

# **IMAGERIE DES PATHOLOGIES METABOLIQUES CONGENITALES CEREBRALES**

**A. NTORKOU, A. TANASE, M. ELMALEH-BERGES, M. ALISON**

Les maladies métaboliques congénitales ou les erreurs innées du métabolisme (EIM) sont des pathologies rares, liées à un déficit génétique d'une enzyme ou d'un transporteur, impliqués dans de nombreuses et essentielles voies métaboliques intra cellulaires. La plupart de ces anomalies génétiques se manifestent par une atteinte grave principale ou secondaire du système nerveux central SNC, intéressant de façon prédominante soit la substance blanche (leucodystrophies), soit la substance grise (poliodystrophies) et sont appelées encéphalopathies génétiques ou maladies neurométaboliques (MNM).

Les MNM peuvent se présenter à tout âge, sous différentes formes cliniques. Elles sont en général et à des rares exceptions, d'évolution progressive.

L'orientation diagnostique dépend de l'âge de survenue, du sexe, des principaux signes cliniques, de l'évolution des symptômes et de l'aspect en IRM.

Malgré les évolutions récentes de la biologie moléculaire et l'augmentation de la disponibilité de l'analyse génétique en WES/WGS (Whole Exome/Genome Sequencing), le rôle de l'IRM dans l'algorithme diagnostique des MNM reste primordial. Sur la base des patterns radiologiques l'IRM permet d'éliminer certains diagnostics différentiels de maladie d'origine non génétique, d'évoquer une MNM précise devant un phénotype neuroradiologique spécifique, de limiter le spectre des diagnostics différentiels en orientant vers une analyse génétique plus ciblée.

Il faut mentionner que grâce au programme national de dépistage néonatal, certaines maladies métaboliques congénitales graves, sont dépistées précocement, ce qui permet d'éviter la

survenue de complications graves avec une intervention thérapeutique précoce (régime alimentaire, supplémentation vitaminique).

Ce dépistage néonatal couvre actuellement la phénylcétonurie, le déficit en MCAD (Medium-Chain-Acyl-CoA Déshydrogénase), la leucinose (MSUD), l'homocystinurie (HCY), la tyrosinémie de type 1 (TYR-1), l'acidurie glutarique de type 1 (GA-1), l'acidurie isovalérique (IVA), le déficit en déshydrogénase des hydroxyacyl-CoA de chaîne longue (LCHAD), et le déficit primaire en carnitine (CUD).

### **CLASSIFICATION :**

Les maladies neurométaboliques sont classées en trois grands groupes selon une physiopathologie commune.

- a. Maladies dues à une intoxication endogène* : aminoacidopathies, aciduries organiques, déficits du cycle de l'urée, maladies des métaux, etc

Elles sont responsables d'une intoxication endogène, par accumulation des métabolites toxiques, en raison d'un bloc enzymatique. Elles peuvent être aiguës (ex. hyperammoniémie) ou chronique (ex. phénylcétonurie). Les formes cliniques néonatales sont les plus fréquentes, caractérisées par l'existence d'un intervalle libre sans symptômes durant quelques jours après la naissance.

- b. Maladies du métabolisme énergétique* : déficits de la chaîne respiratoire (mitochondriopathies), de l'oxydation des acides gras, de la néoglucogénèse, glycogénoses, etc

Les troubles du métabolisme énergétique sont dus à un déficit des réactions chimiques intracellulaires, permettant la production de l'énergie. Les symptômes sont multisystémiques et

impliquent, en particulier, les tissus à taux métabolique élevé tels que le cerveau, le cœur et les muscles squelettiques. Les mitochondriopathies sont les troubles de la production d'énergie les plus courants.

*c. Maladies du métabolisme des molécules complexes* : erreurs de la synthèse du cholestérol, de la glycosylation des protéines, maladies des peroxysomes, des lysosomes, etc.

Les troubles de la biosynthèse et de la dégradation de molécules complexes impliquent la synthèse ou la dégradation anormale de molécules complexes conduisant à une accumulation de ces molécules, comme dans les maladies lysosomales ou peroxysomales. Les symptômes évoluent lentement, sont permanents et indépendants de la prise alimentaire.

## **PROTOCOLE D'EXPLORATION**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la modalité radiologique adaptée à l'étude détaillée du parenchyme cérébral, elle a un rôle central dans la stratégie diagnostique des MNM, principalement au stade précoce et lors des phases de décompensation métabolique aigue.

L'étude de la distribution et de l'aspect des anomalies parenchymateuses se fait sur les séquences IRM conventionnelles anatomiques (T1, T2/FLAIR, SWI). Les séquences de diffusion, de perfusion sans contraste (ASL) et de spectroscopie ajoutent des informations complémentaires, notamment concernant la microstructure tissulaire ou la composition métabolique du parenchyme, permettant de restreindre les diagnostics différentiels, voire d'orienter vers un diagnostic précis.

Le protocole d'acquisition IRM recommandé inclut les séquences suivantes :

- Axial et coronale T2 TSE : les séquences 2D sont plus performantes pour l'analyse du signal parenchymateux en hypersignal T2

- 3D FLAIR (ou axiale FLAIR) : recherche de cavitation au sein des anomalies de signal
- 3D T1 (TSE) : permettant de distinguer les atteintes hypomyélinisantes (en iso ou hypersignal T1) des atteintes démyélinisantes (en hyposignal T1)
- SWI : recherche de calcifications ou d'éléments hémorragiques
- DWI : restriction ou augmentation de la diffusion
- Spectroscopie TE long et court : modifications aspécifiques ou pic spécifiques
- ASL : hyperperfusion en cas de décompensation métabolique
- Optionnel : l'injection de produit de contraste dans des cas rares, peut conforter le diagnostic des maladies ayant une composante inflammatoire et une tendance à progresser localement par une expansion de la SB atteinte (p.e la maladie d'Alexander ou l'Adrénoleucodystrophie). Dans les mêmes cas, l'injection de Gadolinium est surtout utile pour surveiller l'efficacité des traitements.
- ± IRM médullaire : pour le diagnostic des MNM atteignant la moelle et les racines périphériques ainsi que pour différencier les maladies génétiques des pathologies inflammatoires.

## **ANALYSE DE L'IRM ET ORIENTATION DIAGNOSTIQUE**

Malgré une grande diversité de présentation clinique, les différentes MNM partagent des signes communs sur l'imagerie du système nerveux. Les maladies à type de leucodystrophie sont caractérisées par une atteinte sélective et primaire de la substance blanche (SB). Une atteinte de la SB anatomique ou fasciculaire, bilatérale et symétrique, est a priori évocatrice d'une leucodystrophie, même si des formes atypiques, unilatérales existent.

D'autre part, il existe des MNM caractérisées par une atteinte prédominante de la substance grise (poliodystrophies), qui peuvent concerner le cortex et les noyaux gris centraux, sans anomalie de la SB associée.

Aux stades avancés, l'aspect en neuro-imagerie de l'ensemble des MNM est dominé par une atrophie parenchymateuse globale avec amincissement du cortex, associée à une perte de volume significative de la SB et des noyaux gris centraux, aspécifique, rendant le diagnostic étiologique quasiment impossible.

L'analyse des images pathologiques doit être méthodique. Les anomalies de signal sont souvent non spécifiques, sous forme d'un hyposignal en T1 et surtout un hypersignal en T2 et FLAIR, traduisant la diminution du contenu myélinique normal et l'augmentation de la teneur en substance aqueuse (œdème, inflammation, et accumulation de substances anormales). L'atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse sont la règle en fin d'évolution, et toutes les maladies ont à ce stade, un aspect similaire.

Cependant, certaines maladies présentent des aspects neuroradiologiques évocateurs : des anomalies de signal de topographie spécifique, la présence de calcifications, de kystes ou de cavités parenchymateuses, l'association à un élargissement des espaces liquidiens péricérébraux ou des espaces de Virchow-Robin, à une tortuosité vasculaire, une agénésie ou dysgénésie du corps calleux ou des malformations corticales etc.

Nous allons proposer ci-après une grille de lecture permettant de décrire un phénotype IRM, d'éliminer les principaux diagnostics différentiels et d'orienter vers certains diagnostics précis.

**Une grille de lecture précise et structurée est nécessaire.**

Il est important de répondre aux questions suivantes :

- ***Quel est le pattern prédominant de l'atteinte de la SB ?***
  - sus et /ou sous tentorielle
  - distribution lobaire

- périvertriculaire profonde / sous-corticales incluant les fibres en U
- anomalies de signal confluentes ou en plages
- atteinte du corps calleux
- atteinte fasciculaire (voies pyramidales, voies auditives), des voies optiques?

➤ ***Est-ce que la substance grise est atteinte ?***

- le cortex et/ou les NGC
- les thalamus
- les noyaux du tronc cérébral

➤ ***Comment sont les modifications de signal sur les pondérations T1/T2/FLAIR***

- lésions d'hypomyélinisation ou de démyélinisation
- présence de zones liquidiennes

➤ ***Recherche des particularités***

- microcéphalie ou macrocéphalie (*corrélation à la courbe de périmètre céphalique*)
- calcifications
- prises de contraste
- restriction de la diffusion
- anomalies de la spectroscopie
- atteinte des paires crâniennes
- malformation corticale
- anomalie morphologique du corps calleux (agénésie)

➤ ***Comment évoluent les anomalies dans le temps ?***

- les lésions observées dans les leucodystrophies sont souvent évolutives dans le temps : progression des lésions, cavitations, etc.
- les anomalies de signal stables après plusieurs années d'évolution font discuter les diagnostics différentiels (séquelles d'infection foeto-maternelle en particulier).

En conclusion, une orientation diagnostique précise est souvent évoquée en fonction du contexte clinique et de l'aspect IRM. Dans les cas difficiles, la répétition de l'IRM et le caractère évolutif des lésions permettront de confirmer le diagnostic de maladie neurométabolique.