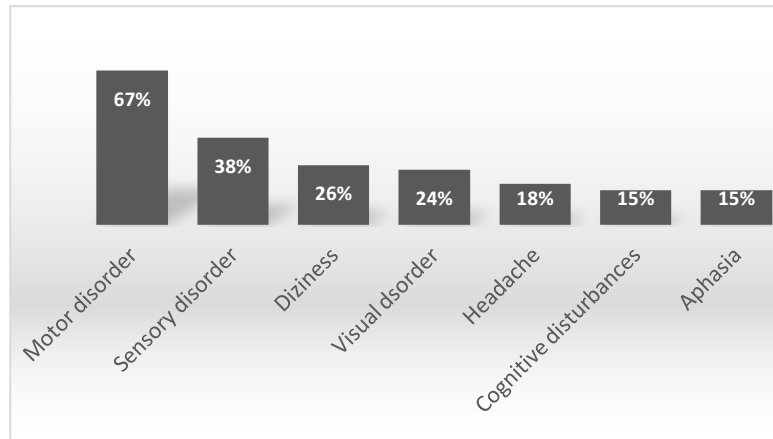


Figure 2: Repartition of initial symptoms in cohort

Biological findings of tumor-like MS. CSF showed an increased cell count (mean: 7.31; range: 0-90) and an elevated protein level (mean: 0.42; range: 0.11-1.00 g/L) in 40% and 39% of the 82 patients tested, respectively. Oligoclonal bands were found in 57 (70%) of the patients tested. 23 patients (26%) underwent stereotaxic biopsy, which showed non specific inflammatory demyelination with astrocytic gliosis. Demyelination pattern was found in fifteen cases on patients biopsied (65%).

Outcome profiles of MS patients with tumor-like demyelination at first presentation. Details of the follow-up and treatment are summarized in *table 1*.

By the end of the follow-up (mean 68 +/- 47.5 months; range: 1 to 408 months), 70 patients had improved or were unchanged, and 16 had worsened; the remaining patient was not evaluated. 4 of the 16

patients whose condition worsened subsequently died. 3 of them died after a disease course of 1 year, 13 and 17 years respectively, due to complications of the disease, with a sharp increase in neurological disability. The last patient died due to progressive multifocal leukoencephalopathy under natalizumab. For the purposes of our study, we assigned an EDSS (Expanded Disability Status Scale) of 10 to these patients. The mean EDSS at the last neurological visit (i.e. at the end of the follow-up) was 2.4 +/- 2.6 (data available for 86 patients, including the four patients with EDSS 10).

66 patients presented relapses (76%), among the 21 without relapse, 13 patients had other hyperintense FLAIR lesion on MRI

We identified a subgroup of twenty-one patients with a single lesion on first MRI (*table 2*) and we compared their data with

those of the 65 other patients. In this subgroup, we found similar clinical, biological and radiological data. Short-term evolution did not differ from the other patients, with a good response to

corticosteroid infusions. Mean EDSS in these subgroup of 21 patients was 1.9 +/- 2.4. 62% presented other relapses and among the 8 patients without relapse, 3 were biopsied confirming diagnosis of MS.

N=87	Number of patients (%)	Mean +/- SD
Sexe ratio (M/F)	1/2.3	
Age at initial symptoms		26.1 +/- 9.7
Follow-up (month)		68 +/- 47.54
Initial symptoms	100%	
Hemiplegia or hemiparesis	58 (67%)	
Visual abnormalities	21 (24%)	
Dizziness	23 (26%)	
Sensory disorders	33 (38%)	
Aphasia	13 (15%)	
Headache	16 (18%)	
Cognitive disturbances	13 (15%)	
CSF	82/87 (94%)	
Oligoclonal bands	57/82 (70%)	
Protein level (g/L)	80/82 (98%)	0.42 (0.11 to 1.00)
Cell count (/mm³)	81/82 (99%)	7.31 (0 to 90)
Stereotaxic biopsy	23 (26%)	
MRI		
-Gadolinium enhancement	66/81 (81%)	
Ring / Open ring	26 (51%) / 7 (9%)	
Homogeneous	13 (25%)	
Heterogeneous	5 (10%)	
Punctiform	4 (8%)	
Strates	3 (6%)	
-Size of lesion (cm)	83/87 (95%)	26.9 (20 to 55)
-Single lesion	21/87 (24%)	
2 lesions	9/87 (10%)	
Between 2 and 8 lesions	24/87 (28%)	
≥ 9 lesions	33/87 (38%)	
Long term outcome (at the end of follow-up)	86/87 (99%)	
Improvement or no change	70/86 (81%)	
Worsening	16/86 (18%)	
Mean EDSS at last neurological examination		2.4 +/- 2.6
Other relapses during follow-up	66/87 (76%)	

Table 1: Demographic and clinical characteristics of cohort

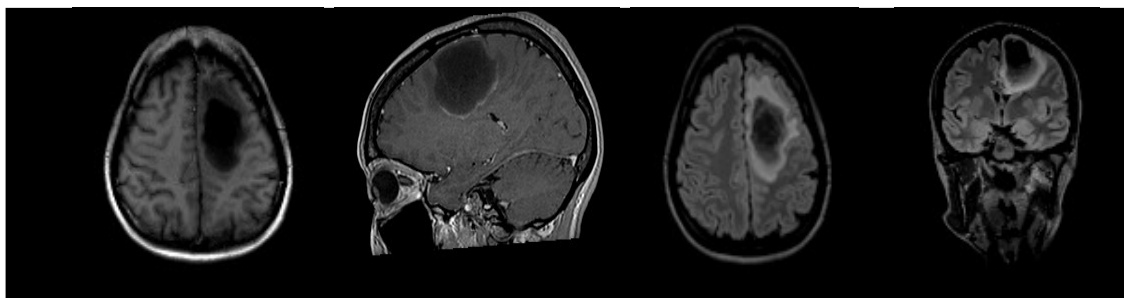


Figure 3: (From left to the right) pseudotumoral multiple sclerosis MRI.
T1 image, left frontal lesion in hyposignal;
T1 gadolinium, open-ring enhancement of the lesion;
Fluid Attenuated Inversion Recovery axial, coronal images (FLAIR), lesion in central
hyposignal and peripheric hypersignal with mass effect on the left lateral ventricle

Treatments used in the cohort. High doses of corticosteroids (3000 to 5000 mg of intravenous Solumedrol®) were used in most cases (80%) for the attack treatment and 13% of the patients received more than 8000 mg of intravenous corticosteroids. We observed an improvement in 62 patients (86%). 10 patients were unchanged or worsened after infusion. Among these 10 patients, 6 received a complementary plasma exchange (8% of treated patients). 58 patients (71.6%) received a disease-modifying-treatment (DMT). They were treated by immunosuppressive treatment (28 patients; 20 received mitoxantrone, 3 received azathioprine and 5 cyclophosphamide), immunomodulatory treatment (31 patients; 21 interferon beta and 10 glatiramer acetate). Among these patients 30 (51.7%) received a second line of treatment, most of them (43.3%) received an

immunomodulatory treatment after a first line of immunosuppressive one (mitoxantrone to interferon beta), and 56.6% of the patients received a second line of treatments because of the failure of the first one (another immunosuppressive therapeutic, or an immunomodulatory treatment to an immunosuppressive one, or interferon beta to glatiramer acetate). (table 3)

Due to the retrospective nature of our study we were unable to draw any conclusions concerning these treatments and their roles on the long term evolution of the disease.

	Patients with other T2 lesions on MRI (n = 66)	Patients with a single tumefactive lesion on MRI (n = 21)	<i>p value</i>
Sex ratio M/F	19/47	8/13	0.43 (ns)
Age, y (mean +/- SD)	29.5 +/- 9.6	30.1 +/- 13.6	0.86 (ns)
Initial symptoms			
Hemiplegia or hemiparesis	45 (68%)	12 (57%)	0.60 (ns)
Visual abnormalities	18 (28%)	3 (14%)	0.40 (ns)
Dizziness	18 (27%)	7 (33%)	0.79 (ns)
Sensory disorders	26 (39%)	8 (38%)	1 (ns)
Aphasia	10 (15%)	5 (24%)	0.52 (ns)
Headache	9 (14%)	5 (24%)	0.34 (ns)
Cognitive disturbances	9 (14%)	4 (19%)	0.73 (ns)
MRI			
Gadolinium enhancement	54 (86%)	13 (72%)	0.56 (ns)
CSF			
Oligoclonal bands	45 (73%)	10 (56%)	0.53 (ns)
Cell count	6.6	10.3	0.50 (ns)
Protein level	0.42 +/- 0.18	0.42 +/- 0.09	0.86 (ns)
Stereotaxic biopsy	17 (26%)	3 (14%)	0.55 (ns)

Table 2: Comparison of demographic and clinical data with subgroup of single lesion

Attack treatment		data available for 84/87 patients (96.5%)	
- <u>Corticosteroids</u>		72/84 (86%)	
3g IV		42%	
5g IV		38%	
≥ 8g IV		13%	
1-2mg/kg per os		7%	
- <u>Outcome</u>		72/72	
Improvement		86%	
Unchanged or worsened		14%	
- <u>Complementary plasma exchange</u>		6/72 (8%)	
DMT		data available for 81/87 patients (93%)	
- <u>First line of treatment</u>		59/81 (73%)	
Immunomodulatory therapeutic		31/59 (53%)	
Interferon beta		36%	
Glatiramer acetate		17%	
Immunosuppressive therapeutic		28/59 (47%)	
Mitoxantrone		71%	
Aziathropine		5%	
Cyclophosphamide		8%	
- <u>Second line of treatment</u>		30/59 (51%)	

Table 3 : Disease course and treatment of the 87 patients

Discussion

We retrospectively studied case history of MS patients presenting with a tumor-like feature during the first demyelinating event, collected from different MS center in France. Eighty-seven patients were studied for clinical, biological and MRI parameters with a mean follow-up of 5.7 +/- 4 years.

Tumor-like demyelinating lesions of the brain are rare but probably under-estimated at 1-2/1000 cases of MS, Poser et al. found two cases in a series of more than 563 patients with MS and 556 patients with other "chronic inflammatory diseases of the nervous system" seen over a six-year period (50). Paty et al. found a prevalence of 3 cases per million population per year (51). The three largest series reported included 168, 31, and 21 cases respectively (44) (52) (53). The different case reports in the literature illustrate the difficulty of diagnosing MS when the clinical course and the neuroimaging findings suggest a tumor or an infectious process (54) (55) (56) (57).

Clinical presentations

Our cohort consisted of 87 cases of pseudo-tumoral MS. The distribution of our population by sex and age was similar to that described in other studies (52) (53).

Contrary to Lucchinetti et al. we found a female predominance as in MS (ratio male/female 1/2.3) probably due to the difference between our inclusion criteria.

The most common presenting symptom in our series was hemiplegia or hemiparesis. Sensory and visual disorders were the second most frequent symptoms. Hemianopsia was more frequent than optic neuritis. In classical MS, studies describe sensory disorders as the typical sign of the first relapse, followed by optic neuritis, diplopia, and motor abnormalities (58). Our results are coherent with previous review, which found limb weakness as most frequent symptom followed by decreased vision (59). In many case reports, motor symptoms were present at the beginning of the clinical history, frequently in the form of hemiparesis (*table 4A and 4B*). Headache, aphasia, and cognitive disturbances were frequent in our study but relatively unusual in classical MS (60) (61) (59) (62). All these clinical variants let us think that it can explain the difficulties experienced in diagnosing our patients. These clinical variants are not reported to be correlated with a poor prognosis (63). They might be reflect of early gray matter cortical involvement. Moreover, the diameter of the tumefactive lesions and the presence of edema could

largely account for the clinical symptoms observed in these cases. The presence of symptoms and signs not typically associated with MS may cause the clinician to overlook MS in the differential diagnosis, and increase the suspicion of neoplasm or infection.

Glioblastoma multiforme, which is the most common primary central nervous system (CNS) tumor in the European countries (5.26 per 100000 populations per year), is one of the differential diagnosis feared face to tumefactive MS lesion on MRI. Some clinical points could help us to make difference between glioblastoma, and MS. First this disease is most common in the sixth through eight decades of life, so older than in MS. Secondly, the usual clinical presentation is characterized by progressive focal neurological deficits, contrary to tumefactive MS, in which the development of the symptoms is rapid (64) (65).

Another biological point could help us to orientate diagnosis. In our cohort, 70% (57/82) of our patients, for whom CSF results were available, had oligoclonal bands (OCB) positivity. This result is consistent compared to prior studies, in which they reported CSF OCB positivity ranging from 33% to 75% (44) (66) (67).

Radiological presentations

Magnetic resonance imaging (MRI) has improved the diagnosis of MS. Indeed, typical white matter lesions of MS are multiple ovoid lesions, within periventricular white matter and corpus callosum, often oriented perpendicular to the long axis of the ventricular system (68) (69) (70) (71). Although MRI allowed us to improve our ability to highlight these lesions, it often fails to give us an unambiguous diagnosis. In the literature, there do not appear to be any specific signs that distinguish mass-like plaques from other mass lesion on T1, T2 or FLAIR weighted images (72).

Generally MS plaques range from 3 to 16 mm in size (73) (74). The definition of tumefactive lesions is not consistent in the literature, it refers to various description as large size (>2cm), presence of mass effect or edema and/or atypical enhancement patterns (ring, heterogeneous, etc) (59) (52).

Clinical features	Our study	Pseudo-tumoral MS in other studies	
Article reference		Mauri - Fabrega	Lucchinetti
		European neurology (2014)	Brain (2008)
	(n=87)	(n = 14)	(n= 168)
Demographic data			
Sex ratio (F/M)	2.3/1	3.6/1	1.2/1
Age	26.1	35	37
Mean follow-up	5.7 years	3.6 years	3.9 years
Symptoms			
Hemiplegia/ hemiparesia	67%	50%	50%
Sensory disorders	38%	28.57%	36%
Visual abnormalities	24%	21.42%	ND
Dizziness	28%	ND	31%
Aphasia	15%		17%
Headache (1st relapse)	18%	21%	ND
Cognitive disturbances	15%		43%
CSF results			
Median protein	42 mg/dL	ND	40.5 mg/dL
Median cell count	7.31/mm ³	ND	3/ mm ³
IgG synthesis rate	70%	78%	33%

Table 4A : Comparison of demographic and clinical data with others pseudo-tumoral MS studies

Classical MS	
Confavreux NEJM (2000) (n = 1844)	
Demographic data	
Sex ratio (F/M)	1.8/1
Age	31
Mean follow-up	11 years
Symptoms	
Dysfunction of long tracts	52%
Optic neuritis	18%
Brain stem dysfunction	9%
Combination of symptoms	21%
Aphasia	ND
Headache	
Cognitive disturbances	
CSF results	
Median protein	ND
Median cell count	
IgG synthesis rate	

Table 4B : Clinical and demographic characteristics of classical MS

In our study, all of the patients presented a lesion bigger than 2cm, because of our inclusion criteria. Most of them had other T2 white matter lesion (75% of cases), and among these patients, 55% (36 patients) respected Barkhof criteria. In other case reports the tumefactive lesions were rarely isolated, the neuroradiological examinations often showing one or more smaller lesions in addition to the large lesion.

Previous studies have also reported patients with single tumefactive demyelinating lesion. We found twenty-one patients with an isolated tumefactive lesion. Their prognosis and clinical presentation did not differ from the other group with multiple white matter lesions.

We did not find specific radiological pattern that permits to differentiate mass-like MS from brain tumor. However we

can notice that T2 and FLAIR sequences are essential to depict other white matter lesions which orientate to mass-like MS more than neoplasia (59) .

We found other indirect clues described in literature, in comparison with tumors and abscesses, mass effect and edema in inflammatory demyelinating disease are said to be proportionally minor relative to plaque size (59) (74) (61) (75). We could not verify this tendency in our cohort because of various type of MRI employed for diagnosis and only two patients are identified to present edema.

A workshop of the European MAGNIMS (Magnetic Resonance network in multiple sclerosis) defined a series of 'MRI red flag' suggestive of alternative diagnosis to MS (43) (75). (*table 5*)

Brain white matter	Disease
Normal	NMO (absent or few lesions)
Large lesions	AMS (sometimes confluent and perilesional oedema), BCS (concentric whorls of alternating rings of enhancement)
Symmetrically distributed lesions	ADEM
Poorly defined lesion margins	ADEM
Absent or rare Dawson fingers, corpus callosum and periventricular lesions	ADEM
Absent MRI activity at follow-up	ADEM
Simultaneous enhancement of all lesions	ADEM
Isolated lesions with ring enhancement (often complete)	Abscesses
Mass effect	Abscesses
Cortical grey matter	

Infiltrating lesions that do not remain in grey or white matter boundaries Abscesses

Deep grey matter

Bilateral lesions ADEM (at the grey–white-matter junction)

Infiltrating lesions without respecting grey-matter or white-matter boundaries Abscesses

Spinal cord

Large and swelling lesions NMO (with corresponding T1 hypointensity),
ADEM

Other

No “occult” changes in the NAWM

NMO

ADEM=acute disseminated encephalomyelitis. AMS=acute multiple sclerosis (Marburg type). BCS=Balo's concentric sclerosis. NAWM=normal-appearing white matter. NMO=neuromyelitis optica.

Table 5 : MRI red flags suggestive of a diagnosis alternative to multiple sclerosis. Modified table from Charil A. et al, Lancet neurology 2006.

Finally, we observed a variety of enhancement patterns in our cohort, and not only the open ring usually described which seems to be not so specific. Indeed, a variety of intracranial pathologies can present as ring enhancing lesion on MRI, including glioma, metastasis, and abscesses (76) (41) (44) (52). Moreover, enhancement depends of many factors, as time from injection to imaging, or the dosage of the contrast agent, and the magnitude of blood brain barrier abnormalities (77). So as we did not find enhancement for 15 patients of our cohort it is necessary to recognize that lack of enhancement does not exclude a demyelinating pathology.

Histological presentation

As Lucchinetti et al., patients of our cohort presented common pathological findings included hypercellular lesions with confluent demyelination, foamy macrophages with myelin debris, reactive astrogliosis, relative axonal preservation and perivascular and parenchymal lymphocytic infiltration. So no specific histological features compared to patients developing classical multiple sclerosis (78) (44). Only few patients underwent a brain biopsy compared to Lucchinetti et al., because this was not our inclusion criteria.

Disease progression

The mean EDSS of patients in our study was 2.4 +/- 2.6 at the last neurological examination, after a mean follow up of 5.7 years. It should be noted that this score includes the four patients who died (EDSS

score: 10). Compared to common MS whom usual clinical course is well described, a median disease duration of 8 years lead to an EDSS about 4, that means that walking perimeter is limited (27).

In contrast to prior studies suggesting that acute episodes of tumefactive demyelinating disease are usually isolated (53), 87.4% of our patients developed a classical clinical definite MS. This is consistent with the study of Lucchinetti et al., however they found only 70% of conversion to typical MS. This difference could be explained by our longer follow-up, indeed it is known that the median time to a second clinical episode in MS is 1.9 years (79), that's why isolated episode of tumefactive demyelinating lesion can be overestimated.

Finally, we found higher EDSS for our sub-group of patients with a disease duration > 10 years compared to Lucchinetti's study (3.75 versus 1.5 respectively). Moreover we did not find a difference between the entire cohort and the sub-group with a follow-up > 10 years.

These results let us think that the course of tumefactive multiple sclerosis is comparable to common multiple sclerosis, and in spite of the noisy beginning of this disease, the course is relatively classical.

Treatment

Our patients were not randomized for the therapeutic approach, and the various treatments were chosen with the use of the neurologist practice. It is therefore not possible to draw any conclusions regarding efficacy. Many proposals have been put forward for the treatment of ADEM, including plasma exchange, intravenous immunoglobulin, a high dose of intravenous corticosteroids, and immunosuppression (azathioprine, cyclophosphamide, mitoxantrone).

Conclusion

The prognosis for recovery after a pseudo-tumoral episode is usually good, even if the symptoms during the first clinical event are generally severe and there may even be a fatal outcome. A part of the symptoms could be explained by the edema, which regresses after treatment. They differ clinically from classical CIS.

When the first event is over, the course seems to be that of classical MS, without any unusual expression of the disease (no other pseudo-tumoral event, no particular inflammatory activity). This first pseudo-tumoral episode is not predictive of a poor prognosis in terms of disease course, which seems to be like classical relapsing-remitting MS. Treatment used did not

differ from those used in classical MS but we must be careful about the period we analysed our patients (1979 to 2011, immunomodulators were frequently proposed, in first intention).

A high initial T2 or FLAIR lesion burden is predictive of a poor outcome when it is due to a large number of classical demyelinating lesions but not when it is due to a pseudo-tumoral or large focal demyelinating lesion of the brain. Therapeutic intervention in pseudo-tumoral cases, apart from the potentially severe first event, seems to be the same as for classical relapsing-remitting MS.

A prospective study with longer follow-up will be needed to better evaluate the course of the study, confirm our hypothesis and evaluate the impact of therapeutics used during the first event.

Bibliography

1. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg.* jun 2004;106(3):147-58.
2. Murray J. Prelude to the framing of a disease: multiple sclerosis in the period before Charcots Leçons. *Int MS J MS Forum.* dec 2004;11(3):79-85.
3. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* feb 1993;20(1):17-29.
4. Confavreux C, Vukusic S. [The natural history of multiple sclerosis]. *Rev Prat.* 30 june 2006;56(12):1313-20.
5. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol.* jul 2006;13(7):700-22.
6. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand.* feb 1975;51(2):110-36.
7. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollet F, et al. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* aug 2012;18(8):1108-15.
8. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* jan 2016;172(1):3-13.
9. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PloS One.* 2015;10(7):e0132033.
10. Goodin DS. The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PloS One.* 2009;4(2):e4565.
11. Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* jun 2009;15(6):661-7.
12. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* apr 1996;119 (Pt 2):449-55.
13. Ascherio A, Munger KL.

Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* apr 2007;61(4):288-99.

14. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain J Neurol.* jul 2010;133(Pt 7):1869-88.

15. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* jun 2007;61(6):504-13.

16. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2008;14(8):1026-30.

17. O’Gorman CM, Broadley SA. Smoking increases the risk of progression in multiple sclerosis: A cohort study in Queensland, Australia. *J Neurol Sci.* 15 nov 2016;370:219-23.

18. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakan H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 25 apr 2013;496(7446):518-22.

19. Sumaya CV, Myers LW, Ellison GW. Epstein-Barr virus antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* feb 1980;37(2):94-6.

20. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. [Adaptative immunity and pathophysiology of multiple sclerosis]. *Rev Med Interne.* augt 2013;34(8):479-86.

21. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:683-747.

22. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest.* apr 2012;122(4):1180-8.

23. Pender MP, Csurhes PA, Pfluger CMM, Burrows SR. CD8 T cell deficiency impairs control of Epstein--Barr virus and worsens with age in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mar 2012;83(3):353-4.

24. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol.* apr 2004;55(4):458-68.

25. Lublin FD, Reingold SC, Sclerosis* NMSS (USA) AC on CT of NA in M. Defining the clinical course of multiple sclerosis Results of an international survey. *Neurology.* 4 jan 1996;46(4):907-11.

26. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain J Neurol.* mar 2006;129(Pt 3):606-16.
27. Vukusic S, Confavreux C. [Natural history of multiple sclerosis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. mar 2010;39(3):359-62.
28. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* jul 2010;133(Pt 7):1900-13.
29. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* feb 2011;69(2):292-302.
30. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 6 apr 2002;359(9313):1221-31.
31. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology.* feb 1988;38(2):180-5.
32. Barkhof F, Rocca M, Francis G, Van Waesberghe J-HTM, Uitdehaag BMJ, Hommes OR, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a. *Ann Neurol.* jun 2003;53(6):718-24.
33. Hardy TA, Reddel SW, Barnett MH, Palace J, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Atypical inflammatory demyelinating syndromes of the CNS. *Lancet Neurol.* aug 2016;15(9):967-81.
34. de Seze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol.* oct 2007;64(10):1426-32.
35. Kastrup O, Stude P, Limmroth V. Balo's concentric sclerosis. Evolution of active demyelination demonstrated by serial contrast-enhanced MRI. *J Neurol.* jul 2002;249(7):811-4.
36. Pietroboni AM, Arighi A, De Riz MA, Ghezzi L, Calvi A, Avignone S, et al. Balò's concentric sclerosis: still to be considered as a variant of multiple sclerosis? *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* dec 2015;36(12):2277-80.
37. Suzuki M, Kawasaki H, Masaki K, Suzuki SO, Terada T, Tsuchida T, et al. An autopsy case of the Marburg variant of

multiple sclerosis (acute multiple sclerosis). *Intern Med Tokyo Jpn*. 2013;52(16):1825-32.

38. Frederick MC, Cameron MH. Tumefactive Demyelinating Lesions in Multiple Sclerosis and Associated Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. mar 2016;16(3):26.

39. Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol*. jan 1993;33(1):18-27.

40. Dagher AP, Smirniotopoulos J. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology*. aug 1996;38(6):560-5.

41. Masdeu JC, Moreira J, Trasi S, Visintainer P, Cavaliere R, Grundman M. The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. apr 1996;6(2):104-7.

42. Friedman DI. Multiple sclerosis simulating a mass lesion. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. sept 2000;20(3):147-53.

43. Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:291-316.

44. Lucchinetti CF, Gavriloa RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. jul 2008;131(7):1759-75.

45. Mauri-Fábrega L, Díaz-Sánchez M, Casado-Chocán JL, Uclés-Sánchez AJ. Pseudotumoral forms of multiple sclerosis: report of 14 cases and review of the literature. *Eur Neurol*. 2014;72(1-2):72-8.

46. Poser CM. Pseudo-tumoral multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. oct 2005;107(6):535.

47. Comi G. Multiple sclerosis: pseudotumoral forms. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. nov 2004;25 Suppl 4:S374-9.

48. Zagzag D, Miller DC, Kleinman GM, Abati A, Donnenfeld H, Budzilovich GN. Demyelinating disease versus tumor in surgical neuropathology. Clues to a correct pathological diagnosis. *Am J Surg Pathol*. jun 1993;17(6):537-45.

49. Capello E, Roccatagliata L, Pagano F, Mancardi GL. Tumor-like multiple sclerosis (MS) lesions: neuropathological clues. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. nov 2001;22 Suppl 2:S113-6.

50. Poser S, L  er W, Bruhn H, Frahm J, Brück Y, Felgenhauer K. Acute demyelinating disease. Classification and non-invasive diagnosis. *Acta Neurol Scand.* dec 1992;86(6):579-85.
51. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology.* feb 1988;38(2):180-5.
52. Dagher AP, Smirniotopoulos J. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology.* aug 1996;38(6):560-5.
53. Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol.* jan 1993;33(1):18-27.
54. Censori B, Agostinis C, Partziguian T, Gazzaniga G, Biroli F, Mamoli A. Large demyelinating brain lesion mimicking a herniating tumor. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* aug 2001;22(4):325-9.
55. Giang DW, Poduri KR, Eskin TA, Ketonen LM, Friedman PA, Wang DD, et al. Multiple sclerosis masquerading as a mass lesion. *Neuroradiology.* 1992;34(2):150-4.
56. Kurihara N, Takahashi S, Furuta A, Higano S, Matsumoto K, Tobita M, et al. MR imaging of multiple sclerosis simulating brain tumor. *Clin Imaging.* sept 1996;20(3):171-7.
57. Caroli E, Salvati M, Ferrante L. Tumor-like multiple sclerosis: report of four cases and literature review. *Tumori.* dec 2006;92(6):559-62.
58. Faguy K. Multiple Sclerosis: An Update. *Radiol Technol.* may 2016;87(5):529-50.
59. Comi G. Multiple sclerosis: pseudotumoral forms. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* nov 2004;25 Suppl 4:S374-9.
60. Kahana E, Leibowitz U, Alter M. Cerebral multiple sclerosis. *Neurology.* dec 1971;21(12):1179-85.
61. Sagar HJ, Warlow CP, Sheldon PW, Esiri MM. Multiple sclerosis with clinical and radiological features of cerebral tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* sept 1982;45(9):802-8.
62. Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* jun 2016;22(6 Suppl):s141-150.

63. Lacour A, De Seze J, Revenco E, Lebrun C, Masmoudi K, Vidry E, et al. Acute aphasia in multiple sclerosis: A multicenter study of 22 patients. *Neurology*. mar 2004;62(6):974-7.
64. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA*. 6 nov 2013;310(17):1842-50.
65. Adamson C, Kanu OO, Mehta AI, Di C, Lin N, Mattox AK, et al. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. *Expert Opin Investig Drugs*. aug 2009;18(8):1061-83.
66. Tumani H, Tourtellotte WW, Peter JB, Felgenhauer K. Acute optic neuritis: combined immunological markers and magnetic resonance imaging predict subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *J Neurol Sci*. 18 feb 1998;155(1):44-9.
67. Frederiksen JL, Larsson HB, Olesen J. Correlation of magnetic resonance imaging and CSF findings in patients with acute monosymptomatic optic neuritis. *Acta Neurol Scand*. sept 1992;86(3):317-22.
68. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. nov 1997;120 (Pt 11):2059-69.
69. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*. dec 1988;38(12):1822-5.
70. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*. aug 1999;53(3):448-56.
71. Miller DH, Filippi M, Fazekas F, Frederiksen JL, Matthews PM, Montalban X, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. aug 2004;56(2):273-8.
72. Bastianello S, Pichiecchio A, Spadaro M, Bergamaschi R, Bramanti P, Colonnese C, et al. Atypical multiple sclerosis: MRI findings and differential diagnosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. nov 2004;25 Suppl 4:S356-60.
73. Kurihara N, Takahashi S, Furuta A, Higano S, Matsumoto K, Tobita M, et al.

MR imaging of multiple sclerosis simulating brain tumor. Clin Imaging. sept 1996;20(3):171-7.

74. Paley RJ, Persing JA, Doctor A, Westwater JJ, Roberson JP, Edlich RF. Multiple sclerosis and brain tumor: a diagnostic challenge. J Emerg Med. jun 1989;7(3):241-4.

75. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of «no better explanation». Lancet Neurol. oct 2006;5(10):841-52.

76. Schwartz KM, Erickson BJ, Lucchinetti C. Pattern of T2 hypointensity associated with ring-enhancing brain

lesions can help to differentiate pathology. Neuroradiology. mar 2006;48(3):143-9.

77. He J, Grossman RI, Ge Y, Mannon LJ. Enhancing patterns in multiple sclerosis: evolution and persistence. AJNR Am J Neuroradiol. apr 2001;22(4):664-9.

78. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. jun 2000;47(6):707-17.

79. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: implications for counselling and therapy. Curr Opin Neurol. jun 2002;15(3):257-66.

Annexes

Annexe 1: Score EDSS

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur.
3.5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

©2009 EDMUS Coordinating Center – www.edmus.org

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

SCLÉROSE EN PLAQUES PSEUDO-TUMORALE INAUGURALE : ÉVALUATION CLINIQUE ET ÉVOLUTION DE 87 PATIENTS.

RÉSUMÉ

Le spectre des pathologies démyélinisantes du système nerveux central inclut de nombreuses pathologies dont la plus fréquente est la sclérose en plaques. Il existe des formes de présentations dites atypiques, dont la sclérose en plaques de forme pseudo-tumorale, pour lesquelles il n'est pas encore clairement établi s'il s'agit de formes frontières de la sclérose en plaques ou de pathologies bien différenciées. Les cas de 87 patients issus de centres hospitaliers français, ont été étudiés rétrospectivement, inclus sur la présence d'au moins une lésion pseudo-tumorale ($\geq 20\text{mm}$) à l'imagerie, lors du premier évènement démyélinisant. Les symptômes initiaux les plus fréquemment présentés dans la cohorte, d'âge moyen de 26 ans, étaient : les troubles moteur (hémiplégie ou hémiparésie ; 67%), les dysesthésies (38%), les troubles phasiques (15%), cognitifs (15%) et les céphalées (18%), rarement décrits lors d'une première poussée de sclérose en plaques. À la fin du suivi (médiane 66 mois - 5.5 ans ; 1- 408 mois - 34 ans), l'EDSS moyen était de 2.4. L'évolution d'une sclérose en plaques de forme pseudo-tumorale ne diffère donc pas de la forme classique.

MOTS-CLÉS : Sclérose en plaques, pseudo-tumorale, Balo, Schilder, pathologie démyélinisante.