

# IRM non conventionnelle dans la sclérose en plaques

## *Non conventional MRI techniques in multiple sclerosis*

● A. Tourbah\*

### P O I N T S F O R T S

- Les nouvelles techniques de la RMN (résonance magnétique nucléaire) sont plus sensibles et plus spécifiques que l'IRM conventionnelle.
- Dans la SEP, elles permettent de détecter des anomalies dans le tissu en apparence normal en IRM.
- L'imagerie du tenseur de diffusion met en évidence la perte de structure en rapport avec les fibres myélinisées.
- L'imagerie de transfert d'aimantation permet de suivre la perte des membranes cellulaires et myéliniques.
- La spectroscopie par résonance magnétique objective notamment le dysfonctionnement axonal, et les modifications neurochimiques en rapport avec l'inflammation, la démyélinisation et la gliose astrocytaire.
- L'imagerie fonctionnelle montre des modifications précoces de l'activation corticale, en rapport avec la plasticité cérébrale.
- Ces techniques, appliquées aux stades précoces de la SEP, permettent une meilleure compréhension physiopathologique de la SEP.
- Leur intérêt dans le pronostic et la surveillance thérapeutique de la maladie reste à définir.

L'imagerie par résonance magnétique conventionnelle (IRMc) est aujourd'hui l'examen complémentaire le plus utile pour diagnostiquer la SEP et pour décrire son histoire naturelle. Ses apports pronostiques restent insuffisants, notamment du fait de l'absence de spécificité des lésions visibles sur l'IRMc. Les nouvelles techniques de la RMN permettent de mieux préciser les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie et sont plus sensibles que l'IRMc, puisqu'elles mettent en évidence des anomalies dans le tissu en apparence normal en IRMc.

\* Fédération des maladies du système nerveux et INSERM, U546, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, et faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, service de médecine interne, CHNO des XV-XX, Paris.

### RÉSUMÉ

#### RÉSUMÉ

Les nouvelles techniques de la RMN sont plus sensibles et plus spécifiques que l'IRM conventionnelle. Dans la sclérose en plaques (SEP), elles précisent le mécanisme lésionnel et montrent des anomalies du tissu en apparence normale en IRM, qui semblent corrélées au phénotype clinique de la maladie. Leurs apports pronostiques sont en cours d'exploration.

**Mots-clés :** IRM non conventionnelle – Sclérose en plaques.

### SUMMARY

#### SUMMARY

*New NMR techniques are more sensitive and specific than conventional MRI techniques. In multiple sclerosis, they give insights into lesion mechanisms and show abnormalities in normal appearing brain tissue, that seem correlated with disease clinical phenotype. Their prognostic value is currently under investigation.*

**Keywords:** Non conventional MRI – Multiple sclerosis.

### NOUVELLES TECHNIQUES DE LA RMN

Le système nerveux central peut être considéré en RMN comme composé de plusieurs compartiments. Macroscopiquement, on distingue la substance grise (SG), la substance blanche (SB) et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Microscopiquement, on sépare les espaces intra- et extracellulaires d'une part, et intra- et extramembranaires d'autre part.

Les nouvelles techniques de la RMN comprennent l'imagerie de diffusion (ID), l'imagerie de transfert d'aimantation (ITA), la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), et l'IRM fonctionnelle (IRMf). L'ID détecte et quantifie les déplacements des molécules de l'eau et les interactions entre l'eau tissulaire et les structures cellulaires, donnant ainsi une information sur l'orientation, la taille et la géométrie des structures cérébrales. Les tech-

niques actuelles concernent de manière préférentielle l'eau extracellulaire. La diffusion peut être caractérisée selon trois directions et le résultat représenté sous la forme d'un coefficient de diffusion apparent (CDA) qui dépend de la direction des fibres. L'imagerie du tenseur de diffusion (ITD) rend mieux compte des corrélations dans un milieu anisotrope entre le déplacement parallèle aux fibres et le déplacement dans des directions orthogonales. Ainsi, peuvent être mesurées la diffusibilité (D) et la fraction d'anisotropie (FA). La diffusion est isotrope dans la SG et très anisotrope dans la SB. Les modifications structurales géométriques du tissu cérébral pourront donc être identifiées par cette technique. Ainsi, la D, ou trace, correspond au CDA, et l'anisotropie ne peuvent être caractérisées que par l'ITD.

L'ITA quantifie les échanges de protons (et donc de l'eau) entre le compartiment des macromolécules (membranes cellulaires et myéliniques) et le compartiment de l'eau libre. Le degré de perte de signal est représenté sous la forme du ratio de transfert d'aimantation (RTA). La chute de ce ratio est corrélée à une perte axonale et myélinique.

La SRM permet une étude neurochimique en distinguant des différences fines de fréquence de résonance. Ainsi se reflètent le fonctionnement ou la densité axonale (N-acétylaspartate [NAA]), les réserves énergétiques (créatine/phosphocréatine [Cre]), les marqueurs des membranes (dérivés de la choline [cho]), l'astrogliose (myo-inositol [myo]), la démyélinisation (lipides et acides aminés libres), la glycolyse anaérobie (doublet de lactates).

L'activation corticale est étudiée en IRMf par l'effet *bold* (différence locale entre le débit sanguin cérébral et la consommation d'oxygène), suite à une tâche motrice, sensitive, visuelle ou cognitive. La SRM et l'IRMf montrent les modifications et les conséquences neurochimiques, métaboliques et fonctionnelles de l'atteinte structurale.

En plus des nouvelles techniques de la RMN, les progrès de l'informatique permettent aujourd'hui une analyse comparative de l'image, des reconstructions tridimensionnelles, des segmentations des compartiments macroscopiques et des analyses statistiques comparatives d'unités élémentaires de l'image.

## MÉCANISMES LÉSIONNELS DE LA SEP

Dans la SEP coexistent, en fonction du stade de la maladie, inflammation, destruction (perte des structures cellulaires et myéliniques), réparation (remyélinisation), cicatrisation (astrogliose). L'ensemble de ces processus sont visualisés en IRMc, mais la spécificité lésionnelle reste faible (notamment sur les séquences pondérées en T2). L'inflammation prédomine à la phase des poussées, et la perte tissulaire caractérise la phase progressive. Ainsi, l'atrophie est visualisée par l'IRMc à un stade tardif. Toutefois, de nouvelles données issues de l'étude de l'histoire naturelle et de la neuropathologie montrent que les processus destructifs sont présents tôt après le début de la maladie. Certains résultats obtenus ces dernières années par les nouvelles techniques de la RMN vont dans le même sens : celui d'une atteinte structurale précoce dans la SEP.

## SEP : APPORTS DES NOUVELLES TECHNIQUES DE LA RMN

Les travaux utilisant les nouvelles techniques de la RMN dans la SEP montrent des anomalies du tissu en apparence normal en IRMc, et qui sont mieux corrélées à l'évolution de la maladie. Ces anomalies fluctuent et ont tendance à progresser.

La sévérité et le type des anomalies observées sont différents en fonction du phénotype de la maladie. Les RTA sont bas dans les formes bénignes et les formes rémittentes (RR), mais ils restent stables avec le temps, alors qu'ils diminuent progressivement et sont inversement corrélés au handicap dans les formes secondairement progressives [SP] (1). Dans les formes progressives d'emblée (PP), ces anomalies sont diffuses, alors même que les lésions visibles en IRMc sont peu nombreuses. En SRM, on observe un dysfonctionnement axonal dans la SB en apparence normale en IRMc des patients atteints de formes SP de la SEP, et les taux de NAA sont inversement corrélés au handicap clinique (2). Dans les plaques aiguës, le NAA est diminué, mais de manière réversible, et est corrélé à l'atteinte fonctionnelle.

Ces anomalies touchent aussi la SG en apparence normale en IRMc : diminution du RTA, augmentation de la D, chute du NAA. Elles sont corrélées à l'atteinte cognitive (3). L'augmentation de la D est corrélée à l'EDSS et à la durée de l'évolution de la SEP (4). La chute du RTA dans la SG est plus significative dans les formes RR. La FA, quant à elle, est diminuée dans la SB, et augmentée dans la région des noyaux gris centraux [putamen et thalamus] (4). La chute du NAA dans la SG s'observe chez des patients ayant une durée courte de la maladie [moins de 3 ans] (5). Un couplage myéline/axone (corrélations entre le NAA et le RTA) est observé dans les formes SP.

Dans une approche en multimodalité de la RMN (figure, p. 194), combinant IRMc, TA, ID, SRM (6), les paramètres expliquant le mieux la durée d'évolution de la maladie et le handicap sont ceux de la diffusion. Les paramètres du TA sont, quant à eux, corrélés aux paramètres de l'activité radiologique (prise de gadolinium).

## DU PREMIER ÉVÉNEMENT CLINIQUE À LA SEP

Dans les syndromes cliniques isolés (SCI), les anomalies du tissu en apparence normal en IRMc sont décrites de manière inconstante. Ces anomalies précoces semblent présentes en TA et en diffusion, mais ne prédisent pas la dissémination lésionnelle future (7). L'augmentation de la choline et des lipides libres en SRM pourrait précéder la visualisation des lésions en IRM conventionnelle. L'augmentation du myo-inositol chez les SCI témoignerait d'une gliose précoce. La présence d'anomalies individuelles (chute du NAA global ou localisé au centre semi-ovale) prédisposerait au risque de deuxième poussée et à l'atrophie. Il semble par ailleurs que l'atrophie de la SG soit détectée dès le SCI et qu'elle s'accélère aux stades RR et SP. L'atrophie détectée chez les SCI augmente d'ailleurs le risque de deuxième poussée. Les patients ayant un SCI et des troubles cognitifs ont un NAA plus bas et une atrophie plus précoce.

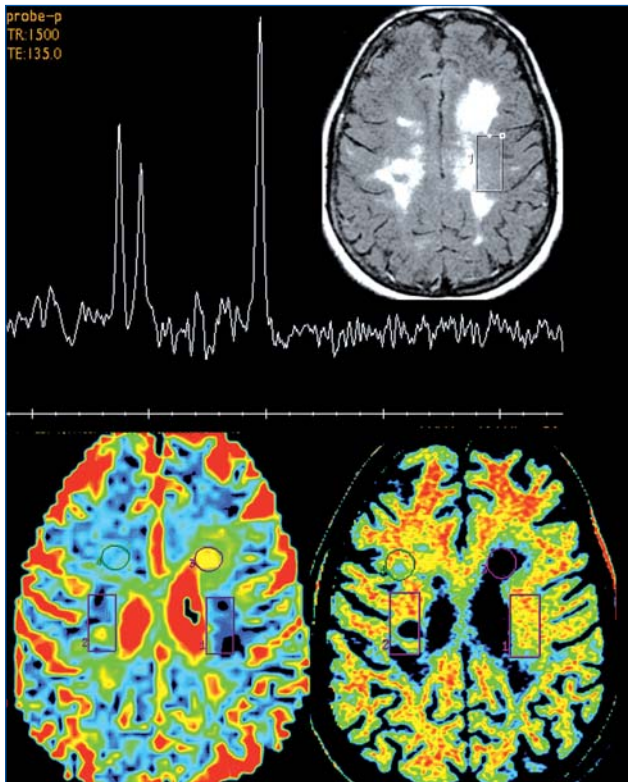


Figure. Approche en multimodalité de RMN chez une patiente atteinte d'une forme SP de SEP.

SRM montrant une diminution du NAA dans la SB en apparence normale en IRM. Volume de localisation sur une coupe axiale en séquences FLAIR. Cartographie d'ADC et de RTA. Le volume de localisation montre l'hétérogénéité structurale des lésions de la SEP. Les volumes de choix rectangulaires hémisphériques gauches indiquent une augmentation de l'ADC et une chute du RTA dans la substance blanche en apparence normale en IRM.

## CONSÉQUENCES FONCTIONNELLES

En IRM, l'augmentation importante de l'activation (jusqu'à 5 fois) dans le cortex sensori-moteur est corrélée à la diminution du NAA. Elle contribue au maintien de la fonction. Ainsi, la récupération du handicap précède la récupération axonale autour de la lésion (8). Il en est de même après une neuropathie optique inflammatoire : des modifications adaptatives corticales, striées et extrastriées sont observées de manière transitoire. L'IRMf permet donc de suivre la récupération après une poussée en montrant la réorganisation des circuits neuronaux correspondant aux modifications corticales adaptatives.

L'étude des SCI avec une tâche motrice simple montre que les patients qui n'activent que des aires impliquées dans cette tâche ont moins de risques de développer une SEP que ceux qui activent des aires correspondant à d'autres tâches. Par ailleurs, avec l'aggravation de la maladie, les aires activées sont celles normalement impliquées dans des tâches plus complexes (9).

## CONCLUSION

Avec la combinaison des nouvelles techniques de la RMN, on pourra identifier non seulement la destruction tissulaire mais aussi les circuits neuronaux correspondants, et ainsi raisonner en termes de connectivité (10).

Dans les formes RR et SP, des anomalies microscopiques précèdent les lésions du tissu en apparence normal en IRMc : dysfonctionnement axonal (chute du NAA, augmentation de la diffusion), inflammation (choline), démyélinisation (choline, lipides, chute du RTA, perte de l'anisotropie et augmentation de la diffusion). Par la suite apparaît la destruction tissulaire macroscopique (trous noirs et atrophie). À ce stade, la majorité de ces anomalies sont irréversibles. Dans la SEP, les lésions visibles en IRMc sont très utiles pour le diagnostic. Les anomalies microscopiques pourraient être un meilleur indicateur pronostique, prédictif de la progression de la maladie. L'identification précoce du mécanisme de la déstructuration ouvrirait de nouvelles perspectives thérapeutiques, en adaptant le traitement et en surveillant son efficacité. ■

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Filippi M, Tortorella C, Bozzali M. Normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis: the contribution of magnetic resonance techniques. *Multiple Sclerosis* 1999;5:273-82.
2. Tourbah A, Stievenart JL, Gout O et al. Localized proton magnetic resonance spectroscopy in relapsing remitting versus secondary progressive MS. *Neurology* 1999;53:1091-7.
3. Cercignani M, Bozzali M, Iannucci G et al. Magnetisation transfer ratio and mean diffusivity of normal-appearing white and gray matter from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:311-7.
4. Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CAM et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology* 2001;56:926-33.
5. Kapeller P, McLean MA, Griffin CM et al. Preliminary evidence for neuronal damage in cortical grey matter and normal appearing white matter in short duration relapsing-remitting multiple sclerosis: a quantitative MR spectroscopic imaging study. *J Neurol* 2001;248:131-8.
6. Tourbah A, Stievenart JL, Abanou A et al. Correlating MR multiparameters with clinical features: An exploratory study to define a new strategy in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2001;43:712-20.
7. Miller DH, Barkhof F, Montalban X et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: Non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005;4:341-8.
8. Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R et al. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000;123:2314-20.
9. Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A et al. Cortical adaptation in patients with MS: A cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005;4:618-26.
10. Au Duong MV, Boulanouar K, Audoin BS et al. Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2005;24:533-8.