Exploration cérébrale du nouveau-né en imagerie

3.1. Imagerie ultrasonore

L'imagerie ultrasonore est l'examen de première intention de par sa facilité technique de réalisation, son innocuité et la qualité en résolution des images fournies (Illustration 3 et Illustration 4). L'échographie est réalisée par voie transfontanellaire (ETF), excellente fenêtre acoustique pour l'exploration du parenchyme cérébral. Pour être comparative d'un examen à l'autre, l'ETF nécessite une technique rigoureuse avec l'acquisition de coupes de référence dans les plans orthogonaux coronal et sagittal. Cet examen de dépistage permet le diagnostic d'hémorragies intracrâniennes (Illustration 5) ou de volumineuses malformations cérébrales. En revanche, son exploration est limitée pour l'étude du cortex cérébral et ne permet qu'une appréciation approximative de la normalité de la substance blanche. Il est prouvé que les premières anomalies morphologiques détectées à l'ETF augmentent de façon significative lorsque l'âge gestationnel diminue et est hautement prédictif de la survenue d'anomalies sévères à la sortie de l'hôpital (Brissaud et al., 2012). Lors de la détection d'anomalies à l'ETF, l'examen réalisé en seconde intention est donc l'IRM.



Illustration 3 : coupe coronale d'ETF normale réalisée le premier jour de vie chez un nouveau-né à terme.



Illustration 4 : coupe sagittale médiane d'ETF normale réalisée le premier jour de vie chez un nouveau-né à terme.



Illustration 5 : coupe coronale d'ETF pathologique réalisée à deux semaines de vie chez un prématuré né à 32 SA. Hyperéchogénicité de la corne frontale du ventricule latéral droit due à une hémorragie intraventriculaire (flèche noire).

3.2. Scanner à rayons X

La tomodensitométrie à rayons X utilise l'atténuation des rayons X lors de leur passage à travers le corps humain pour former une image. Les scanners actuels utilisent un couple tube-détecteurs effectuant une rotation continue autour de l'organe à étudier, qui se déplace au sein du scanner. Cette acquisition de données est volumique, ce qui permet de reconstruire des images dans les trois plans de l'espace (axial, coronal et sagittal).

En pédiatrie, l'exploration par tomodensitométrie X est performante pour la recherche de lésions traumatiques parenchymateuses ou osseuses, mais a l'inconvénient d'être irradiante. Si le scanner

cérébral différencie la substance grise de la substance blanche, il est peu contributif en période néonatale pour l'analyse fine du développement cortical ou de la substance blanche (Illustration 6).



Illustration 6 : coupe axiale d'une TDM cérébrale normale d'un nouveau-né à terme de trois jours de vie en contraste spontané, fenêtre parenchymateuse.

3.3. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

Les avancées de l'IRM permettent une exploration morphologique cérébrale fine, dont l'interprétation est un enjeu majeur en néonatalogie.

3.3.1.Fonctionnement de l'IRM

3.3.1.1. Principe général

Le corps humain est composé très majoritairement de molécules d'eau (H₂0). Schématiquement, le proton constituant le noyau d'hydrogène possède un moment magnétique, c'est-à-dire qu'il se comporte comme un petit aimant. La résonance magnétique nucléaire utilise la propriété de couplage entre le moment magnétique du proton d'hydrogène et l'application d'un champ magnétique externe puissant noté B_0 (de 1,5 à 3 T en routine clinique).

Le champ magnétique externe B_0 permet d'orienter les spins le long de l'axe de B_0 , qui effectuent une rotation autour cet axe dans un mouvement de précession, à une fréquence dite de précession (ou de Larmor), proportionnelle à l'intensité du champ magnétique principal B_0 . La résultante de l'ensemble de ces vecteurs d'aimantation est appelée vecteur d'aimantation macroscopique M. L'application d'une onde de radiofréquence, à la fréquence dite de résonance (42,6 MHz/T pour le proton), permet d'interagir avec le proton. Il se transmet alors de l'énergie, qui fait passer les protons d'un état d'équilibre à un état excité. Cela se réalise en appliquant un champ B₁, tournant dans le plan orthogonal à B₀. Le vecteur d'aimantation M change alors de direction. A l'arrêt de l'émission de l'onde de radiofréquence, se produit le phénomène de relaxation. Le vecteur d'aimantation M basculé retourne à sa position d'équilibre en restituant l'énergie, sous forme d'un signal temporel, nommé Free Induction Decay (FID), recueilli par les antennes de l'IRM. Les antennes sont placées en regard de l'organe à explorer. Dans un référentiel tournant, la relaxation se décompose en deux processus exponentiels en fonction du temps : la relaxation longitudinale caractérisée par le temps T1 et la relaxation transversale caractérisée par le temps T2. La relaxation longitudinale correspond à la « repousse » de la composante M sur l'axe z notée Mz, et dépend surtout de l'émission de chaleur et des interactions avec les autres particules paramagnétiques. La relaxation transversale correspond à diminution de la composante du vecteur d'aimantation M dans le plan <x,y> noté Mxy. Cette décroissance suit une exponentielle caractérisée par le temps T2* dépendant essentiellement de l'hétérogénéité et des variations locales du champ magnétique, liées aux noyaux eux-mêmes.

3.3.1.2. Principe des gradients

Pour étudier un organe spécifique et réaliser des coupes dans les trois plans de l'espace (axial, sagittal et coronal), il faut « sélectionner » les protons dont on veut étudier le signal. La localisation spatiale est obtenue par un gradient de champ magnétique, selon deux méthodes de codage, par la fréquence (pour une direction) et par la phase (pour une ou deux autres directions). Le signal mesuré comme une variation du flux dans une bobine placée dans le plan <xy> fournit le domaine de Fournier de l'image (ou k-space). L'image est donc calculée par une transformée de Fourier.

3.3.1.3. Principe des séquences de bases utilisées en néonatalogie

3.3.1.3.1. Echo de spin

Le signal recueilli est différent selon la séquence choisie par le radiologue à la console. Les séquences sont actuellement très variées et il est important, surtout chez le nouveau-né, de choisir des séquences robustes et reproductibles avec des paramètres adaptés au cerveau immature.

En imagerie clinique, des séquences standard ont été élaborées dans un premier temps. La séquence de base est appelée séquence écho de spin. Elle consiste en l'application d'une impulsion de radiofréquence initiale de 90°, qui entraîne la bascule du vecteur d'aimantation dans le plan $\langle x,y \rangle$. Les spins se déphasent ensuite rapidement. Une seconde impulsion de radiofréquence de 180° est émise, qui permet

de rephaser tous les spins. Cette resynchronisation des spins fait apparaître un écho. Cet instant est le temps d'écho (TE). En répétant successivement plusieurs impulsions de 180°, il est ainsi possible de recueillir d'autres échos successifs, d'intensité décroissante, et de gagner du temps pour l'obtention de l'image. Le délai entre les répétitions de cette séquence est nommé temps de répétition. En fonction des temps d'écho (TE) et de répétition (TR) choisis par l'opérateur à la console, l'image obtenue sera pondérée en T1 ou T2. Par exemple, des TE et TR courts donnent une image pondérée en T1 (Illustration 7).

L'imagerie cérébrale néonatale est difficile du fait de l'existence simultanée de la maturation cérébrale, de la migration des cellules gliales et surtout la myélinisation quasiment absente à l'étage sus-tentoriel. Ainsi, les paramètres à utiliser doivent être adaptés à la richesse en eau du cerveau néonatal : le temps d'écho utilisé pour les séquences T2 doit être particulièrement allongé. Il en est de même pour le temps de répétition.

La qualité de la résolution d'une image augmente avec la durée d'acquisition de la séquence. Un compromis réaliste est nécessaire pour obtenir une image interprétable chez un nouveau-né, avec une acquisition ne dépassant pas 3 minutes en routine. Le facteur Turbo, introduit depuis plusieurs années, est disponible chez tous les constructeurs. Il permet de diminuer notablement le temps d'acquisition des séquences écho de spin (Turbo Spin ou Fast Spin Echo) grâce à l'acquisition de plusieurs lignes du plan de Fourier lors d'une seule émission de radiofréquence.

Selon la pondération, les liquides apparaîtront en noir (hyposignal) sur les séquences T11, ou blanc (hypersignal) sur les séquences T2 (Illustration 7).



Illustration 7 : coupe axiale d'une IRM cérébrale néonatale normale pondérée en T1 (A) et en T2 (B) chez un nouveau-né à terme.

Ces séquences de base, en pondération T1 et T2 Fast ou Turbo Spin Echo constituent actuellement la base de l'analyse morphologique du cerveau. Elles permettent d'étudier l'anatomie cérébrale (différenciation de la substance grise/substance blanche, noyaux gris centraux, giration), d'apprécier le volume du système ventriculaire ainsi que des espaces péri-cérébraux.

La qualité de l'image dépend de la résolution souhaitée, et celle-ci dépend des capacités de la machine, de la taille des structures à étudier et du temps d'acquisition.

De nombreux artefacts peuvent exister en IRM, liés au matériel (hétérogénéités du champ magnétique, présence de matériel métallique, interférences) ou au patient (mouvements involontaires, cycles respiratoires). Ces artefacts peuvent dégrader la qualité de l'image mais peuvent parfois également être mis à profit pour le diagnostic (exemple de la détection des stigmates hémorragiques par l'artefact de susceptibilité magnétique pour les séquences en écho de gradient.)

Ainsi, il est essentiel de choisir un compromis satisfaisant entre la qualité de l'image et des séquences courtes, durant chacune quelques minutes, peu sensibles aux mouvements du nouveau-né.

3.3.1.3.2. Echo de gradient

A la différence de l'écho de spin, les spins des protons lors d'une séquence en écho de gradient sont basculés d'un angle inférieur à 90°, et ne sont pas rephasés par une impulsion de 180°. Le retour à l'équilibre s'effectue donc plus rapidement, ce qui constitue un gain de temps. En revanche, les séquences écho de gradient sont particulièrement sensibles aux artefacts de susceptibilité magnétique (Illustration 8). Elles ont ainsi l'intérêt de détecter de façon beaucoup plus sensible les produits de dégradation de l'hémoglobine, qui restent visibles plusieurs mois après un épisode hémorragique.



Illustration 8 : coupe axiale d'une IRM cérébrale normale en séquence écho de gradient pondérée en T2.

L'imagerie de susceptibilité magnétique (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) est une séquence écho de gradient 3D de haute résolution, qui exploite l'effet BOLD (reflet des variations locales et transitoires de l'oxygène transporté par l'hémoglobine) et les différences de susceptibilité magnétique existant entre les tissus. La SWI combine les informations d'amplitude et de phase d'une séquence en écho de gradient T2 et accentue les propriétés paramagnétiques des produits sanguins tels que la désoxyhémoglobine, la méthémoglobine intracellulaire et l'hémosidérine.

Les séquences SWI sont très sensibles aux dépôts de sang, de fer et de calcium dans le cerveau. Il en résulte plusieurs applications cliniques : détection de petites lésions hémorragiques, y compris celles liées aux traumatismes cérébraux et aux coagulopathies, la détection de malformations vasculaires (cavernomes, télangiectasies et angiomes). Elles peuvent mettre en évidence une thrombose veineuse (Tong et al., 2008; Verschuuren, Poretti, Buerki, Lequin, & Huisman, 2012) et différencier les lésions punctiformes hémorragiques de la substance blanche des lésions de gliose (Niwa et al., 2011).

3.3.1.3.3. Séquence de diffusion

Il s'agit d'une séquence d'acquisition rapide de type « echo planar », qui utilise la minime perte de signal entraînée par le mouvement brownien (mouvement permanent aléatoire) des protons de l'eau, par l'ajout d'un gradient de diffusion b constant supplémentaire. L'imagerie de diffusion mesure les mouvements microscopiques des protons (Illustration 9). Très sensible aux artefacts, cette séquence est toujours interprétée en association avec les séquences conventionnelles. La pondération en diffusion de la séquence utilisée dépend de la performance des gradients, caractérisé par un facteur b (Kremer, Oppenheim, Schmitt, & Dietemann, 2007). L'acquisition d'au moins deux images avec des facteurs b très différents (classiquement, b = 0 et b = 1000 s/mm²) permet de calculer un coefficient apparent de diffusion, exprimé en mm²/s, pour chaque pixel étudié. Il en résulte une représentation cartographique en échelle de gris ou en couleur sur laquelle on peut quantifier le coefficient apparent de diffusion (ADC) dans une région d'intérêt. Cette valeur quantitative s'affranchit des conditions d'acquisition : la comparaison de résultats obtenus à des temps différents ou à partir d'imageurs différents est donc possible.



Illustration 9 : coupe axiale d'une IRM cérébrale normale d'une séquence de diffusion (A) avec la cartographie de coefficient apparent de diffusion (B).

Les valeurs de la diffusion évoluent au cours du développement. Le phénomène de maturation cérébrale est également mis en évidence sur les séquences de diffusion. Avec la complexification croissante du parenchyme cérébral et la myélinisation, le parenchyme cérébral présente un gradient antéro-postérieur sur la cartographie ADC. L'ADC est significativement plus élevé dans la substance blanche que dans la substance grise (Forbes, Pipe, & Bird, 2002). Le calcul du coefficient apparent de diffusion, étudié dans quatre régions différentes de la substance blanche sous-corticale (capsule interne et antérieure et postérieure) et quatre de la substance grise (cortex, thalamus, la tête du noyau caudé et noyau lenticulaire), montre une diminution significative de l'ADC avec l'âge (Forbes et al., 2002).

3.3.1.3.4. Tenseurs de diffusion

L'imagerie en tenseur de diffusion est une technique de diffusion récente dans laquelle les gradients de diffusion sont appliqués successivement dans au moins six directions de l'espace. Le traitement de ces valeurs de diffusion permet d'obtenir un coefficient apparent de diffusion plus précis et de mesurer l'anisotropie, c'est-à-dire la direction des mouvements de diffusion des molécules. L'indicateur d'anisotropie couramment utilisé est la fraction d'anisotropie (FA), dont la valeur varie entre 0 et 1, une valeur proche de 1 indiquant une diffusion se faisant dans une seule direction préférentielle. Dans la substance grise, la diffusion est quasiment isotrope, alors qu'elle est anisotrope au sein de la substance blanche (maximum selon l'orientation des fibres de la substance blanche) (Moseley, Kucharczyk, Asgari, & Norman, 1991).

L'étude des tenseurs de diffusion est actuellement la meilleure technique non invasive pour évaluer les changements de microstructure dans les faisceaux de substance blanche (Dubois et al., 2013). L'imagerie en tenseur de diffusion permet une évaluation quantitative des structures et des lésions cérébrales normales en calculant la fraction de diffusion anisotrope (FA), l'amplitude moyenne directionnelle de diffusion de l'eau (MD) et la diffusion parallèle aux fibres de la substance blanche. Des études antérieures ont montré des changements spécifiques significatifs dans les indices de diffusion chez les prématurés avec anomalie de la substance blanche à terme corrigé. Lors de lésions de la substance blanche, qui entraînent des modifications microstructurales, l'étude des tenseurs de diffusion et de la tractographie montre une association entre des indices anormaux et ces lésions (Counsell et al., 2006; Liu et al., 2012).

3.3.2. Choix du champ magnétique en néonatalogie

Le débat sur le champ magnétique idéal pour le nouveau-né n'est actuellement pas tranché. Les essais à très bas champ n'ont pas été concluants car la performance des séquences est insuffisante pour une information diagnostique de qualité. L'utilisation d'une IRM à 1,5 T de petite taille, superposable à celle utilisée pour l'exploration ostéo-articulaire, a été testée initialement sur un modèle de mouton prématuré

puis dans un service de néonatalogie et semble intéressante (Tkach et al., 2012, 2014). Ces systèmes sont plus petits, moins exigeants techniquement pour leur installation sur site, moins bruyants et moins coûteux.

L'utilisation d'une IRM à 3 T permet d'améliorer la résolution spatiale (ou de gagner du temps d'acquisition pour une image équivalente à celle d'une 1,5 T) mais au prix de contraintes techniques comme la diminution du contraste en T1, l'augmentation des artefacts, et la nécessité d'une surveillance thermique accrue (ondes de radiofréquence plus intenses) sur un enfant de faible poids. Cette augmentation de chaleur reçue est quantifiée par le SAR (specific absorption rate) et ne doit pas être négligée.

Dans tous les cas, il est important d'assurer une protection maximale de l'audition de ces nouveau-nés par le port de bouchons d'oreille et/ou de casque antibruit. Les bruits produits lors d'un examen par IRM peuvent être importants (jusqu'à 131 dB) et ont un effet sur le fonctionnement de l'oreille interne (Radomskij, Schmidt, Heron, & Prasher, 2002). Peu d'études se sont cependant penchées sur le retentissement à long terme du bruit de l'IRM effectuée chez les nouveau-nés.

L'IRM est l'examen de choix devant une suspicion de pathologie anoxo-ischémique à terme. Chez le prématuré, la place précise de l'IRM reste à définir, toujours en seconde intention après l'échographie transfontanellaire (ETF).

3.4. Aspect en IRM du cerveau normal du nouveau-né

3.4.1.Radio-anatomie cérébrale normale

Les différentes structures suivantes sont visualisées en IRM (Illustration 10) :

- substance grise, incluant cortex et noyaux gris centraux ;
- substance blanche, myélinisée ou non ;
- liquide cérébro-spinal, incluant celui des espaces péri-cérébraux et les ventricules latéraux.



Illustration 10 : coupe axiale d'une IRM cérébrale pondérée en T2.

3.4.1.1. Substance grise

La substance grise, composée essentiellement des corps cellulaires des neurones est également présente dans les noyaux gris centraux et les thalami. L'étude de la croissance de ces différents composants de substance grise est importante et peut montrer en particulier des diminutions de volume lors de phénomène pathologique intercurrent. Argyropoulou *et al* ont segmenté 116 régions de substance grise incluant cortex et noyaux gris de 61 enfants prématurés (âge gestationnel de 33.4+/-1.9 semaine) à partir d'une séquence écho de gradient 3D T1 haute résolution. L'augmentation de volume de la substance grise s'effectue de bas en haut, et d'arrière en avant (comme le processus de myélinisation de la substance blanche). Le cortex visuel ainsi le cortex pré et post central (correspondant aux neurones de

la sensibilité et la motricité du corps humain) sont plus précocement matures que le cortex des lobes frontaux, temporaux et pariétaux. Le développement du cortex coïncide donc de façon spécifique avec la maturation fonctionnelle, phylogénétique et régionale de la substance blanche (Tzarouchi et al., 2009). Il a été remarqué que le putamen (partie latérale du noyau lenticulaire), le thalamus et le noyau caudé ont atteint 99% de leur volume final plus tôt que la plupart des zones corticales (Tzarouchi et al., 2009) chez les sujets sains. Par ailleurs, Srivanasan *et al* ont montré que le volume des noyaux gris centraux et des thalami est réduit chez les nouveau-nés prématurés à âge corrigé, comparativement aux enfants nés à terme. La diminution de volume des noyaux gris centraux est plus apparente chez les nourrissons ayant également des lésions supratentorielles (Srinivasan et al., 2007).

3.4.1.2. Substance blanche

La substance blanche est une composante importante du parenchyme cérébral. La maturation cérébrale comporte le phénomène de myélinisation dont nous avons vu qu'il était visualisé en IRM. Les changements physiologiques en imagerie de diffusion sont connus (Forbes et al., 2002).

3.4.1.3. Liquide cérébro-spinal

Le système ventriculaire assure la circulation du liquide cérébro-spinal au sein des différents lobes cérébraux. Il est constitué de quatre cavités principales : les deux ventricules latéraux, communiquant avec le troisième ventricule par les trous de Monro, puis avec le quatrième ventricule par l'aqueduc de Sylvius. Le liquide cérébro-spinal quitte le quatrième ventricule par le foramen de Magendie médian et les trous de Luschka latéraux. Le liquide cérébro-spinal comble les espaces péri-cérébraux et communique avec le canal épendymaire médullaire. Il est essentiellement produit par les plexus choroïdes et est réabsorbé par les granulations de Pacchioni. A l'état physiologique, le système ventriculaire intracérébral est peu visible. Il peut augmenter de taille par des mécanismes physiopathologiques différents.

3.4.1.4. Corps calleux

Le corps calleux est une commissure transversale du cerveau, constituée d'axones (appartenant à la substance blanche) qui relie les hémisphères cérébraux entre eux et permettant ainsi un échange d'informations (Illustration 11).



Illustration 11 : coupe sagittale normale du corps calleux lors d'une échographie transfontanellaire chez un nouveau-né à terme.

La biométrie et la morphologie du corps calleux évolue pendant l'enfance, et ses mensurations en IRM sont connues (C Garel et al., 2011). Une segmentation semi-automatique du corps calleux afin d'en déterminer son volume est à l'étude chez le grand enfant afin de rechercher une valeur pronostique dans les pathologies inflammatoires (atteinte préférentielle fréquente de la sclérose en plaque, par exemple) (Gauriau, Husson, Deva, Bloch, & Adamsbaum, 2013).

Le corps calleux est une structure particulièrement étudiée car son agénésie (totale ou partielle) est dépistée en période prénatale, avec une bonne corrélation en post natal dans 85 % des cas (Dhouib et al., 2011).

3.4.2. Suivi du développement et de la croissance cérébrale

Le développement du cerveau fœtal est désormais connu. Le suivi d'une grossesse inclut généralement en France la réalisation de trois échographies obstétricales. Elles permettent d'évaluer la croissance cérébrale, en mesurant la taille du cerveau, soit directement au niveau du parenchyme, soit indirectement sur les limites osseuses de la boîte crânienne, sur des coupes de référence (exemple du diamètre bipariétal), pour lesquelles existent des valeurs normatives. Ce suivi est également possible par IRM (Parazzini, Righini, Rustico, Consonni, & Triulzi, 2008; Tilea et al., 2009).

D'un point de vue macroscopique, l'analyse morphologique de la complexité croissante de la giration cérébrale (N. Girard et al., 2007) est également réalisée en échographie et en IRM (Illustration 12), par comparaison à des atlas de fœtus sains (C Garel et al., 2001; Catherine Garel, Chantrel, Elmaleh, Brisse, & Sebag, 2003). Les atlas indiquent la visibilité attendue des sillons en fonction du terme, et permettent de déceler un retard de maturation cérébrale ou des anomalies malformatives.



Illustration 12 : coupes coronales cérébrales en pondération T2. Complexification croissante de la giration en fonction du terme.

D'un point microscopique, l'étude de la maturation corticale chez 65 enfants âgés de 27 à 46 SA retrouve une diffusivité moyenne plus élevée dans les circonvolutions de sillons. Le coefficient apparent de diffusion (ADC) diminue jusqu'à 38 SA. Cela s'expliquerait par une complexité cellulaire et synaptique croissante associée à une augmentation de la densité cellulaire au fur et à mesure du développement cérébral. Le taux de maturation microstructural est corrélé localement à la croissance corticale, et prédit des scores de développement neurologique plus élevés à l'âge de deux ans. En cas de naissance prématurée, le développement cortical est d'autant plus réduit que la prématurité est grande. Il est prouvé que les prématurés à terme corrigé possèdent un cortex moins mature que les nourrissons nés à terme. Le développement de la microstructure corticale est donc sensible aux effets de la prématurité (Ball et al., 2013; Hüppi et al., 1998; Lüsebrink et al., 2013). En post-natal, l'IRM permet une exploration fine du parenchyme cérébral, tant de sa morphologie que de son signal. Les structures cérébrales ont augmenté de taille et sont donc plus facilement visualisées que pendant la période fœtale.

Paus *et al.* ont montré une augmentation progressive de la densité liée à l'âge chez 111 enfants des faisceaux cortico-spinaux de manière bilatérale et de la voie fronto-temporale gauche (hémisphère dominant chez les droitiers). Ces résultats traduisent une maturation progressive (augmentation du diamètre et de la myélinisation des axones) à la fin de l'enfance et de l'adolescence des voies de soutien des fonctions motrices et de la parole (Paus et al., 1999).

3.4.3. Myélinisation

La myélinisation est objectivée en IRM sous la forme d'un hypersignal T1 spontané progressif (Illustration 13), et d'un hyposignal T2, sur les séquences Spin Echo, liés à une augmentation locale de la densité, une richesse en substances lipidiques et une diminution du contenu hydrique (N. Girard, Raybaud, & du Lac, 1991b). La progression de cet hyper signal est suivie de façon physiologique sur les séquences écho de spin ou écho de gradient sur les IRM 1,5 T au niveau de la décussation des pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs. Chez les fœtus de moins de 28 semaines d'âge gestationnel, la myéline est présente dans les noyaux gracile et cunéiforme, les noyaux vestibulaires, le vermis cérébelleux, le faisceau longitudinal médial, les noyaux sous-thalamiques, et dans les lemnisques médians et latéraux. A partir de 36 SA, de nouveaux sites de myélinisation sont visibles sur la couronne

rayonnante, le bras postérieur de la capsule interne, puis les sillons précentral et post-central (A J Barkovich, 1998; Counsell et al., 2002). Ce phénomène est visible également sur les examens réalisés sur une IRM 3T (Sarikaya, McKinney, Spilseth, & Truwit, 2013).



Illustration 13 : coupes axiales pondérées en T1 d'IRM cérébrale fœtale réalisée à 36SA. Hypersignal physiologique en T1 Spin Echo du bras postérieur de la capsule interne.

3.4.4. Score de maturation en IRM

Il existe un score de maturation, qui évalue quatre critères principaux : la myélinisation, le plissement cortical, la migration des cellules gliales et la distribution de la matrice germinale. Ce score a été initialement réalisé sur une population de 134 enfants âgés de 23 à 41 semaines d'aménorrhée (Childs et al., 2001). L'objectif de cette étude rétrospective était de valider ce système de notation dans une large population de nouveau-nés et de déterminer si cette évaluation quantitative simple de maturation cérébrale serait applicable dans la pratique clinique. Il devait être suffisamment sensible pour aider à la détection de changements mineurs dans la maturation cérébrale néonatale. En pratique, ce score n'est que très rarement calculé, car prenant trop de temps et sans réelle utilité clinique prouvée.

3.5. Exploration d'un cerveau pathologique

3.5.1.Encéphalopathie néonatale

Afin de détecter les anomalies de l'examen clinique, une connaissance préalable du développement normal est indispensable. L'encéphalopathie néonatale est définie par une perturbation des fonctions neurologiques au cours des premiers jours de vie du nouveau-né à terme, se manifestant par des « difficultés pour initier ou maintenir la respiration, une dépression du tonus et des réflexes, un niveau anormal de conscience, et souvent des convulsions ». L'encéphalopathie néonatale associe le plus souvent une asphyxie périnatale aux facteurs de risques suivants :

• antepartum :

- âge maternel avancé,
- o multiparité,
- o antécédent familial de pathologie neurologique,
- o pré-éclampsie maternelle,
- perpartum :
 - o manœuvres instrumentales,
 - o césarienne en urgence,
 - o fièvre maternelle.

Sarnat (Sarnat & Sarnat, 1976) a classé en trois catégories croissantes de gravité l'encéphalopathie néonatale en fonction de critères cliniques (niveau de conscience, tonus neuromusculaire, réflexes complexes comme la succion, Moro et occulo-vestibulaire) et électro-encéphalographiques, puis en a décrit le devenir neurologique entre 6 et 12 mois, donnant une valeur pronostique à cette classification. Ainsi les encéphalopathes sévères (classe 3) ont tous évolué vers de lourdes séquelles motrices ou sont décédés.

3.5.2.Pathologie ischémique du nouveau-né à terme

L'asphyxie périnatale est une situation pathologique d'altération des échanges gazeux ; entraînant une hypoxie et une hypercapnie (Wilson, Torrey, & Johnson, 1937), associée à une acidose métabolique (Bates, 1941). Quelles que soient ses origines, maternelle, fœtale, placentaire, obstétricale ou l'inadaptation à la vie extra-utérine, l'asphyxie a les mêmes conséquences sur l'organisme du nouveauné. Les lésions ischémiques peuvent toucher différents organes (foie, reins, système cardio-vasculaire, poumons) et en particulier le cerveau (Shah, Riphagen, Beyene, & Perlman, 2004). L'atteinte de la substance grise concerne essentiellement les nouveau-nés à terme, en raison de l'immaturité de la vascularisation corticale et de la sensibilité de ces zones métaboliquement actives chez le prématuré, mais il existe un continuum.

Le cerveau néonatal est très sensible à l'ischémie, mais possède également un remarquable potentiel de récupération lorsque les mesures thérapeutiques sont rapidement engagées. Les atteintes ischémiques peuvent être classées en lésion ischémique hypoxique globale et en AVC périnatal focal, qui regroupe l'AVC artériel périnatal (AS) et la thrombose veineuse périnatale (SVT) (Illustration 14).



Illustration 14 : coupe sagittale d'une IRM cérébrale en pondération T1 d'un nouveau-né de quinze jours. Hypersignal spontané du sinus longitudinal supérieur témoignant d'une thrombophlébite cérébrale.

3.5.2.1. Lésions anoxo-ischémiques

Bien que les lésions puissent être diversement associées, il est possible de distinguer selon leur sévérité (Badve, Khanna, & Ishak, 2012) une forme sévère ou centrale, d'une forme plus modérée. La forme sévère associe des anomalies des putamen (partie latérale des noyaux lenticulaires), du thalamus ventrolatéral, du cortex péri-rolandique, du tegmentum (partie dorsale du tronc cérébral), du vermis supérieur et des hippocampes. La forme modérée atteint surtout les territoires jonctionnels, c'est-à-dire les territoires situés à la frontière des zones vascularisées par les artères cérébrales antérieures, moyennes et postérieures. Les noyaux gris, les thalamus et le tronc cérébral sont le plus souvent respectés dans les formes modérées.

La séquence en diffusion est anormale dans les premières 24 heures, avec une restriction de l'ADC (traduisant un œdème cytotoxique) mais se normalise en moins d'une semaine. Une diffusion normale ne permet pas d'éliminer la présence de lésions graves. La corrélation avec les séquences standard est donc indispensable car les lésions cérébrales deviennent apparentes sur celles-ci plus tardivement. Cela explique le choix du moment de réalisation de l'IRM dans la première semaine, idéalement entre J2 et J4. La perte de l'hypersignal du bras postérieur des capsules internes en pondération T1 est l'un des premiers signes pathologiques à analyser. Cet élément étant subtil, il convient de le rechercher systématiquement chez le nouveau-né à terme. Avant 36 SA, le bras postérieur de la capsule est insuffisamment myélinisé pour apprécier cette perte de contraste. Lors de l'évolution souvent très rapide à cet âge, il survient une perte de volume des structures atteintes et des cicatrices gliales (hypersignal T1). Les lésions définitives doivent impérativement être évaluées sur les séquences standard. La nécrose laminaire (hypersignal T1) ou plus rarement liquidienne (hyposignal T1) traduit une lésion irréversible.

3.5.2.2. AVC ischémiques artériels et veineux

L'AVC néonatal est l'étiologie la plus fréquente d'hémiplégie congénitale. Les accidents ischémiques artériels de la période néonatale sont deux à trois fois plus courants que chez le grand enfant et leur prévalence est estimée à 1/3000 naissances vivantes. La survenue d'un AVC ischémique néonatal survient dans un contexte très différent d'une souffrance périnatale. Sa présentation clinique est stéréotypée, caractérisée par des convulsions, fébriles ou non, dans les premiers jours de vie. L'IRM avec séquences de diffusion est la méthode diagnostique la plus sensible. Initialement, les signes peuvent être discrets sur les séquences classiques en pondération T1 et T2 (dédifférenciation cortex/substance blanche, Illustration 15).



Illustration 15 : coupe coronale d'une IRM cérébrale en pondération T2 réalisée à J3 de vie d'un nouveauné à terme. Dédifférenciation cortex/substance blanche de la région pariétale gauche, compatible avec une ischémie.

En revanche, ils sont évidents en diffusion dès la phase aiguë (cinq premières heures) sous forme d'un franc hypersignal de systématisation artérielle avec chute du coefficient de diffusion (sensibilité de 97% et spécificité de 100%, Illustration 16).



Illustration 16 : coupe axiale cérébrale pathologique d'une séquence de diffusion. Hypersignal systématisé du territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne gauche en diffusion (A) avec restriction du coefficient apparent de diffusion (B), témoignant d'un œdème cytotoxique.

L'IRM met ainsi en évidence la localisation précise et l'extension des lésions ischémiques de façon précoce, par l'utilisation des séquences de diffusion. L'atteinte sévère du faisceau cortico-spinal a une forte valeur prédictive péjorative pour l'évolution (normal dans 94 % des cas en l'absence de lésion de ce faisceau, Husson et al., 2010).

3.5.3.Pathologies du nouveau-né prématuré

3.5.3.1. Leucomalacie périventriculaire

La leucomalacie périventriculaire est une atteinte touchant plus particulièrement le prématuré, du fait de la vulnérabilité sélective de la substance blanche périventriculaire dans cette population. Elle peut être dépistée par une hyperéchogénicité de la substance blanche, supérieure à celle des plexus choroïdes, en échographie transfontanellaire. L'IRM permet de mieux en déterminer l'étendue et la localisation. Elle atteint de façon focale ou diffuse la substance blanche, avec une évolution kystique pour la forme focale, visible en échographie (Illustration 17) et en IRM (Illustration 18). Elle survient chez les prématurés de moins de 32 semaines de gestation en raison de leurs caractéristiques anatomiques : la matière blanche de ces enfants est mal vascularisée et contient des pré-oligodendrocytes, davantage sensibles aux effets de l'ischémie et de l'infection (Blumenthal, 2004).



Illustration 17 : coupe coronale pathologique d'ETF réalisée à 2 mois de vie chez une grande prématurée née à 28 SA. Lésions kystiques bilatérales de la substance blanche périventriculaire correspondant à une leucomalacie périventriculaire.

La forme diffuse est plus fréquente et moins sévère et se caractérise principalement par un déficit cognitif, de l'attention et des problèmes comportementaux, alors que la forme focale est associée à un déficit moteur sévère.

Le grand prématuré présente une forme particulière de leucomalacie plus étendue, plus discrète et d'apparition plus tardive. Les lésions peuvent apparaître plusieurs semaines après la naissance à la suite d'un épisode infectieux ou une instabilité hémodynamique d'autre origine. Ces lésions se cavitent plus

rarement et prennent plus volontiers une forme nodulaire. Elles apparaissent en hypersignal T1 et en hyposignal T2 Spin Echo. En phase de progression des lésions, il peut exister des anomalies de signal en diffusion non spécifiques et variables, avec augmentation ou restriction du coefficient de diffusion. Dans sa forme nodulaire, la leucomalacie est souvent plus étendue que ce que l'on a pu soupçonner à l'échographie mais, avec l'évolution, les lésions purement hémorragiques disparaissent souvent. Celles qui persistent correspondent probablement à de la gliose. Le pronostic de la forme classique de leucomalacie, lié à la taille des lésions kystiques, leur étendue et leur localisation par rapport au sillon central, n'est pas applicable au grand prématuré (Volpe, 2003).



Illustration 18 : coupe coronale pathologique d'une IRM cérébrale pondérée en T2 réalisée à 2 mois et 10 jours chez une prématurée de 28SA. Plages bilatérales en hypersignal de la substance blanche périventriculaire occipitale compatibles avec des lésions de leucomalacie.

3.5.3.2. Hémorragie cérébrale

L'IRM cérébrale détecte remarquablement les stigmates hémorragiques, qui sont dépistés lors de la réalisation d'échographie transfontanellaire en montrant des hyperéchogénicités non spécifiques. La classification de Papile décrit initialement quatre stades (Papile, Burstein, Burstein, & Koffler, 1978), allant de l'hémorragie sous épendymaire au saignement intraventriculaire associé à une dilatation ventriculaire. Celle-ci nécessite quelques adaptations : une dilatation ventriculaire n'est pas nécessairement en rapport avec une hémorragie (Argyropoulou, 2010b). L'hémorragie de grade 4, décrite initialement comme l'extension hémorragique parenchymateuse de proximité d'un saignement intra ventriculaire, est en réalité un infarctus hémorragique par thrombose veineuse rétrograde des veines de drainage de la substance blanche, associée à une hémorragie de la matrice germinale ou intra ventriculaire (Lahutte, Bordarier, Hornoy, Fallet-Bianco, & Adamsbaum, 2010; Sie et al., 2000).

Cet infarctus veineux (ou infarctus de Volpé) survient dans les premiers jours de vie, souvent en région fronto-pariétale. Le volume de cet infarctus veineux est très variable et sans proportion directe avec le grade de l'HIV fréquemment de grade 3. Le pronostic de l'infarctus veineux hémorragique est fonction de l'étendue des lésions, de leur caractère uni ou bilatéral et de l'état de la substance blanche restante.

3.5.3.3. Limites et anomalies d'interprétation difficile... les DEHSI

Plus récemment, avec la généralisation de l'IRM, des hyperintensités de la substance blanche ont été décrites. Les « diffuse Excessive High Signal Intensity » (DEHSI) ont été décrites initialement comme des hypersignaux en pondération T2 FSE, supérieurs à celui de la substance blanche normale non myélinisée et/ou à la substance blanche périventriculaire (région des « crossroad », Judas et al., 2005), observés sur les IRM de grands prématurés réalisées à terme corrigé (Maalouf et al., 1999). Les DEHSI sont plus ou moins focales (Illustration 19).



Illustration 19 : coupe axiale en pondération T2 FSE passant par les centres semi-ovales d'un ancien prématuré de 28 SA avec DEHSI, image A, selon Counsell *et al.* (Pediatrics 2003). Autre exemple (image B) selon Hagmann *et al.* (Radiology 2009).

Ces hypersignaux sont le plus souvent localisés en regard des cornes frontales et occipitales des ventricules latéraux, mais peuvent être davantage étendus (Illustration 20).



Illustration 20 : coupes axiales en pondération T2. Evaluation des différentes régions potentielles de DEHSI selon Leitner *et al.* (Neuroradiology 2014). La sévérité des DEHSI de cette image est considérée comme moyenne.

Ils sont considérés comme de gravité moyenne si l'hypersignal est de topographie périventriculaire, ou sévère si l'hypersignal s'étend à la substance blanche sous corticale (Illustration 21).



Illustration 21 : classification des DEHSI selon Dyet *et al.* (Pediatrics 2006) sur des coupes axiales pondérée en T2 FSE (TE = 208 ms, TR = 3500 ms) acquises à 1,5 T. A : normal, B : gravité moyenne, C : stade sévère avec extension de l'hypersignal à la substance blanche sous-corticale.

Toutefois, plusieurs classifications de sévérité existent selon les auteurs, dont les critères semblent extrêmement subjectifs et flous. La controverse est survenue lorsque l'équipe de Woodward (Woodward et al., 2006) a considéré ces DEHSI comme des lésions de la substance blanche du prématuré associées à des retards cognitifs, psychomoteurs ou des paralysies cérébrales à l'âge de deux ans. Cependant, dans cette série, les lésions de la substance blanche étaient associées à des dilatations ventriculaires et des atteintes de la substance grise corticale, ce qui a pu biaiser l'interprétation du pronostic des DEHSI. Selon Dyet et al., les DEHSI peuvent toucher jusqu'à 80 % des prématurés de moins de 32 SA. Pour cette même équipe, les DEHSI étaient également associées à un pronostic défavorable à l'âge de deux ans (Dyet et al., 2006). A l'inverse, d'autres auteurs ont une interprétation différente de ces hyperintensités (Adamsbaum, 2007; de Bruïne et al., 2011b). De Bruïne et al. ont distingué les DEHSI des lésions punctiformes de la substance blanche afin d'en différencier le pronostic. Ils ont conclu que les DEHSI étaient vraisemblablement un état transitoire de la substance blanche, car non observés sur des IRM réalisées dix semaines après le terme, avec un développement psychomoteur à 2 ans normal. Jeon et al., Kidokoro et al. n'ont pas mis en évidence d'anomalies ultérieures également (Jeon et al., 2012; Kidokoro, Anderson, Doyle, Neil, & Inder, 2011). Afin d'améliorer l'interprétation de ces hyperintensités sur les séquences pondérées en T2, des études conjointes des données des séquences de diffusion (Counsell et al., 2003; A. Hart et al., 2011) ou de relaxométrie T2 (Hagmann et al., 2009) y ont retrouvé des anomalies dans des territoires identiques, complexifiant l'interprétation de la nature des DEHSI. Les dernières études associant une séquences pondérée en T2 à une séquence de diffusion concluaient à une valeur pathologique des DEHSI (Counsell et al., 2003; Parikh et al., 2013) ou à l'absence d'anomalie développementale à l'âge d'un an (Leitner et al., 2014) ou de 18 mois (Calloni et al., 2015).

Ces anomalies de signal sont donc à la source d'un questionnement éthique et médical important. D'une part, il est établi que l'interprétation de ces images est difficile et est soumise à une variabilité intra et interindividuelle importante (A. R. Hart, Smith, Rigby, Wallis, & Whitby, 2010). D'autre part, il n'existe pas de classification précise de la sévérité des DEHSI. Enfin, l'analyse isolée de la substance blanche ou éventuellement associée à la substance grise corticale peut être prise en défaut si d'éventuelles anomalies des noyaux gris centraux ou de pathologies conjointes de la substance blanche existent.

C'est pour ces raisons que les deux principaux objectifs de la thèse sont d'étudier la variabilité intra et inter-observateurs dans l'analyse et l'interprétation des IRM cérébrales néonatales, en particulier dans l'évaluation visuelle de l'intensité de signal de la substance blanche puis de concevoir un outil fiable d'analyse des hyperintensités afin de pouvoir déterminer potentiellement quelle est leur réelle signification.