

IMAGERIE DES TENSEURS DE DIFFUSION ET TRACTOGRAPHIE CHEZ L'ENFANT: QUEL INTERET ?

L Hertz-Pannier, S. Kulikova, J. Duvois
Neurospin, CEA, Saclay
et UMR663 INSERM-Paris Descartes, Necker-Enfants Malades, Paris

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 et quantifiée (imagerie pondérée en diffusion, cartes d'ADC, FA), ou pour analyser l'organisation de la substance blanche en faisceaux (imagerie des tenseurs de diffusion et tractographie) offrant pour la première fois une méthode de dissection *in vivo*. En combinant les deux approches, il devient possible d'étudier de façon précise l'état de chaque faisceau cérébral, avec d'innombrables applications tant pour la compréhension du développement cérébral normal, que dans la plupart des pathologies cérébrales de l'enfant. Une bonne connaissance des principes physiques de ces techniques est cependant nécessaire pour permettre une interprétation fiable.

Aspects techniques

Les tenseurs de diffusion

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 intra-cytoplasmiques. 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).

Dans une structure anisotrope, la diffusion ne peut pas être caractérisée simplement par le coefficient de diffusion, mais nécessite le formalisme des tenseurs, qui décrivent le mouvement moléculaire de l'eau dans au moins 6 directions de l'espace (ellipsoïde), ainsi que la corrélation entre ces directions (diffusivité moyenne -volume de l'ellipse-, longitudinale -dans l'axe de l'ellipse-, transverse -perpendiculaire au grand axe de l'ellipse-, et FA, -Fraction d'anisotropie, qui témoigne de la direction principale du tenseur, cad allongement de l'ellipse-).

La tractographie

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'estimer l'organisation des faisceaux de substance blanche (fiber tracking, ou tractographie) dont les fibres sont disposées de façon parallèle (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...). Les algorithmes déterministes restent les plus robustes (par ex FACT, Mori et al. 1999). Mais ils souffrent de limitations intrinsèques en cas de faible anisotropie (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, tractographie probabiliste), mais leur durée d'acquisition et d'analyse les rendent encore actuellement peu adaptées aux contraintes cliniques. Enfin, chez l'enfant et le nourrisson, les mouvements sont une importante source d'artefacts, nécessitant des méthodes de correction spécifiques.

La mesure des paramètres de diffusion peut ensuite se faire classiquement dans des régions d'intérêt (ROIs) mais celles-ci ont le défaut d'être très opérateur-dépendantes, donc peu reproductibles, et de mélanger des structures différentes (volume partiel qui fausse les résultats).

Aujourd'hui, la mesure des paramètres dans les faisceaux reconstruits est la méthode de choix pour contourner ces limites, car elle permet de sélectionner automatiquement les régions d'intérêt et d'éviter les volumes partiels. Il est également possible de mesurer les paramètres en tous points *le long* du faisceau, permettant ainsi d'étudier les fronts de myélinisations ou de démyélinisation.

Comprendre le développement cérébral normal

L'imagerie des tenseurs de diffusion est aujourd'hui encore beaucoup moins utilisée chez l'enfant que chez l'adulte. En effet, chez le petit enfant dont le cerveau est peu myélinisé, l'anisotropie est beaucoup moins marquée, bien qu'existant 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 principaux faisceaux de fibres dès le plus jeune âge (corps calleux, faisceau corticospinal, et spino-thalamique, faisceaux arqué, unciné, longitudinal supérieur et inférieur, radiations optiques et acoustiques, faisceau cingulaire, et fornix, etc..), permettant de confirmer leur présence dès le 3ème trimestre de la grossesse et leur morphologie proche de celle de l'adulte. Des études post mortem dans les deux premiers trimestres de la grossesse ont également permis d'en visualiser la genèse précoce, mais elles ne sont pas du domaine de la clinique.

Au delà de l'organisation macroscopique et anatomique de ces faisceaux, le DTI permet d'en analyser la maturation microscopique normale en quantifiant finement les différentes phases de la myélinisation (Dubois et al, 2006, 2008). En effet, le processus de myélinisation s'accompagne d'une diminution de l'ADC (diminution de l'eau libre), d'une diminution de la diffusivité transverse (perpendiculaire aux gaines de myéline) et d'une augmentation de la FA (Fraction d'Anisotropie) (Schmithorst et al 2001).

Grâce à de très nombreuses études en DTI, on sait maintenant que

- le cortex du prématuré est anisotrope en raison de la disposition radiale prédominante des cellules à ce stade, anisotropie qui disparaît avec la croissance des inter-neurones et des cellules gliales.

- Une discrète anisotropie est présente dans la substance blanche avant la myélinisation proprement dite
- La myélinisation s'accompagne d'une augmentation de l'anisotropie et d'une diminution de la diffusivité transverse qui en est le marqueur le plus sensible
- On peut décrire la séquence temporelle de maturation des faisceaux de substance blanche, qui est précoce dans les faisceaux primaires (cortico-spinal, spino-thalamique, puis acoustiques et optiques), et très tardifs dans les faisceaux associatifs (faisceaux longitudinaux supérieur et inférieur, fronto-occipital, fronto-temporal, etc...) (Dubois et al 2008)
- La maturation cérébrale se poursuit bien au delà de la petite enfance, tardivement dans l'adolescence et chez le jeune adulte, le faisceau arqué gauche arrivant à maturité dans la trentaine ! (Lebel et al 2011)
- La diffusivité transverse est très bien corrélée à la vitesse de conduction électrique dans un faisceau et en est donc un marqueur *fonctionnel* (Dubois et al 2008).
- L'intégrité ou non des faisceaux de substance blanche est directement corrélée avec les paramètres cognitifs ou comportementaux sous tendus par les dit-faisceaux.

Comprendre de nombreuses pathologies

En pathologie, la méthode permet une analyse anatomique et microstructurale faisceau par faisceau, ce qui permet des corrélations très fines avec les éléments cliniques sous tendus par les faisceaux étudiés (Spalice et al 2010).

Anomalies de l'organisation cérébrale

L'imagerie des tenseurs de diffusion est très prometteuse dans la compréhension et l'évaluation de diverses malformations cérébrales sus ou sous-tentorielles (anomalies de migration, dysplasies corticales focales, anomalies cérébelleuses, ...), grâce à la visualisation d'anomalies de la substance blanche jusqu'ici seulement accessibles à l'examen post mortem. Dans les agénésies calleuses par exemple, elle permet la visualisation directe des bandelettes de Probst, et de leurs variations en fonction du type d'agénésie complète ou partielle (Benezit et al 2012). En lien avec la génétique, elle va permettre de reclassifier des spectres de malformations, permettant une approche nosologique nouvelle (Wahl et al, *Ped Radiol.* 40 : 59-67), ainsi que d'émettre de nouvelles hypothèses physiopathologiques (Iannetti et al 2011)

Anomalies microstructurelles et de la myélinisation.

A peu près toutes les pathologies neuropédiatriques peuvent bénéficier de l'apport de l'imagerie des tenseurs de diffusion, qui aident à caractériser les anomalies dans des régions d'intérêt très précisément délimitées. En effet, la mesure des indices de diffusion est plus discriminante quand elle faite dans un faisceau reconstruit par tractographie que dans une ROI dessinée sur une carte 2D, même s'il s'agit d'une carte d'anisotropie (Murakami et al 2008). Ceci s'explique principalement par la diminution des effets de volume partiel.

Par exemple, il a été montré que l'anisotropie dans les fibres motrices du faisceau corticospinal était inversement corrélée à l'importance du déficit moteur chez les anciens prématurés souffrant de leucomalacie périventriculaire (Murakami et al 2008). Une méta-analyse a aussi montré l'importance de l'atteinte des fibres

sensitives, ainsi que la participation des radiations thalamiques dans la genèse des déficiences des enfants atteints de Paralyse cérébrale (Scheck et al 2012).

De même, chez des nourrissons ayant souffert d'un accident vasculaire ischémique artériel à la naissance, la valeur prédictive positive et négative du DTI est excellente et peut donc contribuer à une prise en charge précoce (alors que les signes cliniques peuvent être retardés) (van der Aa, et al, 2011)

Guider les thérapeutiques

Le DTI et la tractographie font maintenant partie du bilan anatomique détaillé, en association avec l'IRM fonctionnelle, dans les bilans précédant un geste sur une tumeur, une malformation cérébrale ou vasculaire, etc... qu'il s'agisse de chirurgie, de radiothérapie, ou de radiologie interventionnelle (Koga et al 2012, Ellis et al 2012). En effet, si l'IRM fonctionnelle permet de mettre en évidence les principaux réseaux fonctionnels du langage, de la motricité, de la vision, et dans certains cas de la mémoire, elle ne montre que les régions corticales fonctionnant en réseaux, sans leurs connexions. De plus, elle est difficile à faire chez les enfants petits ou déficients car elle requiert immobilité et coopération. Le DTI et la tractographie au contraire peuvent être acquis chez des enfants sédatisés, et permettent de mettre en évidence la 'connectivité anatomique', et donc la disposition anatomique des faisceaux qui est souvent modifiée en cas de masse ou de malformation, ce qui guide le chirurgien dans la décision de voie d'abord et d'étendue de la résection (Govindan et al 2010, Castellano et al 2012, Rhadrakhrisnan A et al 2011).

Par ailleurs, le DTI peut aider à estimer la latéralisation du langage chez des sujets devant être opérés dans leur hémisphère dominant (gauche dans la très grande majorité des cas), en complément de l'IRM fonctionnelle du langage. En effet, il a été montré que le faisceau arqué (qui joint les régions de Broca et de Wernicke) est asymétrique de façon concordante avec l'IRM fonctionnelle (Tiwari et al 2011, Rodrigo et al 2008).

Cependant, il faut bien connaître les limites de la tractographie, qui comporte une certaine imprécision sur la localisation des faisceaux. En effet, la plupart des techniques étant basées sur l'estimation de l'anisotropie dans des voxels contigus, cette estimation de la direction principale du faisceau devient moins robuste en cas de faible anisotropie, notamment dans l'oedème périlésionnel autour d'une tumeur évolutive, ou dans les cas de dys/démyélinisation. Dans ces cas, des techniques alternatives, fondées sur des atlas ou des algorithmes plus robustes sont à l'étude, mais ne sont pas encore du domaine clinique.

Conclusion

Le DTI et la tractographie font résolument partie de la pratique clinique d'aujourd'hui et encore plus de demain. Une meilleure connaissance de l'anatomie des faisceaux, une automatisation des procédures, une accélération des traitements, et une bonne appréciation des limites de la technique permettront d'adjoindre cette technique très prometteuse à l'arsenal déjà disponible en imagerie, notamment à l'IRM fonctionnelle, et l'imagerie anatomique 3D, afin de mieux comprendre les maladies neuropédiatriques et développementales, et de développer des thérapeutiques nouvelles rééducatives, médicamenteuses, ou instrumentales.

Bibliographie

Quantitative brain diffusion-tensor MRI findings in patients with sickle cell disease.

Balci A, Karazincir S, Beyoglu Y, Cingiz C, Davran R, Gali E, Okuyucu E, Egilmez E. AJR Am J Roentgenol. 2012 May;198(5):1167-74. doi: 10.2214/AJR.11.7404.

Role of diffusion tensor magnetic resonance tractography in predicting the extent of resection in glioma surgery.

Castellano A, Bello L, Michelozzi C, Gallucci M, Fava E, Iadanza A, Riva M, Casaceli G, Falini A.

Neuro Oncol. 2012 Feb;14(2):192-202. doi: 10.1093/neuonc/nor188. Epub 2011 Oct 20.

Assessment of the early organization and maturation of infants' cerebral white matter fiber bundles: a feasibility study using quantitative diffusion tensor imaging and tractography. Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, Cointepas Y, Le Bihan D.

NeuroImage, 2006. 30:1121-1132.

Microstructural correlates of infant functional development: example of the visual pathways. Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Soarès C, Cointepas Y, Le Bihan D, Hertz-Pannier L.

J. Neuroscience, 2008. 28:1943-1948.

Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed non-invasively by diffusion tensor imaging.

Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Perrin M, Mangin JF, Cointepas Y, Duchesnay E, Le Bihan D, Hertz-Pannier L.

Human Brain Mapping, 2008. 29:14-27.

Dehaene-Lambertz G, Hertz-Pannier L, Dubois J. Nature and nurture in language acquisition: anatomical and functional brain-imaging studies in infants. *Trends Neurosci.*, 2006. 29:367-373.

Structural asymmetries in the infant language and sensori-motor networks.

Dubois J, Hertz-Pannier L, Mangin JF, Cachia A, Le Bihan D, Dehaene-Lambertz G. *Cerebral Cortex*, 2009. 19:414-423.

Corticospinal tract mapping in children with ruptured arteriovenous malformations using functionally guided diffusion-tensor imaging.

Ellis MJ, Rutka JT, Kulkarni AV, Dirks PB, Widjaja E.

J Neurosurg Pediatr. 2012 May;9(5):505-10. doi: 10.3171/2012.1.PEDS11363.

Presurgical prediction of motor functional loss using tractography.

Govindan RM, Chugani HT, Luat AF, Sood S.
Pediatr Neurol. 2010 Jul;43(1):70-2. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.02.004.

Fiber tractography assessment in double cortex syndrome.

Iannetti P, Nicita F, Spalice A, Parisi P, Papetti L, Verrotti A.
Childs Nerv Syst. 2011 Aug;27(8):1197-202. doi: 10.1007/s00381-011-1491-0. Epub 2011 May 24.

Outcomes of diffusion tensor tractography-integrated stereotactic radiosurgery.

Koga T, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Shin M, Itoh D, Kunii N, Ino K, Terahara A, Aoki S, Masutani Y, Saito N.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Feb 1;82(2):799-802. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.046. Epub 2011 Jan 27.

Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood.

Lebel C, Beaulieu C.
J Neurosci. 2011 Jul 27;31(30):10937-47. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011.

Fiber-Tracking Techniques Can Predict the Degree of Neurologic Impairment for Periventricular Leukomalacia

Tsunehiko Nishimura and Tohru Sugimoto
 Aki Murakami, Masafumi Morimoto, Kei Yamada, Osamu Kizu, Akira Nishimura,
 Pediatrics 2008;122;500

Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging.

Mori et al. (1999) Annals of Neurology

Utility of diffusion tensor imaging tractography in decision making for extratemporal resective epilepsy surgery.

Radhakrishnan A, James JS, Kesavadas C, Thomas B, Bahuleyan B, Abraham M, Radhakrishnan K.
Epilepsy Res. 2011 Nov;97(1-2):52-63.

Language lateralization in temporal lobe epilepsy using functional MRI and probabilistic tractography.

Rodrigo S, Oppenheim C, Chassoux F, Hodel J, de Vanssay A, Baudoin-Chial S, Devaux B, Meder JF.
 Epilepsia. 2008 Aug;49(8):1367-76.

New insights into the pathology of white matter tracts in cerebral palsy from diffusion magnetic resonance imaging: a systematic review.

Scheck SM, Boyd RN, Rose SE.

Dev Med Child Neurol. 2012 Aug;54(8):684-96. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04332.x. Epub 2012 May 31.

Usefulness of diffusion tensor imaging and fiber tractography in neurological and neurosurgical pediatric diseases.

Spalice A, Nicita F, Papetti L, Ursitti F, Di Biasi C, Parisi P, Ruggieri M, Iannetti P. Childs Nerv Syst (2010) 26:995–1002

A sensitive diffusion tensor imaging quantification method to detect language laterality in children: correlation with the Wada test.

Tiwari VN, Jeong JW, Asano E, Rothermel R, Juhasz C, Chugani HT.

Child Neurol. 2011 Dec;26(12):1516-21. doi: 10.1177/0883073811409225. Epub 2011 Jun 7.

Does diffusion tensor imaging-based tractography at 3 months of age contribute to the prediction of motor outcome after perinatal arterial ischemic stroke?

van der Aa NE, Leemans A, Northington FJ, van Straaten HL, van Haastert IC, Groenendaal F, Benders MJ, de Vries LS.

Stroke. 2011 Dec;42(12):3410-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.624858. Epub 2011 Oct 20.

Diffusion imaging and tractography of congenital brain malformations.

Wahl M, Barkovich JA, Mukherjee P,
Ped Radiol. 40 : 59-67