

TOUT CE QUE VOUS AVEZ TOUJOURS VOULU SAVOIR SUR LA DIFFUSION EN NEUROPÉDIATRIE

Lucie Hertz-Pannier, Neurospin, CEA, Saclay et
UMR663 INSERM-Paris Descartes, Necker-Enfants Malades, Paris, France
lucie.hertz-pannier@cea.fr

L'imagerie de diffusion fait maintenant partie du bilan neuroradiologique de presque toutes les pathologies neurologiques et neurochirurgicales de l'enfant, associée à l'imagerie conventionnelle. Elle peut être utilisée pour évaluer la microstructure du tissu cérébral de façon globale (imagerie pondérée en diffusion, cartes d'ADC et de FA), ou pour estimer l'organisation de la substance blanche en faisceaux (imagerie des tenseurs de diffusion et tractographie). Une bonne connaissance des principes physiques de ces techniques est nécessaire pour permettre une interprétation fiable. Les principaux aspects normaux et pathologiques seront évoqués ici, sachant qu'il n'est pas possible de résumer la totalité des très nombreux résultats obtenus récemment dans une grande variété de situations pathologiques.

I- Imagerie de diffusion : aspects techniques (DWI, Diffusion Weighted Imaging)

1) Principes

Sur le plan physiologique, la diffusion de l'eau dans les tissus décrit des mouvements browniens (aléatoires, en moyenne 10 μ m en 50 msec) qui dépendent de la composition du tissu (quantité d'eau libre, structure plus ou moins dense, quantité et organisation spatiale des membranes cellulaires, etc...), et de la température. Dans le LCR, la diffusion est libre dans les 3 plans, alors qu'elle est restreinte dans les tissus très cellulaires (cortex, tumeurs à haute cellularité, etc...), à cause de la présence de membranes cellulaires et d'organelles intracytoplasmiques. Dans la substance blanche, la diffusion de l'eau se fait préférentiellement dans la direction des fibres de substance blanche, plutôt que perpendiculairement à ces fibres, en raison de l'organisation parallèle des axones et de leur gaine de myéline (anisotropie).

L'imagerie de diffusion est basée sur la sensibilité de l'IRM au mouvement des protons de l'eau, qui sert aussi dans d'autres applications telles que l'angiographie en contraste de phase. De façon générale, les protons en mouvement subissent un déphasage de leur aimantation transversale (T_2) en présence d'un gradient de champ magnétique, contrairement aux protons immobiles. Ce déphasage dépend directement de la *distance* parcourue entre l'excitation des protons et la lecture du signal. Dans le cas de la diffusion de l'eau, dont les mouvements sont aléatoires, la résultante de tous les petits déphasages qui sont dispersés et interfèrent entre eux, est une *chute du signal*, A , qui est directement liée à l'intensité des gradients de diffusion, et à l'amplitude et la dispersion des mouvements moléculaires ($A = \exp(-bD)$, A : atténuation du signal, b : facteur de pondération en diffusion, D , coefficient de diffusion).

Ainsi, l'imagerie de diffusion permet une analyse *quantitative* de la diffusion de l'eau, dont les résultats sont donnés en mm^2/sec (vitesse de déplacement, estimée en 2D dans le plan de la coupe), et *ne dépendent que des caractéristiques physiologiques du tissu*.

2) Séquences de diffusion

En pratique, les images pondérées en diffusion sont obtenues par une séquence spin-echo pondérée en T2, dans laquelle sont rajoutés deux gradients de diffusion (un gradient de déphasage, puis un gradient de rephasage). Le degré de « pondération en diffusion » est exprimé par le « facteur b », qui reflète l'intensité, la forme et la durée de ces gradients. En clinique, à 1.5T, le facteur b est le plus souvent compris entre 700 et 1000 s/mm².

Deux séries d'images sont automatiquement acquises lors de la prescription d'une séquence de diffusion, une série sans gradients de diffusion (images en T2, ou b0), et une avec gradients de diffusion (images pondérées en diffusion).

On comprend bien que l'imagerie de diffusion est très sensible aux mouvements de la tête. Pour minimiser cet effet indésirable, les images sont usuellement acquises en single-shot-echo-planar, acquisition ultra-rapide qui permet la lecture d'une coupe en environ 100 msec. Dans certaines applications où l'on doit éviter les artefacts de susceptibilité magnétique de la séquence en écho-planar, on peut utiliser une séquence Single shot Fast spin echo (SS-FSE), mais celle-ci est plus longue à acquérir.

3) Images pondérées en diffusion

La séquence de diffusion est au départ une séquence pondérée en T2. Le signal sur une image pondérée en diffusion dépend donc du coefficient de diffusion et du T2 du tissu. De façon générale, les structures dont la diffusion est grande (ou rapide) se traduisent par un signal diminué (ex le LCR), alors que celles dont la diffusion est faible (lente) ont un signal élevé (ex AVC à la phase aiguë).

Cependant, *un hyper signal sur l'image pondérée en diffusion n'est pas synonyme de diffusion faible*, car d'autres facteurs peuvent intervenir :

- effets de susceptibilité magnétique (interface cerveau-os, au niveau des - pôles temporaux et du cortex orbito-frontal)
- effets d'anisotropie (voir plus loin)
- allongement du T2 : un tissu dont le T2 est long (hyper signal en T2) et la diffusion élevée (ex lésion démyélinisante) pourra se traduire par un signal élevé sur l'image pondérée en diffusion (shine-thru effect).

Par ailleurs, il faut connaître les principales sources d'artefacts :

- Artefacts de susceptibilité magnétique liés à la présence de corps métalliques (appareil dentaire, matériel de réanimation, etc...), qui se traduisent par une forte distorsion de l'image (imagerie écho-planar), mais parfois sans traduction sur les séquences conventionnelles en spin-écho.

- Artefacts osseux en fosse postérieure (distorsion)
- Mouvements liés à la pulsativité du LCR (citernes de la base)
- Artefacts de mouvements de la tête (stries sur l'image)
- Absence de signal des lésions calcifiées ou hémorragiques (T2 très court)

4) Calcul de l'ADC

a) Méthode

Pour pouvoir différencier de façon fiable parmi les structures en hyper signal, celles dont l'ADC est bas de celles dont l'hyper signal est dû à un effet T2, il est nécessaire de calculer le coefficient de diffusion (ADC = Apparent Diffusion Coefficient) qui correspond au logarithme népérien de b_0/b_{1000} où b_0 est le gradient $b=0$ s/mm² (soit une séquence réalisée sans gradient de diffusion) et b_{1000} est le gradient $b=1000$ s/mm². Ce coefficient est calculé automatiquement par les logiciels constructeurs. L'ADC en un point du cerveau correspond à la pente de décroissance du signal (sur une échelle logarithmique) entre l'image pondérée en T2 et l'image pondérée en diffusion. Il est traduit en chaque point du cerveau sur la carte d'ADC par une échelle de couleur allant usuellement du rouge (ADC > $2.5 \cdot 10^{-03}$ mm²/s) au bleu (ADC < $0.1 \cdot 10^{-03}$ mm²/s).

b) Valeurs normales

Au total, l'ADC ne dépend ni du champ magnétique, ni du type de séquence, ni du T1 et du T2, mais seulement de la nature biologique du tissu examiné.

- LCR = 3×10^{-3} mm²/sec

* Exemples chez l'adulte :

- SG = 0.8×10^{-3} mm²/sec

- SB = 0.3 à 1.2×10^{-3} mm²/sec

Les variations spatiales de l'ADC s'expliquent par les différences d'architecture cellulaire entre cortex et substance blanche, ainsi que de la compacité et l'organisation spatiale des fibres blanches dans les différents territoires.

Le coefficient ADC reflétant le contenu en eau libre du cerveau, il donne une indication sur le degré de myélinisation, avec plus d'eau libre dans un cerveau peu myélinisé (donc coefficient ADC augmenté). Il est essentiel de connaître les variations physiologiques de l'ADC en fonction de l'âge, notamment au cours des premières années de vie. De plus, la myélinisation ne s'effectuant pas au même rythme suivant les régions cérébrales, il est important de connaître ces variations région par région. Au cours des dernières années, plusieurs équipes se sont donc intéressées à l'établissement de normes du coefficient ADC en fonction de l'âge (Morris1999, Hermoye2006, Bonekamp2007). Elles ont toutes montré que le coefficient ADC diminue rapidement au cours des deux premières années pour ensuite décroître bien plus lentement jusqu'à l'âge adulte, quelle que soit la région étudiée, avec des variations en termes de valeurs absolues.

Pour exemple :

- SB du centre semi-ovale

1.5×10^{-3} mm²/sec entre 0 et 2 mois

0.8×10^{-3} mm²/sec après 36 mois

- Ganglions de la base

1.18×10^{-3} mm²/sec entre 0 et 2 mois

0.83×10^{-3} mm²/sec après 36 mois

- Cortex

1.25×10^{-3} mm²/sec entre 0 et 2 mois

1×10^{-3} mm²/sec après 36 mois.

5) Les tenseurs de diffusion

Dans une structure anisotrope, comme dans la substance blanche où la diffusion se fait préférentiellement dans la direction des faisceaux, la diffusion ne peut pas être caractérisée simplement par le coefficient de diffusion, mais nécessite le formalisme des tenseurs, qui décrivent le mouvement moléculaire dans au moins 6 directions de l'espace, et la corrélation entre ces directions (FA, Fraction d'anisotropie).

L'imagerie des tenseurs de diffusion (DTI- pour Diffusion Tensor Imaging) utilise des combinaisons successives de la direction des gradients de diffusion et des algorithmes dédiés qui détectent la direction principale de la diffusion, afin d'imager l'organisation des faisceaux de substance blanche (fiber tracking, ou tractographie) dont les fibres sont disposées de façon parallèle (ex faisceau cortico-spinal, etc...) (Le Bihan et al, 2001). Ces approches ont été largement développées chez l'adulte, pour l'étude de la connectivité anatomique du cerveau normal, mais aussi dans de nombreuses pathologies (refoulement du faisceau cortico-spinal dans les tumeurs de la région centrale, démyélinisation dans la sclérose en plaques, etc...). Elles souffrent cependant de limitations intrinsèques en cas d'anisotropie faible (oedème, tumeur très cellulaire, démyélinisation marquée, etc...). Par ailleurs, cette technique

restant imparfaite pour détecter les croisements de fibres (où la FA est diminuée), de nouvelles approches algorithmiques ont été développées à partir de données multipliant le nombre des directions étudiées (ex HARDI, High Angular Resolution Diffusion Imaging), mais leur durée d'acquisition et d'analyse les rendent encore actuellement peu adaptées aux contraintes cliniques.

L'imagerie des tenseurs de diffusion est aujourd'hui encore peu utilisée chez l'enfant. En effet, chez le petit enfant, l'anisotropie est beaucoup moins marquée, bien qu'elle existe à un faible degré avant toute myélinisation chez le fœtus. Ceci rend le tracking de fibres plus difficile. Toutefois, il est possible d'étudier l'organisation des faisceaux de fibres dès le plus jeune âge, et de quantifier finement les différentes phases de la myélinisation (Dubois et al, 2006, 2008). Le processus de myélinisation s'accompagne d'une diminution de l'ADC et d'une augmentation de la FA (Fraction d'Anisotropie) (Schmithorst et al 2001).

En pathologie, la technique permet l'analyse de faisceaux anormaux (Lee et al 2005), soit anatomiquement (ex : les bandelettes de Probst dans l'agénésie calleuse), soit qualitativement (ex le faisceau cortico-spinal dans les leucomalacies péri ventriculaires avec diplégie spastique). L'imagerie des tenseurs de diffusion semble très prometteuse dans la compréhension et l'évaluation de diverses malformations cérébrales sus ou même sous-tentorielles (anomalies de migration, dysplasies corticales focales, anomalies cérébelleuses, ...). Son apport à l'étude des pathologies démyélinisantes ou dysmyélinisantes reste à évaluer.

II- Applications en pathologie

1) En pratique clinique courante : l'ADC

a) ADC diminué

De façon générale, *une diminution de l'ADC est liée à la présence d'un œdème cytotoxique*, dont l'exemple le plus connu chez l'adulte est la souffrance ischémique à la phase aiguë.

Cependant, chez l'enfant, les causes de diminution de l'ADC sont beaucoup plus variées que chez l'adulte :

- souffrance anoxo-ischémique
- faillite énergétique endogène (déficits de la chaîne respiratoire dans certaines cytopathies mitochondriales)
- œdème intra-myélinique de certaines leucodystrophies (leucodystrophie métachromatique, front de démyélinisation dans les adrénoleucodystrophies liées à l'X, etc...), parfois même de façon transitoire et résolutive (leucinoses)
- certaines encéphalites « nécrosantes » (encéphalite herpétique ou de la grippe, formes graves d'encéphalites post-infectieuses)
- abcès cérébraux collectés
- lésions axonales diffuses traumatiques à la phase aiguë

b) ADC augmenté

Un ADC augmenté correspond le plus souvent à un œdème vasogénique et /ou à des lésions démyélinisantes.

Les causes en sont donc multiples, comme chez l'adulte :

- œdème vasogénique péri lésionnel (tumeurs, abcès, contusion, ...), thrombose veineuse, encéphalopathie hypertensive, ...
- lésions démyélinisantes de toute nature (leucodystrophies, encéphalomyélite aiguë post-infectieuse, sclérose en plaques, ...)

c) quelques cas particuliers

* L'anoxo-ischémie de l'enfant.

Chez l'adulte, l'évolution de l'ADC en fonction du temps après un AVC est bien décrite avec une chute dès la première heure, un nadir vers 36-48h, une remontée progressive avec une pseudo-normalisation vers le 3ème-5ème jour, puis une augmentation au delà de la normale, persistante à distance (nécrose, gliose). Les AVC capsulo-lenticulaires de l'enfant se comportent de façon globalement comparable.

En revanche, la sensibilité et l'évolution de l'ADC dans les souffrances périnatales est plus incertaine. Si la souffrance de la SB est le plus souvent bien détectée dans les premiers jours (Rutherford, 2002), il n'en est pas toujours de même pour l'atteinte des noyaux gris centraux qui peut être douteuse voire inapparente dans les formes modérées, malgré une évolution clinique préoccupante (Forbes et al 2000). Le caractère le plus souvent bilatéral et symétrique des lésions empêche toute comparaison à l'hémisphère contro-latéral. La comparaison à des valeurs « normales » de patients du même âge peut prendre tout son intérêt. Un ADC bas dans le bras postérieur de la capsule interne serait de mauvais pronostic (Hunt et al 2004).

* Les tumeurs cérébrales.

Comme chez l'adulte, l'ADC est un reflet de l'architecture et de la cellularité tumorales.

Les tumeurs de haut grade, très cellulaires (ex médulloblastomes), ont un ADC plutôt bas (environ $1 \text{ à } 1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$), alors que les tumeurs de bas grade, peu cellulaires, avec un abondant tissu interstitiel (ex Astrocytome pilocytique, ou DNT), ont un ADC élevé (souvent aux environs de $2 \text{ à } 2.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$). La diffusion est donc précieuse pour la caractérisation tumorale, en association avec l'imagerie conventionnelle et la spectroscopie.

A noter enfin que l'imagerie de diffusion est un très bon moyen diagnostique des images en cocarde pour différencier une tumeur kystique ou nécrotique d'un abcès : le kyste ou la nécrose tumorale ont un ADC très élevé, alors que l'abcès collecté a constamment un ADC effondré ($< 1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$).

La tractographie est de plus en plus utilisée dans le bilan préchirurgical des tumeurs cérébrales en zone éloquente, car c'est la seule technique qui permet de disséquer les faisceaux in vivo et de guider la résection. La concordance avec les stimulations peropératoires est bonne. Toutefois, elle peut être prise en défaut notamment en cas d'oedème, ou de tumeur invasive disséquant le faisceau qui n'est plus détecté (Leclercq et al, 2011).

* Les épilepsies

L'imagerie de diffusion fait l'objet d'intenses recherches pour localiser le foyer ictal dans les épilepsies focales, en particulier cryptogéniques. De nombreux auteurs ont décrit une diminution transitoire et modérée de l'ADC en post-ictal précoce suivie d'une augmentation, dans le foyer épileptogène (œdème cytotoxique puis œdème vasogénique réactionnel ?). Dans les crises prolongées ou sévères, on peut voir une diminution de l'ADC, parfois suivi d'une atrophie focale. Cependant, les variations d'ADC sont souvent subtiles, modérées et usuellement transitoires, ce qui rend leur appréciation encore difficile en routine clinique. La tractographie a ici aussi un rôle important pour guider la résection chirurgicale (Widjaja et al 2009).

En conclusion

L'imagerie de diffusion est incontournable en neuroimagerie pédiatrique, liée à sa facilité d'utilisation (acquisitions très courtes, et post-processing rapide), et à sa contribution importante dans de nombreuses pathologies. L'imagerie des tenseurs de diffusion, en plein développement, devrait permettre de grandes avancées dans la compréhension de l'organisation et de la maturation de la substance blanche, ce qui permet d'appréhender la connectivité anatomique des réseaux neuronaux en fonction de l'âge et d'espérer une meilleure corrélation clinico-radiologique en cas de pathologie focale.

- Morris M, Zimmermann R, Bilaniuk L, Hunter J, Haselgrove J. Changes in brain water diffusion during childhood. *Ped Neuroradiol* 1999; 41:929-934.
- Hermoye L, Saint-Martin C, Cosnard G, Lee SK, Kim J, Nassogne MC, Menten R, Clapuyt P, Donohue PK, Hua K, Wakana S, Jiang H, van Zijl PC, Mori S. Pediatric diffusion tensor imaging: normal database and observation of the white matter maturation in early childhood. *Neuroimage*. 2006 Jan 15;29 (2):493-504
- Bonekamp D, Nagae LM, Degaonkar M, Matson M, Abdalla WM, Barker PB, Mori S, Horska A. Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility, hemispheric, and age-related differences. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34 (2):733-42. Epub 2006 Nov 7
- Rutherford M. *MRI of the neonatal brain*: Saunders, 2002.
- Wolf R, Zimmermann R, Clancy R, Haselgrove J. Quantitative apparent diffusion coefficient measurements in term neonates for early detection of hypoxic-ischemic injury : initial experience. *Radiology* 2001; 218:825-833.
- Forbes K, Pipe J, Bird R. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy : detection with diffusion-weighted imaging. *AJNR* 2000; 21:490-496.
- Hunt R, Neil J, Coleman L, Kean M, Inder T. Apparent diffusion coefficient in the posterior limb of the internal capsule predicts outcome after perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2004; 114:999-1003.
- Le Bihan D, Mangin J, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging : concepts and applications. *JMRI* 2001; 13:534-546.
- Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, Cointepas Y, Le Bihan D. Assessment of the early organization and maturation of infants' cerebral white matter fiber bundles: feasibility study using diffusion tensor imaging and quantitative tractography . *NeuroImage* 2006, 30 (4) :1121-32.
- J. Dubois, G. Dehaene-Lambertz, M. Perrin, J.F. Mangin, Y. Cointepas, E. Duchesnay, D. Le Bihan, L. Hertz-Pannier. Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed non-invasively by diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping*, 2008, 29 (1):14-27.
- Schmithorst V, Wilke M, Dardzinski B, Holland S. Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional Diffusion-Tensor MR Imaging study. *Radiology* 2001; 222:212-217.
- Lee S, Kim D, Kim J, et al. Diffusion-tensor Imaging and fiber tractography: a new method of describing aberrant fiber connections in developmental CNS anomalies. *Radiographics* 2005; 25:53-68.
- Leclercq D, Delmaire C, de Champfleury NM, Chiras J, Lehericy S
Diffusion tractography: methods, validation and applications in patients with neurosurgical lesions. *Neurosurg Clin N Am*. 2011 Apr;22 (2):253-68, ix.
- Widjaja E, Zarei Mahmoodabadi S, Otsubo H, Snead OC, Holowka S, Bells S, Raybaud C. Subcortical alterations in tissue microstructure adjacent to focal cortical dysplasia: detection at diffusion-tensor MR imaging by using magnetoencephalographic dipole cluster localization. *Radiology*. 2009 Apr;251 (1):206-15.