

Anomalie de la substance blanche en IRM : comment arriver à un diagnostic ? M. Brun, J.F. Chateil

La découverte d'une anomalie de la substance blanche en IRM est fréquente. Les étiologies sont multiples et le diagnostic repose sur des arguments très variés en fonction de l'affection causale. Il faut d'emblée retenir que l'âge, le mode de présentation clinique et les circonstances de découverte sont capitales. Il est illusoire de vouloir proposer un diagnostic radiologique en faisant abstraction de ces éléments, car bien souvent les aspects rencontrés en IRM sous la forme d'hypersignaux sur les séquences FLAIR ou en pondération T2 manquent de spécificité. La discussion avec le clinicien peut être étayée par des résultats biologiques, génétiques, voire histologiques dans quelques cas. Il existe plusieurs grands groupes de pathologies pouvant s'exprimer sous la forme d'une atteinte exclusive ou prédominante de la substance blanche : les affections métaboliques congénitales, les atteintes inflammatoires, infectieuses, vasculaires et toxiques sont les plus classiques. Ces différents chapitres vont être développés dans ce texte, en essayant de dégager les éléments cliniques et radiologiques qui peuvent permettre d'évoquer le diagnostic.

Généralités

Maturation cérébrale et myélinisation

L'embryogenèse et l'organogenèse ont lieu pendant les six premiers mois de la vie intra-utérine. Le dernier trimestre de la grossesse correspond à l'organisation du cortex, avec la gyration et le développement progressif des synapses et des voies associatives. Ce processus va se poursuivre après la naissance et s'accompagner de la myélinisation des axones, pendant une période de 10 à 15 ans. La myélinisation se fait dans le sens caudo-cranial. Elle commence au niveau de la fosse postérieure, tronc cérébral et cervelet, puis se poursuit à l'étage sustentoriel : corps calleux (d'arrière en avant), voies optiques, capsule interne (bras postérieur puis antérieur), substance blanche hémisphérique (région pariétale, puis frontale et occipitale), fibres associatives en U au niveau de la substance blanche sous-corticale.

Étude en imagerie

Échographie transfontanellaire

Elle est de peu performante dans le cadre de ces maladies. Lorsque la substance blanche n'est pas encore myélinisée, elle apparaît plus échogène, comme c'est le cas chez les nouveau-nés prématurés. L'examen manque de sensibilité et encore plus de spécificité.

Tomodensitométrie cérébrale

Elle est plus sensible pour détecter une anomalie de structure de la substance blanche ou des noyaux gris centraux. La progression de la myélinisation est difficile à quantifier. Chez le prématuré et le nouveau-né à terme, la substance blanche non encore myélinisée est proportionnellement plus riche en eau de ce fait plus hypodense que chez un enfant plus âgé. Cet aspect physiologique doit être connu pour ne pas interpréter par excès une hypodensité parenchymateuse

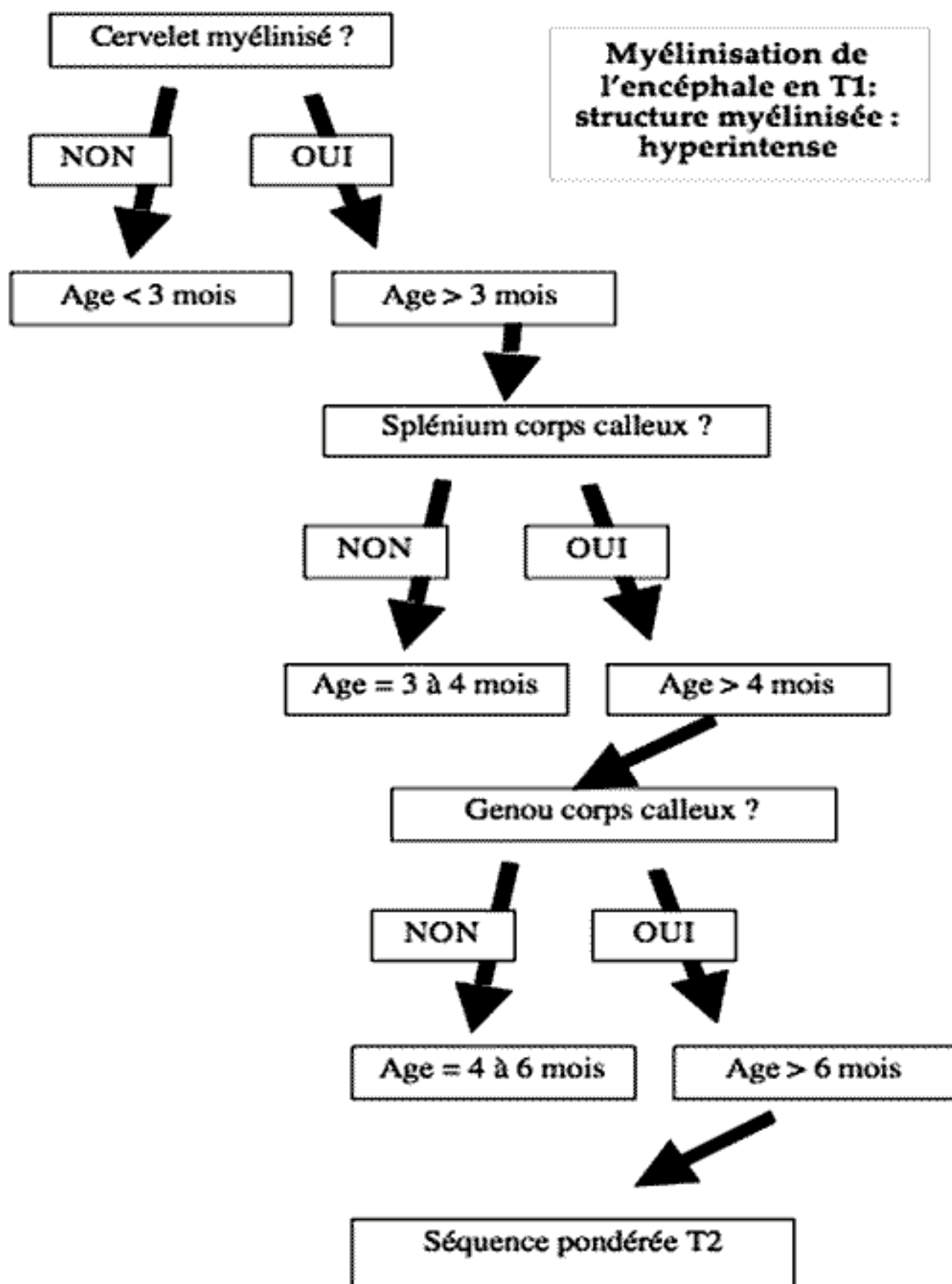
néonatale. De façon physiologique, cette hypodensité est bilatérale et symétrique et prédomine en région frontale et occipitale. Lorsqu'il existe des signes d'atteinte dans le cadre d'une maladie métabolique, ceci se manifeste le plus souvent par une hypodensité de la substance blanche. L'atteinte des noyaux gris centraux peut également être responsable d'une hypodensité. Plus rarement, une hyperdensité voire des calcifications peuvent être visibles. L'injection de produit de contraste peut être utile en fonction du cadre pathologique et des circonstances cliniques.

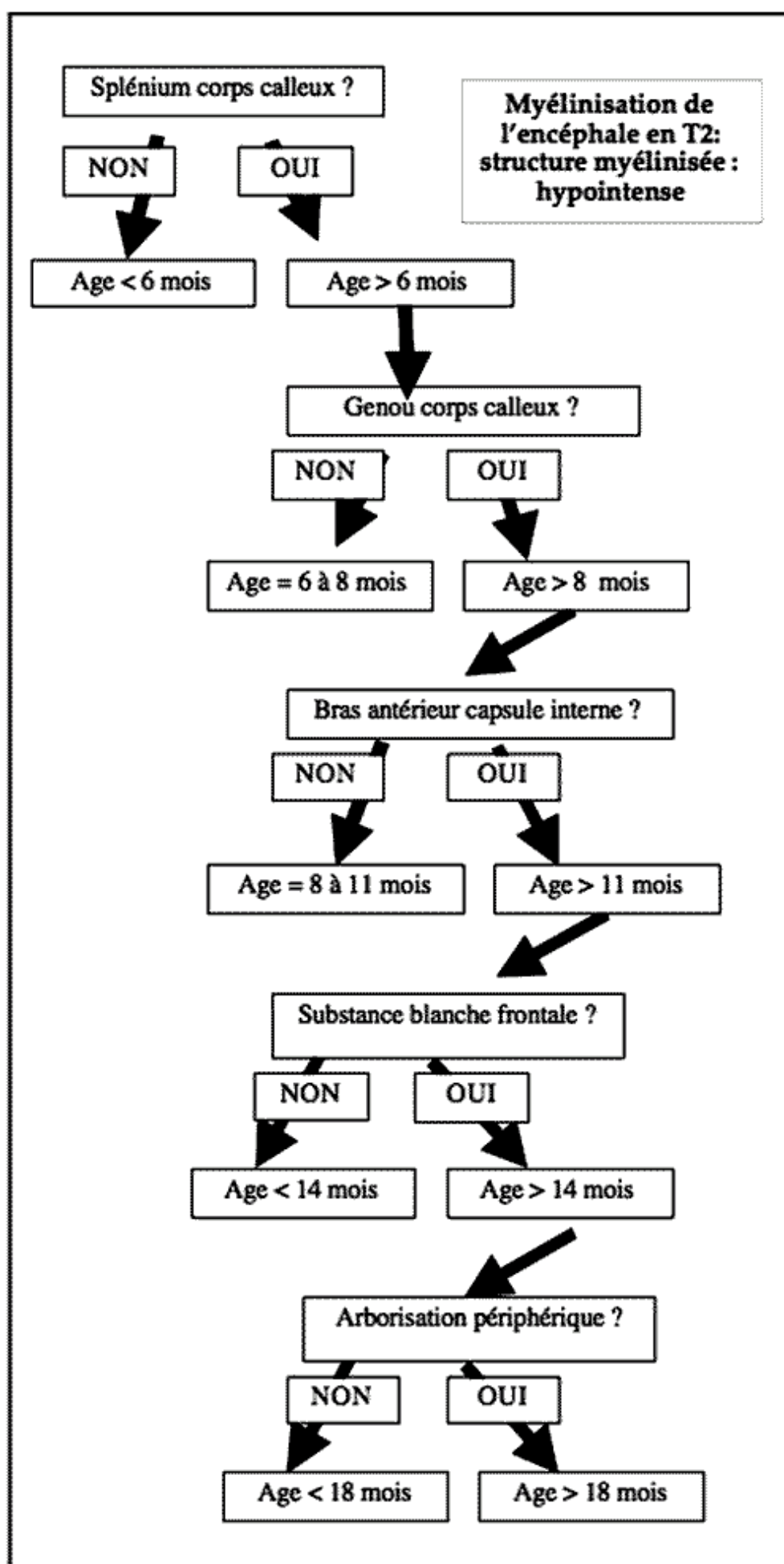
Imagerie par Résonance Magnétique

C'est l'examen le plus performant pour étudier la myélinisation et toutes les perturbations qui sont liées aux maladies métaboliques. Il est possible d'apprécier la progression des changements qui caractérisent la substance blanche au cours des 2 premières années de la vie. Pendant les 6 premiers mois de vie, les séquences pondérées en T1 sont les plus sensibles. La substance blanche non myélinisée est hypointense par rapport à la substance grise. Progressivement, elle devient iso puis hyperintense. A l'âge de 6 mois, l'aspect est comparable à celui d'un cerveau d'adulte. De 6 mois à 2 ans, les séquences pondérées en T2 deviennent plus sensibles. La substance blanche non myélinisée est hyperintense par rapport à la substance grise. Progressivement, elle devient iso puis hypointense. Les dernières zones à rester en hypersignal relatif jusqu'à 3 à 4 ans correspondent à la substance blanche périventriculaire en regard des carrefours ventriculaires. L'imagerie de diffusion peut constituer un moyen supplémentaire pour étudier la progression de la myélinisation (Wimberger, Roberts et al. 1995).

Les schémas sur la page suivante permettent d'évaluer le stade de maturation théorique, en mois, par rapport à la progression de la maturation au niveau des différentes structures.

L'IRM constitue l'examen le plus sensible pour mettre en évidence des anomalies de la substance blanche. Les séquences pondérées en T2 sont les plus performantes, en montrant l'existence d'un hypersignal anormal, mais il peut être utile de disposer d'images pondérées en densité de proton. De même, la sensibilité des séquences de type FLAIR permet une bonne détection des anomalies de la substance blanche, mais les variations de signal avant 1 an peuvent être difficiles à évaluer. Enfin, les séquences de diffusion peuvent permettre de différencier les maladies démyélinisantes et dysmyélinisantes (Ono, Harada et al. 1997). Elles sont essentielles pour étudier la mise en place des fibres myélinisées, grâce à l'utilisation de gradients dans plusieurs plans de l'espace. Cette technique est à la base de la tractographie, qui permet de suivre le trajet des fibres des différents faisceaux. Comme pour la TDM, l'injection de produit de contraste peut être nécessaire, permettant alors d'apporter des arguments au diagnostic étiologique





Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM)

La spectroscopie du proton permet d'identifier les principaux pics des métabolites suivants: N acétyl aspartate (NAA), choline, créatine et phosphocréatine, lactate. L'interprétation de ces spectres doit tenir compte des variations physiologiques en rapport avec la maturation et la myélinisation du cerveau. Les séquences utilisées sont de type monovoxel (PRESS ou STEAM), avec des temps d'échos assez longs. L'utilisation de temps d'écho plus courts permet d'étudier plus de métabolites (Zimmerman and Wang 1997). L'imagerie spectroscopique est encore peu développée, mais permettrait d'avoir une vue d'ensemble de la répartition des différents métabolites (Groenendaal, Van Der Grond et al. 1995; Tedeschi, Schiffmann et al. 1995).

La maturation cérébrale s'accompagne de modifications des rapports entre les différents métabolites. Il existe, par rapport à la créatine, une augmentation relative du NAA et une diminution de la choline (Van der Knapp, Van der Grond et al. 1990; Frahm and Hanefeld 1996). Ceci se traduit par des modifications des différents ratios entre NAA/Cho, NAA/Cre, qui augmentent, tout d'abord rapidement (jusqu'à l'âge de trois ans) puis plus lentement, tandis que Cho/Cre diminue. Ces modifications précèdent l'inversion de signal visible en imagerie entre la substance blanche et la substance grise. Il existe également des variations régionales entre les différents territoires, par exemple frontal et pariétal, ceci pouvant être en rapport avec un décalage dans la myélinisation. Il existe enfin une différence entre la substance blanche et la substance grise : chez le nouveau-né à terme, en concentration absolue, la choline, la créatine et le NAA sont plus concentrés au niveau du thalamus que dans la région occipitale, ce qui indiquerait un développement neuronal plus avancé ou un nombre de neurones plus grand. La choline est impliquée dans les voies métaboliques de formation et de dégradation de la myéline. La créatine est ubiquitaire, participant aux voies énergétiques. Le NAA représente un marqueur neuronal; il est plus abondant dans la substance grise que dans la substance blanche. Sur le cerveau en croissance, il serait également présent dans les oligodendrocytes indifférenciés. Il pourrait servir comme donneur de groupement acetyl pour la formation des lipides cérébraux.

Maladies métaboliques congénitales

Les atteintes de l'encéphale en rapport avec une maladie dégénérative sont très variées, car les étiologies sont multiples. La classification de ces affections n'est pas encore complète, car le mécanisme de certaines maladies n'est pas toujours parfaitement connu. L'atteinte de la substance blanche est souvent prédominante dans le cadre des leucodystrophies, mais elle peut s'associer à des lésions des noyaux gris centraux, qui sont parfois les premières visibles. Certaines affections ont une atteinte prédominante de la substance grise (poliodystrophies), mais seront tout de même évoquées dans ce chapitre.

Les différents groupes pathologiques doivent ensuite être détaillés. La classification actuelle tient compte du compartiment cellulaire atteint, de la pathologie biochimique lorsqu'elle est connue, du type d'atteinte tissulaire

Classification et diagnostic des différentes maladies métaboliques

Cette classification a tout d'abord fait appel aux descriptions cliniques des maladies, puis aux constatations anatomopathologiques. L'atteinte peut être essentiellement neurologique ou être beaucoup plus diffuse, selon la nature du trouble métabolique. La connaissance progressive des anomalies métaboliques et du compartiment cellulaire concerné permet de mieux délimiter les différents cadres pathologiques :

Maladies peroxysomiales

Maladies lysosomiales

Maladies mitochondriales

Amino-acidopathies

Anomalies primitives de la substance blanche

Dystrophies musculaires congénitales et atteinte de la substance blanche

Maladies avec dépôts métalliques

Maladies peroxysomiales

Les peroxysomes sont des organelles intracellulaires. Ils sont particulièrement abondants dans le foie et le système nerveux central. Ils participent à de nombreuses fonctions de synthèse, mais aussi de catabolisme, notamment au niveau du métabolisme lipidique : β oxydation des acides gras à longue chaîne, synthèse du cholestérol, β oxydation des acides dicarboxyliques... Le déficit enzymatique peut être unique ou multiple ; dans ce second cas, il résulte plus vraisemblablement d'une anomalie fonctionnelle plus globale des peroxysomes (Aubourg 1992).

Adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD)

C'est la plus fréquente des maladies peroxysomiales. Le déficit correspond à la première enzyme de la β oxydation peroxysomiale (AGTLC-CoA synthétase). Le gène est localisé sur le bras long du chromosome X (Xq28) : c'est donc une maladie récessive et elle ne touche que les garçons.

L'expression clinique est variable, même au sein du même famille. Les deux éléments essentiels sont l'insuffisance surrénalienne et l'atteinte neurologique. L'âge de début est compris entre 3 et 10 ans. L'insuffisance surrénalienne débute en général avant les signes neurologiques. Ceux-ci commencent par des troubles du comportement et des apprentissages, des troubles de la coordination, une démence progressive avec des convulsions, une cécité et une surdité progressives aboutissant à la mort en quelques années.

En imagerie, il existe une démyélinisation progressive qui commence par les territoires postérieurs, avec une atteinte du splénium du corps calleux et des fibres visuelles et auditives (Loes, Hite et al. 1994). Les lésions sont grossièrement symétriques et épargnent les fibres en U. A la phase de progression de la maladie, il peut exister une prise de contraste à la périphérie de la zone démyélinisée, donnant un aspect « en guirlande » délimitant le front de progression des lésions (Romero, Dietemann et al. 1990; Melhem, Loes et al. 2000). Il existe une atteinte des fibres corticospinales au niveau du tronc cérébral (Aubourg, Sellier et al. 1989; Van der Knaap and Valk 1989; Uchiyama, Hata et al. 1991; Barkovich, Ferriero et al. 1997). Les signes en IRM précèdent les signes cliniques, ce qui peut permettre

de débiter un traitement spécifique (greffe de moelle osseuse) (Aubourg 1992; Kaye 2001). Une méthode de classification des lésions a été décrite pour mesurer la progression de la maladie, en tenant compte de la distribution régionale des lésions, tant au niveau de la substance blanche sus ventriculaire qu'au niveau de la fosse postérieure et des noyaux gris centraux; la répétition de ce score permet de mieux juger la réponse à la thérapie (Loes, Hite et al. 1994). Des formes à début unilatéral ont été observées (Close, Sinnott et al. 1993). L'utilisation de séquences avec transfert de magnétisation a également été proposée; elle permettrait de dépister plus précocement les zones de démyélinisation active, avant qu'une prise de contraste soit visible (Melhem, Breiter et al. 1996). Enfin, les séquences en turbo spin echo pondérées T2 sont aussi sensibles que les séquences classiques pondérées en T2 pour mettre en évidence l'hypersignal de la substance blanche pathologique (Engelbrecht, Rassek et al. 1997).

En SRM, il existe tout d'abord une diminution du NAA associé à une élévation de la choline, ce qui peut constituer un marqueur en faveur d'une démyélinisation active et peut aider pour prendre la décision d'un traitement au début l'expression de la maladie (Tzika, Ball et al. 1993; Tzika, Ball et al. 1993; Confort-Gouny, Vion-Dury et al. 1995; Engelbrecht, Rassek et al. 1997). La présence de lactate a également été observée (Confort-Gouny, Vion-Dury et al. 1995; Rajanayagam, Grad et al. 1996). Les zones présentant un aspect normal en imagerie, y compris en imagerie de diffusion, peuvent être anormales en SRM (Rajanayagam, Balthazor et al. 1997; Eichler, Itoh et al. 2002), en particulier à haut champ (Oz, Tkac et al. 2005), mais il est difficile d'en déduire des critères pronostiques fiables et reproductibles (Izquierdo, Adamsbaum et al. 2000). Secondairement, les niveaux de tous les métabolites sont diminués (Confort-Gouny, Vion-Dury et al. 1995).

Le diagnostic repose sur le dosage des acides gras à longue chaîne dans le sérum et après culture de fibroblastes.

L'adrenomyélongueuropathie constitue une variante de la maladie, avec une paraparésie spastique apparaissant à la fin de l'adolescence, une neuropathie distale, une atteinte intellectuelle variable. L'imagerie cérébrale montre des signes plus focaux (Uchiyama, Hata et al. 1991).

Maladie de Zellweger

Elle correspond à un déficit enzymatique multiple. L'affection est autosomique récessive, avec présence homozygote du gène PEX1 G843D. Les patients présentent une dysmorphie faciale avec macrocéphalie, hypotonie massive, des convulsions. Sur le plan radiologique, il faut noter l'existence de calcifications épiphysaires (rotule ++) et la possibilité de kystes rénaux.

En neuro-imagerie, il existe des troubles de la migration neuronale (pachygyrie, polymicrogyrie), une démyélinisation ou retard de myélinisation, une hypoplasie du corps calleux, une hypoplasie du cervelet. L'atteinte de la substance blanche est variable, avec soit un retard modéré de la myélinisation, soit une atteinte plus

diffuse (Nakai, Shigematsu et al. 1995; Barkovich and Peck 1997). Une atteinte de la substance blanche au niveau du cervelet est également notée (Barth, Majoie et al. 2004).

Autres maladies avec atteinte enzymatique multiple

Nous ne ferons que les citer (Van der Knaap and Valk 1991) :

- Adrénoleucodystrophie néonatale,
- Maladie de Refsum infantile,
- Chondrodysplasie ponctuée de type rhizomélique,
- Maladie peroxysomiale et paucité ductulaire biliaire intra-hépatique.

Maladies lysosomiales

Les lysosomes sont des vésicules intracellulaires contenant des enzymes permettant la destruction de particules issues de la phagocytose ou d'organites intra-cytoplasmiques. Une accumulation anormale d'une substance survient lorsqu'il existe un déficit enzymatique catabolique. L'expression de ces maladies est polymorphe, en fonction du type de maladie de surcharge. Certaines ont une expression neurologique prédominante.

Il existe de nombreuses maladies en fonction de l'atteinte enzymatique :

Maladies de surcharge

Lipidoses

- Maladie de Gaucher
- Maladie de Niemann-Pick
- Gangliosidoses GM1 et GM2
- Maladie de Fabry
- Maladie de Faber

Mucopolysaccharidoses - Maladie de Hurler MPS 1H

- Maladie de Scheie MPS 1S
- Maladie de Hunter MPS II
- Mal. de Sanfilippo MPS III
- Maladie de Morquio MPS IV
- Maladie de Maroteau-Lamy MPS VI
- Maladie de Sly MPS VII

Mucolipidoses

- Types I à V
- Mannosidoses`
- Fucosidoses
- Sialidoses
- Maladie de Schindler

Glycogénoses

- Maladie de Pompe

Leucodystrophies lysosomiales

- Leucodystrophie métachromatique
- Maladie de Krabbe

Toutes les affections ne seront pas décrites ici :

Maladie de Gaucher

La maladie de Gaucher représente la maladie lysosomiale la plus fréquente. Elle est due à un déficit en glucocérébrosidase. L'atteinte osseuse est prédominante, un score IRM a été proposé pour en évaluer la sévérité (Maas, van Kuijk et al. 2003).

Le type 1 (forme chronique) est une maladie lentement progressive, en principe essentiellement à tropisme osseux, sans atteinte neurologique spécifique .

Les types 2 (forme infantile rapide) et 3 (forme juvénile) sont rares et peuvent atteindre le système nerveux central : spasticité progressive, signes bulbaires, crises convulsives, détérioration mentale. Les signes en imagerie sont peu décrits (Blaser, Clarke et al. 1994).

Maladie de Niemann-Pick

Elle correspond à un groupe pathologique (type A à E) caractérisé par une accumulation de sphingomyéline dans le système reticulo-endothélial.

Le type A est dû à un déficit en sphingomyélinase. C'est le type le plus fréquent et le plus sévère, avec une hépatosplénomégalie, des mouvements anormaux, une dégradation intellectuelle.

Les signes en imagerie sont peu spécifiques, montrant une atrophie de façon inconstante. Un cas est rapporté en SRM, avec présence d'un pic de lipide anormal (Zimmerman and Wang 1997).

Gangliosidoses de type 1 (GM1)

Elles sont dues à un déficit en β galactosidase. En fonction de l'âge de survenue, plusieurs tableaux sont distingués : hypotonie et convulsion chez le bébé, arrêt du développement, démence, troubles de la parole, signes extrapyramidaux.

L'imagerie montre une perte de la myéline en particulier au niveau du centre ovale, des fibres longues. Une atteinte plus localisée des noyaux gris a également été décrite, avec la présence d'hypersignaux au niveau des putamens (Blaser, Clarke et al. 1994; Kobayashi and Takashima 1994); une autre publication fait état d'un hyposignal en T2 au niveau des noyaux lenticulo-striés (Tanaka, Momoi et al. 1995).

Gangliosidoses de type 2 (GM2 : Sandhoff, Tay-Sachs)

Elles sont dues à un déficit en hexoaminidase. Les enfants présentent une détérioration psychomotrice, une surdité et une cécité.

Dans la maladie de Sandhoff, en imagerie, la TDM peut montrer une hyperdensité spontanée des thalamus (Brismar, Brismar et al. 1990; Caliskan, Ozmen et al. 1993; Gutierrez-Solana, Ruiz-Falco et al. 1996), avec en IRM un hypersignal T1 et un hyposignal T2 (Gutierrez-Solana, Ruiz-Falco et al. 1996; Hittmair, Wimberger et al. 1996). Il existe une atrophie cérébelleuse progressive. Secondairement apparaissent des signes de démyélinisation. Dans la maladie de Tay-Sachs, à la phase initiale, l'IRM peut montrer un hypersignal des noyaux gris centraux en T2;

secondairement il existe une atrophie cérébrale (Streifler, Gornish et al. 1993) avec une atteinte de la substance blanche (Mugikura, Takahashi et al. 1996).

Ceroïd-lipofuscinoses

Elles se caractérisent par une accumulation de ceroid et de lipofuscine dans le cytoplasme des neurones. L'atteinte de la substance blanche est secondaire aux dysfonctionnement neuronal. Sur le plan clinique, il existe une cécité progressive, une épilepsie, une démence.

Une hyperdensité des thalamus a été décrite en TDM (Vanhanen, Raininko et al. 1994). L'IRM peut montrer une substance blanche anormale avec un hypersignal en T2 dans la substance blanche périventriculaire, au niveau du trigone le long des ventricules latéraux; Il peut exister un hyposignal des noyaux gris centraux, ainsi qu'une atrophie cérébelleuse et une atteinte du tronc cérébral (Wisniewski, Kida et al. 1993; Vanhanen, Raininko et al. 1994; Vanhanen, Raininko et al. 1995; Autti, Raininko et al. 1996).

En SRM, une augmentation du pic d'inositol et une réduction du NAA a été décrite (Blaser, Clarke et al. 1994).

Mucopolysaccharidoses

Les mucopolysaccharidoses correspondent à des maladies de surcharge caractérisées par une accumulation de dermatan, heparan et keratan-sulfates. En fonction du type, il existe une hépatosplénomégalie, des anomalies osseuses, articulaires, cardiaques...

L'atteinte neurologique est variable, mais présente dans les formes MPS I H, II, III. Le risque d'obstruction des voies aériennes supérieure doit être pris en compte si une anesthésie est envisagée pour réaliser une imagerie.

En Imagerie, les signes les plus précoces sont une visibilité marquée des espaces de Virchow-Robin, avec un « aspect criblé » de la substance blanche, mais également du corps calleux, des noyaux gris centraux, avec des images de type kystique (Shinomiya, Nagayama et al. 1996). Secondairement un hypersignal de la substance blanche peut apparaître sur les images pondérées en T2. Enfin une atrophie est visible en fin d'évolution (Lee, Dineen et al. 1993).

Leucodystrophie métachromatique

La leucodystrophie métachromatique est une affection autosomique récessive due à un déficit en arylsulfatase A. En fonction de la sévérité du déficit, la présentation clinique est hétérogène, en particulier en ce qui concerne l'âge de découverte (forme infantile, intermédiaire, juvénile). Il existe des troubles de la marche des troubles comportementaux, une détérioration progressive. L'évolution se fait en s'aggravant d'autant plus vite que la maladie survient tôt.

Les anomalies neuroradiologiques peuvent précéder les signes cliniques. La TDM montre une hypodensité progressive de la substance blanche périventriculaire, bilatérale, confluyente et symétrique sans rehaussement après injection. En IRM, il existe un hyposignal en T1, un hypersignal diffus en T2 au niveau de l'encéphale, prédominant en région postérieure, des voies corticospinales, épargnant de façon

relative les fibres en U ; il peut exister un aspect « en bandes radiaires », certaines fibres étant épargnées (van der Voorn, Pouwels et al. 2005); celles-ci peuvent toutefois être atteintes plus tardivement au cours de l'évolution. Le cervelet est également le siège d'un hypersignal de la substance blanche (Kim, Kim et al. 1997). En imagerie de diffusion, l'aspect est variable selon le stade de l'affection (Sener 2003; Oguz, Anlar et al. 2004). Une atrophie progressive apparaît secondairement, avec une dilatation ventriculaire (Blaser, Clarke et al. 1994).

En SRM, Il est noté une baisse du NAA, ainsi qu'une augmentation du myo-inositol dans la substance blanche, qui pourrait correspondre à une gliose progressive de la substance blanche, mais pourrait également traduire une modification dans la composition lipidique des membranes cellulaires. Une élévation du lactate est également observée dans les zones démyélinisées (Kruse, Hanefeld et al. 1993) ; de même, une diminution de la choline a été rapportée (Sener 2003).

Maladie de Krabbe (leucodystrophie à cellules globoïdes)

La maladie de Krabbe est une maladie autosomique récessive en rapport avec un déficit en β galactosidase, qui hydrolyse normalement la galactosylceramide, composant des gaines de myéline; la substance responsable des manifestations pathologiques est la psychosine. Sur le plan clinique, la maladie débute souvent avant un an, avec des troubles du développement psychomoteur, une hypertonie, des crises convulsives qui s'aggravent vers un état végétatif, accompagné de poussées fébriles. Des formes plus tardives existent mais sont rares (Farina, Bizzi et al. 2000).

En imagerie, les examens peuvent être normaux au début de la maladie. En TDM, il existe des hyperdensités des noyaux gris centraux, du cervelet, du tronc cérébral, pouvant traduire la présence de calcifications (Vanhanen, Raininko et al. 1994), puis une hypodensité de la substance blanche, enfin une atrophie (Winants, Bernard et al. 1988). En IRM, des zones d'hypersignal sont visibles en T2 au niveau de la substance blanche sus tentorielle mais également au niveau du tronc et du cervelet, au niveau des noyaux dentelés (Choi and Enzmann 1993; Bernardi, Fonda et al. 1994). L'atteinte est plus sévère en regard de la région trigonale, des bras postérieurs de la capsule interne, du corps calleux, respectant les fibres en U. L'imagerie de diffusion montre une perte de l'anisotropie normale de la substance blanche (Guo, Petrella et al. 2001). Un rehaussement peut être noté en périphérie. Plus tardivement, il existe également des anomalies de signal au niveau des noyaux gris. Les bras antérieurs des capsules internes sont respectés. Une atrophie progressive apparaît; une hypertrophie des nerfs optiques a également été décrite en fin d'évolution (Hittmair, Wimberger et al. 1994).

Maladies mitochondriales

Les mitochondries sont des organites intracellulaires jouent un rôle essentiel dans la fourniture d'énergie sous la forme d'ATP et participe au métabolisme intermédiaire : c'est un carrefour métabolique essentiel. La mitochondrie possède son propre ADN, d'origine maternelle. Les protéines mitochondriales ont une double origine, et sont codées soit par l'ADN nucléaire, soit par l'ADN mitochondrial. La membrane interne possède des protéines de transport

membranaire. La membrane interne de la mitochondrie porte également la chaîne respiratoire, composée de 5 complexes permettant le transport des électrons nécessaires à la synthèse d'ATP. La complexité des mécanismes mis en jeu rend compte de la multitude des affections possibles. On peut distinguer plusieurs groupes d'affections, à tropisme musculaire, neurologique, qui intéressent soit les différentes voies métaboliques soit la chaîne respiratoire correspondant aux cytopathies mitochondriales (Ponsot 1992) :

o Anomalies enzymatiques de voies métaboliques :

Métabolisme du pyruvate Pyruvate Carboxylase

PhosphoEnol Pyruvate CarboxyKinase

Pyruvate DésHydrogénase

Métabolisme de la biotine Carboxylases : Pyruvate Carboxylase ++

Cycle de Krebs ±Cétoglutarate Déshydrogénase

Fumarase

Cétolyse Succinyl CoA Transférase

AcétoAcétyl CoA Thiolase

Cycle de l'urée Carbamyl phosphate Synthétase

Ornithine-Carbamyl Transférase

N-Acétyl Glutamate synthétase

β oxydation mitochondriale déficit en Carnitine

Acyl-CoA Déshydrogénase (acidurie glutarique de type II)

o Cytopathies mitochondriales :

Déficit en complexe I atteinte musculaire isolée

atteinte neuro-musculaire

syndrome MELAS

maladie d'Alpers

Déficit en complexe II encéphalopathies

Déficit en complexe III atteinte myopathique pure

encéphalomyopathie

Déficit en complexe IV

(cytochrome oxydase) formes musculaires

syndrome MERRF

syndrome de Kearns-Sayre

syndrome de Leigh

* (à part : maladie de Menkes, où le déficit en complexe IV est secondaire)

Déficit en complexe V exceptionnels

Déficits combinés I + IV, I + III + IV

Déficits combinés + anomalie d'une voie métabolique

la complexité de ces tableaux rend compte de la difficulté du diagnostic, qui repose avant tout sur certains aspects cliniques, parfois caractéristiques, mais surtout sur l'étude biochimique du sérum, du LCR, des urines, le cas échéant après épreuves dynamiques (Ponsot 1992) pour rechercher une acidose lactique et les caractéristiques de chaque cadre biochimique. Sur le plan clinique, les éléments les plus constants sont les crises épileptiques, le retard mental, la

faiblesse musculaire, les troubles sensoriels. La biopsie musculaire est également un élément du diagnostic (présence de fibres « chiffonnées : ragged ») de même que l'étude in vitro de la respiration cellulaire après biopsie. Enfin, l'étude du génome mitochondrial peut permettre de mettre en évidence des mutations ponctuelles. L'imagerie permet également d'orienter le diagnostic dans certains cas : seuls seront détaillés ici certains syndromes.

Syndrome MELAS

Il correspond à un déficit au niveau du complexe I : MELAS = Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke. Sur le plan clinique, en dehors des signes communs aux autres cytopathies mitochondriales, il existe des épisodes déficitaires (hémianopsie, hémiparésie), réversibles ou définitifs. La découverte survient le plus souvent dans la 2e décennie de la vie.

En TDM et IRM, il existe une atteinte prédominante de la substance blanche, sans distribution vasculaire particulière, avec un hypersignal en T2. En imagerie de diffusion, certains ont décrit à la phase aiguë une augmentation de la diffusion, qui pourrait traduire une atteinte vasogénique plutôt que cytotoxique (Ohshita, Oka et al. 2000). Des calcifications des noyaux gris centraux ont également été décrites (Rosen, Phillips et al. 1990).

En SRM, la présence de lactate peut être détectée au moment des accidents aigus, sans spécificité (Barkovich, Good et al. 1993; Kim, Kim et al. 2001; Abe, Yoshimura et al. 2004).

Syndrome MERRF

Il correspond à un déficit au niveau du complexe IV, avec une mutation au niveau de l'ADN mitochondrial (MERRF = Myoclonus, Epilepsy, Ragged Red Fibers). Cliniquement il se traduit par une épilepsie myoclonique progressive avec ataxie, surdité et régression psychomotrice.

L'imagerie n'est pas spécifique, en montre des zones d'hypodensités en TDM, des calcifications du pallidum. des hypersignaux en séquences pondérées T2 en IRM, en particulier en regard de la partie postérieure du trigone (Barkovich, Good et al. 1993).

Syndrome de Kearns-Sayre

Il traduit un déficit partiel du complexe IV. Il associe une ophtalmoplégie externe progressive, une rétinite pigmentaire, des signes cérébelleux, des troubles de la conduction cardiaque, une hyperprotéïnorachie.

L'imagerie montre une atteinte de la substance blanche, des noyaux gris centraux, du noyau dentelé du cervelet. En TDM des calcifications des noyaux gris centraux peuvent être visibles. En IRM, il existe un hypersignal des noyaux gris centraux (thalamus, pallidum (Demange, Pham Gia et al. 1989)) et des lésions multifocales de la substance blanche, essentiellement périphériques, avec une atteinte précoce des fibres en U (Barkovich, Good et al. 1993).

Syndrome de Leigh

Il correspond également à un déficit au niveau du complexe IV, c'est à dire en cytochrome oxydase C. C'est la maladie la plus fréquente dans ce groupe ; parmi les mutations, celle du gène SURF 1 a été identifiée, avec des formes sévères (Farina, Chiapparini et al. 2002). Sur le plan nosologique, le syndrome de Leigh (encore appelé encéphalomyélopathie subaiguë nécrosante) a parfois une définition plus large, car le phénotype clinique peut traduire plusieurs types d'atteintes, en particulier de type enzymatique au niveau du métabolisme du pyruvate. Il débute habituellement chez le nourrisson et comporte une régression psychomotrice, un syndrome pyramidal, des paralysies des paires crâniennes, des troubles respiratoires. Ceci peut être associé à des manifestations extra-neurologiques (cardiomyopathie, tubulopathie). Des formes plus tardives ont également été rapportées (Heckmann, Eastman et al. 1993).

En imagerie, la TDM montre une hypodensité bilatérale des putamens, puis de noyaux caudés, des pallidum (Taccone, Di Rocco et al. 1989). L'IRM retrouve les mêmes anomalies (Greenberg, Faerber et al. 1990; Manzi, Hager et al. 1990; Medina, Chi et al. 1990), et permet de mieux étudier le tronc cérébral, en montrant un hypersignal en T2 au niveau de la région péri-aqueducale, des pédoncules cérébraux, de la partie postérieure de la protubérance annulaire, du bulbe (Martin, Burger et al. 1990). Les lésions de la partie inférieure du tronc cérébral sont le plus souvent associées à des troubles respiratoires (Arii and Tanabe 2000). L'atteinte des noyaux sous-thalamiques est également évocatrice (Savoirdo, Ciceri et al. 1995). Secondairement, une atteinte de la substance blanche peut apparaître (Barkovich, Good et al. 1993). L'atteinte du cervelet peut également être marquée (Scaglia, Wong et al. 2005).

EN SRM, la présence de lactate peut être mise en évidence, en particulier au niveau des noyaux gris centraux (Barkovich, Good et al. 1993).

Maladie de Leber ou LHON (Leber Hereditary Optic Neuropathy)

Cette maladie touche surtout les garçons. Une mutation de l'ADN mitochondrial a été mise en évidence, avec une transmission maternelle. Elle commence par une baisse de l'acuité visuelle, aboutissant à la cécité puis d'autres signes neurologiques apparaissent, en particulier cérébelleux.

L'imagerie au début est normale. Secondairement, des anomalies peuvent être visibles au niveau des voies optiques. Des anomalies de la substance blanche ont également été décrites, mais semblent peu spécifiques (Barkovich, Good et al. 1993).

Maladie de Menkes (trichopoliodystrophie)

Cette affection n'est pas une cytopathie mitochondriale, mais correspond à un dysfonctionnement du complexe IV en rapport avec le métabolisme du cuivre : il existe une malabsorption intestinale du cuivre. Celui-ci est nécessaire au fonctionnement de la cytochrome oxydase. L'expression de la maladie se rapproche au niveau musculaire et neurologique des mitochondriopathies. Cliniquement, il existe dans la petite enfance une hypotonie, un retard de croissance, des crises convulsives, avec une encéphalopathie rapidement progressive. Un signe caractéristique est constitué par un aspect fragile, tortilloné des cheveux.

En imagerie, il existe une atrophie rapidement progressive, avec un hypersignal parfois noté au niveau du cortex. Des collections sous-durales « passives » apparaissent lorsque l'atrophie est marquée.

Aminoacidopathies

Elles représentent un groupe d'affections multiples, se caractérisant par des anomalies enzymatiques responsables de l'accumulation d'un acide aminé. Les plus fréquentes sont la phénylcétonurie et la leucinose.

Phénylcétonurie

La phénylcétonurie est due à un déficit en phénylalanine hydroxylase. Elle est dépistée systématiquement à la naissance (test de Guthrie), ce qui permet la mise en place d'un régime spécifique pour prévenir la maladie.

Des anomalies de la substance blanche (région pariéto-occipitale, substance blanche sous corticale (Jones, Turano et al. 1995)) sont retrouvées en IRM chez les patients traités mais leur signification n'est pas univoque. La sévérité des anomalies est corrélée avec le taux de phénylalanine dans le sérum (Leuzzi, Gualdi et al. 1993; Thompson, Tillotson et al. 1993; Walter, Tyfield et al. 1993; Cleary, Walter et al. 1994; Leuzzi, Trasimeni et al. 1995). Il existe également une restriction de la diffusion (Kono, Okano et al. 2005). Elles sont plus sévères avec l'âge, le régime était souvent moins bien respecté (Toft, Lou et al. 1994). EN SRM, un pic à 3.8 ppm a été individualisé (Sener 2003).

Maladie du sirop d'érable : leucinose

C'est la plus fréquente des amino-acidopathies. Elle est due à un défaut de décarboxylation oxydative de la leucine, de l'isoleucine, de la valine. Les manifestations cliniques apparaissent quelques jours après la naissance, avec des difficultés alimentaires, des vomissements, des épisodes d'hypertonie, des convulsions, une ophtalmoplégie. Il existe des formes moins sévères, avec un retard mental modéré, une épilepsie, des épisodes de coma avec acidose.

En imagerie, la TDM est tout d'abord normale, puis montre une hypodensité de type œdémateux de la substance blanche du cervelet, de la partie postérieure du tronc cérébral, des bras postérieurs de la capsule interne (Brismar, Aqeel et al. 1990). En IRM, des observations similaires ont été faites lors des épisodes aigus; ces images ne traduiraient pas une véritable démyélinisation (Muller, Kahn et al. 1993), mais une atteinte régressive, comme le montre l'imagerie de diffusion (Parmar, Sitoh et al. 2004). En SRM, l'accumulation des acides aminés anormaux peut être mise en évidence, avec un chemical shift de 1 ppm (Felber, Sperl et al. 1993; Jan, Zimmerman et al. 2003).

Acidurie glutarique de type I

C'est une maladie autosomique récessive, en rapport avec un déficit en glutaryl-CoA déshydrogénase, impliquée dans le catabolisme de la lysine, de l'hydroxylysine et du tryptophane. Cette enzyme a une localisation à la fois mitochondriale et peroxysomiale. Le développement clinique est normal pendant

les premiers mois de vie, puis une détérioration neurologique apparaît, avec une hypotonie, une dystonie, une choréo-athétose une tétraplégie. Une présentation aiguë peut également survenir.

En imagerie, les explorations initiales sont normales, puis montrent une atteinte de la substance blanche avec en IRM un hypersignal en T2 prédominant en regard des carrefours ventriculaires. Un élargissement des espaces péricérébraux est présent en particulier en région temporale antérieure, avec une un défaut d'operculisat[i]on sus-jacent. Les noyaux gris centraux sont réduits de volume, avec un hypersignal au niveau de la tête des noyaux caudés (Brismar and Ozand 1995).

En SRM, une diminution du NAA et une élévation du lactate a été décrite (Grodd, Krageloh-Mann et al. 1991).

Pathologie primitive de la substance blanche

Elles se caractérisent par une démyélinisation ou une dysmyélinisation. Le substratum biochimique n'est pas toujours parfaitement connu.

Maladie de Canavan

La maladie de Canavan est une maladie rare qui est due à un déficit en aspartoacyclase, enzyme de la synthèse de la myéline. Il existe une excrétion urinaire élevée de N Acétyl aspartate.

Sur le plan clinique, il existe une macrocéphalie, une hypotonie, puis une spasticité, une cécité corticale, avec une évolution défavorable rapidement progressive.

En imagerie, il existe des signes d'atteinte diffuse de la substance blanche, avec une hypodensité en TDM, un hypersignal en T2 en IRM. Il peut exister des formes moins sévères, avec des lésions des noyaux caudés (Toft, Geiss-Holtorff et al. 1993), des pallidum (Engelbrecht, Rassek et al. 1995). EN diffusion, il existe une diminution de l'ADC (Engelbrecht, Scherer et al. 2002).

En SRM, il existe une élévation du pic de NAA (Grodd, Krageloh-Mann et al. 1991; Hamaguchi, Nihei et al. 1993; Engelbrecht, Rassek et al. 1995).

Maladie d'Alexander

La maladie correspond à une mutation du gène GFAP (glial fibrillary acidic protein), neurofilament exprimé dans les astrocytes (Hsiao, Tian et al. 2005). Cette affection se caractérise par une mégalencéphalie, un retard psychomoteur, une spasticité, des crises convulsives. Le début de la maladie peut survenir dans l'enfance, à l'adolescence, ou même à l'âge adulte. Le substratum biochimique n'est actuellement pas connu. Sur le plan histologique, la présence de fibres de Rosenthal, d'origine gliale, est considérée comme pathognomonique. Le début de la maladie peut survenir dans l'enfance, à l'adolescence ou même à l'âge adulte. Une forme néonatale a également été individualisée : elle associe un début très précoce, une épilepsie sévère résistante au traitement, une hydrocéphalie avec

hypertension intracrânienne en rapport avec une sténose de l'aqueduc par prolifération astrogliale ; l'évolution est ici rapidement défavorable (Springer, Erlewein et al. 2000).

En imagerie, il existe quelques descriptions en échographie, avec une perte de la différenciation des sillons, la présence d'une substance blanche échogène avec des kystes sous épendymaires (Hess, Fischer et al. 1990; Schuster, Horwitz et al. 1991). La TDM montre une hypodensité diffuse de la substance blanche, n'épargnant pas les fibres en U (Hatten 1991). Les mêmes signes de leucodystrophie sont retrouvés en IRM, avec un hyposignal diffus en T1, un hypersignal en T2 (Hess, Fischer et al. 1990). La fosse postérieure peut être épargnée (Bobele, Garnica et al. 1990). En imagerie de diffusion, il existe un hyposignal (Ono, Harada et al. 1997).

En SRM, il a été noté une baisse du NAA, une élévation du lactate (Grodd, Krageloh-Mann et al. 1991).

Maladie de Pelizaeus-Merzbacher

La cause biochimique exacte de cette maladie n'est pas encore identifiée, mais il existe une mutation au niveau du gène de la protéolipoprotéine, protéine structurale de la myéline, qui peut servir de marqueur (Boespflug-Tanguy, Mimault et al. 1994; Kaye 2001). Sur le plan histologique, il existe un aspect de leucodystrophie soudanophile. Il existe une hypo-myélinisation, avec un arrêt de la progression de ce processus à un stade précoce : il s'agit d'une maladie dysmyélinisante. Sur le plan génétique, la transmission paraît être de type récessif lié à l'X, avec une atteinte exclusive des garçons, mais des cas féminins ont été décrits (Hodes, DeMyer et al. 1995; Nezu, Kimura et al. 1996).

Cliniquement, il existe une forme classique et une forme précoce, dite connatale. La forme habituelle débute pendant la petite enfance avec un nystagmus, puis apparaissent une spasticité, un syndrome extra-pyramidal, une ataxie cérébelleuse, des convulsions. La dégradation est lentement progressive. La forme connatale (de type Seitelberger) est plus rare (Haenggeli, Engel et al. 1989; Scheffer, Baraitser et al. 1991; Coker and Thomas 1995); elle débute précocement, avec un stridor, des mouvements oculaires anormaux, une hyperkinesie extra-pyramidale, une spasticité, une évolution défavorable rapide.

En imagerie, la TDM peut être normale au début de la maladie (Caro and Marks 1990). L'IRM est capitale, en montrant un arrêt de la myélinisation à un stade variable, correspondant à un âge théorique de 2 à 6 mois. Ceci est visible en T1 et en T2, où il existe un hypersignal diffus de la substance blanche (Van der Knaap and Valk 1989; Andre, Monin et al. 1990; Jasek, Chateil et al. 1990). Plus tardivement une atrophie diffuse est présente. L'imagerie de diffusion peut également apporter des éléments en montrant une anisotropie au niveau de la substance blanche (Ono, Harada et al. 1994). Une étude en IRM chez la mère d'un patient atteint pourrait montrer des lésions cliniquement muettes au niveau de la substance blanche (Silverstein, Hirsh et al. 1990).

En SRM, il existe une diminution du pic de NAA et une élévation de la choline (Grodd, Krageloh-Mann et al. 1991; Pizzini, Fatemi et al. 2003).

Maladie de la substance blanche évanescence / Syndrome CACH

Cette affection a été récemment individualisée (Van der Knaap, Barth et al. 1995; Van der Knaap, Valk et al. 1995), avec une regroupement des 2 syndromes du fait de leur substratum génétique. CACH signifie Childhood ataxia with central nervous system hypomyelination.

Cette maladie est en rapport avec une anomalie du facteur eIF2B (eukaryotic initiation factor 2B) qui joue un rôle clef dans la régulation de l'initiation de la synthèse des protéines (Fogli and Boespflug-Tanguy 2006). Il existe une transmission de type autosomique récessif, avec un gène localisé sur le chromosome 3 (3q27) (Leegwater, Konst et al. 1999; Kaye 2001). Cliniquement, les éléments sont une macrocéphalie. Le développement initial est normal pendant les premières années. Puis apparaissent une ataxie progressive, une spasticité, une détérioration mentale très progressive, des crises épileptiques.

En IRM, il existe une atteinte diffuse et symétrique de la substance blanche, avec des espaces péricérébraux oblitérés, des ventricules de petite taille. Plus tardivement, il existe une dilatation des ventricules; une cavitation de la substance blanche apparaît précocement. Le corps calleux, les capsules internes, ainsi que la substance grise sont respectés (Van der Knaap, Barth et al. 1995; Sener 2000; Senol, Haspolat et al. 2000).

En SRM, le pic de NAA est diminué, avec présence de lactate au niveau du cortex. Dans la substance blanche, les différents pics de métabolites sont difficiles à individualiser (Van der Knaap, Barth et al. 1997).

Dystrophies musculaires congénitales et anomalies cérébrales

Les dystrophies musculaires congénitales correspondent à un groupe hétérogène de maladies musculaires, se transmettant sur un mode autosomique récessif. Les signes principaux sont une hypotonie et une faiblesse musculaires, des signes de dystrophie musculaire lors de l'étude histologique, une élévation de la créatine kinase. Dans ce groupe hétérogène, certaines affections ne présentent qu'une atteinte musculaire, comme dans la maladie de Duchenne. D'autres sont associées à des lésions du système nerveux central et une atteinte oculaire. Dans ce groupe, la classification actuelle distingue :

- la dystrophie musculaire congénitale de type Fukuyama
- le syndrome de Walker-Warburg
- le syndrome muscle-œil-cerveau
- la dystrophie musculaire congénitale avec déficit en mérosine

Les 3 premières affections se caractérisent par la présence d'anomalies multiples au niveau cérébral, incluant des troubles de la gyration (agyrie-pachygyrie dans le syndrome de Walker-Warburg), des anomalies de la fosse postérieure, avec une

hypoplasie du cervelet, voire une véritable malformation de type Dandy-Walker, une atteinte plus ou moins marquée de la substance blanche (Van der Knaap, Smit et al. 1997).

Dystrophie musculaire congénitale avec déficit en mérosine

Cette maladie se caractérise par un déficit en mérosine, composant de la matrice extracellulaire du tissu musculaire. Le gène est localisé sur le chromosome 6 (locus q22-23). Sur le plan clinique il existe une déficience musculaire et un développement intellectuel le plus souvent normal.

En imagerie, il existe une atteinte diffuse de la substance blanche, avec un hypersignal extensif et confluent, épargnant de façon relative les régions occipitales, les fibres en U, le corps calleux, les capsules internes, avec un aspect de « gonflement » de la substance blanche sous corticale, responsable d'un pseudo-élargissement des circonvolutions (Mercuri, Muntoni et al. 1995; Van der Knaap, Smit et al. 1997; Lamer, Carlier et al. 1998).

Maladies avec surcharge métallique

Maladie de Wilson

Elle correspond à une affection autosomique récessive, se traduisant par un défaut d'excrétion biliaire du cuivre, et une accumulation de celui-ci dans l'organisme, en particulier le foie et le système nerveux central.

Cliniquement, il existe une dystonie, un tremblement, une atteinte de type extra-pyramidal.

En imagerie, les lésions prédominent en regard des noyaux gris centraux (respectivement, les putamens, noyaux caudés, thalamus et pallidum) du tronc cérébral et du cervelet (Roh, Lee et al. 1994; King, Walshe et al. 1996; Saatci, Topcu et al. 1997). L'atteinte des pallidum serait plus spécifique des patients ayant eu un shunt porto-systémique en raison de l'hypertension portale secondaire à la cirrhose hépatique (Van Wassenaeer-Van Hall, Van den Heuvel et al. 1996). En IRM, il existe un hyposignal en T1, un hypersignal en T2, avec parfois une zone centrale en hyposignal. L'atteinte de la substance blanche est rare (Magalhaes, Caramelli et al. 1994; Saatci, Topcu et al. 1997). L'atrophie est fréquente. Ces aspects peuvent persister malgré le traitement chélateur (Engelbrecht, Schlaug et al. 1995; Huang and Chu 1996).

En SRM, il existe une diminution du NAA et de la choline en regard des noyaux gris centraux (Van Den Heuvel, Van der Grond et al. 1997).

Maladie d'Hallerworden-Spatz

Cette maladie, vraisemblablement autosomique récessive, n'a pas de support biochimique reconnu. Elle correspond à une accumulation de pigments ferriques au niveau du globus pallidum. Cliniquement, il existe une dystonie, des signes pyramidaux et extra-pyramidaux, une rétinite pigmentaire.

En TDM, des hyperdensités des pallidums peuvent être notées. En IRM, sur les séquences pondérées en T2, il existe un aspect « en œil de tigre » au niveau des pallidum, avec un hyposignal marqué centré par une zone d'hypersignal

(Pédespan, Fontan et al. 1993; Feliciani and Curatolo 1994). Il peut également exister un hyposignal de la substantia nigra (Porter-Grenn, Silbergleit et al. 1993).

Pathologies acquises de la substance blanche

Pathologie anoxo-ischémique périnatale

Dans le cadre des séquelles anoxo-ischémiques, le contexte clinique (prématurité, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale aiguë ou chronique, accouchement dystocique, détresse respiratoire néonatale...) permet d'orienter le diagnostic. À la phase aiguë, les séquences de diffusion et de spectroscopie IRM permettent de préciser l'étendue des lésions et d'apporter des éléments pronostiques. Secondairement, si le diagnostic n'a pas été fait, il s'agit le plus souvent de séquelles ischémo-hémorragiques péri ventriculaires associées à une dilatation ventriculaire modérée. Les ventricules prennent un aspect « carré ». L'atteinte de la substance blanche est bien visible en FLAIR et en T2, sous la forme d'un hypersignal, stable dans le temps. En T1 inversion-récupération, il existe également un hyposignal. Des lésions des noyaux gris centraux sont possibles

Pathologies infectieuses entraînant des anomalies de la substance blanche

Infections materno-fœtales

Des anomalies de la substance blanche peuvent également s'observer en période néonatale et chez le petit nourrisson au stade de séquelles d'une infection materno-fœtale (Toxoplasmose, Oreillons, Rubéole, Cytomégalo virus, Herpes virus : TORCH). Il existe parfois un contexte clinique évocateur ; dans d'autres cas les explorations sont réalisées en raison de troubles des acquisitions psychomotrices, de mauvaise prise pondérale, microcéphalie, autres malformations (microphthalmie, malformations cardiaques...)

Les aspects en imagerie orientant vers ces diagnostics seront l'association aux anomalies de la substance blanche d'autres anomalies morphologiques : microcéphalie, calcifications cérébrales, dilatation ventriculaire, troubles de la gyration...

L'anamnèse, la confrontation des sérologies maternelles et de l'enfant ainsi que l'étude du LCS permettent parfois de préciser le diagnostic. Celui-ci peut rester « de présomption » quand la mise en évidence des lésions de la substance blanche est plus tardive.

Encéphalites virales :

*** Encéphalite herpétique :**

L'encéphalite herpétique est une des encéphalites virales sporadiques les plus fréquentes. En dehors de la période néonatale, elle est le plus souvent due en

HSV1. Il s'agit plus souvent d'une réactivation d'une infection latente que d'une primo-infection (Barnes, Poussaint et al. 1994).

Sa présentation clinique est très variable. Fréquemment, elle associe des convulsions, des troubles de la conscience dans un contexte d'hyperthermie. Des déficits neurologiques focaux sont possibles. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'ADN viral dans le LCR par PCR (polymérase chain reaction).

L'IRM est l'examen le plus sensible pour mettre en évidence les lésions d'encéphalite nécrosante, le plus souvent en région fronto-pariétale, péri-sylvienne et au niveau des lobes temporaux. Il s'agit d'anomalie en hypo signal en pondération T1 intéressant le cortex et la substance blanche juxta-corticale avec une perte de la différenciation substance blanche - substance grise. Le cortex est souvent épaissi en raison d'un œdème ce qui s'accompagne d'un effet de masse sur le ventricule homolatéral et sur les sillons qui sont effacés. Les séquences en pondération T2 ainsi que la séquence en diffusion montre des lésions plus étendues qu'en T1 avec en séquence de diffusion une diminution du coefficient apparent de diffusion en faveur de lésions de type ischémique (Akasaka, Sasaki et al. 2005). Il existe un rehaussement diffus du cortex et de la substance blanche mais sans prise de contraste méningée.

Le suivi évolutif en imagerie peut mettre en évidence des séquelles d'encéphalomalacie (Leonard, Moran et al. 2000).

* Pan Encéphalite Sub aiguë Sclérosante (PESS)

Il s'agit d'une infection virale lente du système nerveux qui se développe secondairement à une infection rougeoleuse.

* Neuro SIDA

À côté des lésions ischémiques et des lésions liées aux infections opportunistes, les explorations en neuro-imagerie peuvent mettre en évidence des lésions dégénératives de la substance directement liées à l'infection par le VIH. Elles sont toujours associées à une atrophie cérébrale. Ces anomalies de la substance blanche sont rapportées dans environ 45% des cas. Elles traduisent une démyélinisation plus ou moins associée à des lésions inflammatoires chroniques de la barrière hémato-encéphalique. (States, Zimmerman et al. 1997).

En imagerie, il existe des anomalies en hypersignal en pondération T2 de localisation péri ventriculaire, symétriques, le plus souvent diffuses n'exerçant pas d'effet de masse, ne se rehaussant pas après injection intraveineuse de produit de contraste. Des calcifications des noyaux gris centraux sont mieux visibles en tomodensitométrie.-

Pathologies auto-immunes responsables de lésions de la substance blanche
Sclérose en plaque (SEP)

Cette affection démyélinisante d'origine inflammatoire se rencontre essentiellement chez l'adulte jeune. Elle est rare chez l'enfant, entre 0,5 et 5% des cas, encore plus avant l'âge de 10 ans. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer les phénomènes inflammatoires et auto-immuns de la SEP. Une prédisposition génétique, des facteurs exogènes et environnementaux sont sûrement intriqués.

L'activation des lymphocytes T, l'activation des cytokines TNF $\pm$, interféron, interleukine) sont essentielles dans la formation des lésions. Il existe différents mécanismes : soit atteinte directe de la gaine de myéline, soit toxicité sur les oligodendrocytes (Brissaud, Palin et al. 2001).

Sur le plan clinique, l'âge moyen de la première poussée dans les formes pédiatriques est de 12 ans. La prédominance féminine est plus marquée que chez l'adulte. Le début est monosymptomatique dans plus de la moitié des cas. Les déficits sont sensitifs, moteurs, cérébelleux, ou oculaires (névrite optique, diplopie). Il peut exister des aspects moins typiques : formes encéphalitiques aiguës, convulsions, troubles vestibulaires, atteinte sphinctérienne pure.

En imagerie, les lésions sont souvent plus nombreuses que ne le laisserait supposer les signes cliniques. Elles sont classiquement bien visibles sur l'IRM en séquences FLAIR et T2, avec des plages d'hypersignal disséminées dans la substance blanche, à prédominance péri-ventriculaire. Sur les coupes pondérées T1 avec transfert d'aimantation, elles peuvent apparaître spontanément hyperintenses. Une prise de contraste est visible sur les plaques considérées comme « actives ». L'atteinte peut être diffuse, sus et sous tentorielle, parfois médullaire et visible en T2. L'imagerie de diffusion peut également être intéressante, avec une restriction de la diffusion à la phase initiale, inflammatoire, puis augmentation secondaire une fois la démyélinisation constituée (Guo, MacFall et al. 2002). Il existe également une diminution de la perfusion de la substance blanche d'apparence normale en imagerie, en particulier dans les phases de rémission (Law, Saindane et al. 2004).

La recherche d'une atteinte des voies optiques en cas de névrite optique doit se faire en coupes fines, avec suppression du signal de la graisse, en T2, puis avec injection de produit de contraste.

En SRM, il existe une diminution modérée du NAA, une augmentation relative de la choline et du myo-inositol (Vrenken, Barkhof et al. 2005). Ces aspects sont toutefois variables en fonction de la phase évolutive.

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments : l'étude du LCS montre la présence de quelques cellules, une hyperalbuminorachie modérée, une élévation des IgG avec un profil oligoclonal. La dispersion dans « le temps et dans l'espace » des lésions représentent des critères essentiels du diagnostic (critères de Poser). Celui-ci nécessite au moins 2 poussées de plus de 24 heures à un mois d'intervalle, doit toucher deux parties distinctes du système nerveux central.

L'évolution de la première poussée se fait le plus souvent vers la régression des signes. Une rechute survient dans les 5 ans. Certaines formes évoluent de façon progressive, en particulier lorsqu'il existe une myélopathie.

Une forme particulière connue sous l'appellation de maladie de Devic associe une névrite optique et une myélite aiguë transverse (Saad, Adamsbaum et al. 1997).

La maladie de Schilder est également une maladie démyélinisante aiguë apparentée à la SEP (Gallucci, Caulo et al. 2001). Elle survient entre 5 et 12 ans. Elle est marquée par l'apparition de signes neurologiques focaux, le plus souvent moteurs. Des céphalées, des troubles du comportement, une atteinte visuelle, pyramidale, cérébelleuse est possible. En IRM, il existe une voire 2 plages de

démyélinisation, souvent étendues, parfois avec un caractère pseudo tumoral, une prise de contraste périphérique (Leuzzi, Lyon et al. 1999).

Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM : acute disseminated encephalomyelitis)

Il s'agit d'une affection inflammatoire immunologique atteignant la substance blanche du système nerveux central survenant, classiquement, quelques jours après une infection, le plus souvent virale, ou après une vaccination. Les agents infectieux les plus souvent impliqués sont la rougeole, les oreillons, la rubéole, le virus d'Epstein Barr, le *Mycoplasma pneumoniae* (Candler and Dale 2004; Sonmez, Odemis et al. 2004). L'infection par le virus parainfluenzae a été plus rarement rapportée (Voudris, Vagiakou et al. 2002). Cependant, dans certains cas, la maladie peut être d'apparence primitive sans infection la précédant ou en tout cas sans infection spécifique.

La physiopathologie de cette affection correspond a priori à une réponse auto-immune avec fabrication d'anti-corps contre les antigènes du système nerveux central et notamment anti-myéline. En effet, les aspects anatomopathologiques et histologiques de cette affection sont proches de ceux rencontrés en cas d'encéphalite allergique expérimentale entraînant une maladie auto-immune secondaire à des anti-corps anti-myéline. Il existe des zones de démyélinisation péri vasculaires associées à une infiltration des parois et des espaces péri vasculaires par des lymphocytes, des monocytes et des polynucléaires. La gaine de myéline présente des altérations avec un respect relatif des axones. En limite des lésions, il existe des cellules micro gliales contenant de la myéline phagocytée et dégradée.

L'âge moyen de survenue est 5 ans +/- 3 ans (Tenenbaum, Chamoles et al. 2002). Le plus souvent, la présentation clinique associe des crises convulsives et des troubles neurologiques focaux dans un contexte d'hyperthermie, qui surviennent 4 à 7 jours après le début de l'infection virale. Une détresse respiratoire ainsi que des troubles de la conscience, parfois sévères allant jusqu'au coma, sont possibles (Tan, Chattopadhyay et al. 2003). Des cas moins fulminants peuvent se présenter avec des céphalées, de la fièvre, une irritabilité, une somnolence ou des vomissements. Une raideur de nuque est souvent présente. Des troubles comportementaux de type psychiatrique peuvent être présents.

Dans certains cas, l'atteinte médullaire est au premier plan avec une ataxie aiguë, des douleurs des membres et des troubles sphinctériens.

L'analyse du LCS peut être normale ou peut mettre en évidence la présence de quelques cellules lymphocytaires, l'hyperprotéinorachie est associée de façon inconstante à une fragmentation oligoclonale et la présence d'IgG (Singh, Alexander et al. 1999; Tenenbaum, Chamoles et al. 2002). Les potentiels évoqués et les études électrophysiologiques peuvent permettre de reconnaître des atteintes infra cliniques (Singh, Alexander et al. 1999)..

La symptomatologie neurologique est le plus souvent résolutive en quelques semaines sous traitement par corticoïdes, immunoglobulines et immunosuppresseurs (Tenenbaum, Chamoles et al. 2002; Menge, Hemmer et al. 2005). La plupart des patients présentent une récupération complète sans séquelle

neurologique mais 10 à 20% des cas, il peut exister des séquelles neurologiques. Il s'agit dans ce dernier cas d'épilepsie résiduelle, de déficits moteurs ou d'atteinte de fonctions cognitives (troubles du comportement, détériorations intellectuelles) (Hung, Liao et al. 2001). Lorsqu'il existe une atteinte médullaire des troubles sphinctériens peuvent persister plus longtemps que les déficits moteurs et sensitifs (Defresne, Hollenberg et al. 2003).

L'affection est le plus souvent monophasique mais il existe des formes « récurrentes » ou multiphasiques qui doivent faire évoquer la possibilité d'une évolution vers une sclérose en plaques (Hung, Liao et al. 2001; Sonmez, Odemis et al. 2004).

La tomodensitométrie met en évidence des hypodensités correspondant aux zones de démyélinisation mais méconnaît un certain nombre de lésions. L'analyse en imagerie repose essentiellement sur l'IRM qui doit être crânio spinale en raison d'une atteinte souvent conjointe de la moelle. En IRM, les zones de démyélinisation plus ou moins étendues, apparaissent en hypo signal T1 et hypersignal T2 en imagerie par résonance magnétique.

Elles sont localisées au niveau de la substance blanche sous corticale, ou profonde en région péri ventriculaire et des centres semi ovales, des pédoncules cérébelleux et du tronc cérébral. Il existe également une atteinte du cortex cérébral et cérébelleux mais le plus souvent avec un respect du ruban cortical superficiel (Singh, Alexander et al. 1999). Les lésions sont diffuses, peuvent uni ou bilatérales et sont souvent asymétriques. Il s'agit le plus souvent de lésions de grande taille, irrégulière, présentant un centre arrondi plus hyper intense que le reste de la lésion. Il peut exister des zones hémorragiques intra lésionnelles ainsi qu'un œdème péri lésionnel et un effet de masse.

Il existe également des anomalies de la substance grise profonde au niveau des noyaux gris centraux dans environ 50% des cas. Cette atteinte de la substance grise se fait à un moindre degré par rapport à l'atteinte de la substance blanche. Lors d'une myélite transverse, l'association d'une atteinte encéphalique, notamment au niveau du cervelet, a une valeur pronostique (Soussan, Husson et al. 2003).

Le rehaussement est variable, les lésions aiguës peuvent présenter une prise de contraste punctiforme, nodulaire, diffuse, parfois circonférentiel ou gyriforme. Le rehaussement pial est rare. Les lésions anciennes ou inactives ne se rehaussent pas le plus souvent (Singh, Alexander et al. 1999).

Les séquences de diffusion montrent une augmentation de la diffusion dans les zones de démyélinisation à la fois à la phase aiguë et à la phase sub aiguë, ce qui permet de différencier une encéphalomyélite aiguë disséminée d'une lésion vasculaire.

La spectroscopie par IRM a été proposée, notamment lors d'atteinte limitée aux noyaux gris centraux, pour faire la part entre une origine infectieuse ou une origine ischémique. Dans le cas d'ADEM post infection au virus d'Epstein Barr rapporté par Cecil et coll, il existe une diminution du pic de N Acetyl aspartate et une augmentation du pic des acides aminés en faveur d'une origine infectieuse (Cecil, Jones et al. 2000). D'autres auteurs (Mader, Wolff et al. 2005) rapportent des signes de démyélinisation en IRM spectroscopique sous la forme d'une augmentation du pic des macromolécules.

Sous traitement, on observe une diminution de la taille et du nombre des lésions. Il existe souvent une atrophie cortical et/ou cérébelleuse induite par la corticothérapie. La résolution complète en IRM des lésions est le plus souvent le cas dans les 6 mois (Richer 2005).

Les principaux diagnostics différentiels sont l'encéphalite virale, la sclérose en plaque dans laquelle les anomalies de la substance blanche sont péri ventriculaires au niveau de la substance blanche profonde, autour du corps calleux. Cependant, il reste souvent difficile, notamment lors de récurrence de l'encéphalomyélite aiguë disséminée de faire la part avec une évolution vers une sclérose en plaque.

Maladies du collagène donnant des atteintes vasculaires

Il s'agit d'affections immunologiques avec présence au niveau des différents tissus de complexes anti-gènes anti-corps entraînant des dysfonctionnements de plusieurs organes. L'affection la plus fréquente correspond au lupus érythémateux disséminé.

Chez l'enfant, l'âge moyen au diagnostic est de 13 ans mais cette affection peut être rencontrée chez des enfants plus jeunes. Les filles sont plus souvent touchées que les garçons avec un sexe ratio fille / garçon de 3 / 1. Les manifestations neurologiques sont rencontrées dans 30 à 40% des patients et sont responsables d'environ 20% des décès de patients lupiques. Parfois, elles peuvent même précéder le diagnostic de lupus érythémateux disséminé ou amènent à le découvrir (un tiers à la moitié des cas). Dans un autre tiers, les manifestations neurologiques surviennent dans la première année du diagnostic. Ainsi, dans un certain nombre de cas, le diagnostic n'est pas connu au moment de la réalisation des examens de neuro imagerie.

La symptomatologie clinique inclut dans la moitié des cas des troubles neuropsychiatriques avec des difficultés de concentration, des troubles mnésiques, parfois un état psychotique mais le plus souvent il s'agit d'un état dépressif. Il existe également des signes moins spécifiques avec des céphalées, des crises comitiales plus souvent généralisées tonico-cloniques. Les autres tableaux cliniques correspondent à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (environ $\frac{1}{3}$ des cas), des mouvements anormaux, des déficits visuels, des neuropathies périphériques, des vertiges ou des myélopathies.

Le neurolupus a classiquement pour une origine une angiopathie bien que d'autres mécanismes physiopathologiques puissent être incriminés : atteinte auto-immune directe, démyélinisation, atteinte thromboembolique (Endocardite de Libman Sacks) (Lalani, Kanne et al. 2004). Dans $\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{2}$ des cas, tous âges confondus, il existe un syndrome des anticorps anti-phospholipides caractérisé par une maladie occlusive des veines et des artères, une thrombopénie. Ces anticorps se fixent sur des molécules de surface des cellules endothéliales et des plaquettes. Leur présence précède de quelques mois à années la survenue d'accidents thrombotiques.

Les enfants présentant ce syndrome des anticorps anti-phospholipides ont une prévalence élevée (76 %) d'accident ischémique cérébral (Lalani, Kanne et al. 2004). Les anomalies histologiques associent une atrophie cérébrale, des infarctus cérébraux dus à des embols vasculaires, des signes de vascularite, des lésions hémorragiques pétéchiiales et des zones de démyélinisation.

Les aspects en imagerie ne sont pas spécifiques. En cas de troubles neuro-psychiatriques, les explorations sont le plus souvent négatives ou peuvent mettre en évidence un élargissement des espaces péricérébraux.

Lorsqu'il existe des convulsions, les examens d'imagerie peuvent montrer des anomalies focales dans 1/4 des cas ou être normaux. Ces anomalies focales apparaissent en hypo signal en pondération T1 et en hyper signal en pondération T2 et sont localisées au niveau de la substance blanche du cerveau, du cervelet, du tronc cérébral ou de la moelle. L'atteinte respecte en général le cortex. Les anomalies médullaires peuvent comporter un effet de masse lié à un œdème. En cas d'accident vasculaire cérébral secondaire à des lésions de vascularite, il existe une atteinte de la substance grise profonde et superficielle. Il peut exister également des infarctus focalisés, des thromboses veineuses ou des lésions de vascularite. Il peut exister un réhaussement périphérique à la phase sub aiguë (Barkovitch 2000).

Selon l'étiologie, l'étude en séquence de diffusion peut être normale ou montrer une diminution du coefficient apparent de diffusion notamment lors de lésions vasculaires (Moritani, Hiwatashi et al. 2004).

Myélinolyse centropontine

Chez l'adulte, la myélinolyse centropontine est le plus souvent le fait de l'intoxication alcoolique chronique avec une dénutrition. L'association d'un état de dénutrition ainsi que d'une coaction trop rapide d'une sévère hyponatrémie favorise la survenue d'une myélinolyse osmotique de la région centropontine.

Chez l'enfant, la myélinolyse centropontine est essentiellement rapportée quand il existe soit une hépatite fulminante, un état encéphalitique, des malnutritions souvent associées avec un déséquilibre hydro-électrolytique. Cependant, l'étiologie ou les facteurs favorisant ne sont pas toujours retrouvés (Tabarki 1997). L'imagerie en IRM est identique à celle observée chez l'adulte avec des anomalies de signal en hyposignal en pondération T1, en hypersignal en pondération T2 de la région centropontine. Le faisceau cortico spinal pyramidal est le plus souvent respecté. Il peut exister des localisations extra pontines associées : au niveau des pédoncules cérébelleux, des hémisphères cérébelleux ou sus-tentorielles (Tabarki, Durand et al. 1997; Uchino, Sawada et al. 2004).

Les troubles cliniques ainsi que les anomalies radiologiques peuvent régresser après correction des anomalies.

Anomalies de la substance blanche d'origine toxique

Ces intoxications d'origine hexogène aboutissent à la leuco encéphalopathie spongiforme qui atteint la substance blanche périphérique en atteignant également les fibres en U. Les thérapeutiques médicamenteuses impliquées sont notamment

l'actinomycine D, le méthotrexate. Le contexte est en général évocateur mais il peut être difficile de faire la part entre des lésions post-radiques, une atteinte d'origine infectieuse ou post infectieuse, ou une récurrence de l'affection initiale.