

Université de Montréal

**Caractérisation des ataxies hérédodégénératives par
spectroscopie de résonance magnétique nucléaire *in vivo***

Par
Martin Viau

Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences biomédicales

Décembre 2003



© Martin Viau, 2003

w
4
U58
2004
v.019

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Caractérisation des ataxies hérédodégénératives par spectroscopie de résonance magnétique
nucléaire *in vivo*

présenté par :

Martin Viau

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Blanchet, Pierre J.
Président-rapporteur

Boulanger, Yvan
Directeur de recherche

Robitaille, Yves
Membre du jury

Résumé

Une grande variété d'ataxies hérédodégénératives à transmission autosomale existe et leur diagnostic final requiert un test génétique. Puisque le choix du test génétique approprié est difficile, des informations autres que celles provenant de l'examen clinique sont essentielles afin de définir le type probable d'ataxie. Dans cette étude, des données d'imagerie et de spectroscopie par résonance magnétique (IRM et SRM) en provenance de différentes régions du cerveau sont utilisées afin d'identifier des marqueurs pour les ataxies de Friedreich (AFRD), spastique de Charlevoix-Saguenay (ASCS) et quatre types d'ataxies spinocérébelleuses (ASC2, ASC3, ASC6 et ASC8). Les résultats indiquent que des patrons d'atrophie, d'anomalie d'intensité des signaux et de métabolites différents peuvent être observés selon le type d'ataxies. Ces données devraient être utiles au diagnostic différentiel en vue d'orienter le clinicien dans le choix d'un test génétique.

Mots-clés: Désordres hérédo-dégénératifs système nerveux central, Pathologies neurodégénératives, Ataxies, Atrophies olivopontocérébelleuses, Dégénération spinocérébelleuses, Ataxies spinocérébelleuses, Ataxie de Friedreich, Imagerie par résonance magnétique, Spectroscopie par résonance magnétique, Imagerie diagnostique

Abstract

A wide variety of autosomal transmitted ataxias exists and their ultimate characterization requires genetic testing. As the choice of the appropriate genetic test is difficult, information from other clinical methods is essential to define a probable type of ataxia. In this study, magnetic resonance imaging (MRI) and spectroscopy (MRS) data from five brain regions were used to identify markers of Friedreich ataxia (FRDA), spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (SACS) and spinocerebellar ataxia of several types (SCA2, SCA3, SCA6 and SCA8). Results indicate that different atrophy levels, signal intensity abnormalities and metabolite patterns can be observed for different types of ataxias. These data should be useful for a differential characterization of the disease in order to help the clinician in his choice of a genetic test.

Keywords: Heredodegenerative disorders central nervous system, Neurodegenerative diseases, Ataxia, Olivopontocerebellar atrophies, Spinocerebellar degenerations, Spinocerebellar ataxias, Friedreich ataxia, Magnetic resonance imaging, Magnetic resonance spectroscopy, Diagnostic imaging

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures	x
Liste des sigles et abréviations.....	xvi
Avant-propos.....	xxi
Introduction.....	1
But de l'étude	1
Définition de l'ataxie	1
Épidémiologie	1
Concepts de neurobiologie.....	3
Neurohistologie.....	3
Neuroanatomie descriptive	4
Intégration fonctionnelle.....	5
Cervelet.....	9
Noyaux gris centraux	16
Physiopathologie des ataxies	18
Problématique du diagnostic clinique.....	24
Technique d'imagerie non-invasive : la résonance magnétique	26
Concepts de résonance magnétique	26
Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM).....	32
Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM).....	40
Techniques d'imagerie invasives	48
Tomodensitographie.....	48
Tomographie par émission simple de photons (TESP).....	48
Tomographie par émission de positrons (TEP).....	49
Diagnostic des ataxies et techniques d'imagerie.....	50
Diagnostic des ataxies autosomiques récessives.....	50
Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes.....	51
Matériel et méthodes	57
Patients et sujets normaux.....	57

Données génétiques et cliniques	57
Acquisition des données d'IRM.....	57
Acquisition des données de SRM	58
Analyse des données	60
Analyse statistique	60
IRM	60
SRM	61
Résultats	63
Relations génético-cliniques	63
IRM	65
Gradation de l'atrophie	65
Mesures de l'atrophie.....	67
Études de corrélations et imagerie de l'atrophie.....	68
Anomalies d'intensité des signaux.....	71
SRM	71
Patients vs contrôles.....	72
Patients vs patients	74
Discussion	83
Génético-clinique	83
IRM	84
Régions étudiées	84
Accord inter-observateurs	84
Gradation de l'atrophie	85
Mesures de l'atrophie.....	86
Corrélations avec l'atrophie	87
Anomalies d'intensité des signaux.....	89
SRM	90
Populations étudiées.....	90
Régions étudiées	90
Protocole spectroscopique.....	90
Analyse des résultats.....	91
Expression des résultats spectroscopiques	92
Distinctions entre les groupes	100

Comparaison avec les ataxies héréditaires	104
Comparaison avec les ataxies sporadiques	104
Comparaison avec la maladie de Huntington	105
Travaux futurs	105
Conclusion	106
Annexe A	120
Instrumentation	120
Appareil RM	120
Homogénéité du champ magnétique	122
Gradients de champ magnétique	123
Émetteur	124
Récepteur	126
Annexe B.....	127
Effet d'écran et déplacement chimique.....	127
Couplage internucléaire	127
Couplage AX.....	128
Couplage AX _n	129

Liste des tableaux

Tableau I. Neurotransmetteurs et types d'action post-synaptique	3
Tableau II. Voies descendantes pour le contrôle du mouvement.....	9
Tableau III. Neurones et neurotransmetteurs du cortex cérébelleux.....	16
Tableau IV. Neurones et neurotransmetteurs du striatum.....	17
Tableau V. Physiopathologie des altérations génétiques selon le type d'ataxie héréditaire	19
Tableau VI. Expression cytogénétique et pathoclinique des différentes ataxies	23
Tableau VII. Propriétés des noyaux importants en SRM <i>in vivo</i>	27
Tableau VIII. Paramètres d'acquisition IRM dans le cerveau avec un champ magnétique de 1,5T	38
Tableau IX. Paramètres de RM cérébrale mesurés avec un champ magnétique de 1,5T	38
Tableau X. Assignation des résonances des métabolites détectés dans un spectre de SRM du proton dans le cerveau humain <i>in vivo</i>	44
Tableau XI. Données d'IRM et de SRM déjà publiées pour les différents types d'ataxie à l'étude.....	56
Tableau XII. Caractéristiques des groupes de patients ataxiques et sujets contrôles.....	57
Tableau XIII. Caractéristiques génético-cliniques des patients ataxiques	63
Tableau XIV. Corrélation linéaire entre l'amplitude des répétitions trinuécléotidiques et l'âge d'apparition des symptômes.....	64
Tableau XV. Examen de l'accord interobservateurs par corrélation linéaire et test de t de Student pour échantillons appariés	67
Tableau XVI. Coefficients de corrélation linéaire entre les données d'atrophie et l'âge, la durée et l'amplitude des répétitions de triplets nucléotidiques pour les groupes contenant un nombre de patients de deux ou plus	69
Tableau XVII. Anomalies de signaux en IRM dans différentes structures et leur association avec un type d'ataxie en particulier	71
Tableau XVIII. Comparaison des rapports moyens de métabolites entre le groupe de sujets contrôles et de patients.....	72
Tableau XIX. Paramètres de la régression logistique multinomiale binaire dans la classification des groupes de sujets contrôles et de patients en fonction de leur rapport de NAA/Cr dans l'hémisphère cérébelleux	73

Tableau XX. Représentation, sous forme de tableau de contingence, du pouvoir prédictif du rapport NAA/Cr au niveau de l'hémisphère cérébelleux dans la distinction entre les patients ataxiques et les sujets contrôles	73
Tableau XXI. Données d'IRM et de SRM obtenues pour les différents types d'ataxie à l'étude.....	103

Liste des figures

- Figure 1. Neuroanatomie descriptive. IRM du cerveau en spin-écho rapide représentant une coupe mid-sagittale d'un sujet contrôle de 22 ans. 1, hémisphères cérébraux; 2, diencéphale; 3, mésencéphale; 4, protubérance; 5, cervelet; 6, bulbe médullaire et 7, moelle épinière. 4
- Figure 2. Organisation générale du système moteur consistant de quatre composantes majeures, chacune se trouvant dans une boîte : 1, voies descendantes; 2, neurones moteurs et interneurones; 3, noyaux gris centraux et 4, cervelet. 6
- Figure 3. Régions corticales impliquées dans le contrôle du mouvement. En essayant de prendre un objet, l'aire visuelle (1) traite l'information concernant la localisation et la forme de l'objet. Cette information est transmise, via le lobe pariétal postérieur (2), aux aires prémotrices (3) qui sont importantes pour la planification du mouvement. Par ailleurs, les aires d'association du système limbique (1') et préfrontal (2') sont impliquées dans la décision initiale de bouger, en relation avec la motivation et des facteurs émotionnels, et envoient également cette information aux aires prémotrices (3). À partir de là, des signaux sont envoyés à l'aire motrice (4) à partir de laquelle les informations descendent jusqu'aux motoneurones. 7
- Figure 4. Structure du cortex cérébelleux. FG, fibres grimpantes; FM, fibres mousses; FP, fibres parallèles; NC, noyau cérébelleux; P, cellules de Purkinje. 13
- Figure 5. Représentation des principaux types de cellules et leur arrangement dans le cortex cérébelleux. B, cellules en panier; FG, fibres grimpantes; FM, fibres mousses; FP, fibres parallèles; G, cellules de Golgi; NC, noyau cérébelleux; P, cellule de Purkinje; S, cellule stellaire. 14
- Figure 6. Noyau en précession à la fréquence de Larmor dans le champ magnétique principal B_0 28
- Figure 7. Vecteur de magnétisation macroscopique. Le vecteur de magnétisation macroscopique M_0 est la somme des composantes vectorielles de chacun des noyaux composant le système. La somme des composantes transversales, M_X et M_Y , respectivement, dans les plans X,Y est annulée. Il ne reste que la composante selon l'axe des Z, M_Z qui est parallèle au champ magnétique principal B_0 29
- Figure 8. Monosignal de précession libre. Un signal unique de forme sinusoïdale décroît en amplitude dans le temps (un seul noyau). La décroissance représente une perte de cohérence transversale (T_2) et suit une fonction exponentielle. 32

- Figure 9. Trois procédures distinctes utilisées afin de couvrir tout l'espace 3D : la sélection de coupe, l'encodage de phase et l'encodage de fréquence. Les trois procédures utilisent des gradients de champ magnétique et l'effet obtenu est illustré à droite..... 33
- Figure 10. Mode d'acquisition séquentiel d'images en 2D. G_z permet de sélectionner la localisation et l'épaisseur de la tranche, tandis que le gradient en G_x demeurera constant et il y aura variation du G_y . Pour le mode d'acquisition en 3D, G_x sera également variable. (Edelstein *et al.* 1980)..... 34
- Figure 11. Détecteur du signal RM avec quadrature. 34
- Figure 12. Coordonnées de la matrice de données K_x et K_y , qui sont des fréquences spatiales. Chaque voxel ayant formé un écho a une valeur différente de K_x . Le pic de l'écho se produit à $K_x = 0$. S'il y a 256 pixels, le premier échantillon est à $K_x = -127$ et le dernier est à $K_y = 128$. Les coordonnées de K_x sont reliées au temps auquel débute l'échantillonnage et au temps où il se termine. Chaque rangée de la matrice est associée avec un gradient d'encodage de phase (G_y) d'une amplitude différente. La matrice est remplie rangée par rangée car chaque rangée contient les données d'un écho. La période de temps entre deux rangées correspond au temps de répétition, TR. 35
- Figure 13. Séquence d'écho de spins. La ligne horizontale représente une ligne de temps, avec une progression de gauche à droite. La ligne du haut est la séquence d'impulsions de radiofréquences (RF) envoyées au patient. La seconde ligne indique le moment de l'application du gradient sélecteur de coupe (G_z). La troisième ligne montre le moment du gradient d'encodage de phase (G_y). Les bandes horizontales indiquent que le gradient est appliqué à des intensités différentes à chaque répétition de la séquence. La quatrième ligne représente l'activation du gradient d'encodage (ou gradient de lecture) (G_x). La dernière ligne représente le signal de sortie (SS) provenant du patient et qui est capté par la bobine réceptrice durant une période de temps correspondant au temps d'échantillonnage total (T_s)..... 36
- Figure 14. Écho de spins et comportement de la magnétisation. A, avant chaque impulsion, le vecteur de magnétisation macroscopique est aligné avec le champ magnétique principal dans la direction longitudinale (+Z). B, l'impulsion de 90° transforme toute la magnétisation longitudinale en magnétisation transverse. C, la magnétisation transverse perd sa cohérence à cause du processus de relaxation T_2 . D, une impulsion de 180° à un temps $TE/2$ renverse la magnétisation. E, la cohérence revient. F, un écho

est formé à TE après le début de l'impulsion de 90°. G et H, après une mesure de signal, la magnétisation transverse continue à se déphaser alors que la magnétisation longitudinale n'est que partiellement retrouvée. I, le système a atteint un équilibre dynamique et est revenu dans le même état qu'en A.....	37
Figure 15. Illustration schématique indiquant comment des excitations séquentielles de plans orthogonaux peuvent définir un volume d'intérêt. (Stark et Bradley, 1999).....	40
Figure 16. Séquence d'impulsions pour la suppression du signal de l'eau CHESSE suivie des séquences d'acquisition STEAM ou PRESS.	41
Figure 17. Séquence d'impulsions pour la détection SRM avec la méthode STEAM précédée d'une séquence CHESSE. TM, délai pendant lequel la magnétisation est dans le plan longitudinal.....	42
Figure 18. Séquence d'impulsions pour la détection SRM avec la méthode PRESS précédée d'une séquence CHESSE.....	43
Figure 19. Spectre métabolique du ¹ H obtenu avec la séquence PRESS dans le vermis d'un sujet contrôle. mI, pic à 3,5 ppm; Cho, pic à 3,2 ppm; Cr, pic à 3,0 ppm; NAA, pic à 2,0 ppm; TR = 1500 ms; A, TE = 30 ms; B, TE = 135 ms.	45
Figure 20. Relation entre les métabolites du cerveau identifiés par SRM et les voies neurochimiques.	46
Figure 21. Réactions impliquant le <i>myo</i> -inositol. PI(4,5)P ₂ , phosphatidyl inositol (4,5) biphosphate; DAG, diacyl glycérol; PLC, phosphatidyl choline; D-I(1,4,5)P ₃ , D-inositol (1,4,5) triphosphate.	47
Figure 22. Voies métaboliques des composés azotés dans le cerveau.....	47
Figure 23. Régions d'intérêt utilisées pour les acquisitions en SRM (A) protubérance (20×20×10 mm ³); (B) noyaux gris centraux gauches (27×20×16 mm ³); (C) lobe frontal gauche (20×20×20 mm ³); (D) hémisphère cérébelleux gauche (20×10×20 mm ³) et (E) vermis (24,5×17,5×15 mm ³).	59
Figure 24. Relations de parenté connues entre les patients atteints A, d'AFRD; B et C, d'ASC2. Cercles, femmes; carrés, hommes; les patients affectés sont indiqués par un symbole en noir, les patients non-affectés en blanc, les porteurs hétérozygotes par un symbole mi-noir et mi-blanc et en hachuré pour un état inconnu.....	64
Figure 25. Moyenne de gradations de l'atrophie régionale par deux neuroradiologues pour différents types d'ataxies.	65

Figure 26. Moyenne de gradations de l'atrophie régionale par deux neuroradiologues pour différents types d'ataxies.	66
Figure 27. Mesures millimétriques moyennes de structures cérébrales par deux neuroradiologues et leur association à différents types d'ataxies.	68
Figure 28. Images sagittales de résonance magnétique en pondération T ₂ pour A, sujet contrôle de 22 ans sans atrophie; B, patient de 37 ans atteint d'ASC2 avec une atrophie protubérantielle et vermienne sévère mais sans atrophie frontale; C, patient de 48 ans atteint d'ASC6; D, patient de 31 ans atteint d'ASC8 avec une atrophie cérébelleuse plus prononcée qu'au niveau de la protubérance sans implication frontale; E, patient de 30 ans atteint d'ASCS avec une atrophie sévère du lobe antéro-supérieur du vermis; F, patient de 21 ans atteint d'AFRD avec une légère atrophie vermienne tandis que les autres structures sont complètement conservées.	70
Figure 29. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites Cho/Cr dans cinq régions du cerveau.	74
Figure 30. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites Glu/Cr dans cinq régions du cerveau.	75
Figure 31. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites Glx/Cr dans cinq régions du cerveau.	76
Figure 32. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites mI/Cr dans cinq régions du cerveau.	77
Figure 33. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites NAA/Cr dans cinq régions du cerveau.	78
Figure 34. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites (NAA + Cho + mI)/Cr dans cinq régions du cerveau.	79
Figure 35. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites Cho/NAA dans cinq régions du cerveau.	80
Figure 36. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites mI/NAA dans cinq régions du cerveau.	81
Figure 37. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites mI/Cho dans cinq régions du cerveau.	82
Figure 38. Diagramme en boîte simplifié représentant un appareil d'IRM.	120
Figure 39. Représentation de l'appareil de RM dans un système cartésien en 3D.	121

- Figure 40. Homogénéisation du champ magnétique. A, un courant i dans un fil métallique induira un champ magnétique qui va dans le sens indiqué par la règle de la main droite. Ce champ magnétique, selon le sens du courant, s'additionnera ou se soustraira au champ magnétique B_0 . La correction du champ magnétique dans les plans axial et transverse est illustrée en B et C, respectivement..... 122
- Figure 41. Bobines de gradients typiques. Gradient de champ magnétique dans la configuration de Maxwell (A) et dans la configuration de Golay (B) qui contribuent, respectivement, de façon parallèle et perpendiculaire au champ magnétique principal B_0 123
- Figure 42. Schéma simplifié de la section émettrice d'un appareil d'IRM. La fréquence de référence est produite par un générateur de fréquence extrêmement précis et stable. Le générateur ne produit pas que la radio-fréquence (RF) centrale, mais également des petites variations qui permettent d'aller d'une coupe à l'autre. L'impulsion digitale est produite par l'ordinateur et passe par le filtre de sortie RF jusqu'à l'amplificateur. Guidé par le générateur d'onde qui effectue une rétroaction sur la forme de l'onde RF, en y ajoutant une enveloppe* si nécessaire, l'amplificateur de la puissance RF génère une onde ayant une forme appropriée, sélective à l'impulsion RF, et d'un angle particulier qui est transmise à la bobine émettrice. * Pour un exemple d'enveloppe voir la Figure 8, où une enveloppe exponentielle décroissante a été ajoutée à une onde sinusoïdale..... 124
- Figure 43. Équivalence d'une bobine RF et d'un circuit électrique possédant une conductance (L), une capacitance (C), une résistance (r), et un voltage oscillant à une fréquence ω . Un pic de courant se produira dans le circuit lorsque $\omega = 1/(LC)^{1/2}$. Ceci est accompli en ajustant C afin d'atteindre la condition de résonance pour le circuit et pour la bobine. ω est la fréquence de précession des moments nucléaires de spins. C_1 désigne une capacitance externe variable qui peut s'ajuster afin d'atteindre la résonance..... 125
- Figure 44. Système de réception RF. La sortie de faible intensité (μV) de la bobine réceptrice est amplifiée en une bande large de fréquences avec très peu de bruit par le pré-amplificateur. La radio-fréquence amplifiée est ensuite mélangée avec une fréquence de référence, qui est la différence entre les signaux audio détectés par le détecteur de quadrature (voir Figure 11). Les signaux audio passés à travers un filtre

sont ensuite amplifiés à grande puissance et digitalisés pour être enregistrés dans l'ordinateur..... 126

Liste des sigles et abréviations

A	Aspartate
Ach	Acétylcholine
ACAD	Ataxie cérébelleuse autosomale dominante
ACC	Atrophie cérébelleuse corticale
ADN	Acide désoxyribonucléique
AE2	Ataxie épisodique de type 2
AFRD	Ataxie de Friedreich
AMS	Atrophie multisystémique
AMS-c	AMS à prédominance cérébelleuse
AMS-p	AMS à prédominance parkinsonienne
ANOVA	<i>ANalysis Of Variance</i> , analyse de variance
AOPC	Atrophie olivopontocérébelleuse
ARN	Acide ribonucléique
ASC	Ataxie spinocérébelleuse
ASCS	Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay ou ARSACS (<i>Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay</i>)
B ₀	Champ magnétique principal
B ₁	Composante magnétique de l'impulsion électromagnétique provenant de l'antenne
χ^2	Khi-deux de Pearson, analyse d'association entre deux variables discrètes
C	Capacitance
CACNA1A	Sous-unité alpha-1A du canal calcique
CD	Colonne dorsale
CHESS	<i>CHEmical Shift Selective</i> , séquence de suppression du signal de l'eau
Cho	Choline
Cr	Créatine
Ctrls	Sujets contrôles
CV	Colonne ventrale
DA	Dopamine
DSC	Débit sanguin cérébral
DTBZ	[¹¹ C]-dihydrotrétabenzazine
E	Énergie
f	Fraction

FDA	[¹⁸ F]-fluorodopamine
FDG	[¹⁸ F]-fluorodéoxyglucose
FMZ	[¹¹ C]-flumazenil
γ	Rapport gyromagnétique
G	Gradient de champ magnétique
G _X , G _Y , G _Z	Gradient de champ magnétique suivant les axes X, Y et Z
GABA	Acide γ-aminobutyrique
Gln	Glutamine
Glu	Glutamate
Glx	Gln + Glu
h	Constante de Planck (6,626 x 10 ⁻³⁴ joule·seconde)
H	Hémisphère
¹ H	Proton
5-HT	5-Hydroxytryptamine
HMPAO	[⁹⁹ Tc]-hexaméthylpropylèneamine
Hz	Hertz (seconde ⁻¹)
i	Courant électrique (ampères)
I	Nombre quantique intrinsèque du moment angulaire
IBF	[¹²³ I]-iodobenzofurane
IMP	[¹²³ I]-N-isopropyl-piidoamphétamine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
κ	Accord interobservateur
K _B	Constante de Boltzmann (1,3807 x 10 ⁻²³ JK ⁻¹)
K-W	Kruskall-Wallis (analyse statistique)
L	Inductance
Lac	Lactate
LCModel	<i>Linear Combination of Model spectra of metabolite solutions in vitro</i> , logiciel d'analyse spectroscopique
μ	Moment gyromagnétique
m	Nombre quantique magnétique (2I + 1)
M ₀	Vecteur de magnétisation macroscopique
MHF	Migraine hémiplégique familiale
mI	<i>myo</i> -Inositol
M _X , M _Y , M _Z	Projection de M ₀ sur les axes X, Y et Z
ν	Fréquence

N	Noyau
N_{α}	Nombre de spins dans le niveau α
N_{β}	Nombre de spins dans le niveau β
NAA	<i>N</i> -acétyl aspartate
NE	Norépinéphrine ou noradrénaline
NMF	[^{11}C]-nomifensine
NT	Neurotransmetteur
^{31}P	Phosphore-31
PCr	Phosphocréatine
P_i	Phosphate inorganique
PRESS	<i>Point-REsolved Spatially localised Spectroscopy</i> (PRESS), séquence de SRM monovoxel
PROBE/SV	<i>PROton Brain spectroscopy Exam/Single-Voxel</i> , logiciel d'acquisition de spectres de résonance magnétique monovoxel dans le cerveau
θ	Angle d'impulsion
r	Coefficient de corrélation Pearson
RACLO	[^{11}C]-raclopride
RF	Radiofréquence
RI	Région d'intérêt
σ	Constante de blindage
s	Sporadique
SE	Sérotonine
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SP	Substance P
SRM	Spectroscopie par résonance magnétique
STEAM	<i>STimulated Echo Acquisition Mode</i> , séquence de SRM monovoxel
τ_c	Temps de corrélation
T	Température
T_1	Temps de relaxation spin-réseau
T_2	Temps de relaxation spin-spin
Tau	Taurine
TE	Temps d'écho
TEP	Tomographie par émission de positrons
TESP	Tomographie par émission simple de photons

TF	Transformée de Fourier
TMCI	Taux métabolique cérébral local
TR	Temps de répétition
TRODAT	[^{99m} Tc]-[2-[[2-[[[3-(4-chlorophényl)-8-méthyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-yl]méthyl](2-mercaptoéthyl)amino]-éthyl]amino]éthanethiolato(3-)-N2,N2',S2,S2']oxo-R-(exo-exo)]
TVMA2	Transporteur vésiculaire monoaminergique de type 2
ZI(L/M)	Zone intermédiaire (latérale/médiale)

Remerciements

Je tiens à remercier mon directeur de recherche, Yvan Boulanger, Ph.D., chercheur agrégé, résonance magnétique division recherche du Département de radiologie de l'Hôpital Saint-Luc du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), pour la qualité de la supervision offerte au cours de ces travaux; Abdesslem Khiat, Ph.D., assistant de recherche, pour l'introduction à la recherche en SRM *in vivo*; Yevgeniy Kuznetsov, M.D., candidat au M.Sc. sciences biomédicales et Mourad Amara, D.E.S., candidat au M.Sc.A. génie biomédical, respectivement pour les analyses statistiques et l'explication des principes physiques de la résonance magnétique; Luc Marchand, M.D., FRCP(C), CSPQ, neurologue, Service de neurologie de l'Hôtel-Dieu du CHUM, pour le recrutement des patients; Céline Bard et Suzanne Fontaine, M.D., FRCP(C), CSPQ, neuroradiologues, Département de radiologie de l'Hôtel-Dieu du CHUM, pour l'analyse neuroradiologique; Jean Léveillé, D.M., FRCP(C), CSPQ, nucléiste, Département de médecine nucléaire de l'Hôtel-Dieu du CHUM, Christian Arseneau, M.D., résident en radiologie, Faculté de médecine de l'Université de Montréal; Robert Boileau, B.Sc., biostatisticien, Centre de recherche du CHUM, pour les analyses statistiques; Claude Bureau, t.r., Paule Samson, t.r., Josée Tremblay, t.r., Michèle Paradis, t.r. et Louise Angrignon, respectivement technicien(ne)s et secrétaire de la résonance magnétique division recherche, pour leur aide dévouée; le support financier attribué par le Comité organisateur des stages d'été (COPSÉ) de la Faculté de médecine via une bourse de stagiaire de recherche des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et d'une bourse d'été de stagiaire de recherche en médecine du programme conjoint des compagnies en recherche pharmaceutique du Canada (Rx&D), de la Fondation pour la recherche en santé (FRS) et des IRSC; tous mes proches, dont plusieurs sujets contrôles, et particulièrement mon frère Mathieu et ma compagne Marie, sans qui la production de ce mémoire aurait été impossible.

Avant-propos

Ce projet pilote se veut la poursuite d'une longue tradition de recherche clinique sur les ataxies hérédo-dégénératives, au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, en mémoire de Dr Mihai I. Botez.

Introduction

But de l'étude

L'avènement de tests génétiques a permis la caractérisation précise des ataxies hérédo-dégénératives mais complexifie la tâche du clinicien qui doit désormais choisir le test le plus probable parmi une multitude de possibilités. Le but de ce projet est d'explorer la possibilité d'utiliser l'information provenant de techniques neuroradiologiques, en particulier l'imagerie (IRM) et la spectroscopie (SRM) par résonance magnétique, en complément de la symptomatologie clinique, pour aider le clinicien dans ce choix. Les relations entre les résultats de résonance magnétique et les données génético-cliniques sont explorées.

Définition de l'ataxie

L'ataxie est un désordre moteur où les mouvements corporels sont perturbés en raison d'un déficit du contrôle des informations sensibles nécessaires à son bon déroulement. (Cambier *et al.* 2000) Les ataxies héréditaires comprennent un grand nombre de maladies dont la caractérisation a grandement évolué dans la dernière décennie suite au développement de tests génétiques. (Casali, 2001) Les ataxies peuvent se classifier selon leur mode de transmission autosomique, récessive ou dominante, ou selon la période d'apparition des symptômes, précoce ou tardive. Règle générale, les ataxies à transmission récessive sont caractérisées par l'apparition précoce des symptômes et celles à transmission dominante, par une apparition plus tardive.

Épidémiologie

Parmi les ataxies à transmission récessive, se trouvent l'ataxie de Friedreich (AFRD) et l'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay (ASCS) également connue sous le nom *Autosomal Recessive Spastic Ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS)*. Pour le premier type, la plupart des patients sont des hétérozygotes composés exprimant une hétérogénéité allélique des triplets GAA. De plus, un faible nombre se sont révélés être hétérozygotes par une mutation ponctuelle dans le gène responsable (De Castro *et al.*

2000). L'AFRD a un taux de prévalence de 0,4-4,7/100 000 (Filla *et al.* 1993, Goetz, 2003). L'ASCS a été décrite pour la première fois en 1978 (Bouchard *et al.* 1978) et était exclusive au territoire du Québec jusqu'à tout récemment alors que cette ataxie a été identifiée en Tunisie, en France et en Turquie. (Mrissa *et al.* 2000) La concentration de ce type d'ataxie dans la région du Québec serait due à l'effet de quelques familles pionnières du Saguenay en provenance de Charlevoix qui étaient porteuses du gène. Leurs descendants, en 1851, comptaient pour 80% de toute la population du Saguenay (Richter *et al.* 1993). Ceci explique donc le fort taux de porteurs du gène de 1/21 mesuré en 1981-1985, ce qui donne lieu à une incidence de la maladie chez 1/1817 naissances. (De Braekeleer *et al.* 1993)

Le second type, les ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD), a été d'abord classifié par Harding (Harding, 1983) selon les symptômes cliniques. Il y a trois sous-types d'ACAD : l'ACAD de type I est composée des maladies du cervelet et du tronc cérébral telle l'atrophie olivopontocérébelleuse (AOPC) familiale; l'ACAD de type II est similaire mais s'accompagne d'une rétinopathie; l'ACAD de type III inclut les maladies d'origine purement cérébelleuse. L'identification des gènes responsables de ces maladies a mené au développement d'une nouvelle classification basée sur le génotype propre aux ataxies spinocérébelleuses (ASC). Seules les ASC 2, 3, 6 et 8 étudiées seront décrites. Après l'ASC3, l'ASC2 est le type d'ataxie à transmission dominante le plus fréquent. (Evidente *et al.* 2000) Cependant, son incidence et sa prévalence demeurent inconnues à cause de grandes variations régionales dues au processus de colonisation. (Goetz, 2003) L'ASC3, aussi nommée maladie de Machado-Joseph, a une prévalence de 1,2 par 100 000 habitants avec une grande variation géographique due également aux effets de la colonisation. (Polo *et al.* 1991) L'ASC6 compte pour 13% des ataxies autosomiques à transmission dominante en Allemagne (Schöls *et al.* 1998) et pour 5,9% au Japon (Watanabe *et al.* 1998). La prévalence de l'ASC8 n'a toujours pas été examinée. (Matsumura *et al.* 2003)

Afin de comprendre la physiopathologie des ataxies, il est nécessaire de tenir compte de certains concepts neurologiques. Les sections qui suivent en donnent un résumé.

Concepts de neurobiologie

La communication entre les neurones se fait d'une cellule pré-synaptique à une cellule post-synaptique. Au niveau du bouton terminal de l'axone du neurone pré-synaptique, des neurotransmetteurs pourront être largués dans la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs iront se fixer pour un certain temps à leur récepteur spécifique au niveau post-synaptique. Selon son effet inhibiteur ou excitateur, le neurotransmetteur changera le potentiel intracellulaire d'une valeur en deçà ou au-delà de la valeur du potentiel de repos, ce qui diminuera ou augmentera la fréquence de décharge électrique (potentiel d'action) du neurone (Voir Tableau I).

Tableau I. Neurotransmetteurs et types d'action post-synaptique

Neurotransmetteur (NT)	Abréviation	Action post-synaptique
Acétylcholine	Ach	Excitatrice
Acide γ -aminobutyrique	GABA	Inhibitrice
Aspartate	A	Excitatrice
Dopamine	DA	Excitatrice
Glutamate	Glu	Excitatrice
Sérotonine	5-HT	Excitatrice/Inhibitrice
Taurine	Tau	Inhibitrice

Neurohistologie

L'organisation histologique du système nerveux central peut se différencier en matières grise et blanche. La matière grise comprend les corps cellulaires des neurones, qu'ils soient d'organisation superficielle (corticale) ou locale (noyaux). Elle se compose également des axones qui ne sont pas myélinisés. La myéline, un isolant électrique, est le composé de synthèse des oligodendrocytes et est constitué d'enroulements membranaires ce couches biprotéo-lipidiques qui entourent l'axone. La myéline apparaissant de couleur blanche, elle constitue, avec les axones qu'elle entoure, la substance blanche.

Neuroanatomie descriptive

Le système nerveux central se divise en sept parties (Voir Figure 1), de rostral vers caudal: 1, hémisphères cérébraux; 2, diencephale; 3, mésencéphale; 4, protubérance; 5, cervelet; 6, bulbe médullaire et 7, moelle épinière.



Figure 1. Neuroanatomie descriptive. IRM du cerveau en spin-écho rapide représentant une coupe mid-sagittale d'un sujet contrôle de 22 ans. 1, hémisphères cérébraux; 2, diencephale; 3, mésencéphale; 4, protubérance; 5, cervelet; 6, bulbe médullaire et 7, moelle épinière.

La moelle épinière participe directement au contrôle des mouvements du corps et elle intègre les informations sensorielles des membres, du tronc et des organes internes. Également, elle fournit un conduit longitudinal d'information allant et provenant du cerveau.

Le bulbe médullaire, la protubérance et le mésencéphale forment ce que l'on appelle le tronc cérébral. Ce dernier contient des circuits neuronaux qui transmettent l'information de la moelle épinière à d'autres parties du cerveau et du cerveau à la moelle épinière.

La surface du cervelet possède plusieurs petites circonvolutions : les folia. De plus, on y retrouve deux fissures : la primaire qui sépare le lobe antérieur du lobe postérieur, et la fissure postérolatérale qui sépare le lobe postérieur du lobe flocculonodulaire ou vestibulocervelet. Le cervelet contient trois hémisphères : le latéral ou cérébrocervelet, l'intermédiaire, en paramédian, et le vermis, en médian, qui forment le spinocerevet. Le

cervelet est attaché au tronc cérébral par trois pédoncules cérébelleux : le pédoncule supérieur contient majoritairement des axones efférents, le pédoncule moyen contient seulement des axones afférents et le pédoncule inférieur contient des axones afférents et efférents. Une coupe axiale du cervelet démontre la présence de quatre noyaux cérébelleux profonds, qui se nomment de latéral à médial, fastigial, globose, emboliforme et dentelé. Les noyaux globose et emboliforme se nomment noyaux interposés.

Le diencephale est constitué de l'hypothalamus et du thalamus, ce dernier étant une structure clef dans la transmission de l'information aux hémisphères cérébraux.

Les hémisphères cérébraux sont composés de quatre éléments principaux, le cortex, la formation hippocampique, l'amygdale et les noyaux gris centraux. La première et la dernière structure sont les seules impliquées dans les troubles du mouvement.

Le cortex cérébral est situé à la surface du cerveau et est séparé en quatre lobes, frontal, pariétal, temporal et occipital. Seuls les deux premiers sont impliqués dans le mouvement. Le lobe frontal régule les mouvements mécaniques simples et il décide quels mouvements seront effectués pour atteindre un certain but, alors que le lobe pariétal joue un rôle dans nos perceptions.

Les noyaux gris centraux incluent le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus. Les deux derniers noyaux forment le noyau lenticulaire, tandis que le noyau caudé et le putamen forment le striatum.

Intégration fonctionnelle

Le processus de translation des pensées et des sensations du mouvement débute par la décision initiale de bouger, qui dépend des structures cérébrales telles le système limbique et les aires associatives préfrontales. La planification des mouvements s'effectue dans l'aire prémotrice où différentes informations sensibles sont prises en compte. Lorsque le plan d'action est défini, il est envoyé à l'aire motrice primaire afin de le traduire en actions qui doivent être effectuées via l'établissement de projections descendantes. Le cervelet est l'agent de rétroaction nécessaire à la correction des mouvements. Les noyaux gris centraux seraient impliqués dans la planification et l'exécution des mouvements (Voir Figure 2 et Figure 3).

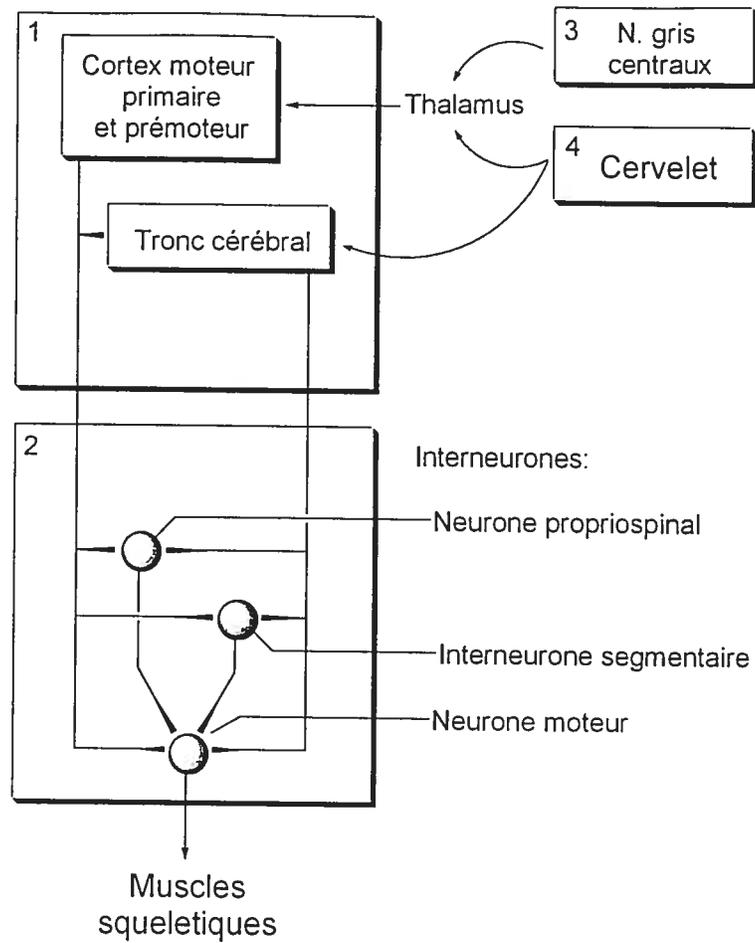


Figure 2. Organisation générale du système moteur consistant de quatre composantes majeures, chacune se trouvant dans une boîte : 1, voies descendantes; 2, neurones moteurs et interneurons; 3, noyaux gris centraux et 4, cervelet.



Figure 3. Régions corticales impliquées dans le contrôle du mouvement. En essayant de prendre un objet, l'aire visuelle (1) traite l'information concernant la localisation et la forme de l'objet. Cette information est transmise, via le lobe pariétal postérieur (2), aux aires prémotrices (3) qui sont importantes pour la planification du mouvement. Par ailleurs, les aires d'association du système limbique (1') et préfrontal (2') sont impliquées dans la décision initiale de bouger, en relation avec la motivation et des facteurs émotionnels, et envoient également cette information aux aires prémotrices (3). À partir de là, des signaux sont envoyés à l'aire motrice (4) à partir de laquelle les informations descendent jusqu'aux motoneurones.

Sensations :

-somatiques

Les sensations importantes dans les troubles du mouvement sont celles de vibration, de discrimination par le toucher et du sens de la position. Elles sont régies par le système de la colonne dorsale-lemniscus médian.

Les sensations sont captées par des mécanorécepteurs qui produisent un influx nerveux qui pénètre le système nerveux central par la racine dorsale de la moelle épinière. Cet influx, après avoir parcouru un chemin ascendant de quelques niveaux de moelle dans les faisceaux cunéiformes ou graciles selon qu'il s'agisse du membre inférieur ou supérieur, fera synapse dans les noyaux correspondants de la colonne dorsale (cunéiformes ou graciles). Une décussation suivra et le second neurone passera par le lemniscus médian

jusqu'au noyau ventral-postéro-latéral du thalamus. Du thalamus, en passant par le bras postérieur de la capsule interne, le dernier neurone ira dans le cortex primaire sensitif du lobe pariétal.

-visuelles

La rétine transmet les informations visuelles au corps géniculé latéral via le nerf optique et la bandelette optique. Le cortex visuel primaire, situé dans le lobe occipital recevra, via la radiation optique, les influx du corps géniculé latéral.

-vestibulaires

Les mouvements de la tête sont captés par les récepteurs vestibulaires situés dans l'oreille interne. Les influx arrivent des récepteurs par la huitième paire de nerfs crâniens afin de faire synapse dans les quatre noyaux vestibulaires, une paire dans le bulbe médullaire et l'autre dans la protubérance. Ces informations donnent des afférences spinales (voie vestibulospinale) et thalamocorticales, plus particulièrement dans le lobe pariétal qui intègre l'information à propos des mouvements dans l'espace.

Les informations sensibles convergent vers le lobe pariétal qui intègre l'information à propos de la position de la tête et du corps dans l'espace, ce qui aide à notre perception de celle-ci, de même qu'au contrôle des mouvements du corps.

Système des projections descendantes et du contrôle moteur

Il existe sept voies motrices qui proviennent du cortex cérébral et de noyaux dans le tronc cérébral (Voir Tableau II).

Ces voies descendantes effectuent des synapses sur les neurones moteurs, mais également sur des neurones segmentaires et propriospinaux. Le neurone propriospinal possède un axone qui projette à l'intérieur de plusieurs segments de moelle avant de faire synapse avec les motoneurones et participe ainsi à la coordination des mouvements entre le haut et le bas du corps.

Tableau II. Voies descendantes pour le contrôle du mouvement

Voies	Site(s) d'origine	Décussation spinale	Colonne	Site(s) de terminaison	Fonction(s)
Cortex cérébral					
<i>Corticospinale</i>					
Latérale	aires 1-7	pyramidale	latéral	CD, CV, ZI	Contrôle sensitif Mouvements volontaires (membres)
Ventrale	aires 6,4	non-croisée	ventral	CV, ZI	Mouvements volontaires (tronc)
<i>Cortico-bulbaire</i>	aires 1-7	croisée et non-croisée	tronc cérébral	noyaux des nerfs du crâne	Contrôle sensitif Mouvements volontaires (crâne)
Tronc cérébral					
<i>Rubro-spinale</i>	noyau rouge	ventral tegmentun	latéral	CV, ZIL	Mouvements volontaires (membres)
<i>Vestibulospinal</i>					
latéral	noyau vestibulaire latéral	ipsilatéral	ventral	CV, ZIM	Équilibre
Médial	noyau vestibulaire médial	bilatéral	ventral	CV, ZIM	Position de la tête (muscles du cou)
<i>Réticulospinale</i>					
Pontique	formation réticulée	ipsilatéral	ventral	CV, ZIM	Mouvements automatiques (membres et tronc)
Médullaire	formation réticulée	ipsilatéral	ventro-latéral	CV, ZIM	Mouvements automatiques (membres et tronc)
<i>Tecto-spinale</i>	colliculus supérieur	dorsal tegmentum	ventral	CV, ZIM	Coordination du cou avec mvts des yeux

CD, colonne dorsale; CV, colonne ventrale, ZI(L/M), zone intermédiaire (latéral/médial).

Cervelet

Le contrôle des mouvements en relation avec le cervelet peut être séparé en deux classes de voies, afférentes et efférentes.

Voies afférentes

Certaines sont directes, alors que d'autres sont interrompues dans les noyaux du tronc cérébral et se nomment voies indirectes. Il existe également une voie qui possède ces deux caractéristiques, elle est dite mixte.

Voies directes :

Voie spinocérébelleuse dorsale

Les informations sensorielles entrent dans la moelle épinière par la racine dorsale. Il s'agit de la voie spinocérébelleuse dorsale si les informations proviennent du tronc ou des membres inférieurs. Dans ce cas, ils parcourent de un à deux segments de moelle avant de faire synapse sur un neurone de la colonne de Clarke. Les afférences passeront par le pédoncule cérébelleux inférieur jusqu'au cortex cérébelleux.

Voie spinocérébelleuse ventrale et rostrale

Cette voie informe sur l'activité des interneurons inhibiteurs dans les voies descendantes (voies spinocérébelleuses ventrales). Les axones décussent et voyagent dans la voie spinocérébelleuse ventrale si les neurones proviennent des membres inférieurs et de la région inférieure du tronc, ou voyagent dans la voie spinocérébelleuse rostrale s'ils proviennent des membres supérieurs et de la région supérieure du tronc.

Voies indirectes :

Voie spinocunéocérébelleuse

Les informations sensorielles des membres supérieurs entrent dans la moelle épinière par la racine dorsale. Il y aura une synapse au noyau cunéiforme externe se trouvant en position latérale dans le bulbe médullaire et les voies afférentes passent par le pédoncule cérébelleux inférieur jusqu'au cortex cérébelleux.

Voie spinoréticulocérébelleuse

Cette voie procure des informations à propos de certains interneurons spinaux. Elle fait un relais avec le noyau réticulaire latéral, localisé dans la médulla, latéral à l'olive

inférieure. Le noyau réticulé ne reçoit pas seulement de l'information de la moelle épinière, mais également du noyau rouge, du noyau vestibulaire et du cortex moteur.

Voies olivocérébelleuses

Ces voies ont en commun leur voie pontocérébelleuse qui est formée entre les noyaux pontiques situés au niveau de l'olive inférieure et le cortex cérébelleux. Cette voie décusse pour ensuite entrer dans le pédoncule cérébelleux moyen afin de faire une synapse dans le cortex cérébelleux pour ensuite être projeté vers le noyau dentelé.

Voie cérébrocérébelleuse

Cette voie débute dans le cortex cérébral controlatéral. Elle forme une voie corticopontique jusqu'au relais olivaire.

Voie spinocérébelleuse

Cette voie est constituée des fibres spinales qui, après une première décussation, cheminent jusqu'au relais olivaire.

Voie mixte :

Voie vestibulocérébelleuse

Cette voie reçoit des afférences vestibulaires directes et indirectes. Ces fibres iront dans le cortex correspondant aux lobes flocculonodulaires.

Voies efférentes

Voies spinocérébelleuses

Provenant du vermis

Le noyau fastigial projette la majorité de ses axones dans le pédoncule cérébelleux inférieur, donnant lieu à deux voies descendantes médianes, réticulospinale et vestibulospinale qui se terminent dans leurs noyaux respectifs. De plus, le noyau fastigial projette au thalamus via le pédoncule cérébelleux supérieur où il fait relais dans le noyau

ventro-latéral, jusqu'aux cellules donnant naissance aux voies corticospinales ventrales (responsables de contrôle volontaire de mouvements).

Provenant de l'hémisphère intermédiaire

Le noyau interposé projette à travers le pédoncule cérébelleux supérieur au noyau rouge et aux zones motrices cérébrales via le thalamus. Ces composantes donnent lieu aux voies rubrospinales et corticospinales latérales.

Voie cérébrocérébelleuse

En partance du noyau dentelé, les efférences partent du pédoncule cérébelleux supérieur pour ensuite décussar et se terminer dans le noyau rouge et dans le noyau ventro-latéral du thalamus. Une connexion thalamocorticale amène l'influx au niveau du cortex moteur primaire et prémoteur.

Voie vestibulocérébelleuse

Cette voie part des lobes flocculonodulaires pour se projeter dans le noyau vestibulaire.

Structure du cortex cérébelleux

Le cortex cérébelleux est composé de trois couches qui sont révélées par la coloration de Nissl. La plus superficielle est la couche moléculaire qui contient principalement des dendrites et des axones des couches plus profondes, mais ne contient que peu de corps cellulaires (Voir Figure 4). La couche du milieu est dominée par les grandes cellules de Purkinje, organisées en monocouches et est appelée la couche de Purkinje. La couche la plus profonde est appelée couche granulaire car elle est constituée de petites cellules granulaires.

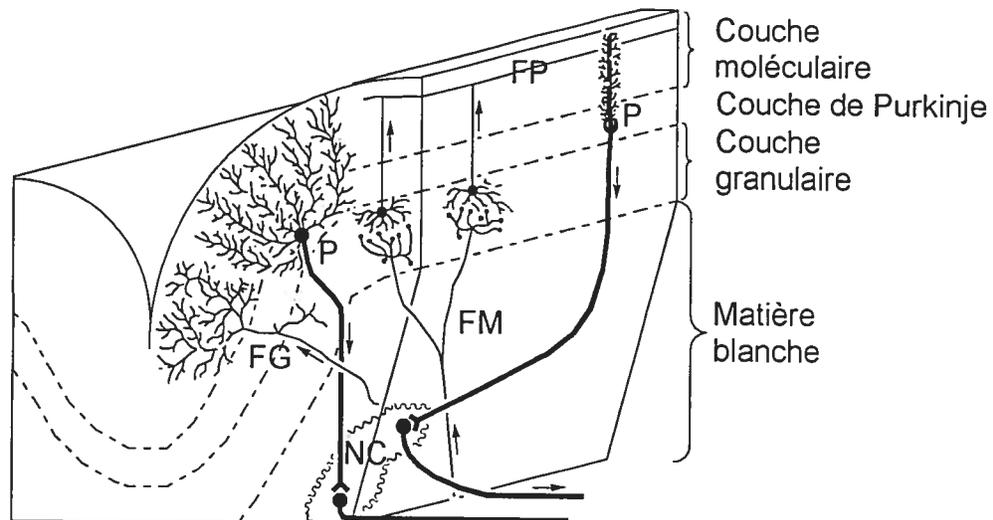


Figure 4. Structure du cortex cérébelleux. FG, fibres grimpantes; FM, fibres mousses; FP, fibres parallèles; NC, noyau cérébelleux; P, cellules de Purkinje.

Les cellules de Purkinje sont les seules qui envoient leurs axones en dehors du cortex cérébelleux et qui constituent le canal efférent (Voir Figure 5). Les axones des cellules granulaires sont ascendants et passent à travers la couche de Purkinje pour rejoindre la couche moléculaire où ils se divisent en deux branches parallèles à la surface du cortex qui sont orientées dans la direction du grand axe des folia. Ces branches sont les fibres parallèles qui font de nombreuses synapses avec les dendrites des cellules de Purkinje. Ainsi, les cellules de Purkinje intègrent l'activité excitatrice, d'un grand nombre de cellules granulaires, glutamatergiques, par un effet GABAergique inhibiteur sur leurs cellules cibles.

Les cellules afférentes au cortex cérébelleux sont excitatrices et se divisent en deux types, les fibres grimpantes et les fibres mousses (Voir Tableau III). Les cellules mousses conduisent le signal à la couche granulaire en établissant des synapses avec les dendrites des cellules granulaires. Chaque fibre mousse est connectée à plusieurs cellules granulaires, qui chacune est en contact avec plusieurs cellules de Purkinje. Cependant, le pouvoir excitateur des fibres mousses sur les cellules de Purkinje est faible et elles doivent être actives de façon synchrone afin de donner une excitation suffisante afin de déclencher un potentiel d'action au niveau des cellules de Purkinje. Les fibres grimpantes viennent toutes de l'olive inférieure, où les afférences de presque tous les noyaux se terminent par des fibres mousses (telles le vestibulocérébelleux, le spinocérébelleux et le pontocérébelleux). Ces fibres se dirigent de façon ascendante jusque dans la couche moléculaire et se divisent

en plusieurs branches grimpantes le long des dendrites des cellules de Purkinje avec qui, elles forment plusieurs synapses. Chaque cellule de Purkinje reçoit des branches d'une seule fibre grimpante (d'une seule cellule localisée dans l'olive inférieure). Par contre, chaque cellule olivaire innerve plus qu'une cellule de Purkinje, parce que le nombre de cellules de Purkinje est élevé comparativement au nombre de cellules olivaires. Puisque chaque fibre grimpante forme plusieurs synapses avec une cellule de Purkinje, l'action excitatrice totale est forte. Ainsi, un seul potentiel d'action dans une fibre grimpante donnera une bouffée de potentiels d'action à la cellule de Purkinje qui y est associée.

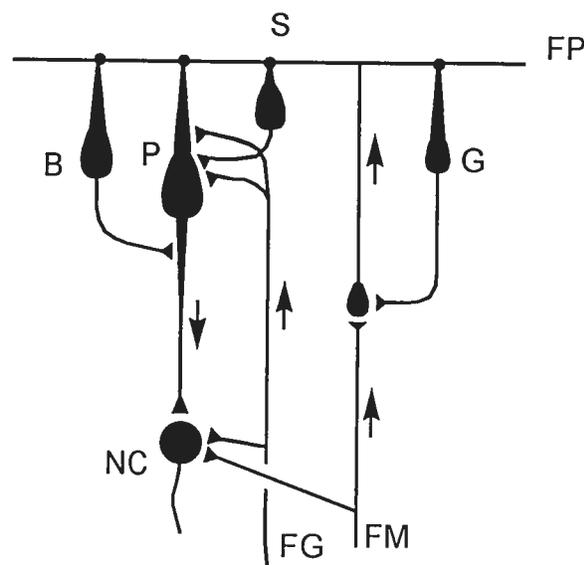


Figure 5. Représentation des principaux types de cellules et leur arrangement dans le cortex cérébelleux. B, cellules en panier; FG, fibres grimpantes; FM, fibres mousses; FP, fibres parallèles; G, cellules de Golgi; NC, noyau cérébelleux; P, cellule de Purkinje; S, cellule stellaire.

La grande différence entre l'organisation structurale des fibres mousse et grimpantes suggère qu'elles sont fonctionnellement distinctes. De par leur capacité à varier leurs fréquences d'impulsion, les fibres mousse seraient mieux adaptées à transporter de l'information de façon précise et graduelle concernant les mouvements (muscles impliqués, direction, vitesse et force des mouvements). Les fibres grimpantes, en raison de la faible gamme de fréquences à l'intérieur desquelles elles peuvent émettre un potentiel d'action, seraient moins habilitées à conduire une information précise et graduelle. Ainsi, puisqu'un seul potentiel d'action des fibres grimpantes est nécessaire afin de déclencher la décharge

des cellules de Purkinje, cela suggère une action de type tout ou rien. Certaines théories ont postulé que ces fibres pourraient informer des erreurs des exécutions de mouvements en donnant un signal d'erreur. Des données expérimentales soutiennent cette hypothèse, elles montrent une augmentation de la fréquence de décharge des fibres grimpantes lors de l'exécution d'un mouvement pendant lequel on ajoute une perturbation, tandis que la fréquence demeurerait inchangée dans la variation de la direction ou de la vitesse du mouvement.

Le cortex cérébelleux contient trois types d'interneurones inhibiteurs (Voir Tableau III). Les cellules stellaires reçoivent différentes afférences des fibres parallèles des cellules granulaires et leurs axones forment des synapses avec les dendrites des cellules de Purkinje. Les cellules en panier sont également connectées avec les fibres parallèles alors que leurs axones se terminent avec des synapses autour des segments initiaux de l'axone de la cellule de Purkinje. Cette localisation permet une inhibition très efficace des cellules de Purkinje. Les axones des cellules en panier sont organisés de façon perpendiculaire à l'axe des folia, permettant ainsi une inhibition des cellules de Purkinje situées latéralement aux cellules qui sont excitées par une fibre excitatrice latérale. L'activation d'un groupe de cellules granulaires mènera à une bande étroite de cellules de Purkinje excitées le long d'un folium, avec une zone d'inhibition de chaque côté. Ainsi, ce processus permet d'augmenter la précision de la région corticale activée par chaque fibre mousse. Le dernier type d'interneurone inhibiteur, les cellules de Golgi, possède des dendrites qui s'étendent de façon ascendante jusque dans la couche granulaire et font synapse avec les fibres parallèles. Les branches axonales forment des synapses avec les dendrites des cellules granulaires et réduisent l'excitation qui est reçue par la cellule de Purkinje après un potentiel d'action des fibres mousse.

Tableau III. Neurones et neurotransmetteurs du cortex cérébelleux

Type cellulaire	NT	Couche laminaire	Cible post-synaptique
Neurone			
• Purkinje	GABA	Purkinje	Noyaux profonds et vestibulaires
Interneurones			
• Granulaires	Glu, A	Granulaire	Cellules de Purkinje, en panier et de Golgi
• En panier	GABA	Moléculaire	Cellules de Purkinje
• Stellaire	Tau	Moléculaire	Cellules de Purkinje
• Golgi	GABA	Granulaire	Cellules de Purkinje

A, aspartate; GABA, acide γ -aminobutyrique; Glu, glutamate; Tau, taurine. (Martin *et al.* 1996)

Noyaux gris centraux

Le striatum est la partie réceptrice des noyaux gris centraux et possède quatre sources d'afférences, le cortex cérébral, les noyaux thalamiques intralaminaires et des groupes de cellules dopaminergiques (DAergiques) et sérotoninergiques (SEergiques). Les aires sensibles, motrices primaires et supplémentaires du cortex cérébral envoient des afférences au putamen, tandis que les aires associatives envoient des afférences au noyau caudé. Les noyaux intrathalamiques (spécialement le centromédian), les cellules DAergiques (principalement la substantia nigra) et SEergiques (noyau raphé) envoient des afférences striatales.

Les efférences des noyaux gris centraux proviennent principalement du pallidum et de la substance noire. Ainsi, l'information provenant du striatum est traitée par le pallidum et la substance noire, avant d'être envoyée au thalamus et ensuite au cortex cérébral.

Il existe plusieurs types de cellules différentes dans le striatum (Voir Tableau IV).

Tableau IV. Neurones et neurotransmetteurs du striatum

Type cellulaire	NT	Origine	Cible post-synaptique
Neurone			
Grosneur moyenne			
• Type 1	GABA, SP Dymorphine	Striatum	Pallidum interne, Substantia nigra
• Type 2	GABA, Enképhaline	Striatum	Pallidum externe
• Type 3	Neurokinine B, Enképhaline, SP	Striatum	Pallidum externe
Interneurones			
• Type 1	ACh	Striatum	Striatum
• Type 2	DA	Substantia nigra	Striatum

Ach, acétylcholine; DA, dopamine; NT, neurotransmetteur; GABA, acide- γ -aminobutyrique; Glu/A, glutamate/aspartate; SP, substance P. (Martin *et al.* 1996)

Le contrôle du mouvement est un processus complexe qui demeure largement incompris.

Physiopathologie des ataxies

La physiopathologie de ces types d'ataxie a des points en commun et d'autres qui les distinguent. Les mutations produisent, par une perte ou un gain fonctionnel, des modifications intracellulaires mettant en péril les processus d'homéostasie. (Voir Tableau VI)

La transmission de l'ataxie de Friedreich est de type autosomique récessive et elle serait produite par un glissement de l'ADN lors du processus de polymérisation. L'ADN monocaténaire ainsi formé adopterait une structure en épingle à cheveux empêchant la réparation des expansions de triplets nucléotidiques. L'accumulation des triplets nucléotidiques GAA au premier intron du gène de la frataxine forme des triplex d'ADN et des duplex fortement associés entre eux que l'on nomme ADN collante. (Heidenfelder *et al.* 2003) Ce faisant, la frataxine ne peut être synthétisée et jouer son rôle essentiel à l'homéostasie du fer mitochondrial, ce qui inhibe éventuellement la phosphorylation oxydative. Les lésions cellulaires de l'AFRD sont largement secondaires à un déficit énergétique et à une surproduction de radicaux libres. La production de radicaux libres intracellulaires se fait via la réaction de Fenton. (Delatycki *et al.* 2000)



Le phénotype (âge d'apparition de la maladie, dysarthrie, diminution des habiletés motrices et la vitesse de progression) corrélé avec les grandes expansions de trinuécléotides (> 500), surtout lorsque le plus petit des deux allèles est considéré. (Albin, 2003) La corrélation entre le phénotype et le nombre de répétitions trinuécléotidiques suggère que les plus petites expansions n'empêchent pas totalement le traitement de l'ARN. (Schöls *et al.* 1997a)

L'ataxie spastique du Charlevoix-Saguenay à transmission autosomique récessive résulte d'une mutation non-sens ne permettant pas la production normale de la protéine sarsine. Les domaines heat-shock de cette protéine qui est grandement exprimée dans les tissus du système nerveux central, mais également dans plusieurs autres tissus, suggèrent qu'elle aurait une fonction liée au repliement protéique, tel un chaperon moléculaire.

Tableau V. Physiopathologie des altérations génétiques selon le type d'ataxie héréditaire

Type	Chromosome	Mutation du gène	Produit du gène	Physiopathologie
AFRD	9q13	(GAA) _n : n=7-28, normal; n=66-1600, pathologique	Frataxine	La mutation de la frataxine affecte la réplication ou la réparation de l'ADN mitochondrial et augmente la production de radicaux libres par accumulation de fer.
ASCS	13q12	g.6594delT	Sacsine	Un glissement est engendré par la délétion et introduit un codon stop produisant une sacsine tronquée qui empêche son rôle de médiateur dans le bon repliement des protéines.
<i>ACAD I</i>				
• ASC 2	12q24	(CAG) _n : n=14-31, normal; n=34-59, pathologique	Ataxine-2	La fonction de l'ataxine-2 est inconnue, mais sa mutation pourrait entraîner un gain de fonction toxique.
• ASC 3	14q24.3-q31	(CAG) _n : n=14-33, normal; n=56-200, pathologique	Ataxine-3	L'ataxine-3, homologue de l'ataxine-2, pourrait de plus former des inclusions insolubles intranucléaires.
• ASC 6	19p13	(CAG) _n : n=4-20, normal; n=21-33, pathologique	CACNA1A	La mutation cause la perte de fonction des canaux calciques.
<i>ACAD II</i>				
• ASC 8	13q21	(CAG/CTG) _n : n=16-92, normal; n=110-130, pathologique	Aucune	La résultante serait un gain fonctionnel toxique médié par l'ARN.

AFRD, ataxie de Friedreich; ASCS, ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay; ACAD, ataxie cérébelleuse autosomique dominante; ASC, ataxie spinocérébelleuse; g.6594delT, délétion d'une seule base à la position 6 594 du gène; CACNA1A, sous-unité alpha-1A du canal calcique; Aucune, la mutation est dans la région non-codante; AE2, ataxie épisodique de type 2; MHF, migraine hémiplegique familiale. (Evidente *et al.* 2000; SACS, Engert *et al.* 2000).

L'anticipation est souvent présente avec les expansions de CAG ce qui reflète une tendance à l'augmentation du nombre de triplets nucléotidiques d'une génération à l'autre, surtout lorsque le parent est mâle. Les protéines résultant de cette expansion seraient caractérisées par de longs segments de glutamine pouvant provoquer leur agrégation et la formation de corps d'inclusion. Certaines hypothèses proposent un lien entre l'apparition d'inclusions intranucléaires et la toxicité cellulaire, alors que d'autres n'y voient qu'un épiphénomène. (Albin, 2003) En effet, même si les études *in vivo* et *in vitro* montrent une corrélation entre le seuil au delà duquel le nombre de répétitions trinuécléotidiques produit une agrégation, les neurones comportant des corps d'inclusion intranucléaires ne sont pas nécessairement ceux ayant la plus forte probabilité de mourir, questionnant la causalité entre l'agrégation des polyglutamines et la toxicité cellulaire. (Ross, 2002) La première hypothèse voudrait qu'il y ait une formation de feuilletts bêta ou *zipper*s polaires interagissant pour former une fibre amyloïdienne. (Perutz *et al.* 2002) D'autres hypothèses proposent la formation d'hélices- μ qui pourraient agir comme pore transmembranaire. (Monoi *et al.* 2000) D'autres enfin avancent une formation de liaisons covalentes entre les segments de polyglutamine sous l'action d'une transglutaminase (Green, 1993) ou encore une dysrégulation dans la transcription par répression (Orr, 2002), par séquestration de facteurs de transcription (Chen *et al.* 2001) ou de l'acétylation des histones (Steffan *et al.* 2001).

Une corrélation a été rapportée entre le nombre de répétitions de CAG de l'ASC2 et l'âge d'apparition de la maladie. (Zoghbi et Orr, 2000; Ueyama *et al.* 1998)

L'ASC3 est caractérisée par une instabilité intergénérationnelle qui est plus prononcée lors de la transmission paternelle qui donne lieu au phénomène d'anticipation. Le mosaïcisme retrouvé dans l'ASC3 ne semble pas accentuer la vulnérabilité d'une population neuronale particulière. (Robitaille *et al.* 1997)

Certaines études de l'ASC6 font état d'amplification des répétitions trinuécléotidiques intergénérationnelles (Shimazaki *et al.* 2001) tandis que d'autres notent que la transmission est stable. (Yabe *et al.* 1998; Soong *et al.* 2001; Stevanin *et al.* 1997) L'amplification ne serait donc pas une caractéristique prééminente de la maladie et ne serait pas la cause de l'anticipation. (Soong *et al.* 2001) L'ASC6 montre également une

corrélation entre l'âge d'apparition et le nombre de répétitions du triplet nucléotidique. (Zoghbi et Orr, 2000; Nagai *et al.* 1998; Yabe *et al.* 1998; Stevanin *et al.* 1997)

L'ASC8 est causée par une expansion dans la région non-codante de l'ADN du locus affecté. La nature dominante de cette pathologie semble être médiée par un gain de fonction toxique. En effet, cette pathologie serait causée par l'accumulation des codons CTA/CTG à l'extrémité 3' qui seraient transcrits mais non traduits. Ces espèces semblent être des antisens naturels à l'ARN du gène Kelch-like 1 qui pourrait être impliqué dans la régulation du cytosquelette. Une autre hypothèse propose une altération de la maturation moléculaire de l'ARNm provenant des répétitions de CUG. Le nombre de répétitions de CTA pourrait influencer la pénétrance (Albin, 2003) et pourrait expliquer la pénétrance réduite qui fait souvent penser à un mode de transmission récessive ou à une maladie sporadique. Par ailleurs, il existe une contraction des répétitions de CTG lors d'une transmission parentale et une expansion lors d'une transmission maternelle. Aucune corrélation n'a été décelée entre l'amplitude des répétitions des tronçons CTA/CTG ou des portions ininterrompues de CTG et l'âge du début ou de la sévérité de la maladie. (Day *et al.* 2000)

Les répercussions seront différentes selon le type histologique où sera exprimé le produit de la mutation. Chez l'ASC2-3, ce sont les cellules de Purkinje qui sont affectées (Evidente *et al.* 2000). Dans l'ASC6, plusieurs tissus du corps expriment la protéine mutée (Evidente *et al.* 2000), ce qui cause une perte sévère des cellules de Purkinje, une perte modérée des cellules granulaires et du noyau dentelé et une perte légère à modérée des neurones au niveau de l'olive inférieure. (Soong *et al.* 2001). Dans l'ASCS, la salsine mutée serait hautement exprimée dans la couche granulaire (Engert *et al.* 2000), tandis que les ganglions de la racine dorsale et la voie spinale seraient les plus touchés dans l'AFRD avec une implication occasionnelle des cellules de Purkinje (Goetz, 2003). Aucune étude ne rapporte l'expression tissulaire du gain fonctionnel généré par l'expansion de l'ASC8.

Dans un neurone, le bris de l'homéostasie pourra entraîner des décharges répétitives et aléatoires jusqu'à une perte complète de l'activité électrique selon l'agression produite variant de la souffrance cellulaire à la mort du neurone. De plus, une dégénérescence secondaire peut se produire. En effet, les mécanismes de transmission synaptique rétrograde ou antérograde peuvent induire une dégénérescence de certains systèmes par

l'intermédiaire de projections afférentes et efférentes. (Robitaille *et al.* 1997) Une trop grande excitation au niveau postsynaptique (théorie excitotoxique) peut également causer une dégénérescence des neurones. (Huang *et al.* 1993) Une perte neuronale prononcée peut se traduire par une gliose compensatoire. Les répercussions de ces processus engendrent des symptômes cliniques qui sont reliés à la fonctionnalité du neurone (Voir Tableau VI).

Tableau VI. Expression cytogénétique et pathoclinique des différentes ataxies

Type	Expression	Types de lésions	Structures/Fonctions impliquées	Symptomatologie clinique
AFRD	Racine dorsale Betz Purkinje Dentelé	Pertes neuronales et gliose Dégénérescence wallérienne des longs canaux Axonopathie sensorielle	Sensations somatiques Voie pyramidale Colonnes lat., post. et de Clarke Voie spinocérébelleuse Voie corticospinale	Aréflexie, dysarthrie Perte du sens de vibration Perte du sens de proprioception Faiblesse musculaire Signe de Babinski, cardiopathie
ASCS	Granulaire Purkinje	Perte neuronale et gliose Perte de myéline et axonopathie	Voie corticospinale latérale Voie spinocérébelleuse	Ataxie spastique, hyperréflexie Amyotrophie distale
ASC2	Purkinje Dentelé Granulaire	Perte neuronale et gliose Atrophie des racines antérieures Axonopathie motrice et sensitive	Voie spino/pontocérébelleuse N. pontiques Colonne postérieure Substantia nigra Olive inférieure	Ataxie de la démarche Hypo/Aréflexie Perte d'équilibre Dysarthrie et tremblements Sens vibratoire diminué
ASC3	Purkinje Dentelé	Perte neuronale et gliose Atrophie des racines antérieures Axonopathie motrice et sensitive	Voie corticospinale N. vestibulaire et dentelé Substantia nigra	Ataxie de démarche/membres Perte d'équilibre Syndrome parkinsonien
ASC6	Purkinje Granulaire	Perte neuronale et gliose	Voie corticospinale N. dentelé Olive inférieure	Ataxie démarche/membre Perte de proprioception Hypotonie
ASC8	Inconnue	Inconnue	Inconnue	Ataxie et dysarthrie

Goetz, 2003; Zoghbi *et al.* 2000; Gilman, 2000; Sasaki *et al.* 1998; Wüllner *et al.* 1993; Junk *et al.* 1994; Sasaki *et al.* 1998; Zoghbi et Orr, 2000; Robitaille *et al.* 1997; Richter *et al.* 1993.

Problématique du diagnostic clinique

Les nombreuses interconnexions entre les voies neuronales, de la planification à l'exécution d'un mouvement, en passant par sa coordination et sa modulation en amplitude et intensité, font que si une fonction en particulier est touchée, les répercussions seront multifonctionnelles. Ainsi, la symptomatologie d'un type d'ataxie à l'autre est similaire. De plus, le polymorphisme génétique et la capacité compensatoire varient d'un individu à l'autre, ce qui cause souvent une grande variabilité pour une même condition pathologique, c'est-à-dire une grande intra-variabilité. C'est ainsi que le tableau précédent ne représente pas une liste exhaustive des symptômes cliniques qui se retrouvent dans ces types d'ataxies.

Même si, comme la plupart des maladies neurodégénératives, il n'existe pas de traitements efficaces, il demeure très important de trouver le diagnostic. D'abord pour le patient et ses proches, ce qui pourra faire baisser l'anxiété due à l'incertitude. Ils pourront ainsi débiter le processus de deuil pour en venir à l'acceptation de la maladie, tout en effectuant une planification stratégique des besoins en ressources tout au long de l'évolution de la maladie. Les conseils génétiques quant au mode de transmission et aux risques d'avoir un enfant affecté par la maladie seront plus qu'utiles pour le patient et la société afin d'évaluer les risques pour la descendance. Enfin, l'obtention d'un diagnostic aura pour effet de cesser les investigations et les dépenses qui y sont associées, et d'entamer un traitement approprié selon les symptômes. (Tan et Ashizawa, 2001)

Les méthodes de diagnostic qui s'offrent au clinicien sont de plusieurs types. D'abord, les méthodes basées sur la symptomatologie clinique, qui a un potentiel limité à cause du chevauchement des symptômes dans les divers syndromes. (Barbiroli *et al.* 1999) Ainsi, les critères diagnostiques traditionnels, tels ceux de Harding (Harding, 1983) et ceux de l'étude coopérative de Québec sur l'ataxie de Freidreich (Barbeau, 1984), sont très spécifiques, mais résultent en un grand nombre de faux négatifs. (Filla *et al.* 2000) De plus, la grande intra-variabilité présente cliniquement, pour un même génotype, (Chakravarty *et al.* 2002; Wada *et al.* 2002) complique le processus diagnostique.

Les tests génétiques, maintenant disponibles, visant à caractériser l'ataxie permettent de pallier au problème de sensibilité découlant des critères diagnostiques cliniques. Cependant, le nombre sans cesse croissant de tests diagnostiques disponibles

(Subramony et Filla, 2001), un taux de détection positif de 5% (Potter et Nance, 2000), la faible valeur diagnostique d'un résultat négatif et le coût élevé de chaque test (Tan et Ashizawa, 2001) (environ 500 dollars canadiens pour un seul test) expliquent pourquoi une approche pratique basée sur le phénotype a été recommandée aux cliniciens. (Evidente *et al.* 2000)

L'exploration phénotypique par neuroimagerie pourrait s'avérer un outil plus qu'intéressant afin d'aider le clinicien à sélectionner les tests permettant de confirmer le diagnostic le plus probable.

Technique d'imagerie non-invasive : la résonance magnétique

Concepts de résonance magnétique

La description d'un phénomène depuis longtemps connu, la résonance magnétique, se fit simultanément par deux scientifiques indépendants, Bloch et Purcell. (Bloch et Hansen, 1946; Purcell *et al.* 1946) L'instrumentation requise pour l'application de cette technique peut être retrouvée à l'Annexe A. Les principes qui servent à expliquer la RM proviennent de deux théories, la mécanique classique (Newton) et la mécanique quantique (Schrodinger). Chacune de ces théories possède des avantages quant à l'explication des principes de résonance magnétique.

La plupart des noyaux possèdent un moment angulaire intrinsèque \mathbf{P} . Selon la description classique, un noyau atomique est décrit comme étant sphérique, et tourne autour d'un axe. Les considérations de mécanique quantique montrent que son moment angulaire est quantifié ainsi :

$$\vec{P} = \sqrt{I(I+1)}\hbar \quad (1)$$

Ici, $\hbar = h/2\pi$, où h est la constante de Planck et I le nombre quantique du moment angulaire ou spin nucléaire. Le spin nucléaire a des valeurs multiples de $\frac{1}{2}$ dans l'intervalle de zéro à six.

Le moment angulaire \mathbf{P} est associé à un moment gyromagnétique μ . Tous deux sont des quantités vectorielles et sont proportionnels entre eux.

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{P} \quad (2)$$

La constante de proportionnalité est γ , le rapport gyromagnétique, qui est propre à chaque élément et ses isotopes (Voir Tableau VII). La sensibilité d'un noyau est proportionnelle à sa valeur de γ .

Tableau VII. Propriétés des noyaux importants en SRM *in vivo*

Noyaux	Nombre quantique de spin	Abondance naturelle (%)	Rapport gyromagnétique (MHz/T)	Fréquence de résonance à 1,5 T
^1H	$\frac{1}{2}$	100	42,6	63,9
^{19}F	$\frac{1}{2}$	100	40,1	60,1
^{31}P	$\frac{1}{2}$	100	17,2	25,9
^{23}Na	$\frac{3}{2}$	100	11,3	16,9
^{13}C	$\frac{1}{2}$	1,1	10,7	16,1
^2H	1	0,016	6,5	9,8
^{15}N	$\frac{1}{2}$	0,36	4,3	6,5
^{14}N	1	99,6	3,1	4,6
^{39}K	$\frac{3}{2}$	93,1	2,0	3,0

MHz, mégahertz; T, Tesla. (Stark et Bradley, 1992)

Lorsqu'un noyau est placé dans un champ magnétique statique \mathbf{B}_0 , créé par l'aimant de l'appareil de résonance magnétique, il s'oriente de façon à ce que son moment angulaire prenne une valeur multiple de \hbar .

$$\vec{P}_z = m\hbar \quad (3)$$

où m est le nombre quantique magnétique qui prend un nombre de $2I + 1$ valeurs entières de I sur l'intervalle $[I, -I]$. Le moment magnétique μ selon la composante z est donc :

$$\vec{\mu}_z = m\gamma\hbar \quad (4)$$

Dans la représentation classique, les dipôles nucléaires font précession autour de l'axe z , à une fréquence de Larmor ν_L (Voir Figure 6).

$$\nu_L = \left| \frac{\gamma}{2\pi} \right| B_0 \quad (5)$$

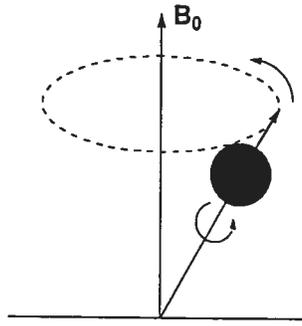


Figure 6. Noyau en précession à la fréquence de Larmor dans le champ magnétique principal \mathbf{B}_0 .

L'énergie du noyau dans le champ magnétique est :

$$E = -\vec{\mu}_z \vec{B}_0 \quad (6)$$

Chacun des états énergétiques sont les niveaux de Zeeman et la différence d'énergie entre deux niveaux adjacents est :

$$\Delta E = -m\gamma\hbar \vec{B}_0 \quad (7)$$

La distribution énergétique des noyaux est décrite par la statistique de Boltzmann. Pour un noyau avec $I = 1/2$, le rapport du nombre de noyaux qui occupent les niveaux de plus haute énergie, N_β et de ceux qui occupent les niveaux de plus faible énergie, N_α est donné par :

$$\frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{-\Delta E / k_B T} \approx 1 - \frac{\Delta E}{k_B T} \quad (8)$$

où k_B est la constante de Boltzmann et T est la température absolue en Kelvin.

Selon le modèle classique, pour un noyau avec $I = 1/2$ placé dans un champ \mathbf{B}_0 sa composante selon l'axe z est le vecteur de magnétisation macroscopique \mathbf{M}_0 (Voir Figure 7).

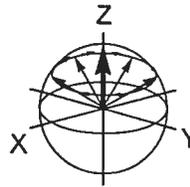


Figure 7. Vecteur de magnétisation macroscopique. Le vecteur de magnétisation macroscopique \mathbf{M}_0 est la somme des composantes vectorielles de chacun des noyaux composant le système. La somme des composantes transversales, \mathbf{M}_X et \mathbf{M}_Y , respectivement, dans les plans X,Y est annulée. Il ne reste que la composante selon l'axe des Z, \mathbf{M}_Z qui est parallèle au champ magnétique principal \mathbf{B}_0 .

Il se produira résonance lorsque les noyaux seront irradiés par une onde électromagnétique ayant une énergie satisfaisant à l'égalité suivante :

$$h\nu_1 = \Delta E \quad (9)$$

Les transitions d'une basse énergie vers une haute énergie correspondent à une absorption énergétique tandis que l'inverse correspond à une émission énergétique.

Le processus d'irradiation s'effectue selon l'axe des x, à l'aide d'impulsions électromagnétiques provenant de l'antenne émettrice. Elles sont caractérisées par un temps d'impulsion, τ_p et une intensité. Le temps d'impulsion est inversement proportionnel à la plage de fréquences couverte par l'excitation. Cette plage s'appelle la fenêtre spectrale. L'intensité de l'impulsion sera modulée à la baisse lorsque sa fréquence ν_1 s'éloignera de la valeur du ν_L .

La composante magnétique \mathbf{B}_1 de l'irradiation électromagnétique alterne linéairement et peut être décrite comme étant la résultante de deux vecteurs ayant la même origine et amplitude, tournant en sens opposé à la fréquence de Larmor, ν_L . En changeant notre référentiel x, y, z en superposant l'axe x au vecteur tournant, x et y sont devenus x' et y' et tournent à la fréquence de Larmor. Les coordonnées de ce nouveau référentiel tournant sont x', y', z. La valeur de \mathbf{B}_1 demeure donc constante et tourne autour du vecteur de magnétisation macroscopique \mathbf{M}_0 . Une impulsion provenant de x' le fera basculer dans le plan y', z d'un angle θ défini par :

$$\theta = \gamma \vec{B}_i \tau_p \quad (10)$$

L'angle θ est l'angle d'impulsion.

La production d'une composante \vec{M}_y , est essentielle pour la détection de signaux car l'antenne réceptrice est orientée selon l'axe y' .

À l'instant où l'impulsion se termine, le vecteur \vec{M}_0 retourne à sa position initiale par un changement d'angle θ . Puisque \vec{M}_0 fait précession autour de l'axe des z , le système possèdera des coordonnées \vec{M}_x , \vec{M}_y et \vec{M}_z qui varieront dans le temps. Lors du retour à l'équilibre, $\vec{M}_z = \vec{M}_0$ et $\vec{M}_x = \vec{M}_y = 0$. Cette relaxation a été décrite par les équations de Bloch (Bloch et Hansen, 1946):

$$\frac{d\vec{M}_z}{dt} = -\frac{\vec{M}_z - \vec{M}_0}{T_1} \quad (11)$$

$$\frac{d\vec{M}_{y'}}{dt} = -\frac{\vec{M}_{y'}}{T_2} \quad (12)$$

$$\frac{d\vec{M}_{x'}}{dt} = -\frac{\vec{M}_{x'}}{T_2} \quad (13)$$

Les paramètres T_1 et T_2 se nomment respectivement les temps de relaxation spin-réseau et spin-spin. Ces relations sont décrites par la théorie des mouvements moléculaires (Bloembergen *et al.* 1948). Cette théorie fait appel au temps de corrélation τ_c , le temps requis pour effectuer une rotation d'un radian en fonction de la fréquence de résonance. Ces paramètres varient en fonction de la température et donc en fonction de la viscosité et des états physiques du milieu. De plus, les paramètres varient en fonction des constituants du milieu qui sont en majeure partie libres de se déplacer mais qui peuvent également se retrouver liés aux constituants du milieu. Le T_1 devient alors :

$$\frac{1}{T_1} = \frac{f^{lié}}{T_1^{lié}} + \frac{f^{libre}}{T_1^{libre}} \quad (14)$$

où,

$$T_1^{lié} \ll T_1^{libre} \quad \text{et} \quad f^{lié} < f^{libre} \quad (15)$$

Le comportement du T_2 est semblable. Pour les petites molécules, qui ont tendance à se réorienter rapidement, la valeur de T_2 sera élevée, tandis que pour les molécules liées, il sera plus court.

Les gradients de champ magnétique sont utilisés afin de définir et/ou de parcourir l'espace à analyser. Le gradient le long d'une direction signifie qu'il y a changement dans l'intensité du champ magnétique selon cet axe.

La constitution d'un gradient est la sommation du champ magnétique provenant de l'aimant et celui qui est induit par des solénoïdes se trouvant dans le pourtour de l'ouverture de l'aimant.

Lorsque la variation est linéaire en fonction d'une coordonnée cartésienne x , la fréquence de résonance variera également en fonction de cette coordonnée.

$$\frac{\partial \vec{B}}{\partial x} = \vec{G}_x = Cste \quad (16)$$

Le signal enregistré provient de l'induction d'une force électromotrice dans la bobine réceptrice située dans l'antenne. Ceci est produit par la composante transversale de la force magnétomotrice ayant pris naissance suite à la perturbation induite par l'application du \mathbf{B}_1 . Suite à l'interruption de la perturbation, un processus de relaxation se produit. La résultante est une diminution exponentielle de la magnétisation transversale (\mathbf{M}_{xy}) avec une constante de temps T_2 et une fonction périodique provenant de la précession. C'est le signal de précession libre (*FID – Free Induction Decay*) (Voir Figure 8).

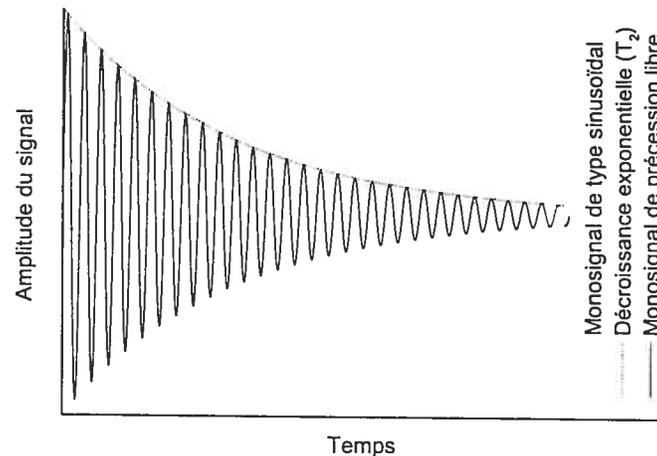


Figure 8. Monosignal de précession libre. Un signal unique de forme sinusoïdale décroît en amplitude dans le temps (un seul noyau). La décroissance représente une perte de cohérence transversale (T_2) et suit une fonction exponentielle.

Un signal de précession libre contient beaucoup de fréquences si plusieurs signaux sont présents. Il est complexe et ainsi très difficile à interpréter visuellement. C'est pourquoi il est nécessaire d'appliquer une manipulation mathématique appelée transformation de Fourier (TF) pour obtenir un spectre de fréquences.

Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

La première des trois procédures de localisation spatiale (Voir Figure 9 et Figure 10) est la restriction spatiale à une tranche d'une certaine épaisseur qui sera excitée par la bobine émettrice, i.e. la sélection de coupe. Cette méthode utilise un gradient G_z et affecte toute la gamme des fréquences de Larmor. Ensuite, les impulsions de radiofréquences (RF), formées de manière à n'affecter qu'un seul spectre de fréquences, permettent la résonance des noyaux correspondant à une tranche axiale.

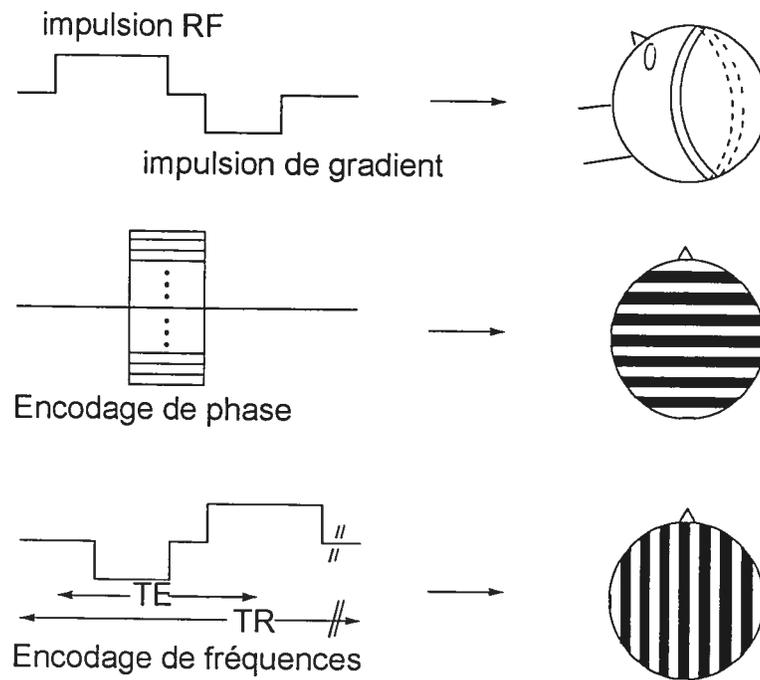


Figure 9. Trois procédures distinctes utilisées afin de couvrir tout l'espace 3D : la sélection de coupe, l'encodage de phase et l'encodage de fréquence. Les trois procédures utilisent des gradients de champ magnétique et l'effet obtenu est illustré à droite.

L'encodage de phase est la seconde procédure pour la localisation spatiale. Après la fin de l'impulsion RF, l'encodage de phase permet, avec un gradient G_Y , pour un patient en décubitus dorsal, une variation de phase selon l'axe antéropostérieur. Une fois le G_Y interrompu, la magnétisation de tout le système revient à la fréquence de Larmor, mais avec une phase qui dépend de sa position antéropostérieure.

La troisième voie de localisation spatiale est l'encodage de fréquence. L'application de deux gradients G_X successifs, de même intensité mais de polarité inverse, le second ayant une durée correspondante au double du premier, permet la génération d'un écho de gradients.

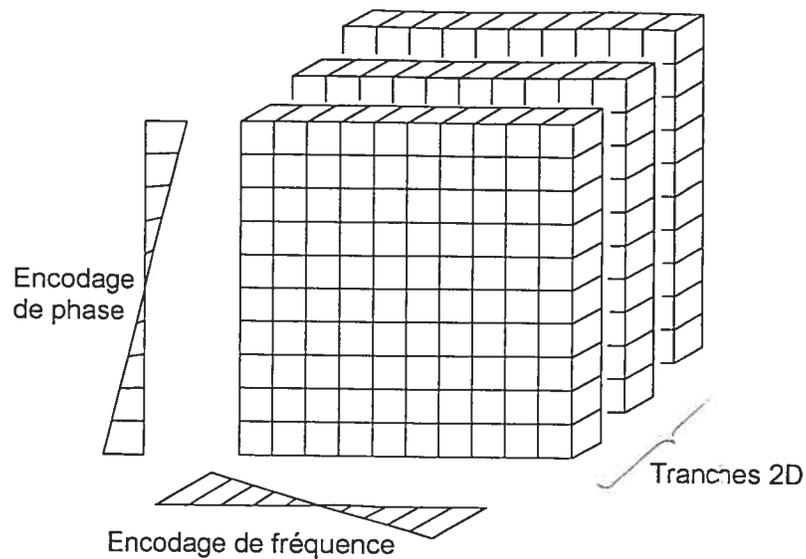


Figure 10. Mode d'acquisition séquentiel d'images en 2D. G_z permet de sélectionner la localisation et l'épaisseur de la tranche, tandis que le gradient en G_x demeurera constant et il y aura variation du G_y . Pour le mode d'acquisition en 3D, G_x sera également variable. (Edelstein *et al.* 1980)

La mesure de l'écho crée une distribution latéro-médiane de fréquences de Larmor. Selon le côté de la tête, de médial à latéral, il y aura une diminution/augmentation symétrique des fréquences par rapport à un point central. Ainsi, les signaux provenant d'espaces équidistants du point central seront identiques mais peuvent être distingués en leur soustrayant la fréquence de Larmor, ce que fait un détecteur sensible à la phase. Ceci donne des signaux positifs et négatifs centrés autour de zéro, ce que l'on appelle les signaux réels et imaginaires. Il est important de distinguer les fréquences positives et négatives, afin de distinguer les structures des deux côtés de la tête. Pour ce faire un deuxième détecteur (Voir Figure 11), lequel soustrait la fréquence de Larmor en phase de 90 degrés, est utilisé.

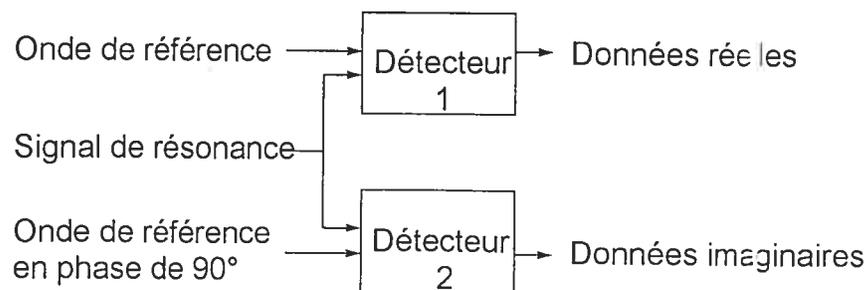


Figure 11. Détecteur du signal RM avec quadrature.

Pour chaque variation discrète des valeurs de \mathbf{G} , des valeurs de fréquences spatiales, K_x, y sont associées tel que

$$K_x = \gamma \vec{G}_x t \quad K_y = \gamma \vec{G}_y t \quad K_z = \gamma \vec{G}_z t \quad (17)$$

Pour chaque variation des fréquences spatiales, un échantillonnage de N points provenant des signaux de FID est enregistré (Voir Figure 12).

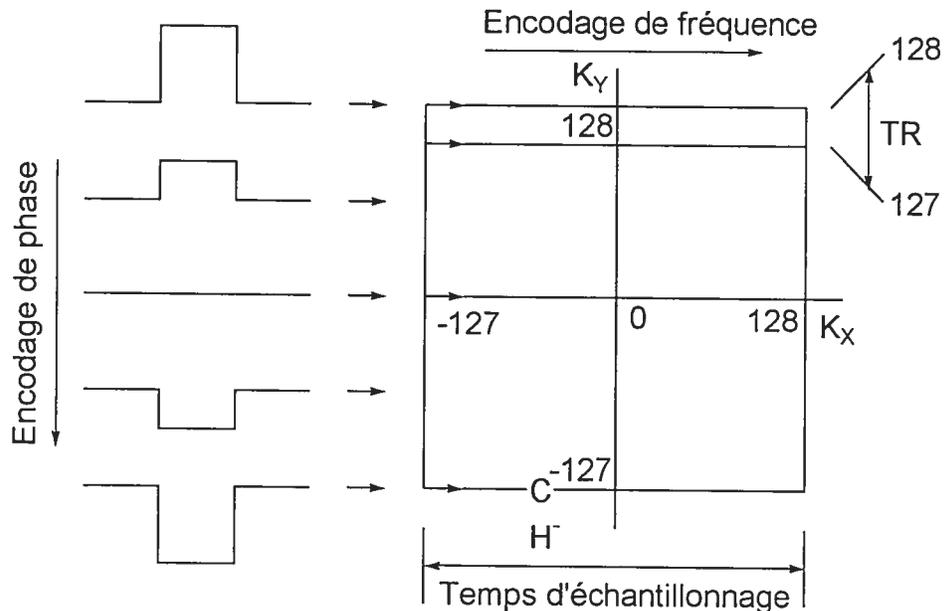


Figure 12. Coordonnées de la matrice de données K_x et K_y , qui sont des fréquences spatiales. Chaque voxel ayant formé un écho a une valeur différente de K_x . Le pic de l'écho se produit à $K_x = 0$. S'il y a 256 pixels, le premier échantillon est à $K_x = -127$ et le dernier est à $K_y = 128$. Les coordonnées de K_x sont reliées au temps auquel débute l'échantillonnage et au temps où il se termine. Chaque rangée de la matrice est associée avec un gradient d'encodage de phase (\mathbf{G}_y) d'une amplitude différente. La matrice est remplie rangée par rangée car chaque rangée contient les données d'un écho. La période de temps entre deux rangées correspond au temps de répétition, TR.

La reconstruction des signaux s'effectue par la transformation de Fourier qui utilise les algorithmes suivants :

En 2D :

$$S(t) = \iint N(x, y) e^{-i(k_x x + k_y y)} dx dy \quad (18)$$

En 3D :

$$S(t) = \iiint N(x, y, z) e^{-i(k_x x + k_y y + k_z z)} dx dy dz \quad (19)$$

Si les signaux captés par l'antenne proviennent d'expériences en pondération T_1 , le protocole d'écho de spins standard est utilisé, tandis que si la pondération T_2 ou densité protonique sont effectuées, le protocole d'écho de spins rapide est utilisé. Le protocole d'écho de spins est une séquence utilisée afin de renverser la polarité pour remettre en phase les protons et former des échos (Voir Figure 13).

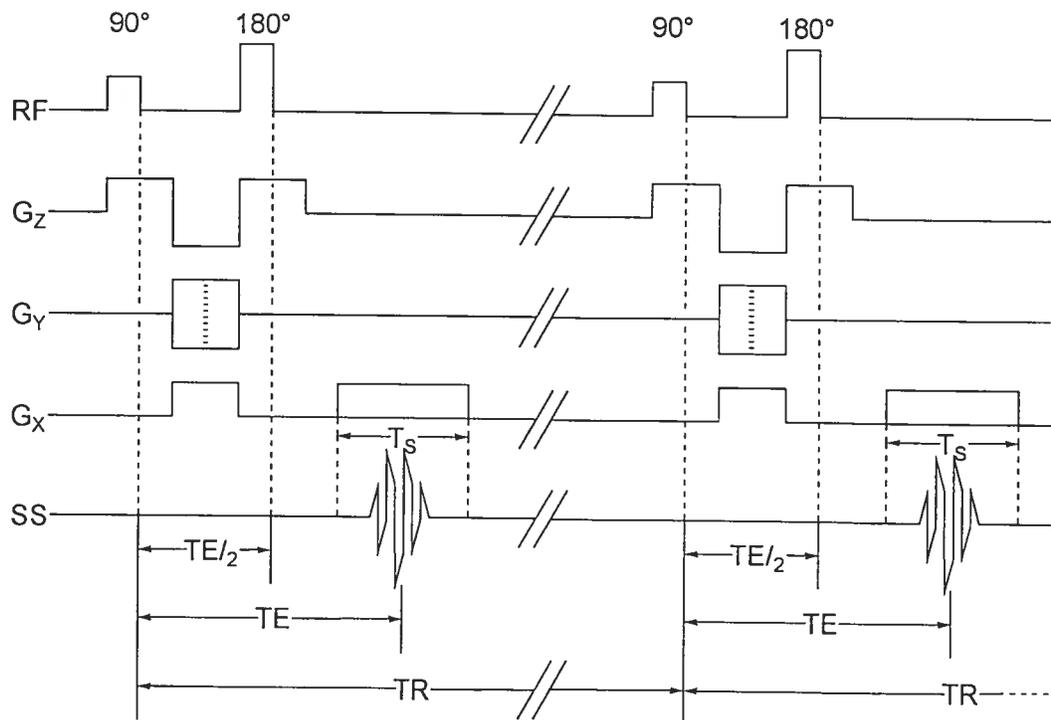


Figure 13. Séquence d'écho de spins. La ligne horizontale représente une ligne de temps, avec une progression de gauche à droite. La ligne du haut est la séquence d'impulsions de radiofréquences (RF) envoyées au patient. La seconde ligne indique le moment de l'application du gradient sélecteur de coupe (G_z). La troisième ligne montre le moment du gradient d'encodage de phase (G_y). Les bandes horizontales indiquent que le gradient est appliqué à des intensités différentes à chaque répétition de la séquence. La quatrième ligne représente l'activation du gradient d'encodage (ou gradient de lecture) (G_x). La dernière ligne représente le signal de sortie (SS) provenant du patient et qui est capté par la bobine réceptrice durant une période de temps correspondant au temps d'échantillonnage total (T_s).

Ce signal correspond à la composante transversale du vecteur de magnétisation macroscopique (Voir Figure 14).

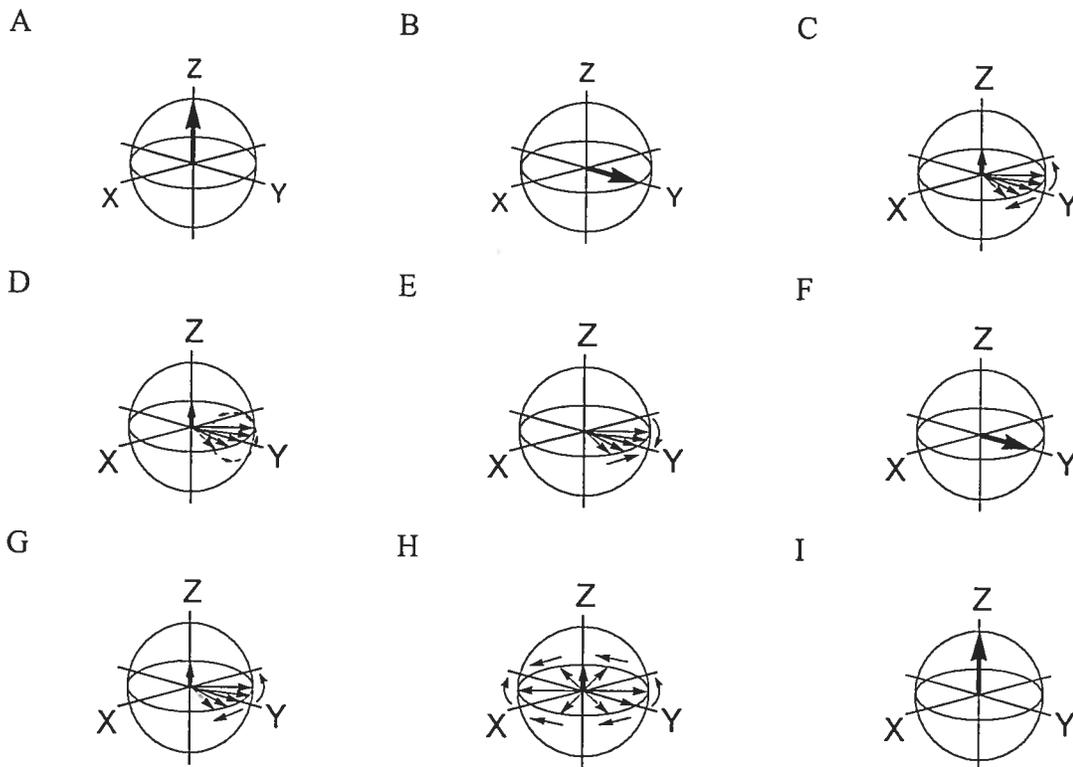


Figure 14. Écho de spins et comportement de la magnétisation. A, avant chaque impulsion, le vecteur de magnétisation macroscopique est aligné avec le champ magnétique principal dans la direction longitudinale (+Z). B, l'impulsion de 90° transforme toute la magnétisation longitudinale en magnétisation transverse. C, la magnétisation transverse perd sa cohérence à cause du processus de relaxation T_2 . D, une impulsion de 180° à un temps $TE/2$ renverse la magnétisation. E, la cohérence revient. F, un écho est formé à TE après le début de l'impulsion de 90° . G et H, après une mesure de signal, la magnétisation transverse continue à se déphaser alors que la magnétisation longitudinale n'est que partiellement retrouvée. I, le système a atteint un équilibre dynamique et est revenu dans le même état qu'en A.

La séquence d'imagerie d'écho de spins rapide est une séquence d'écho de spins où différentes parties de l'espace k sont enregistrées par différents échos de spins. Après une impulsion de 90° , une série de 2 à 16 impulsions de 180° est effectuée avec des gradients de phase et de fréquence. Ainsi, la production de données est accrue de 2 à 16 fois par TR

par rapport au protocole d'écho de spins conventionnel. Puisqu'elle est plus rapide, elle minimise les artéfacts de mouvements.

Les séquences d'IRM sont utilisées afin de moduler les temps de relaxation des protons de l'eau qui composent de 70 à 90% des tissus. La variation des temps de relaxation et d'écho permet d'accéder à des contrastes différents de ceux qui découlent naturellement des distributions hétérogènes des protons dans les différents tissus. (Voir Tableau VIII)

Tableau VIII. Paramètres d'acquisition IRM dans le cerveau avec un champ magnétique de 1,5T

Source de contraste	TE	TR
T ₁	Le plus court possible (≤ 15 ms)	Comparable au T ₁ des deux tissus
T ₂	Comparable au T ₂ des deux Tissus	Long comparativement au T ₁ des deux tissus (> 2000 ms)
N[H]	Le plus court possible (≤ 15 ms)	Long comparativement au T ₁ des deux tissus (> 2000 ms)

TE, temps d'écho; TR, temps de relaxation; T₁, temps de relaxation longitudinal, T₂, temps de relaxation transversal, N[H], densité protonique de spins (Stark et Bradley, 1992)

Les différentes variations des temps de relaxation T₁ et T₂ permettent de différencier les diverses composantes à l'intérieur du cerveau. (Voir Tableau IX)

Tableau IX. Paramètres de RM cérébrale mesurés avec un champ magnétique de 1,5T

Tissus	T ₁ (ms)	T ₂ (ms)	N[H]
Matière blanche	510	67	0,61
Matière grise	760	77	0,69
Œdème	900	126	0,86
Liquide céphalo rachidien	2650	280	1,00

T₁, temps de relaxation longitudinal, T₂, temps de relaxation transversal, N[H], densité protonique de spins (Stark et Bradley, 1992)

Les ataxies sont caractérisées par une dégénération neuronale associée à une gliose légère. L'atrophie est la résultante d'une perte importante de cellules neuronales en dépit

d'une gliose compensatoire. L'atrophie de structures spécifiques du cerveau est quantifiée par des images en pondération T_1 . (McGowan et Patel, 2000). Par exemple, une atrophie corticale sera macroscopiquement caractérisée par un élargissement des sulci cérébraux, alors qu'une atrophie corticale sévère sera caractérisée par un élargissement des volumes ventriculaires secondaire à une grande perte de parenchyme.

La détection des lésions parenchymateuses est plus facile en pondération T_2 . (McGowan et Patel, 2000) Il est possible d'observer la démyélinisation et une accumulation de fer qui se traduisent respectivement par une hausse et une baisse d'intensité du signal. (Goetz, 2003; Vymazal *et al.* 1995)

La densité protonique de spins est surtout utilisée afin de vérifier l'intégrité de la myéline dans les pathologies telle la sclérose en plaque. Une plaque de démyélinisation se traduira par une forte hyperintensité au sein de la matière blanche.

La pondération par diffusion permet d'obtenir des images influencées par la diffusion de l'eau à l'intérieur des faisceaux de fibres nerveuses de la matière blanche. L'eau diffusant plus librement dans l'axe des faisceaux de fibres nerveuses, l'application d'un gradient de diffusion le long de cet axe permettra de recueillir une intensité moins élevée que pour le reste de l'image. Lorsque le faisceau de fibres nerveuses est atrophié, le contraste sera moins important. Lors d'une gliose réactive importante, la diffusion libre de l'eau dans l'axe des faisceaux de fibres nerveuses sera mécaniquement bloquée. Cela empêchera la détection d'un changement d'intensité des signaux en provenance des faisceaux et des structures connexes. (Adachi *et al.* 2000)

Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (SRM)

Localisation

La procédure de localisation pour la spectroscopie est différente de celle pour l'imagerie. La localisation d'un élément de volume tridimensionnel ou voxel consiste en trois excitations dans des plans orthogonaux permettant de générer ou de supprimer des signaux en leurs intersections (Voir Figure 15).

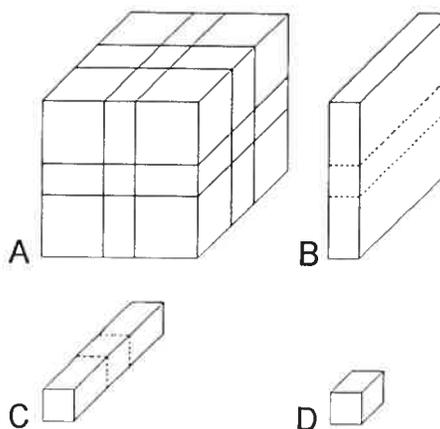


Figure 15. Illustration schématique indiquant comment des excitations séquentielles de plans orthogonaux peuvent définir un volume d'intérêt. (Stark et Bradley, 1999)

Description de la séquence de suppression de l'eau CHESS

La séquence sélective au déplacement chimique (CHESS - *CHEmical Shift Selective*) est utilisée afin de supprimer le signal intense de l'eau. Le signal de l'eau s'additionne à ceux des métabolites ayant un même déplacement chimique empêchant ainsi la quantification de ces espèces. La suppression du signal de l'eau est nécessaire afin d'observer les signaux des métabolites. Elle consiste en une série de trois impulsions de 90° (Voir Figure 16) d'une fréquence spécifique qui produit une excitation à l'intérieur d'un petit intervalle de déplacement chimique autour du pic de l'eau. Un gradient de déphasage est ensuite appliqué afin de détruire la magnétisation nette dans chacun des trois plans orthogonaux dont la jonction forme le voxel. Le résultat est que les protons ciblés n'ont pas de magnétisation nette selon aucune orientation, alors que les autres protons ont une magnétisation qui demeure dans l'axe des Z. (Haase *et al.* 1985)

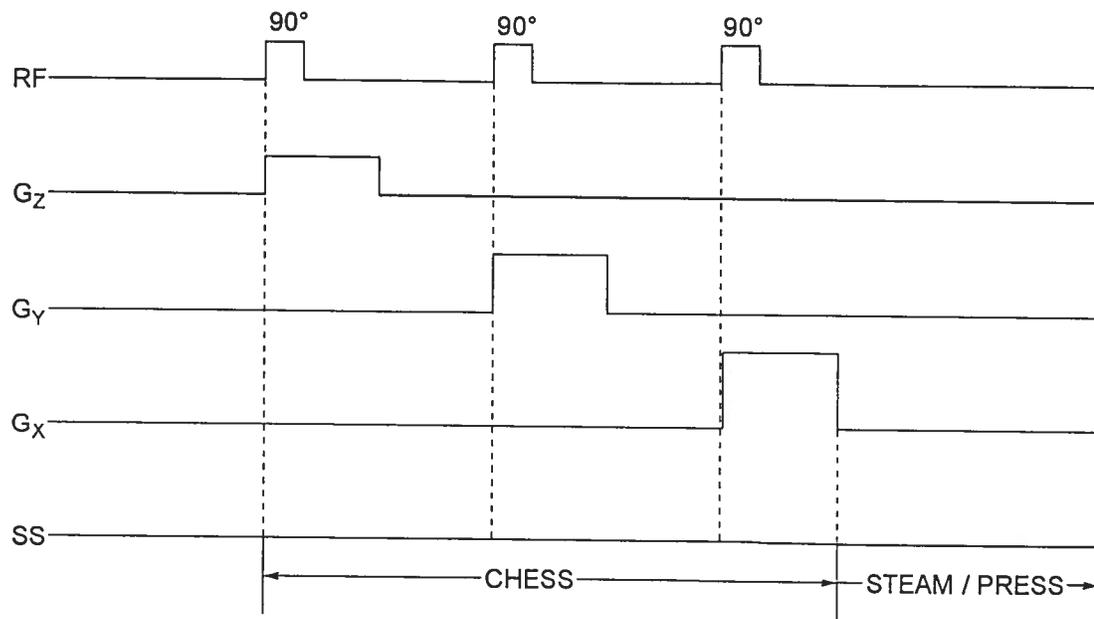


Figure 16. Séquence d'impulsions pour la suppression du signal de l'eau CHESSE suivie des séquences d'acquisition STEAM ou PRESS.

Description des séquences d'acquisitions STEAM et PRESS

Les modes d'acquisitions spectroscopiques en mode d'échos stimulés (*STEAM – Stimulated Echo Acquisition Mode*) et résolue en points spatiaux (*PRESS - Point-Resolved Spatially localised Spectroscopy*) consistent en trois excitations dans des plans orthogonaux permettant de générer un écho en leur intersection.

La séquence STEAM a été la première à fournir la possibilité de construire un volume tridimensionnel utilisable en spectroscopie du proton dans le cerveau. La première impulsion génère une magnétisation transverse qui est convertie en magnétisation longitudinale par la seconde impulsion (Voir Figure 17). La troisième impulsion a pour but de régénérer une magnétisation transverse qui s'appelle écho stimulé. (Gadian, 1995; Stark et Bradley, 1999)

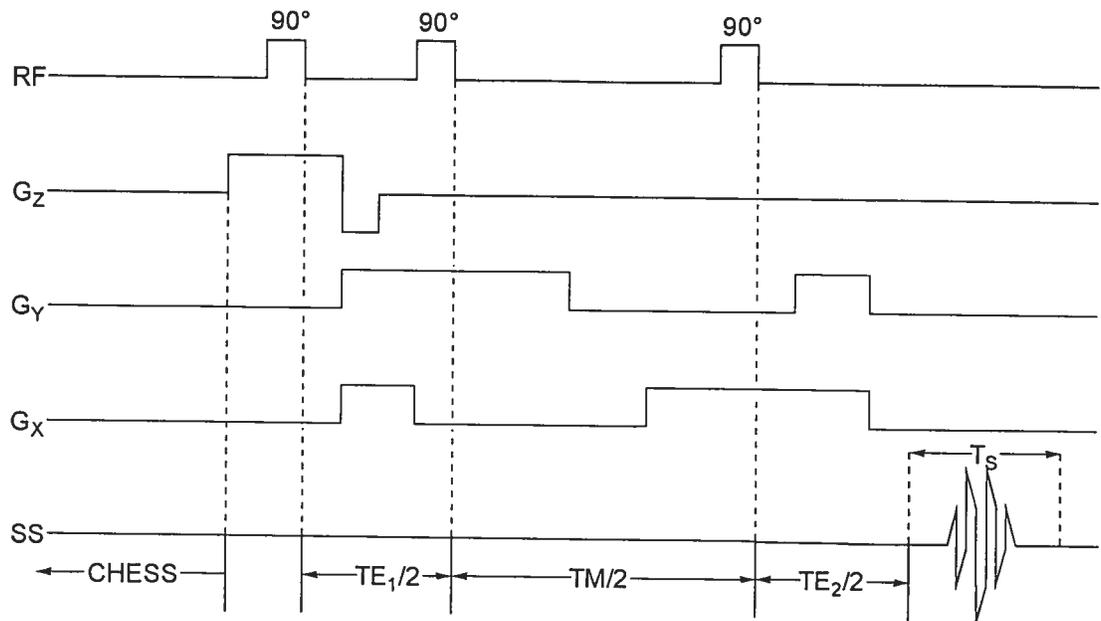


Figure 17. Séquence d'impulsions pour la détection SRM avec la méthode STEAM précédée d'une séquence CHESSE. TM , délai pendant lequel la magnétisation est dans le plan longitudinal.

La séquence PRESS consiste en une impulsion RF de 90° appliquée en conjonction avec un gradient de champ magnétique selon l'axe des X, ce qui produira une excitation des spins dans le plan YZ. Une impulsion RF de 180° sélective pour une tranche est appliquée en conjonction avec un gradient de champ magnétique selon l'axe des Y. Cela produit une rotation des spins dans le plan XZ. Une seconde impulsion de 180° associée à un gradient de champ magnétique est appliquée selon l'axe Z. Celle-ci est sélective pour une tranche et excite les spins dans le plan XY. Le signal provoqué par ce second écho est enregistré et représente le signal provenant de l'intersection des trois plans (Voir Figure 18). (Bottomley, 1987)

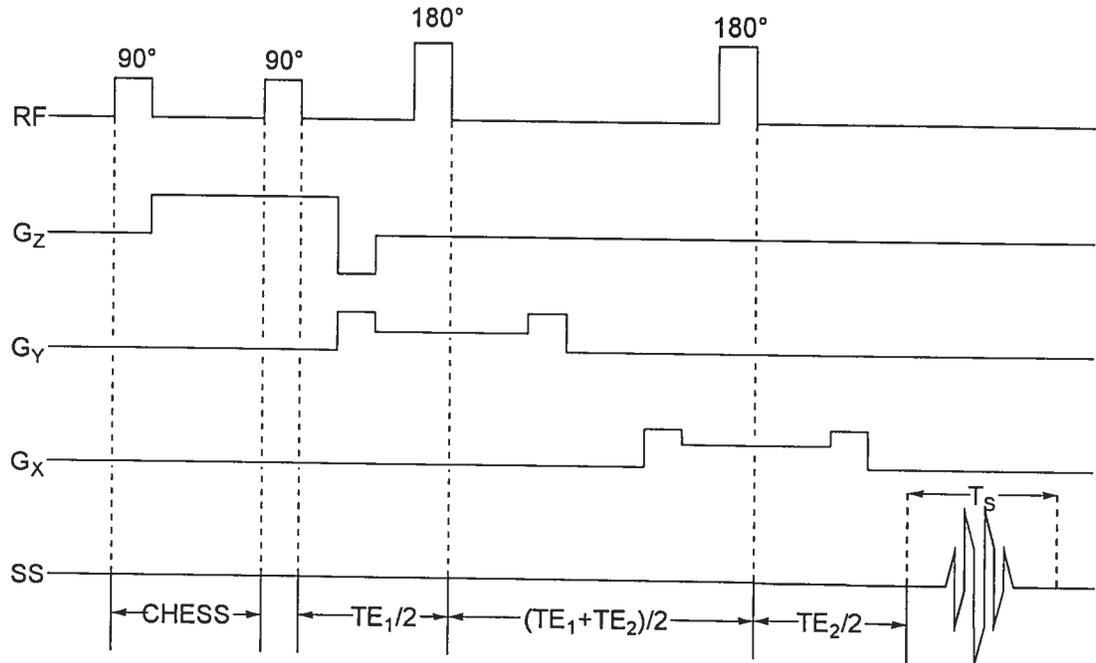


Figure 18. Séquence d'impulsions pour la détection SRM avec la méthode PRESS précédée d'une séquence CHES.

Une des difficultés rencontrée avec PRESS est que les impulsions de 180° doivent être à la fois sélectives pour la coupe et permettre la refocalisation. (Gadian, 1995; Stark et Bradley, 1999)

La transformation de Fourier sur les domaines de phase et de temps permet de transformer les signaux de précession décroissante et de les transposer en un domaine de fréquence :

$$g(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t)e^{-i\omega t} dt \quad (20)$$

Identification des métabolites *in vivo*

Le déplacement chimique et le couplage (Voir Annexe B) sont des caractéristiques propres aux composants du cerveau, ce qui permet à la SRM du ^1H d'identifier certains métabolites (Voir Tableau VIII). (Ross et Bluml, 2001) La plupart des signaux quantifiés en SRM sont dépourvus de couplage, ce qui augmente leur intensité. (Frahm *et al.* 1989)

Tableau X. Assignation des résonances des métabolites détectés dans un spectre de SRM du proton dans le cerveau humain *in vivo*

Métabolite	Abréviation	Groupement chimique	Déplacement chimique (ppm)
Lipides	Lip	CH ₃ , CH ₂	0-2
Lactate	Lac	CH ₃	1,3
Acétate	Ac	CH ₃	1,85
Acide			
γ-aminobutyrique	GABA	γ-CH ₂	2,25
N-acétylaspartate	NAA	CH ₃	2,0
		β-CH ₂	2,6
Glutamate	Glu	β-CH ₂	2,1
		γ-CH ₂	2,35
		α-CH	3,75
Glutamine	Gln	β-CH ₂	2,1
		γ-CH ₂	2,45
		α-CH	3,75
Aspartate	Asp	β-CH ₂	2,8
Créatine	Cr	N-CH ₃	3,0
		N-CH ₂	3,9
Phosphocréatine	Cr	N-CH ₃	3,0
		N-CH ₂	3,9
Cholines	Cho	N(CH ₃) ₃	3,2
Taurine	Tau	N-CH ₂ , S-CH ₂	3,3
Inositols	mI	H ₄ , H ₆	3,5
Glycine	Gly	CH ₂	3,5

Les signaux des divers groupements chimiques sont recueillis à divers déplacements chimiques sur une échelle en parties par millions (ppm) indépendante de l'instrumentation utilisée (Voir Figure 19).

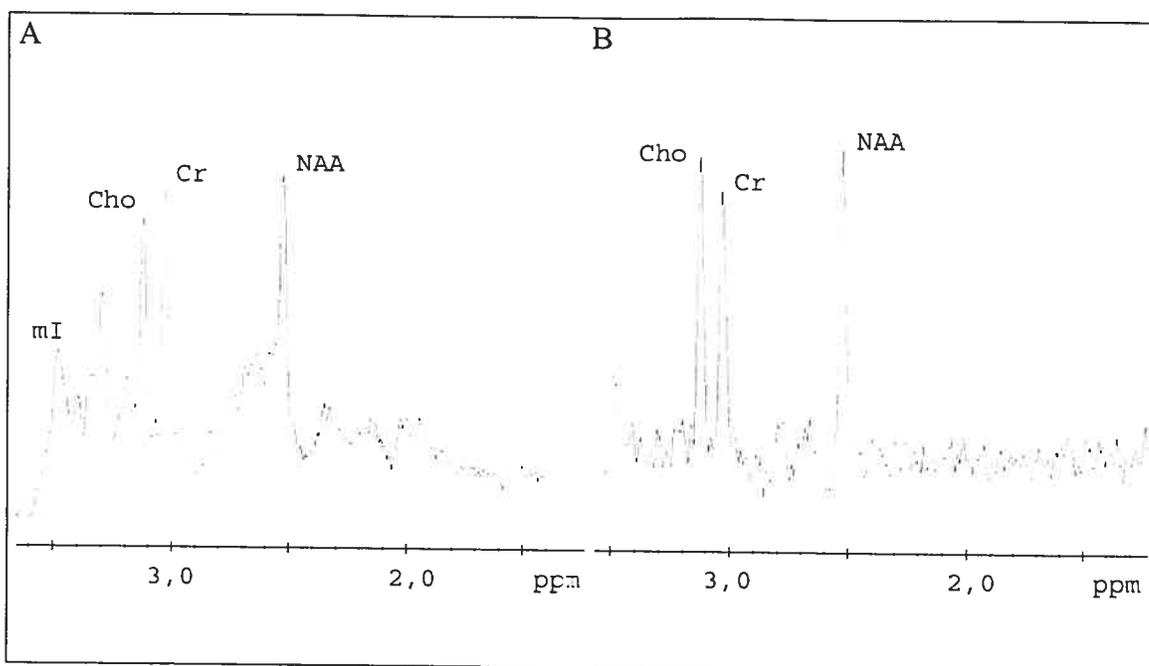


Figure 19. Spectre métabolique du ^1H obtenu avec la séquence PRESS dans le vermis d'un sujet contrôle. mI, pic à 3,5 ppm; Cho, pic à 3,2 ppm; Cr, pic à 3,0 ppm; NAA, pic à 2,0 ppm; TR = 1500 ms; A, TE = 30 ms; B, TE = 135 ms.

Biochimie des métabolites

Plusieurs métabolites du cerveau peuvent être quantifiés. (Casali *et al.* 1996) Le *N*-acétylaspartate (NAA) est un marqueur neuronal dont le rôle exact n'est pas connu (Voir Figure 20). La créatine (Cr) est la résultante de la contribution de la créatine, de la phosphocréatine (PCr) et, à un degré moindre, du GABA, de la lysine et de la glutathione (Voir Figure 20). C'est un marqueur énergétique souvent utilisé quantitativement comme référence interne parce que sa concentration est plus stable. La choline (Cho) provient de la contribution de la glycérophosphocholine, phosphocholine et de la phosphatidylcholine et reflète la réserve totale de choline du cerveau (Voir Figure 20). La Cho est un constituant des membranes cellulaires et reflète leur taux de renouvellement, elle est le précurseur de l'acétylcholine et de la phosphatidylcholine. Le *myo*-inositol (mI) est un métabolite impliqué dans la neuroréception hormono-sensible et est un précurseur possible de l'acide glucuronique, qui détoxifie les xénobiotiques par conjugaison (Voir Figure 20 et Figure 21). Le glutamate (Glu) est un NT exciteur qui joue un rôle dans le métabolisme mitochondrial (Voir Figure 22). Le GABA est un produit important dérivé du glutamate

(Voir Figure 22). La glutamine (Gln) joue un rôle dans la détoxification et dans la régulation des activités des NTs (Voir Figure 22). Le lactate (Lac) est associé à la glycolyse anaérobie, à des altérations mitochondriales et à l'activation des macrophages (Voir Figure 20). (Boesch *et al.* 2001).

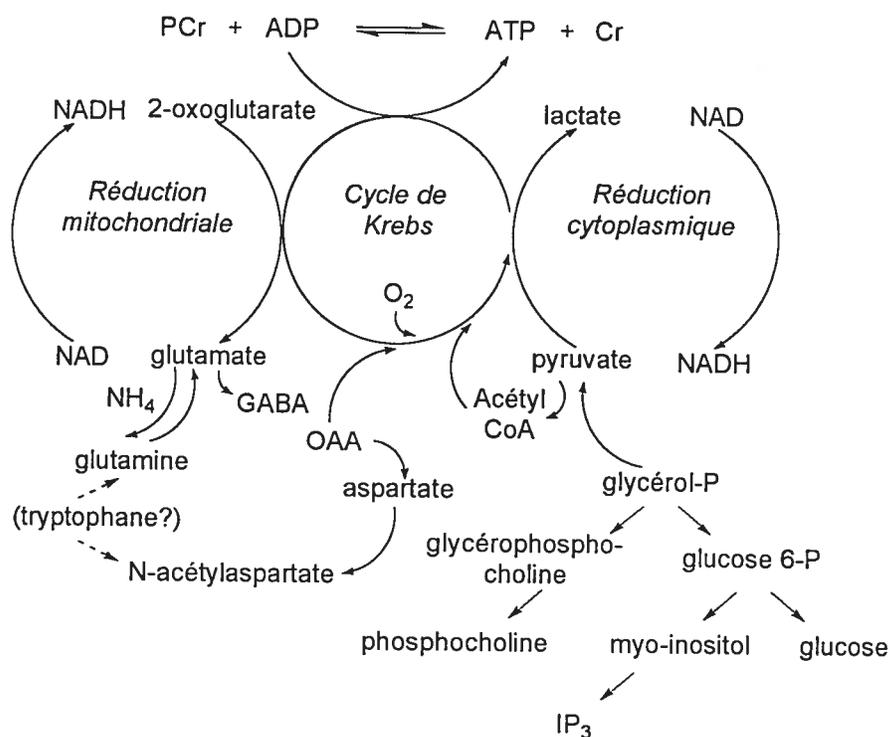


Figure 20. Relation entre les métabolites du cerveau identifiés par SRM et les voies neurochimiques.

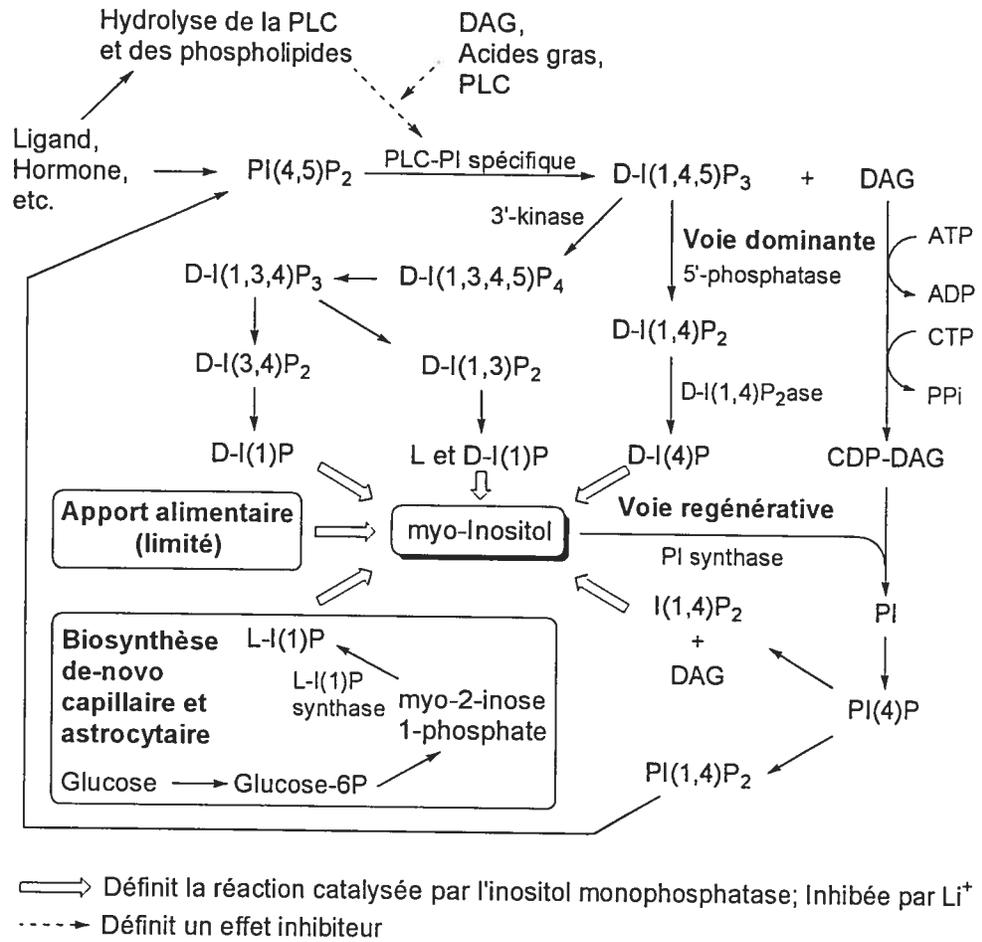


Figure 21. Réactions impliquant le *myo*-inositol. PI(4,5)P₂, phosphatidyl inositol (4,5) biphosphate; DAG, diacyl glycérol; PLC, phosphatidyl choline; D-I(1,4,5)P₃, D-inositol (1,4,5) triphosphate.

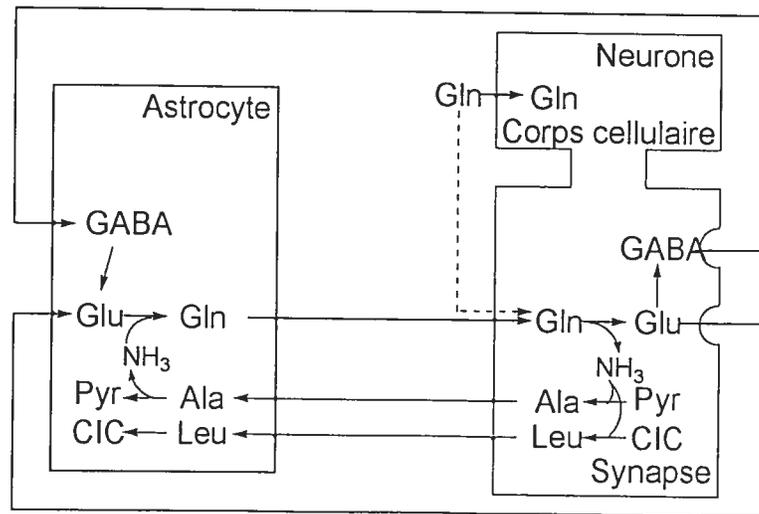


Figure 22. Voies métaboliques des composés azotés dans le cerveau.

La quantification des métabolites en SRM du ^1H est effectuée avec un algorithme qui analyse les spectres *in vivo* comme étant une combinaison linéaire de spectres modèles de ces mêmes métabolites *in vitro*. L'automatisation de cet algorithme est effectuée par le logiciel LCMModel (*Linear Combination of Model spectra of metabolite solutions in vitro*), qui est couramment utilisé dans l'analyse quantitative des métabolites. (Provencher, 1993)

Techniques d'imagerie invasives

Les techniques invasives d'imagerie du cerveau ont le désavantage d'exposer le patient aux irradiations ionisantes.

Tomodensitographie

Il s'agit d'une branche de la roentgenologie qui permet la distinction entre la matière blanche et la matière grise et entre leur état normal ou pathologique. Elle permet de voir les noyaux gris centraux qui apparaissent plus foncés que les structures environnantes. (Huckman, 1982). Cependant, la technique produit des artefacts dus aux structures osseuses (Ramsey, 1994) et ne peut qu'enregistrer des images en 2D contrairement à l'IRM qui permet une acquisition en 3D. L'accès à la troisième dimension en tomodensitométrie doit faire appel à un procédé de reconstructions à l'aide d'algorithmes complexes.

Tomographie par émission simple de photons (TESP)

La TESP, par liaison du [^{123}I]-{2 β -carboxyméthoxy-3 β (4-iodophényl)tropane)} (CIT), permet d'évaluer le transporteur de la dopamine (TDA) dans le nigrostriatum, tandis que le [^{123}I]-iodobenzofurane (IBF) se lie aux récepteurs postsynaptiques dopaminergiques D2. La mesure de l'absorption et de l'incorporation du [^{99}Tc]-hexaméthylpropylèneamine (HMPAO) et du [^{123}I]-*N*-isopropyl-piidoamphétamine (IMP) indiquent le débit sanguin cérébral (DSC). Le [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-[2-[[[3-(4-chlorophényl)-8-méthyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-yl]méthyl](2-mercaptoéthyl)amino]-éthyl]amino]éthanethiolato (3-)-*N*2,*N*2',*S*2,*S*2']oxo-R-(exo-exo)] (TRODAT) est utilisé pour évaluer l'activité du TDA sur les terminaisons nigrostriées.

Tomographie par émission de positrons (TEP)

Le TEP peut mesurer le taux métabolique cérébral local (TMCl) d'un substrat radiomarqué tel le [^{18}F]-fluorodéoxyglucose (FDG), le [^{15}O]- H_2O et le [^{15}O]- CO_2 . La [^{11}C]-dihydrotétrabenazine (DTBZ) est utilisée pour quantifier le transporteur vésiculaire monoaminergique de type 2 (TVMA2). La [^{18}F]-fluorodopamine (FDA) est utilisée pour évaluer la capacité de mise en réserve DAergique présynaptique du nigrostriatal. La liaison du [^{11}C]-flumazenil (FMZ) est utilisée pour quantifier le récepteur GABA_A . Le [^{11}C]-nomifensine (NMF) se lie à la DA et à la noradrénaline (NE) aux sites de recaptage situés respectivement au niveau des terminaisons des voies nigrostriatales et thalamiques. Le [^{15}O]- O_2 est utilisé pour évaluer le TMC. La liaison striatale au récepteur DAergique de type D_2 est évaluée par le [^{11}C]-raclopride (RACLO).

Diagnostic des ataxies et techniques d'imagerie

Diagnostic des ataxies autosomiques récessives

Ataxie de Friedreich (AFRD)

L'IRM cérébrale des patients atteints d'AFRD est caractérisée par l'atrophie de la moelle cervicale, (Mascalchi *et al.* 2002; Villanueva-Haba *et al.* 2001) particulièrement dans l'axe antéropostérieur avec une augmentation de l'intensité des signaux sur les images de la colonne postérieure en pondération T₁ (De Michele *et al.* 1995) et dans les voies spinocérébelleuses causée par la dégénération neuronale. (Riva et Bradac, 1995) La présence d'atrophie médullaire (Dirik *et al.* 1994) et d'une légère atrophie cérébelleuse (Schöls *et al.* 1997; Giroud *et al.* 1994), qui ne sont pas reliées avec la durée de la maladie (De Michele *et al.* 1995), aident à distinguer l'AFRD des autres ataxies. (Villanueva *et al.*, 2001; Wüllner *et al.* 1993; Gilman, 1998; Omerod *et al.* 1994). L'atrophie cérébelleuse implique les zones vermiennes et paravermiennes. De plus, la fissure primaire et, à un degré moindre, les sulci des culmen et déclive montrent un élargissement. (Huang *et al.* 1993) L'atrophie est plus prononcée chez l'homme que chez la femme. (Junk *et al.* 1994) L'atrophie du tronc cérébral et du cervelet n'est pas corrélée avec la durée de la maladie. De plus, l'imagerie en pondération T₂ montre une augmentation de l'intensité des signaux au niveau des colonnes postérieures. (De Michele *et al.* 1995) Une fréquence différente d'atrophie est observée chez les patients atteints d'AFRD lorsqu'ils sont regroupés selon leur nombre de répétition de triplets (GAA)_n mais sans atteindre le seuil de signification. Pour des valeurs respectives de n < 500 et de n > 500, l'atrophie médullaire cervicale était présente à 86% et 90% tandis que l'atrophie cérébelleuse était présente à 29% et 8%. (Schöls *et al.* 1997) Une séquence de multi gradients d'échos de spins a été développée afin d'effectuer l'imagerie du cerveau en utilisant le contraste induit par le fer. (Waldvogel *et al.* 1999) Une diminution des temps de relaxation a été mesurée dans le noyau dentelé et le globus pallidus et est directement reliée à l'âge des patients atteints d'AFRD. (Delatycki *et al.* 1999)

Les études de SRM chez les patients atteints d'AFRD ont montré une diminution du NAA/Cr, des ratios de Cho/Cr et de mI/Cr normaux, et aucun lactate dans la protubérance et les hémisphères cérébelleux. (Mascalchi *et al.* 2002).

Le débit sanguin, mesuré par TESP avec l'HMPAO, est légèrement diminué au niveau des cortex pariétaux et temporaux de même que dans le cervelet (Giroud *et al.* 1994; De Michele *et al.* 1998), mais pas dans les noyaux gris centraux. (Botez *et al.* 1991) Dans les phases avancées de la maladie, lorsque le diaschisis cérébelleux se présente, la recapture du HMPAO est réduite dans les noyaux gris centraux mais pas dans le thalamus, et la réduction est plus prononcée dans les lobes frontaux que pariétaux (Botez *et al.* 2001)

Les études en TEP avec le FDG montrent une augmentation du TMCI dans les aires cérébrales et cérébelleuses dans la phase précoce de la maladie, qui retourne à des niveaux normaux dans les phases ultérieures. (Gilman *et al.* 1990; Gilman, 1989)

L'ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay

L'IRM révèle une atrophie de la partie supérieure du vermis, de la moelle épinière dans les segments thoraciques et cervicaux pour les patients atteints d'ASCS. De plus, une atrophie cortico-cérébelleuse progressive, jumelée à une atrophie cérébrale, est présente dans les phases tardives de la maladie (Bouchard *et al.* 1998), mais également un élargissement des citernes sans anomalies du tronc cérébral (Gucuyener *et al.* 2001). L'IRM ne parvient pas à montrer des anomalies de signaux dans la matière blanche qui pourraient traduire la perte de myéline bilatérale centrée sur les voies corticospinales telle que détectée en pathologie. (Richter *et al.* 1993) Une variante phénotypique montre une atrophie cérébelleuse modérée. (Mrissa *et al.* 2000)

Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes

Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes de type I (ACAD I)

L'ACAD I comprend principalement les maladies cérébelleuses et du tronc cérébral, telles les atrophies olivopontocérébelleuses (AOPC) héréditaires ou familiales (Wüllner *et al.* 1993). L'IRM montre une atrophie tronculaire et cérébelleuse (Chakravarty *et al.* 2002) de même que cérébrocorticale. (De Michele *et al.* 1998) La réduction de la

recapture du HMPAO est présente dans le cervelet et, dans la plupart des cas, dans le tronc cérébral. (De Michele *et al.* 1998)

Ataxie spinocérébelleuse de type 2 (ASC2 ou AOPC II ou de type cubain ou de Holguin)

L'IRM de l'ASC2 montre l'atrophie la plus sévère des AOPC au niveau du tronc cérébral, des hémisphères cérébelleux (Chakravarty *et al.* 2002) et au niveau de pédoncule cérébelleux moyen (Schöls *et al.* 1997; Schöls *et al.* 1997; Malandrini *et al.* 1998; Wadia *et al.* 1998; Silverman, 1999) sans autres anomalies (Ueyama *et al.* 1998), permettant de différencier l'ASC1 de l'ASC3. (Klockgether *et al.* 1998) L'atrophie de ces structures est représentative de la dégénérescence décrite en pathologie. (Robitaille *et al.* 1997) Il n'y a pas de corrélation entre le degré d'atrophie supra ou infratentorielle et l'âge du patient, la durée de la maladie, l'âge du début de la maladie et le nombre de répétitions de CAG. (Klockgether *et al.* 1998) Lorsqu'une atrophie supratentorielle est trouvée, elle apparaît corrélée avec la durée de la maladie. (Giuffrida *et al.* 1999)

La SRM montre une diminution du NAA/Cr dans le vermis cérébelleux avec des temps d'écho courts et longs. (Boesch *et al.* 2001) Le rapport Cho/Cr est diminué seulement avec un court temps d'écho. Ces caractéristiques jumelées avec la présence d'un pic de lactate permettent d'effectuer la distinction entre l'ASC2 et l'ASC6. (Boesch *et al.* 2001) Le ratio de mI/Cr est normal dans la protubérance et le cervelet et aucune trace de lactate n'a été détectée dans ces régions. (Mascalchi *et al.* 2002)

Ataxie spinocérébelleuse de type 3 (ASC3) ou maladie de Machado-Joseph (MMJ) ou maladie neurologique des Açores

L'examen d'IRM des patients présentant l'ASC3 a montré que le cervelet et le tronc cérébral sont atrophiés (Chakravarty *et al.* 2002) avec un élargissement du quatrième ventricule (Schöls *et al.* 1997; Etchebere *et al.* 2001), mais l'atrophie cérébelleuse était moins prononcée que dans l'ASC1 et l'ASC6 (Klockgether, 1998; Nagaoka, 1999) et ne corrélait pas avec la sévérité de l'ataxie. (Koshi, 1995). L'IRM a également montré une largeur réduite du pédoncule cérébelleux supérieur, une atrophie des lobes frontaux et pariétaux, et une diminution du diamètre du globus pallidus et du diamètre antéropostérieur et transverse de la protubérance qui est corrélée avec la largeur du pédoncule cérébelleux

moyen. La largeur du pédoncule cérébelleux supérieur est corrélée avec le diamètre des noyaux rouge ou dentelé, ce qui n'était pas le cas chez les sujets contrôles normaux et les patients ayant une AOPC sporadique (AOPCs). (Murata *et al.* 1998) La réduction était plus prononcée dans l'axe latéro-médian que dans l'axe rostro-caudal. (Nagaoka *et al.* 1999) Le profil de l'atrophie n'était pas compatible avec l'AOPC. (Burck *et al.* 1999) Des anomalies structurelles ont été trouvées dans la protubérance et dans la portion supérieure du lobe frontal. (Etchebehere *et al.* 2001) Comparativement aux sujets contrôles, le volume du putamen et du noyau caudé était réduit, le volume de ce dernier étant significativement plus petit dans l'ASC3 que dans l'ASC2. (Klockgether *et al.* 1998) L'atrophie vermiennne corrèle avec la durée de la maladie (Elba *et al.* 2001) alors que cette corrélation n'est pas observée avec l'atrophie des hémisphères cérébelleux. L'amplitude des répétitions de CAG n'influence pas la sévérité des changements atrophiques au niveau des hémisphères et du vermis cérébelleux, du tronc cérébral et des ganglions de la base. (Klockgether *et al.* 1998; Elba *et al.* 2001) L'IRM en pondération de diffusion a montré aucune anomalie d'intensité des fibres protubérantielles transverses comme celle retrouvée dans l'ASC1 qui était symptomatologique d'une gliose marquée telle que décelée en pathologie. (Adachi *et al.* 2000)

La SRM a montré une réduction des ratios de NAA/Cr et de Cho/Cr dans les hémisphères cérébelleux, tandis que le Lac est demeuré inchangé. (Davie *et al.* 1995)

La TESP avec le HMPAO a détecté une hypoperfusion plus prononcée dans les portions supérieures et inférieures des lobes frontaux, dans la portion latérale des lobes temporaux, dans les lobes pariétaux, les noyaux gris centraux gauches et dans le vermis en comparaison aux sujets contrôles normaux. (Etchebehere *et al.* 2001) L'étude des TDA avec le TRODAT a montré une réduction de liaison dans le striatum, plus particulièrement dans le putamen des porteurs asymptomatiques mais la réduction était moins prononcée chez les patients symptomatiques et les sujets contrôles normaux. (Yen *et al.* 2002)

Les études de TEP ont montré une augmentation du TMCI au glucose dans les lobes temporaux et pariétaux, mais une diminution dans le cervelet, dans le tronc cérébral et les lobes occipitaux des porteurs asymptomatiques. (Soong et Liu, 1998) La même baisse a été retrouvée pour les patients symptomatiques comparativement aux sujets contrôles. De plus, les patients symptomatiques ont montré une diminution du TMCI qui s'est étendue à tout le

cortex cérébral et au striatum tandis que la recapture de FDA était diminuée dans le putamen et relativement conservée dans le noyau caudé. (Taniwaki *et al.* 1997) De façon similaire à l'ASC1, les études de TEP avec du CO₂ ont montré une corrélation négative entre la sévérité de l'ataxie et le DSC (débit sanguin cérébral) et aucune corrélation entre le degré d'atrophie et le DS dans les hémisphères cérébelleux.

Ataxie spinocérébelleuse de type 6 (ASC6)

L'IRM du cerveau montre une atrophie supéro-moyenne du vermis cérébelleux et des hémisphères cérébelleux, alors que les amygdales et les hémisphères cérébraux sont relativement épargnés et aucune anomalies n'est notée au niveau du tronc cérébral (Schöls *et al.* 1997; Schöls *et al.* 1998; Murata *et al.* 1998; Satoh *et al.* 1998; Ishikawa *et al.* 1999; Mariotti *et al.* 2001; Shizuka *et al.* 1998) ou des noyaux gris centraux (Sethi *et al.* 2002). Pour un patient, un examen datant de sept années ne montre aucune progression de l'atrophie cérébelleuse. (Shizuka *et al.* 1998) D'autres études montrent une faible réduction dans le ratio de l'aire pontique centrale sur la fosse postérieure. (Nagaoka *et al.* 1999)

Le vermis cérébelleux, contrairement à l'ASC2, est caractérisé par une décroissance de NAA/Cr pour de longs temps d'écho, tandis que le rapport Cho/Cr demeure inchangé. (Boesch *et al.* 2001) Les études en TEP avec le FDG montrent un hypométabolisme dans les régions corticales, les ganglions de la base, les hémisphères cérébelleux et le tronc cérébral. (Soong *et al.* 2001)

Ataxie cérébelleuse autosomique dominante de type II (ACAD II)

Seule une atrophie cérébelleuse a été rapportée chez les patients ayant l'ACAD II. (Chakravarty *et al.* 2002)

Ataxie spinocérébelleuse de type 8 (ASC8)

L'IRM montre une atrophie proéminente du vermis et des hémisphères cérébelleux (Koob *et al.* 1999; Cellini *et al.* 2001; Stone *et al.* 2001), une dilatation du quatrième ventricule et une préservation du tronc cérébral, et dans la majorité des cas, une préservation des hémisphères cérébraux (Ikeda *et al.* 2000) avec cependant quelques exceptions. (Juvonen *et al.* 2000) Il a été rapporté que l'atrophie cérébelleuse ne progresse

que très lentement sur une période de neuf années. (Day *et al.* 2000) Aucune anomalie d'intensité dans le parenchyme cérébelleux n'a été détectée. Les ratios des dimensions ont été mesurés dans des plans midsagittaux sur des images pondérées en T₁. Le rapport du volume du vermis cérébelleux sur celui de la fosse postérieure était significativement diminué pour l'ASC8 comparativement aux sujets contrôles, ce qui n'était pas le cas lorsqu'ils étaient comparés aux patients souffrant d'ASC6. Le ratio des volumes de la base protubérantielle/fosse postérieure n'a montré aucune différence entre ASC6, ASC8 et contrôles normaux. (Ikeda *et al.* 2000)

Tableau XI. Données d'IRM et de SRM déjà publiées pour les différents types d'ataxie à l'étude

	Moelle cervicale	Tronc cérébral	Hémisphères cérébelleux	Vermis cérébelleux	Ganglions de la base	Cortex cérébral
AFRD	+++	± -- NAA = Cho, = mI = Lac	± -- NAA = Cho = mI = Lac	+		±
ASCS	++	=	+	+++		±
ASC2	=	+++ =Lac	+++ --- NAA ± Cho = mI = Lac	++ --- NAA ± Cho + Lac	= ^P , = ^C	±
ASC3	+	+	+ - NAA - Cho = Lac	+	+ ^P , ++ ^C	
ASC6	=	=	++ ± NAA = Cho = Lac	++ ± NAA = Cho = Lac	=	=
ASC8	=	=	+++	+++	=	=

Les signes seuls indiquent l'atrophie ou la variation du niveau de métabolites lorsqu'ils sont suivis par le nom d'un métabolite: =, aucun changement; ±, changement possible; -, --, ---, diminution légère, modérée ou sévère; +, ++, +++, augmentation légère, modérée ou sévère. Les lettres en exposant indiquent que seule cette structure est affectée, ^M mésencéphale, ^P protubérance, ^O medulla oblongata; dans les noyaux de la base, ^C noyaux caudés, ^P putamen. Les métabolites obtenus par SRM correspondent aux rapports sur Cr. NAA, *N*-acétylaspartate, Cr, créatine/phosphocréatine, Cho, composés contenant de la choline, mI, *myo*-inositol, Lac, lactate.

Matériel et méthodes

Patients et sujets normaux

Dix-neuf patients (6 femmes, 13 hommes; 21-60 ans) ont été recrutés et leur type d'ataxie a été établi par tests génétiques (Voir Tableau XII). Les patients ayant une histoire d'abus d'alcool, de déficience en vitamine E et B12 et présentant des néoplasies ou une sensibilité au gluten ont été exclus. Vingt sujets normaux ont été utilisés comme sujets contrôles pour la SRM (5 femmes, 15 hommes ; 20-47 ans) et quatorze personnes (11 femmes, 3 hommes ; 21-55 ans) normales ou ayant un spasme facial ont été utilisées comme sujets contrôles pour l'IRM. Tous les sujets recrutés ont signé un formulaire de consentement approuvé par les Comités scientifique et d'éthique du CHUM.

Tableau XII. Caractéristiques des groupes de patients ataxiques et sujets contrôles

Groupes	Patients							Contrôles		
	Type	ASC2	ASC3	ASC6	ASC8	ASCS	AFRD	Total	IRM	SRM
N, sexe	2F, 6H	1H	1F, 1H	1H	2F, 2H	1F, 2H	6F, 13H	11F, 15H	5F, 15H	3H
Âge moyen (années)	51,0	29	42,5	31	37,3	10,8	42,9	37,8	25,8	
(±E.t.)	(7,2)				(5,9)	(17,9)	(10,5)	(8,4)	(6,6)	

ASCS, ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay; ASC, atrophie spinocérébelleuse; AFRD, ataxie de Friedreich; E.t., Erreur type.

Données génétiques et cliniques

Les données génétiques (type d'ataxie, amplitude des triplets nucléotidiques, transmission parentale) et cliniques (âge d'apparition des symptômes) de chaque patient nous ont été fournies par Dr Luc Marchand, neurologue au CHUM à partir des données recueillies dans les dossiers cliniques.

Acquisition des données d'IRM

L'examen cérébral d'imagerie par résonance magnétique du proton a été réalisé avec un imageur GE Signa 1,0 T corps entier à l'Hôtel-Dieu du CHUM. En pondération T₁ sagittale, deux acquisitions par coupe ont été effectuées et la taille de la matrice était de

256 × 160. Dans le plan axial, des images en pondération T_1 avec deux acquisitions/coupe et des images en pondération T_2 et en densité protonique avec une acquisition par coupe ont été acquises. Pour les coupes axiales, la taille de la matrice était de 256 × 192. Les valeurs de temps de répétition (TR) et de temps d'écho (TE) étaient respectivement de 400 ms et 10 ms.

Acquisition des données de SRM

Les patients et les sujets contrôles ont été soumis à un examen de résonance magnétique du proton sur un imageur GE Signa 1,5 T corps entier avec fonctionnalité spectroscopique opérant à 63,85 MHz (General Electric Medical Systems, Waukesha, WI). L'antenne de tête GE a été utilisée pour toutes les expérimentations. Afin de localiser les régions d'intérêt (RI), une expérience rapide d'imagerie par résonance magnétique (IRM), utilisant la méthode de spin-écho rapide en T_2 a été effectuée afin d'enregistrer des coupes axiales et sagittales. Dans le plan axial, 17 coupes ont été enregistrées avec un TR de 4000 ms, un TE de 90 ms et deux acquisitions par coupe pour un temps total de 1,10 min. Dans le plan sagittal, 13 coupes ont été enregistrées avec un TR de 5400 ms, un TE de 90 ms et une seule acquisition par coupe pour un temps total de 1,12 min. La taille de la matrice dans les deux plans de coupe était de 256×192 et l'épaisseur des coupes était de 5 mm avec un espace de 2,5 mm entre les coupes.

La spectroscopie par résonance magnétique du proton (SRM) a été obtenue à partir des régions sélectionnées (monovoxel), comportant chacune un volume de 8 cm³ (Voir Figure 23). L'excitation a été réalisée par l'utilisation du protocole PROBE/SV (*PROton Brain spectroscopy Exam/Single-Voxel*) de GE qui comprend la suppression du signal de l'eau par l'utilisation de la séquence CHESS (*Chemical Shift Selective Excitation*), suivie de la détection des signaux des protons avec la séquence PRESS (*Point-Resolved Echo Spectroscopy*). Les paramètres d'acquisition étaient : TR, 1500 ms; TE, 30, 135 ms; nombre d'acquisitions, 128; bande spectrale, 2000 Hz; nombre de points, 1024; temps d'acquisition total par RI, 4,36 min.

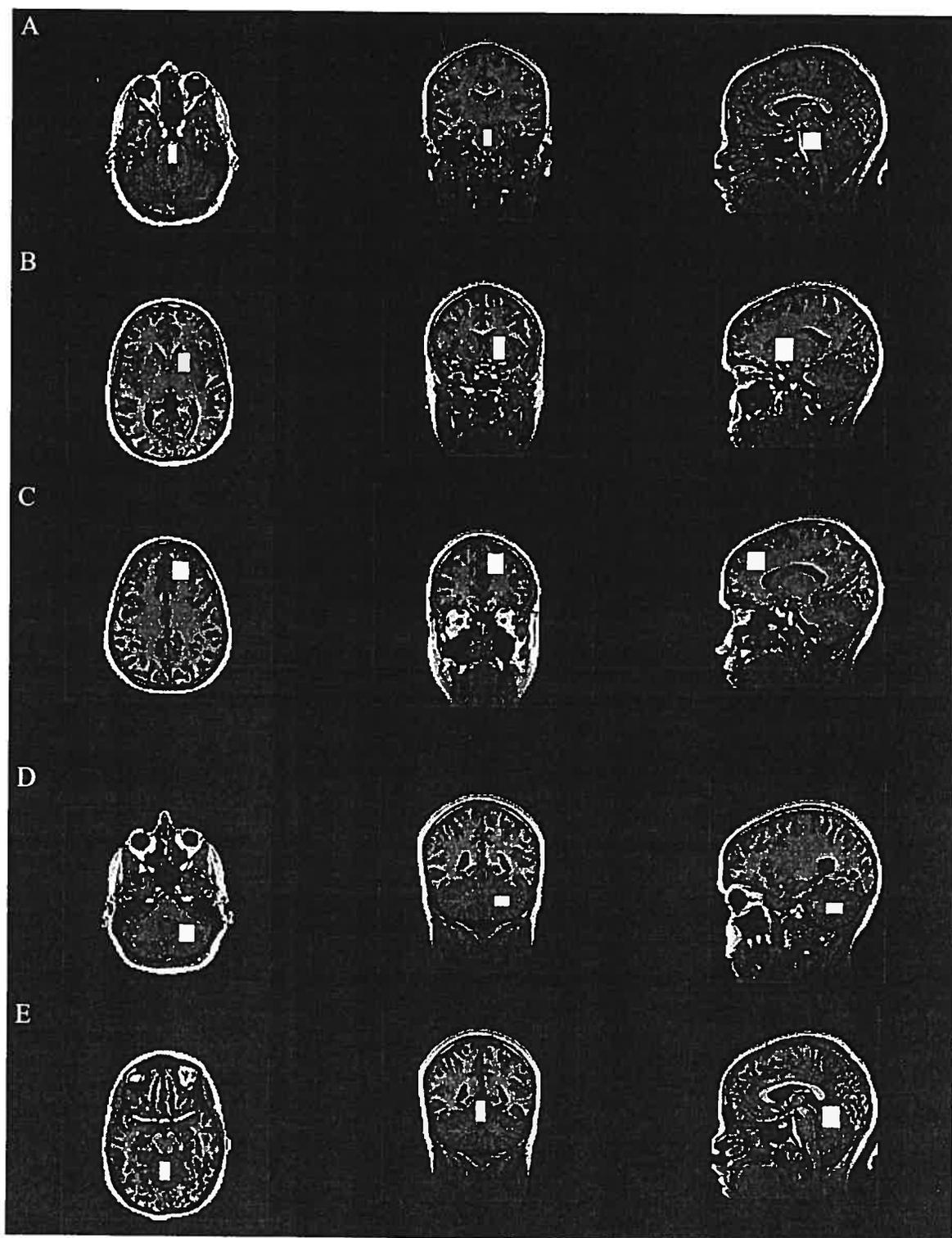


Figure 23. Régions d'intérêt utilisées pour les acquisitions en SRM (A) protubérance ($20 \times 20 \times 10 \text{ mm}^3$); (B) noyaux gris centraux gauches ($27 \times 20 \times 16 \text{ mm}^3$); (C) lobe frontal gauche ($20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$); (D) hémisphère cérébelleux gauche ($20 \times 10 \times 20 \text{ mm}^3$) et (E) vermis ($24,5 \times 17,5 \times 15 \text{ mm}^3$).

Analyse des données

La gradation du degré d'atrophie (en utilisant une échelle de 0 à 3) de neuf régions (hémisphères cérébraux et cérébelleux, lobe frontal, vermis, mésencéphale, moelle épinière cervicale, protubérance, bulbe rachidien et olive inférieure) a été effectuée à l'aveugle par deux neuroradiologues indépendantes, Dr Suzanne Fontaine et Dr Céline Bard, à partir des coupes en pondération T₁, T₂ et d'images en densité protonique. Les deux neuroradiologues ont également effectué des mesures millimétriques au niveau protubérantiel, bulbaire, olivaire, et au niveau des pédoncules. Certaines régions (substantia nigra, noyau rouge, globus pallidus, lobe frontal, noyau dentelé, vermis, mésencéphale, colliculi supérieur, protubérance, pars compacta, bulbe rachidien et olives) ont également fait l'objet d'une analyse d'intensité des signaux.

Les données recueillies de gradation catégorielle de l'atrophie et de mesures structurales de même que les anomalies de signaux ont fait l'objet d'analyses statistiques chez les groupes comportant deux patients ou plus. L'analyse a été qualitative pour les groupes constitués d'un seul patient.

Les signaux décroissants de précession libre des protons ont été transférés sur une station de travail Silicon Graphics et ont été analysés par le logiciel LCMModel (*Linear Combination of Model spectra of metabolite solutions in vitro*) en utilisant les paramètres standard de base (LB = 1). (Provencher 1993) Une analyse statistique comparative a été effectuée avec le logiciel SPSS 11.5 pour WINDOWS (SPSS Inc., Chicago, Ill.). Les transformations des données ont été effectuées avec EXCEL de Microsoft Office 2000. Les graphiques ont été produits par Microcal Origin 6.5.

Analyse statistique

IRM

L'accord inter-observateur de la gradation de l'atrophie sur une échelle catégorielle variant de 0 à 3 a été mesuré par le test de Kappa de Cohen.

Des analyses de corrélation de Pearson par régression linéaire simple ont été effectuées entre l'amplitude des répétitions trinuécléotidiques et l'âge d'apparition de

symptômes, de même qu'entre l'atrophie et l'âge, la durée des symptômes et les amplitudes de répétitions nucléotidiques.

Des analyses de type associatives (Khi-deux de Pearson) ont été effectuées entre les régions atrophiées, entre l'atrophie de structures spécifiques et l'appartenance aux différents groupes. Des analyses associatives ont également été effectuées entre les anomalies de signaux et l'appartenance à divers groupes.

SRM

Patients vs sujets contrôles

L'analyse de la normalité de la distribution des données a été effectuée pour chacun des paramètres métaboliques pour l'ensemble des patients et des sujets contrôles avec le test à un échantillon de Kolmogorov-Smirnov ($\alpha = 0,05$). Des transformations telles la mise au carré, la racine carrée, le logarithme en base 10 et la réciproque, ont été effectuées afin d'obtenir une distribution normale des paramètres métaboliques. Nous avons réussi à obtenir une distribution normale pour tous les paramètres.

L'homogénéité de variance a été évaluée par un test de Levene ($\alpha = 0,05$).

Les données qui suivaient une distribution normale et une variance homogène ont fait l'objet d'un test paramétrique de type ANOVA (*ANalysis Of VAriance*) unidirectionnel et un test de Tukey B ($\alpha = 0,01$) post hoc.

Une analyse non-paramétrique de k échantillons indépendants de Kruskal-Wallis ($\alpha = 0,01$) a été effectuée pour les données qui ont failli le test de Kolmogorov-Smirnov ou de Levene.

Une régression logistique binaire utilisant la méthode « *backward conditional* » avec un seuil fixé par défaut à 0,5 a été réalisée afin de trouver des prédicteurs ayant la capacité de séparer les sujets contrôles ($n = 20$) des patients ($n = 19$). Les valeurs de quantités de métabolites ont été enlevées pour un patient parce que l'écart-type sur la concentration dépassait le seuil de fiabilité fixé à 20% par l'auteur du logiciel LCMoDel. (Provencher, 1993) Les tests de Hosmer et Lemeshow ($\alpha = 0,05$) ont été effectués afin de

s'assurer d'une bonne concordance entre le modèle issu de la régression et les données. Les distances de Cook ont été calculées. Chez une patiente, puisque la distance de Cook était plus de deux fois l'unité, le prédicteur qui y était associé a été rejeté. Un tableau de contingence a été construit.

Patients vs patients

Étant donné le faible nombre d'individus constituant les sous-groupes de patients, il n'était pas possible d'inférer sur la normalité des distributions et elle a donc été supposée. Selon le résultat obtenu pour l'homogénéité de variance (test de Levene), une analyse paramétrique ou non paramétrique a été utilisée avec les mêmes conditions que la comparaison sujets contrôles-patients.

Résultats

Relations génético-cliniques

Les données génético-cliniques des patients étudiés et de leurs liens familiaux connus sont présentés (Voir Tableau XIII et Figure 24).

Tableau XIII. Caractéristiques génético-cliniques des patients ataxiques

No.	Dx.	Âge (années) / Sexe (H / F)	Apparition des Sx. (décades)	Transmission parentale / Sx. (décades)	Amplitude (petit / grand allèle)
1*	AFRD	21 / H	Début 2 ^e	-	540 / 920
2	AFRD	45 / F	Début 2 ^e	-	490 / 690
3*	AFRD	56 / H	Mi 2 ^e	-	390 / 890
4*	ASCS	30 / F	Début 2 ^e	-	-
5*	ASCS	35 / H	Fin 1 ^e	-	-
6*	ASCS	42 / F	Fin 1 ^e	-	-
7*	ASCS	42 / H	Début 2 ^e	-	-
8*	ASC2	27 / H	Mi 2 ^e	M	21 / 39
9	ASC2	48 / H	Fin 4 ^e		21 / 37
10*	ASC2	48 / H	Fin 4 ^e	P / Fin 3 ^e	21 / 38
11*	ASC2	50 / H	Fin 5 ^e	M / Fin 5 ^e	21 / 34
12*	ASC2	52 / F	Mi 4 ^e		21 / 39
13*	ASC2	55 / F	Jonction 3 ^e - 4 ^e		21 / 37
14	ASC2	58 / H	Fin 2 ^e	P / Jonction 4 ^e - 5 ^e	21 / 35
15	ASC2	60 / H	Fin 3 ^e	P	?
16*	ASC3	29 / H	Fin 2 ^e	P	14 / 79
17	ASC6	37 / H	Fin 2 ^e	M	12 / 25
18*	ASC6	48 / F	Mi 2 ^e	M	12 / 26
19*	ASC8	31 / H	Fin 1 ^e / Début 2 ^e	P	22 / 190

*, patients également étudiés en IRM; AFRD, ataxie de Friedreich; ASCS, ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay; ASC, ataxie spinocérébelleuse; Dx., diagnostic; H, homme; F, femme; M, mère; No., numéro du patient; P, père; Sx., symptômes.

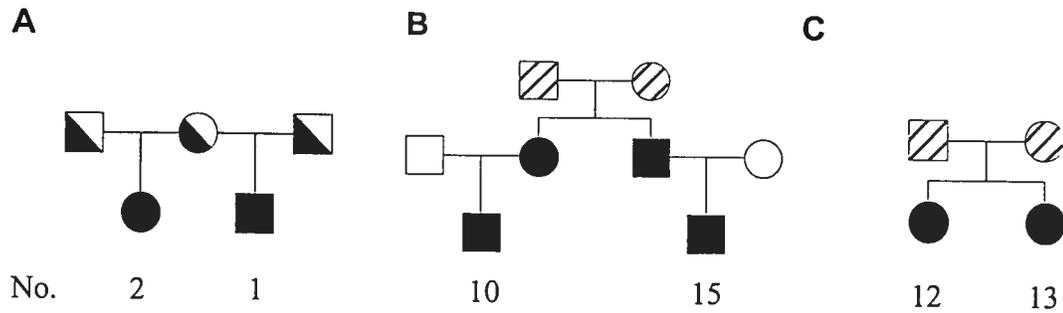


Figure 24. Relations de parenté connues entre les patients atteints A, d'AFRD; B et C, d'ASC2. Cercles, femmes; carrés, hommes; les patients affectés sont indiqués par un symbole en noir, les patients non-affectés en blanc, les porteurs hétérozygotes par un symbole mi-noir et mi-blanc et en hachuré pour un état inconnu.

Il y a une forte corrélation linéaire ($R^2 = 0,89$) entre le nombre de répétitions et l'âge d'apparition des symptômes pour l'AFRD du plus petit allèle (Voir Tableau XIV). Une faible corrélation a été trouvée entre l'âge d'apparition et l'allèle de grande taille pour l'AFRD et l'ASC2. Les valeurs de coefficients de corrélations de Pearson parfaites ($R^2 = 1$) trouvées pour l'ASC2 et l'ASC6 proviennent d'une variation nulle du nombre de répétitions de codons CAG dans le petit allèle et/ou d'une régression linéaire effectuée sur deux coordonnées.

Tableau XIV. Corrélation linéaire entre l'amplitude des répétitions trinuécléotidiques et l'âge d'apparition des symptômes

Dx.	N	Allèle	r	p ($\alpha = 0.05$)
AFRD	3	Petit	-0,945	0,21
		Grand	0,393	0,74
ASC2	6	Petit	-	-
		Grand	-0,387	0,61
ASC6	2	Petit	-	-
		Grand	-1	<0,0001

α , seuil de signification; Dx., diagnostic; N, nombre de patients; p, degré de signification; r, coefficient de corrélation de Pearson.

IRM

Gradation de l'atrophie

L'atrophie a été gradée en utilisant une échelle discrète de 0 à 3, où 0 représente l'absence d'atrophie, 1 une atrophie légère, 2 une atrophie modérée et 3 une atrophie sévère. Ce processus a été effectué à l'aveugle par deux neuroradiologues indépendantes. L'accord inter-observateurs calculé, κ , était de 0,550 sur une échelle variant entre zéro et l'unité. La moyenne de la gradation des atrophies des deux neuroradiologues peut être observée selon le type de patient ataxique, à l'aide de diagramme à surfaces (*boxplots*) (Voir Figure 25 et Figure 26). Le seuil de signification est fixé à $p < 0,05$.

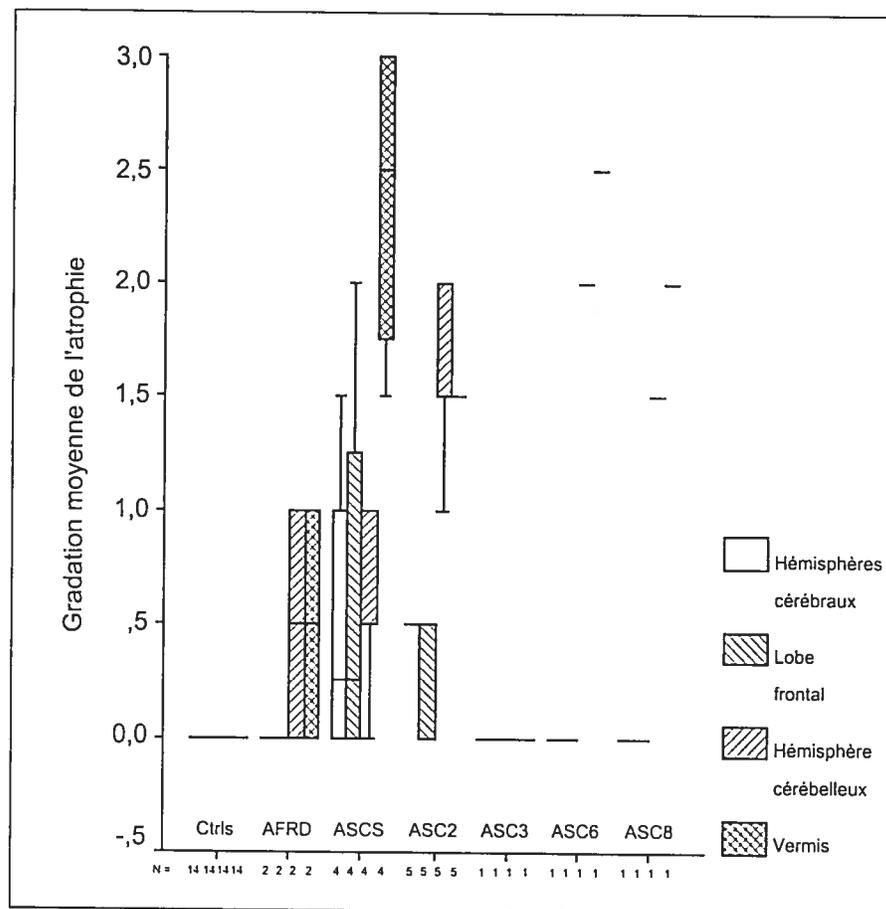


Figure 25. Moyenne de gradations de l'atrophie régionale par deux neuroradiologues pour différents types d'ataxies.

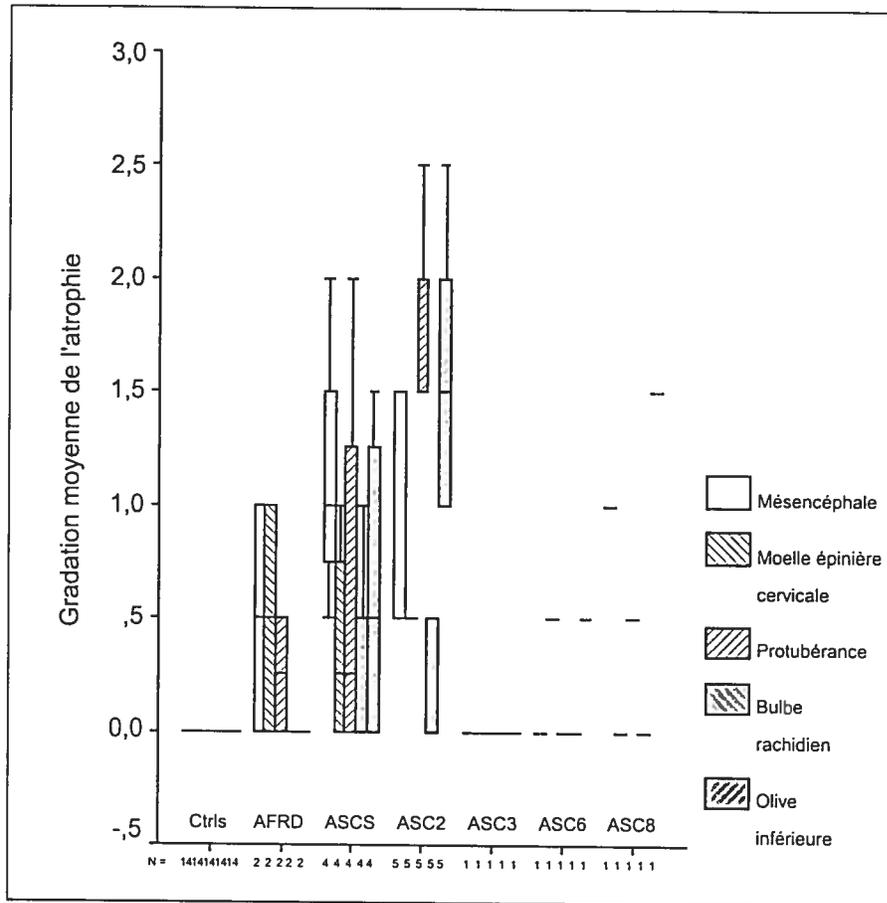


Figure 26. Moyenne de gradations de l'atrophie régionale par deux neuroradiologues pour différents types d'ataxies.

L'analyse de l'association entre la gradation de l'atrophie, chez les sujets contrôles et les patients, avec les différentes régions à l'étude sont significatives ($p < 0.05$) sauf pour l'association entre l'atrophie vermienne et l'atrophie de la moelle épinière cervicale ($p = 0,054$). Les associations entre l'appartenance à un groupe contrôle ou de patients et la présence d'atrophie dans les régions étudiées sont significatives sauf au niveau du bulbe rachidien. ($p = 0,109$). L'appartenance aux groupes contrôles, AFRD, ASCS, ASC2 en association avec la présence d'atrophie dans certaines régions est significative sauf pour l'atrophie au niveau de l'olive inférieure ($p = 0,077$).

Mesures de l'atrophie

Tableau XV. Examen de l'accord interobservateurs par corrélation linéaire et test de t de Student pour échantillons appariés

Régions	Corrélations linéaires		Tests de t
	r	p ($\alpha = 0,05$)	p ($\alpha = 0,05$)
Protubérance	0,838	<0,0001	0,701
Bulbe rachidien	0,748	<0,0001	0,001
4 ^e ventricule	0,914	<0,0001	0,315
Pédoncule cérébelleux	0,909	<0,0001	0,004

α , seuil de signification; p, degré de signification; r, coefficient de corrélation de Pearson.

L'atrophie marquée au niveau pédonculaire de même que la dilatation marquée du quatrième ventricule permettent de distinguer les patients atteints d'ASC2 des autres patients et des sujets contrôles car ils possèdent une valeur de $p < 0,0125$. De plus, l'atrophie bulbaire permet de différencier les patients atteints d'ASC2 des sujets contrôles, mais pas des autres ataxies (Voir Figure 27).

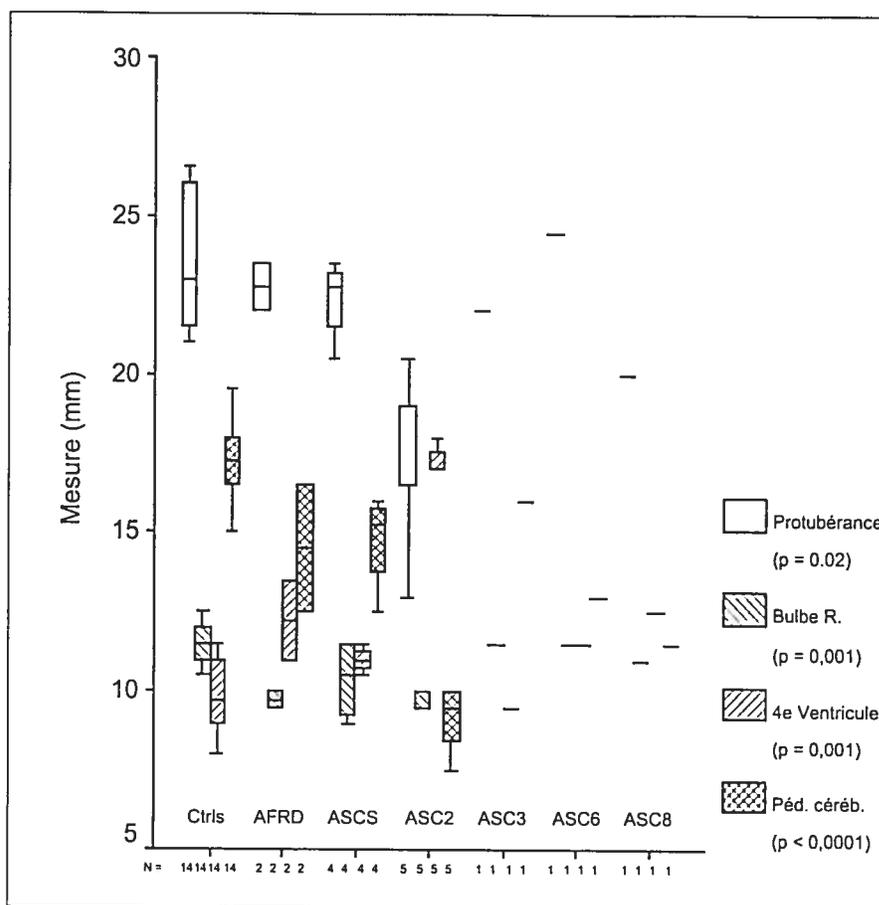


Figure 27. Mesures millimétriques moyennes de structures cérébrales par deux neuroradiologues et leur association à différents types d'ataxies.

Études de corrélations et imagerie de l'atrophie

Une étude de corrélation entre l'atrophie et divers paramètres (âge, durée de la maladie et le nombre de répétitions trinuécléotidiques sur chaque allèle) a été effectuée pour les types d'ataxies ayant suffisamment de données pour permettre une telle étude (Voir Tableau XVI). Les patrons d'atrophie de chaque groupe étudié sont également présentés (Voir Figure 28).

Études de corrélations avec l'atrophie

Tableau XVI. Coefficients de corrélation linéaire entre les données d'atrophie et l'âge, la durée et l'amplitude des répétitions de triplets nucléotidiques pour les groupes contenant un nombre de patients de deux ou plus

Groupes: Atrophie vs:	Contrôles		Patients		ASCS		AFRD**		ASC2		
	Âge	Âge	Âge	Durée	Âge	Durée	Âge	Durée	Âge	G. al.	
H. cérébraux	-	0,331	0,097	0,462	0,765	0,462	-	-	0,926*	-0,252	-0,597
L. frontal	-	0,221	0,119	0,401	0,715	0,401	-	-	0,783	-0,462	-0,732
H. cérébelleux	0,209	0,675**	0,377	0,911	0,823	0,911	1	1	0,373	0,710	0,479
Vermis	0,209	0,227	0,724**	0,895	0,997**	0,895	1	1	0,043	0,966**	0,793
Mésencéphale	-	0,346	0,307	0,158	0,532	0,158	1	1	-0,080	0,520	0,488
Moelle épinière											
Cervicale	0,380	0,659*	0,333	-0,256	0,134	-0,256	1	1	-0,033	0,313	0,299
Protubérance	-	0,454	0,053	0,229	0,504	0,229	1	1	0,080	0,631	0,630
Protubérance	0,290	-0,413	0,170	-0,235	-0,016	-0,235	-1	-1	-0,441	-0,331	-0,204
Bulbe rachidien	-	0,346	0,126	0,210	0,541	0,210	-	-	0,356	0,550	0,218
Bulbe rachidien	0,145	-0,495	-0,292	-0,715	-0,956	-0,715	-1	-1	-0,469	-0,694	-0,310
Olive inférieure	0,209	0,366	0,081	0,818	0,902	0,818	-	-	0,016	0,708	0,512
4 ^e ventricule	0,212	0,498	0,036	-0,687	-0,837	-0,687	1	1	-0,308	0,940*	0,963**
Péduncules	0,232	-0,621*	-0,118	-0,624	-0,394	-0,624	-1	-1	-0,178	-0,714	-0,603

□ Estimations catégorielles;

□ Mesures millimétriques; *, $p < 0,05$ **, $p < 0,01$; ASCS, ataxie spastique du Charlevoix-Saguenay; ataxie de Friedreich; ASC, ataxie spinocérébelleuse; H., hémisphère; L., lobe; P. al, petit allèle; G. al., grand allèle.

Imagerie de l'atrophie

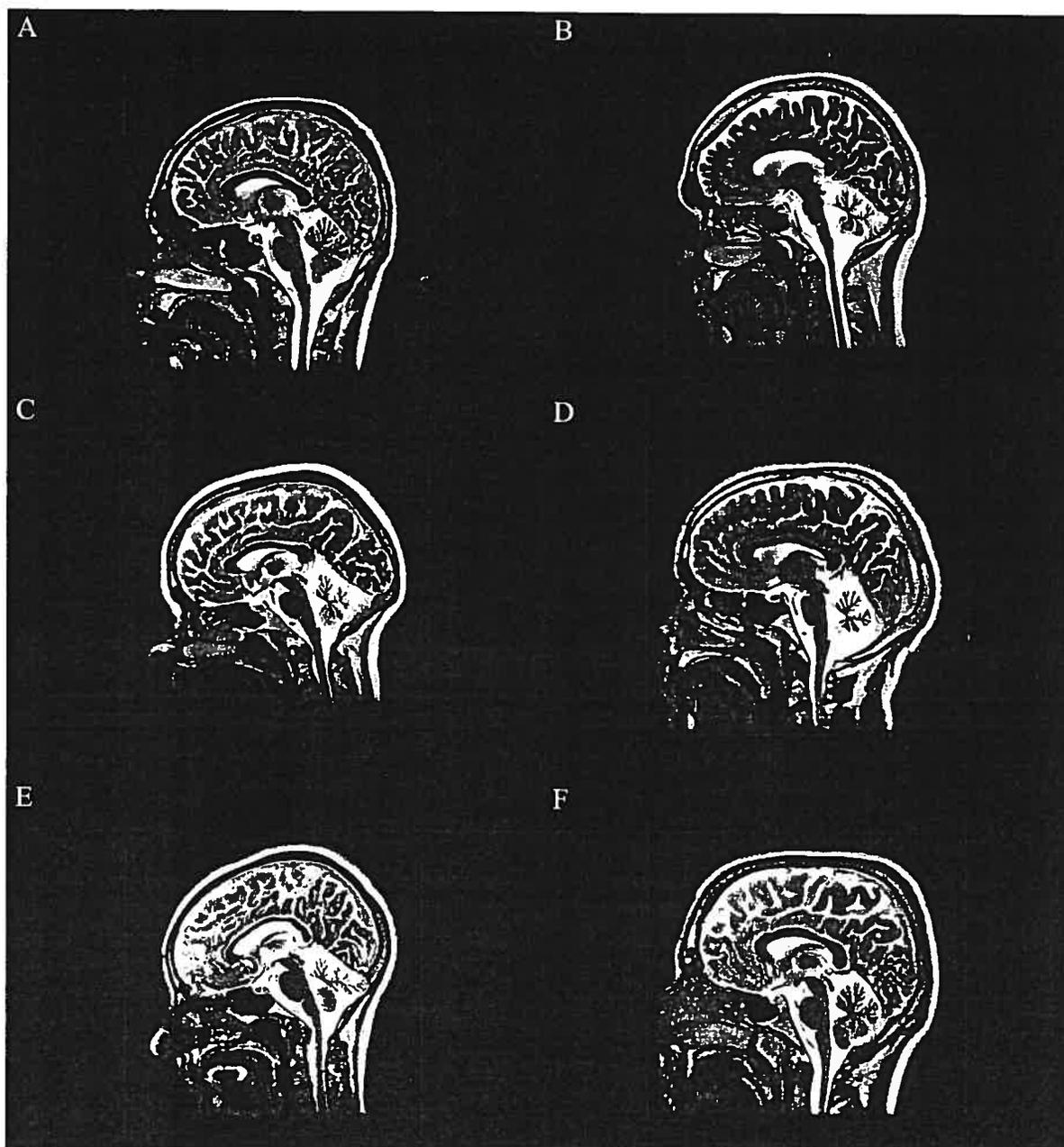


Figure 28. Images sagittales de résonance magnétique en pondération T₂ pour A, sujet contrôle de 22 ans sans atrophie; B, patient de 37 ans atteint d'ASC2 avec une atrophie protubérantielle et vermienne sévère mais sans atrophie frontale; C, patient de 48 ans atteint d'ASC6; D, patient de 31 ans atteint d'ASC8 avec une atrophie cérébelleuse plus prononcée qu'au niveau de la protubérance sans implication frontale; E, patient de 30 ans atteint d'ASCS avec une atrophie sévère du lobe antéro-supérieur du vermis; F, patient de 21 ans atteint d'AFRD avec une légère atrophie vermienne tandis que les autres structures sont complètement conservées.

Anomalies d'intensité des signaux

Des anomalies d'intensité des signaux enregistrés en IRM ont été observées par deux neuroradiologues et sont rapportées sous forme de consensus (Voir Tableau XVII).

Tableau XVII. Anomalies de signaux en IRM dans différentes structures et leur association avec un type d'ataxie en particulier

Structure	Ctrls n=14	AFRD n=2	ASCS n=4	ASC2 n=5	ASC3 n=1	ASC6 n=1	ASC8 n=1	p (χ^2) ($\alpha < 0,05$)
Substantia nigra ¹	5	2	4	5	1	1	1	0,01
Noyau rouge ¹	5	1	3	5	1	1	0	0,08
Globus pallidus ¹	4	2	3	3	1	1	0	0,13
Lobe frontal ²	0	0	0	0	0	1	0	-
N. dentelé ¹	0	0	0	5	0	0	0	<0,0001
Vermis ¹	0	0	0	0	0	0	0	-
Mécencéphale ¹	0	0	0	0	0	0	0	-
Colliculi sup. ¹	0/13	0	0	0	0	0	0	-
Protubérance ¹	0	0	4	4	0	1	1	0,001
Pars compacta ³	0	0	1	1	0	0	0	0,40
Bulbe rachidien ¹	0	0	4	4/4	0	1	1	<0,0001
Olives ¹	0	0	1	1	0	0	0	0,27

¹, hypointensité en pondération T₂; ², anomalie au niveau de la matière blanche; ³, signal diffus. Ctrls, contrôles; AFRD, ataxie de Friedreich; ASCS, ataxie spastique du Charlevoix-Saguenay; ASC, ataxie spinocérébelleuse; p (χ^2), degré de signification après une analyse associative de Khi-deux de Pearson.

SRM

Aucune différence de rapport de métabolites n'a été décelée entre les hommes et les femmes constituant la cohorte de sujets contrôles.

La distinction entre les patients et les sujets contrôles est possible sur la base de la variation de certains ratios de métabolites. Le seuil de signification est fixé à p < 0,01 et les résultats sont représentés sous forme de diagramme à surfaces (*boxplots*).

Patients vs contrôles

Tableau XVIII. Comparaison des rapports moyens de métabolites entre le groupe de sujets contrôles et de patients

Rapport de métabolites des contrôles/patients	Régions				
	P	NGC	F	HC	V
Cho/Cr	-	+	+	-	-
Glu/Cr	-	-	-	-.**	-
Glx/Cr	-	+	-	-	-
mI/Cr	+	-	+	+	+
NAA/Cr	-.*	-	-	-.***	-.***
(NAA + Cho + mI)/Cr	-	-	+	-.*	-
Cho/NAA	+	+*	+	+***	+
mI/NAA	+***	+	+*	+	+**
mI/Cho	+*	-	+	+	+*

+, augmentation; -, diminution comparativement au groupe de sujets contrôles; *, $p < 0,01$; **, $p < 0,001$; ***, $p < 0,0001$; Cho, choline; Cr, créatine; Glu, glutamate; Glx, glutamine et glutamate; mI, *myo*-inositol; NAA, *N*-acétylaspartate; P, protubérance; NGC, noyaux gris centraux; F, lobe frontal; HC, hémisphère cérébelleux; V, vermis.

Le rapport Cho/Cr semble très variable : tantôt il monte dans certaines régions, tantôt il baisse pour presque atteindre le seuil de signification dans l'hémisphère cérébelleux (Voir Tableau XVIII). Le ratio Glu/Cr suit une décroissance dans toutes les régions examinées mais de façon significative seulement dans l'hémisphère cérébelleux. Le rapport Gln/Cr n'a pas été mesurable chez un nombre suffisant de patients pour effectuer des tests statistiques. Le ratio Glx/Cr diminue dans toutes les régions sauf au niveau des noyaux gris centraux tandis que le rapport mI/Cr suit une variation opposée à celle du Glx/Cr et dans aucun cas n'atteint le seuil de signification. Le rapport NAA/Cr diminue dans toutes les régions mais de façon significative dans les trois régions les plus atrophiées seulement (protubérance, hémisphère cérébelleux et vermis). Le rapport (NAA+Cho+mI)/Cr diminue dans toutes les régions et de façon significative dans le cervelet, mais pour la région frontale, ce ratio augmente faiblement. Le rapport Cho/NAA suit une augmentation dans toutes les structures examinées et de façon significative dans les noyaux gris centraux et dans l'hémisphère cérébelleux. Le rapport mI/NAA suit la même tendance à la hausse dans toutes les régions et les augmentations sont statistiquement

significatives sauf pour les noyaux gris centraux. Le rapport ml/Cho ne diminue que dans les noyaux gris centraux et augmente de façon significative dans la protubérance et le vermis (Voir Tableau XVIII).

Une régression logistique multinomiale a été effectuée et seul le prédicteur représentant le rapport du NAA/Cr au niveau protubérantiel a été retenu (Voir Tableau XIX).

Tableau XIX. Paramètres de la régression logistique multinomiale binaire dans la classification des groupes de sujets contrôles et de patients en fonction de leur rapport de NAA/Cr dans l'hémisphère cérébelleux

Paramètre statistique	Valeur numérique (E.t.)	dl	p ($\alpha = 0,01$)
χ^2	31,120	1	< 0,0001
m	-13,521 (4,602)	1	0,003
b	14,023 (4,876)	1	0,004

α , seuil de signification; dl, degré de liberté; p, degré de signification; χ^2 , Khi-deux de Pearson; E.t., Erreur type; b et m, constante et coefficient de l'équation analytique $Y = mX + b$.

Tableau XX. Représentation, sous forme de tableau de contingence, du pouvoir prédictif du rapport NAA/Cr au niveau de l'hémisphère cérébelleux dans la distinction entre les patients ataxiques et les sujets contrôles

Observés	Prédits		
	Sujets contrôles	Patients ataxiques	Total
Sujets contrôles	18 (50,0%)	2 (5,6%)	20 (56,6%)
Patients ataxiques	2 (5,6%)	14 (38,8%)	16 (44,4%)
Total	20 (56,6%)	16 (44,4%)	36 (100,0%)

Le Tableau XX présente les résultats du pouvoir prédictif du rapport NAA/Cr pour la distinction entre patients ataxiques et sujets contrôles. Le seuil est fixé à 50%, ce qui équivaut à un rapport de NAA/Cr = 1,1. Ainsi, dans 88,8% des cas, un patient qui

présenterait un rapport de NAA/Cr plus bas ou plus haut que 1,1 serait respectivement classé comme patient ataxique ou comme sujet non-ataxique.

Patients vs patients

Certaines pathologies dont l'ASC3 et l'ASC8 ne regroupent qu'un seul patient et ces données sont sujettes à une analyse qualitative plutôt que quantitative.

Dans chaque figure, p indique le degré de signification de la différence régionale moyenne d'un métabolite entre les différents groupes pathologiques comportant un nombre minimum de deux patients. Les variations des ratios Cho/Cr, Glu/Cr, Glx/Cr et mI/Cr sont illustrées (Voir Figure 30, Figure 31, Figure 32 et Figure 33).

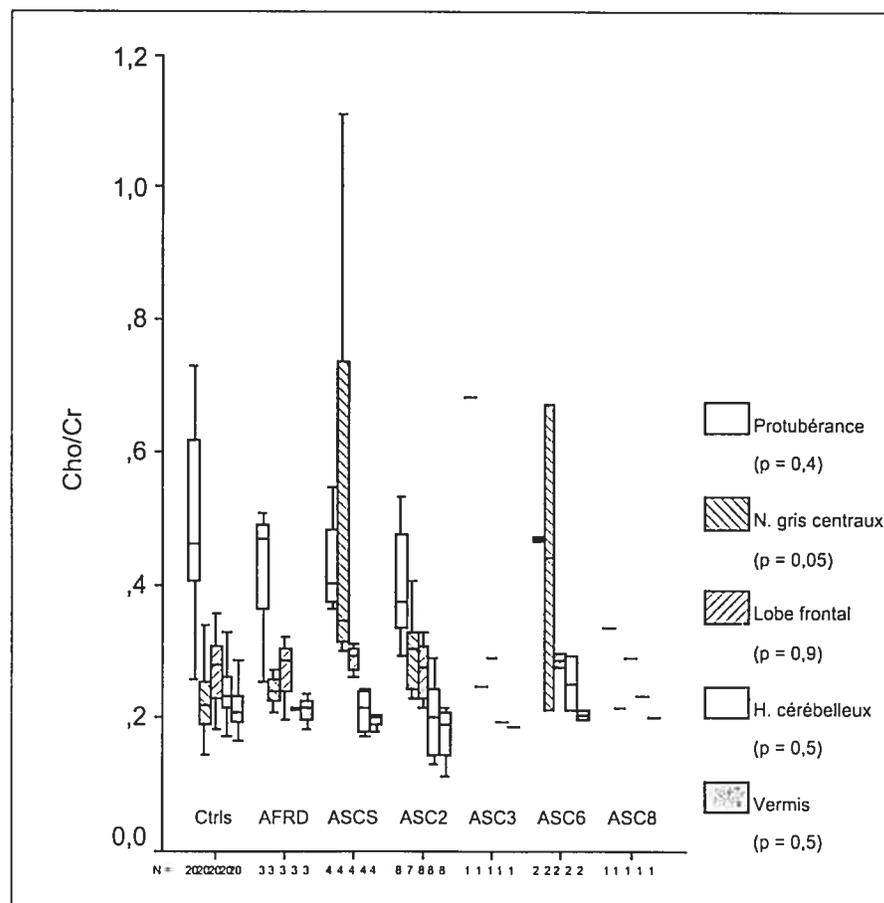


Figure 29. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites Cho/Cr dans cinq régions du cerveau.

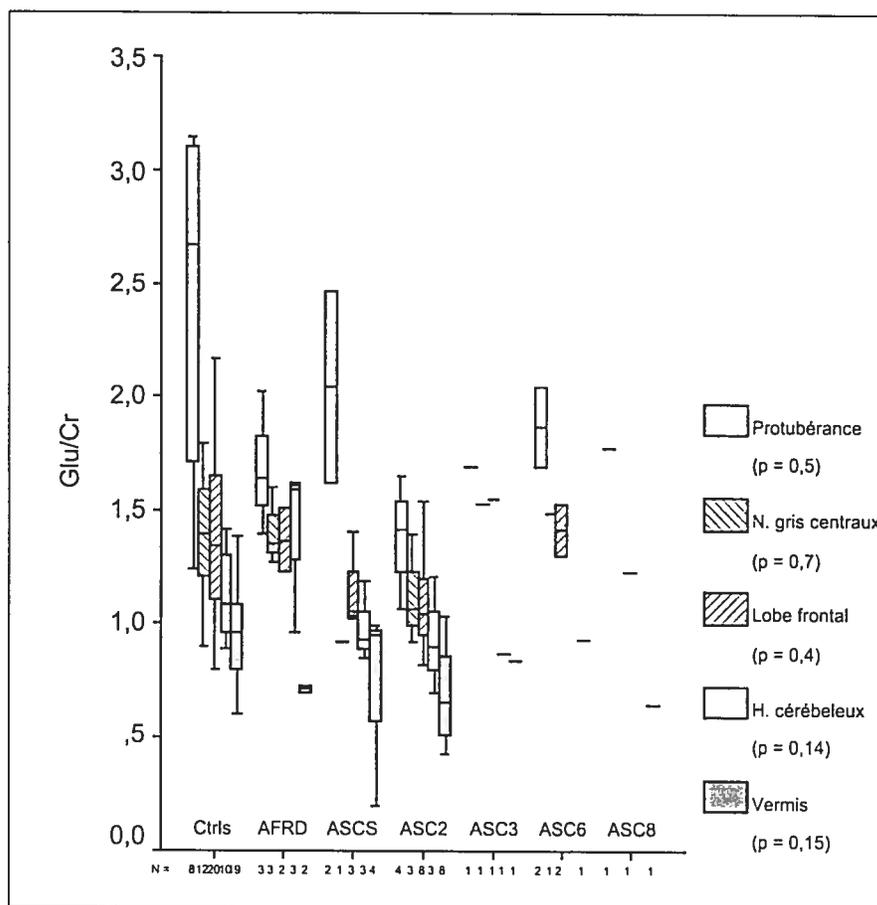


Figure 30. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites Glu/Cr dans cinq régions du cerveau.

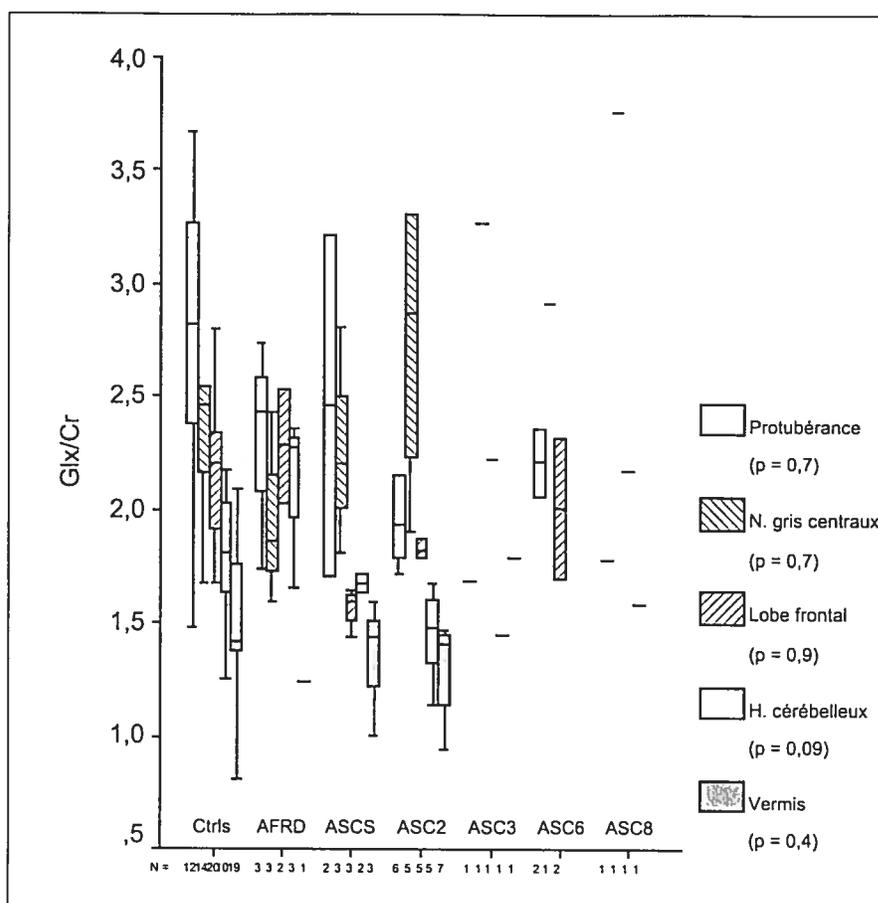


Figure 31. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites Glx/Cr dans cinq régions du cerveau.

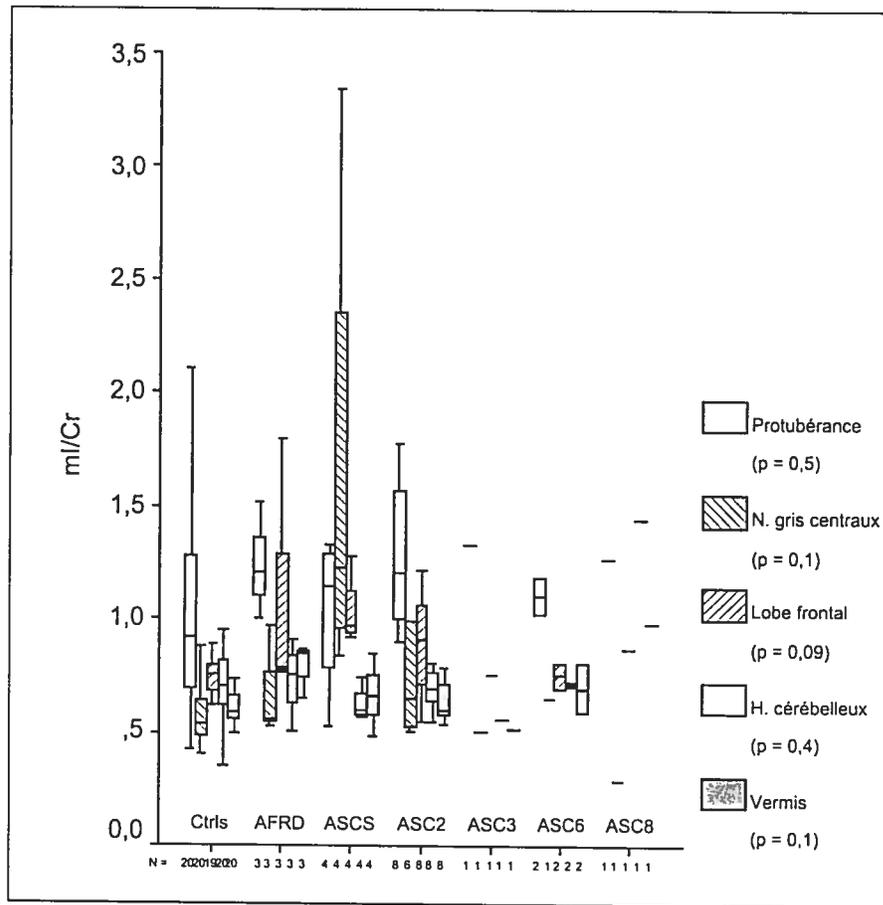


Figure 32. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites mI/Cr dans cinq régions du cerveau.

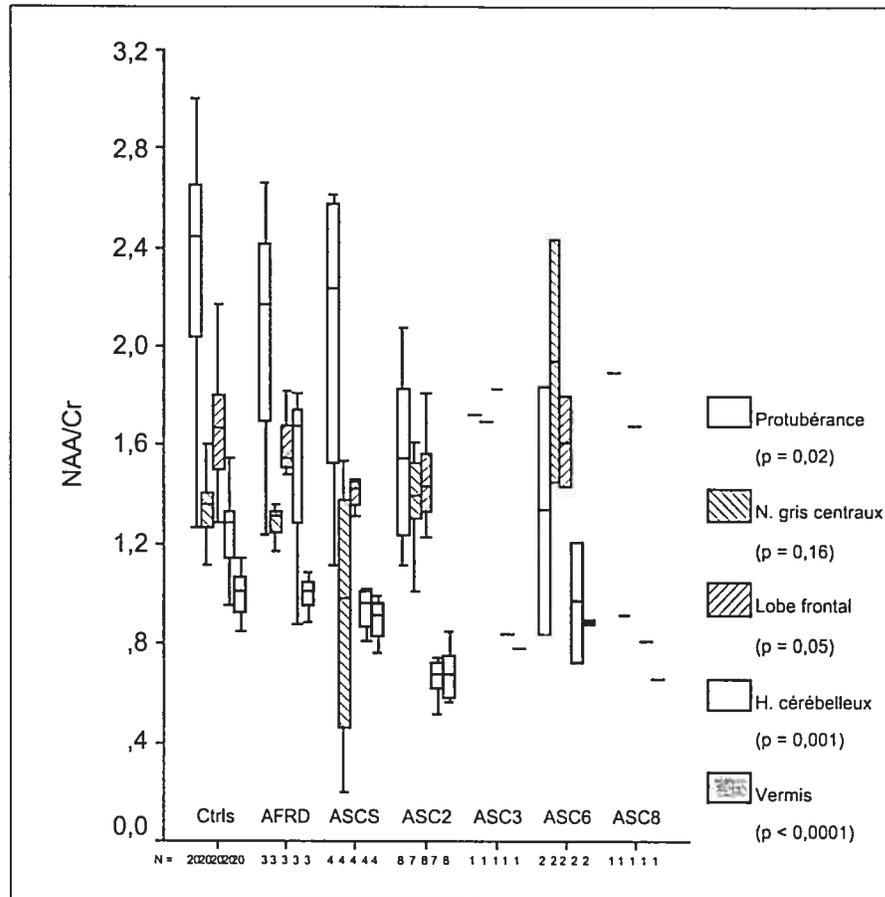


Figure 33. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites NAA/Cr dans cinq régions du cerveau.

La diminution du ratio NAA/Cr au niveau de l'hémisphère cérébelleux chez les patients atteints d'ASC2 et l'augmentation de ce rapport chez les patients atteints d'AFRD permettent la distinction entre ces deux pathologies. Cependant, ce critère ne permet pas la distinction entre les patients atteints d'AFRD et d'ASC2 des sujets contrôles ou des autres groupes de patients. Lorsque la région d'intérêt est le vermis, la diminution de NAA/Cr est uniquement retrouvée chez les patients atteints d'ASC2 (Voir Figure 33).

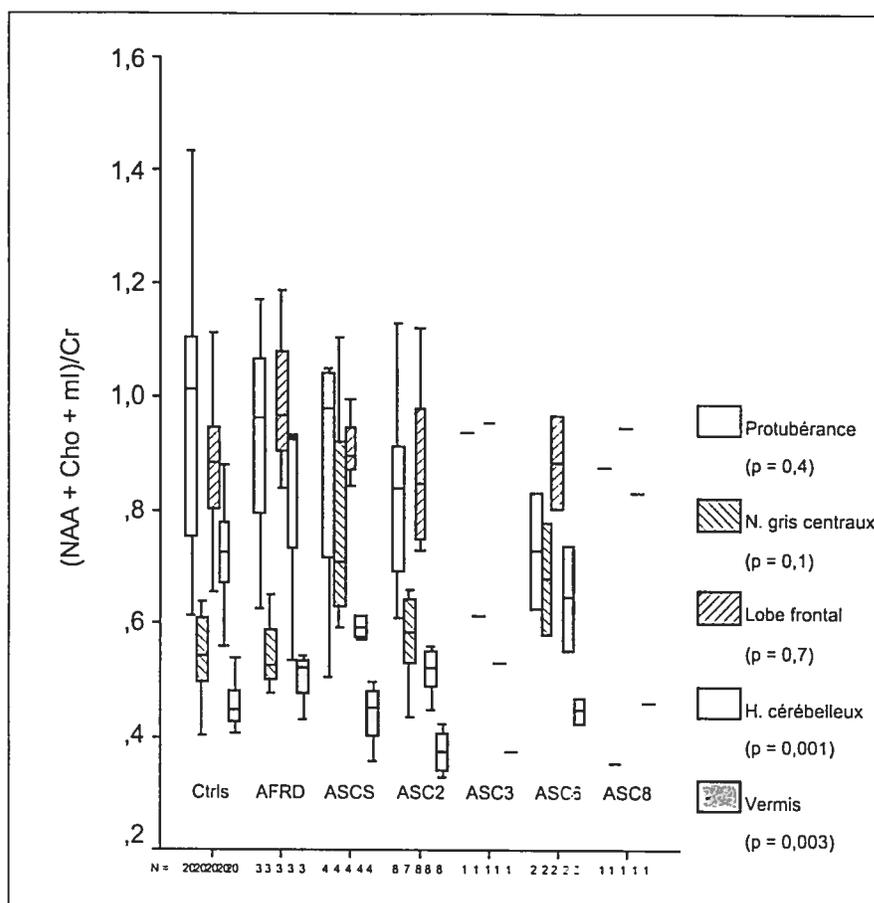


Figure 34. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites $(NAA + Cho + mI)/Cr$ dans cinq régions du cerveau.

Le ratio de $(NAA + Cho + mI)/Cr$ au niveau de l'hémisphère cérébelleux et vermien permet de différencier les patients atteints d'ASC2 des patients atteints d'AFRD (Voir Figure 34).

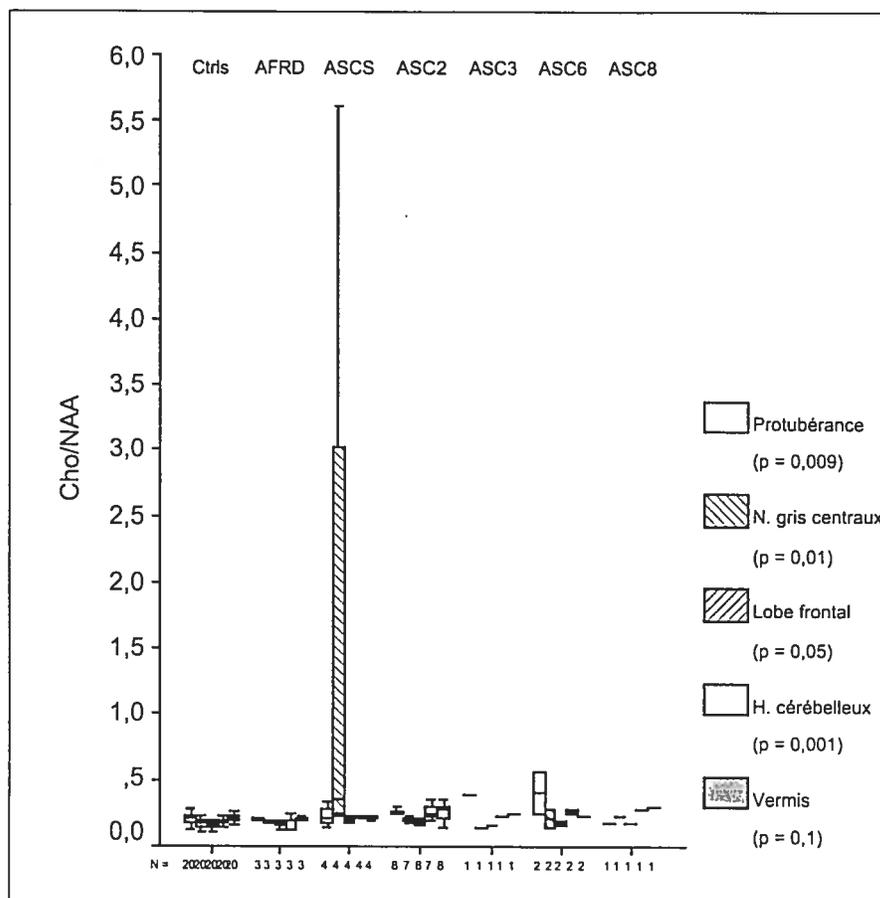


Figure 35. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites Cho/NAA dans cinq régions du cerveau.

L'augmentation du rapport Cho/NAA dans la protubérance chez les patients atteints d'ASC6 permet leur distinction avec tous les groupes à l'exception de celui composé de patients atteints d'ASC2. Une diminution de Cho/NAA au niveau de l'hémisphère cérébelleux chez les patients atteints d'AFRD et une augmentation chez les patients atteints d'ASC2 et d'ASC6 permettent leur distinction (Voir Figure 35).

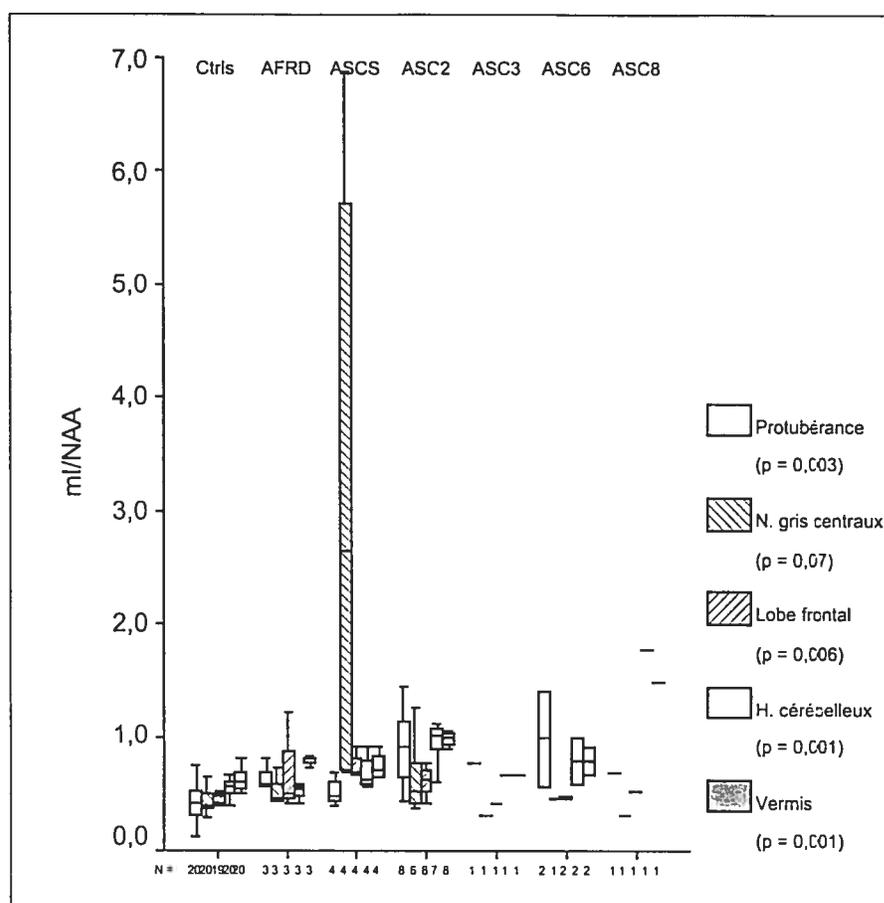


Figure 36. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites mI/NAA dans cinq régions du cerveau.

Le ratio de métabolites mI/NAA permet la différenciation des contrôles et des patients atteints d'ASC6 au niveau de la protubérance. Au niveau frontal, ce rapport de métabolite permet la différenciation des patients atteints d'ASCS des patients ASC6 et des contrôles. Ce métabolite permet également la différenciation entre le groupe ASC2 qui a un ratio de mI/NAA plus élevé dans l'hémisphère cérébelleux que le groupe contrôles et le groupe AFRD. Au niveau vermien, le groupe ASC2 ne peut être différencié que du groupe contrôles (Voir Figure 36).

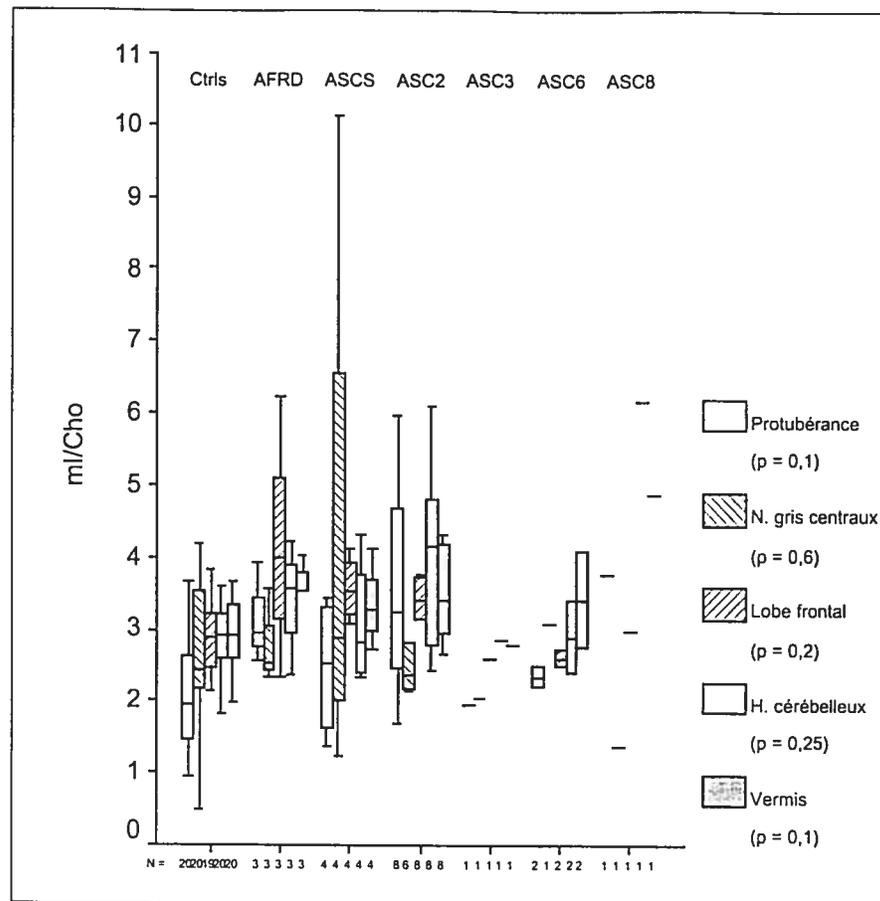


Figure 37. Comparaison entre les sujets contrôles et les différents groupes de patients pour le ratio des métabolites mI/Cho dans cinq régions du cerveau.

Le rapport mI/Cho ne permet pas d'effectuer des différenciations entre les différents groupes (Voir Figure 37). La présence de lactate n'a été observée chez aucun des sujets contrôles ou des patients qui ont pris part à cette étude.

Discussion

Génético-clinique

Lorsque l'âge d'apparition des symptômes n'était pas inscrit au dossier, les patients ont été rejoints par téléphone. Ainsi ces âges sont approximatifs et sujets à des biais de rappel.

Une étude corrélatrice a été effectuée avec les groupes pathologiques constitués d'un nombre minimal de deux patients. Aucune corrélation n'a donc été effectuée pour les patients atteints d'ASC3 et d'ASC8, car un seul patients de chaque type a été recruté.

Une corrélation négative existe entre l'âge d'apparition de l'AFRD et l'amplitude des répétitions du petit allèle (Voir Tableau XIV). Cependant, une très faible corrélation positive a été trouvée entre l'âge de début des symptômes et l'amplitude des répétitions dans le grand allèle. Ces résultats correspondent à ce qui a été décrit dans la littérature, soit une meilleure corrélation négative lorsque le petit allèle est considéré. Cependant, lorsque le grand allèle est considéré, une faible corrélation est trouvée et elle est positive, contrairement à ce qui a été rapporté. Une corrélation négative et significative a été trouvée entre l'âge d'apparition des symptômes et l'amplitude des répétitions CAG sur le grand allèle pour l'ASC2 et l'ASC6. Toutefois, la corrélation parfaite retrouvée chez les patients atteints d'ASC6 est due au fait que seulement deux patients sont considérés. Les corrélations entre l'apparition clinique de l'ASC2 et de l'ASC6 ne peuvent être déterminées pour le petit allèle car l'expansion est de même amplitude. Il est possible d'envisager la présence d'un phénomène d'anticipation car chez les deux tiers des patients atteints d'ASC2, l'apparition des symptômes s'est produite plus tôt que chez les parents (Voir Tableau XIII). De plus, le phénomène d'anticipation ne se produit que chez les deux patients (10 et 14) ayant reçu l'allèle pathologique paternel, alors que ce phénomène ne semble pas se produire chez le troisième patient (11) dont la transmission est maternelle. Ces observations corroborent celles déjà rapportées. (Albin, 2003) Cependant, puisque le nombre de triplets nucléotidiques n'a pas été déterminé chez les parents, il n'est pas possible de relier le phénomène d'anticipation à celui d'amplification. Toutefois, l'âge d'apparition des symptômes chez les enfants a peut-être été décelé plus tôt car la maladie

était connue dans la famille et le suivi était plus étroit. Il faudrait plus de données et un questionnaire rigoureux afin de confirmer ces hypothèses. Par ailleurs, une instabilité au niveau de la méiose semble se produire car les patientes 12 et 13, des sœurs atteintes d'ASC2, ont un nombre différent de répétitions trinuécléotidiques sur l'allèle pathologique (Voir Tableau XIII et Figure 24). Cette instabilité est fort probablement liée à un phénomène d'amplification mais un test d'amplitude serait requis sur le locus ASC2 chez le parent porteur afin de confirmer cette hypothèse. Les résultats obtenus dans cette étude sont toutefois sujets à de grandes variations étant donné le très faible nombre de patients composant chacun des groupes. Des études similaires avec une puissance statistique plus élevée ont rapporté que le nombre de répétitions chez les ataxies ASC2 et ASC6 n'est pas corrélé avec l'âge d'apparition de la maladie, ni avec l'anticipation. Seules les fasciculations sont corrélées avec une amplitude de CAG de 22 contre 23 pour les patients sans fasciculations. (Jardim *et al.* 2003) D'autres études ont cependant rapporté une corrélation entre l'amplitude des répétitions et l'âge d'apparition. (Zoghbi et Orr, 2000; Ueyama *et al.* 1998)

IRM

Régions étudiées

Les régions ont été choisies en fonction de la possibilité d'obtenir une variation d'intensité des signaux sous différentes pondérations, engendrant un contraste rendant possible une résolution neuroanatomique à l'œil nu. Ce faisant, les résultats obtenus peuvent être immédiatement utiles et largement applicables au diagnostic clinique, sans qu'aucune technique de rehaussement ou de segmentation des images ne soit requise. Toutefois, le choix de ces structures provient surtout du fait qu'elles contiennent des voies et relais neuronaux ayant une fonction prépondérante dans le contrôle des mouvements (Voir Concepts de neurobiologie, p. 3).

Accord inter-observateurs

Dans la gradation de l'atrophie, l'accord inter-observateurs calculé (κ) était de 0,55 sur une échelle variant entre zéro et l'unité, où l'unité est un parfait accord inter-observateurs. La valeur d'accord inter-observateurs est relativement éloignée de l'unité, ce

qui représente un accord satisfaisant, rendant compte d'une variabilité modérée d'un observateur à l'autre. Cependant, la catégorisation de l'atrophie, une variable continue, en variable discrète est un facteur pouvant contribuer à l'augmentation de la variabilité inter-observateurs tout en entraînant une perte d'informations qui pourrait masquer des tendances importantes. L'utilisation de variables discrètes sur une échelle ordinale plus étendue ou même l'utilisation de variables continues, constituerait une approche méthodologique plus convenable. Cependant, l'échelle continue ne permet pas d'évaluer le niveau d'accord inter-observateurs par un simple test de kappa de Cohen. Une corrélation linéaire simple et un test statistique de t apparié a permis d'évaluer l'accord inter-observateurs. Une très bonne corrélation est trouvée pour toutes les structures mesurées (Voir Tableau XV). Cependant, la comparaison des moyennes des mesures d'atrophie avec le test de t indique des différences significatives pour deux de quatre régions, le bulbe rachidien et le pédoncule cérébelleux. Cela indique que les erreurs aléatoires relatives à la prise de mesures ne se compensent pas et qu'un examinateur a tendance à évaluer l'atrophie différemment de l'autre. Cependant, cela ne permet pas d'identifier l'examineur qui sous/surévalue. Un test statistique plus sophistiqué que ne le permet le logiciel SPSS devra être effectué. Il s'agit d'une régression de Deming pondérée. D'ailleurs, nous sommes présentement à explorer la mise en place d'un protocole de segmentation informatique afin d'évaluer de façon plus quantitative et objective le degré d'atrophie des patients.

Gradation de l'atrophie

Le faible nombre de sujets dans certains groupes nous contraint à une analyse de type qualitative. Lorsque possible, un traitement statistique des mesures d'associations entre le degré d'atrophie des régions étudiées et l'appartenance à un groupe a été réalisé. Le nombre trop faible de patients ne permet pas d'effectuer une analyse de type régression logistique. Il est à préciser que le test utilisé, Khi-deux de Pearson, devient une régression logistique lorsque le nombre de patients est assez élevé. Une forte association est décelée entre la gradation de l'atrophie d'une région à l'autre chez les sujets contrôles et les patients (Voir Figure 25 et Figure 26). Cela indique que lorsqu'une structure est atrophiée à un certain degré chez un individu, la probabilité qu'une autre structure soit également atrophiée à un degré similaire chez le même individu est très élevée (> 95%). Cependant, cette association ne s'applique pas entre le vermis et la moelle épinière cervicale. Ce

phénomène pourrait être expliqué par la relative indépendance des fibres constituant ces régions. En effet, les multiples noyaux relais des voies ascendantes et descendantes (noyaux rouges, tectospinaux, réticulospinaux médullaire et pontique, vestibulaires, noyaux cérébelleux) pourraient agir tel un tampon entre les zones affectées et les zones saines. Il y a également une forte association entre la présence d'atrophie de toutes les structures étudiées et leur association avec le groupe des patients comparativement au groupe de sujets sains. Cela apparaît normal puisque l'atrophie est une caractéristique connue pour être retrouvée chez les patients ataxiques. Cependant il est à noter que le bulbe rachidien fait exception à cette règle, cette structure étant intacte chez tous les sujets sains mais également chez 10/14 patients ataxiques. À noter que chez les patients présentant une atrophie, cette dernière était légère. Il existe également des associations entre le degré d'atrophie et l'appartenance aux groupes contrôles, AFRD, ASCS et ASC2, sauf pour l'olive inférieure. Avec un nombre de patients plus élevé nous pourrions effectuer une régression logistique afin de déterminer le meilleur prédicteur pour chacun des types d'ataxie. Ce faisant, nous nous attendons à ce que l'atrophie au niveau de l'olive inférieure ne soit pas un bon prédicteur car son association est faible avec un groupe en particulier.

Malgré la variabilité importante entre observateurs et le faible nombre de patients examinés, en général, l'atrophie semble être beaucoup plus présente dans les régions de la protubérance, des hémisphères cérébelleux et du vermis. Le lobe frontal semble être parmi les structures les moins atteintes. Cela va dans le même sens que la théorie du diaschisis cérébro-cérébelleux, c'est-à-dire qu'il faut une atrophie cérébelleuse suffisamment prononcée avant que cela ne se traduise par une perte d'afférences au niveau cortico-frontal.

Mesures de l'atrophie

Les mesures au niveau de la protubérance, du bulbe rachidien, du 4^{ième} ventricule et du pédoncule cérébelleux offrent une qualité d'information supérieure à la gradation de l'atrophie *de visu*. L'échelle utilisée est continue et précise au millimètre près. Cela confère un grand avantage comparativement à l'évaluation avec une échelle discontinue. La comparaison de ces mesures entre les contrôles et chacun des groupes permet d'effectuer certaines différenciations (Voir Figure 27). Il est possible de distinguer les patients atteints d'ASC2 des autres patients et des sujets sains sur la base de l'atrophie pédonculaire et de la

dilatation du quatrième ventricule. L'atrophie bulbaire ne permet que de différencier les patients de type ASC2 des sujets contrôles. La différence entre l'atrophie protubérantielle chez les patients atteints d'ASC2 et les sujets contrôles est quasi-significative. Il est en effet normal que la dilatation du quatrième ventricule corrèle avec la réduction des mesures des structures le délimitant, soit la protubérance, le bulbe rachidien, les pédoncules cérébelleux et avec la sévérité de l'atrophie du mésencéphale et des hémisphères cérébelleux.

Corrélations avec l'atrophie

La dépendance entre les variables indépendantes (âge, durée de la maladie, amplitude des répétitions trinuéotidiques) et les variables dépendantes (atrophie) a été examinée (Voir Tableau XVI). Des analyses statistiques corrélatives par régression linéaire ont été utilisées. Les groupes formés pour cette analyse sont un groupe contrôle, un groupe de patients et les pathologies distinctes qui regroupaient deux patients ou plus (AFRD, ASCS et ASC2).

L'absence de valeur de coefficient de corrélation de Pearson (r) a été exprimée par un trait horizontal (Voir Tableau XVI). Cela signifie que tous les individus composant le groupe étudié ont une même valeur d'atrophie. C'est pourquoi des traits horizontaux ne sont retrouvés que lorsque l'atrophie est exprimée sous forme catégorielle. Cela ne signifie pas qu'il y a une absence de corrélation linéaire entre les variables étudiées mais plutôt que l'utilisation de l'échelle catégorielle ne permet pas la résolution d'une tendance corrélative. La forte corrélation et la faible valeur de p des données pour l'AFRD provient du fait que ce groupe ne contient que deux individus, ce qui donne une droite parfaite. Des corrélations positives sont trouvées entre le degré d'atrophie et l'âge ou la durée de la maladie dans la grande majorité des cas. Ceci était prévisible puisque la présence d'une corrélation entre le vieillissement et l'atrophie est un phénomène bien documenté chez les sujets normaux. La corrélation positive entre l'atrophie et la durée de la maladie était également prévisible étant donné le caractère dégénératif des ataxies étudiées. Cependant, certaines valeurs de corrélations sont négatives, ce qui peut être expliqué par la faible taille de la population étudiée car cette tendance ne se voit que dans les sous-groupes de patients. La comparaison entre les mesures des structures cérébrales et l'âge et la durée de la maladie montrent majoritairement des corrélations négatives, exception faite de la dimension du quatrième ventricule, tel qu'attendu. Il est frappant de voir que l'atrophie, pour le vermis cérébelleux

par exemple, a souvent une meilleure corrélation avec l'âge qu'avec la durée de la maladie pour l'ASCS ce qui est le contraire de l'ASC2. Ce phénomène s'explique par le fait que ces pathologies sont respectivement caractérisées par un début précoce et tardif. Cependant, l'atrophie des hémisphères cérébraux corrèle fortement avec l'âge chez les patients atteints d'ASC2. Il est peu probable que cela soit causé par un processus dégénératif normal relié à l'âge car les sujets contrôles ne présentent en aucun cas ces caractéristiques. Il est possible que l'atrophie frontale soit reliée avec des habitudes de vie établies depuis avant même que n'apparaisse la maladie. Nous pourrions penser à la consommation d'alcool, que certains patients peuvent avoir tendance à cacher ou à sous-estimer lors d'un questionnaire. De plus, il est surprenant de retrouver une certaine atrophie chez les sujets contrôles aux endroits où elle se présente le plus fréquemment dans les ataxies. Cela évoque l'hypothèse d'un biais chez les examinateurs. En effet, bien qu'une méthodologie à simple insu ait été utilisée lors de l'examen, les examinateurs savaient qu'ils auraient des cas contrôles et des cas d'ataxies. Une façon de corriger ce biais serait d'introduire une référence interne constituée d'un groupe de patients avec une pathologie autre que l'ataxie. Ainsi, il serait possible d'observer la proportion des patients non-ataxiques auxquels serait attribuée une atrophie communément retrouvée chez les patients ataxiques et l'inverse, c'est-à-dire l'attribution de l'atrophie de la pathologie introduite chez les patients ataxiques.

Des corrélations entre l'amplitude des répétitions de trinuécléotides et l'atrophie sont également trouvées (Voir Tableau XVI). Les associations entre l'atrophie et l'amplitude sont positives pour l'ASC2, surtout pour la dilatation du quatrième ventricule. Cette corrélation aurait pu être amplifiée si nous avions les valeurs d'amplitude des répétitions du codon CAG pour les loci responsables de maladies de même physiopathologie. En effet, il a été démontré que l'expansion CAG du locus ASC2 interfère avec le phénotype des patients de type ASC3. (Jardim *et al.* 2003) Contrairement à l'ASC2 et à ce qui est attendu, l'association entre l'amplitude des répétitions des allèles de l'AFRD et l'atrophie est négative. Il est tentant d'expliquer ce phénomène par le fait que c'est le patient numéro 1 qui possède les plus grandes amplitudes de répétitions et qu'il a seulement 21 ans et qui a également la plus faible durée de pathologie du groupe. De plus, la comparaison s'effectue avec le patient numéro 3 qui est âgé de 60 ans et a une durée de maladie beaucoup plus longue. Cependant, ce qui caractérise l'AFRD, contrairement aux autres ataxies, c'est le fait que l'atrophie est indépendante du stade de la maladie. Si tel est bien le cas, nous sommes

forcés de conclure que le processus dégénératif naturel chez ce patient âgé a surpassé l'atrophie phénotypique expliquant pourquoi la dépendance entre l'atrophie et l'amplitude des répétitions alléliques ne semble pas respectée.

Anomalies d'intensité des signaux

Des anomalies au niveau des signaux d'IRM ont été décelées dans certaines régions à l'étude (Voir Tableau XVII). Les anomalies d'intensité sont associées avec les différents groupes à divers degrés. La diminution de l'intensité des signaux en pondération T₂ peut être reliée à une augmentation du contenu en fer dans ces structures. Il y a une forte association entre l'hypointensité de la substance noire et tous les groupes de patients tandis que l'association entre l'hypointensité du noyau rouge n'est retrouvée que pour les ataxies chez lesquelles on retrouve une expansion des triplets CAG dans la partie codante. Une forte association est également retrouvée entre l'hypointensité du noyau dentelé et l'ASC2. Cette caractéristique semble n'être spécifique qu'aux patients atteints d'ASC2. Finalement, une forte association est retrouvée entre l'hypointensité retrouvée au niveau de la protubérance et du bulbe rachidien et l'ASCS, l'ASC2, l'ASC6 et l'ASC8. L'hypointensité rapportée au niveau du globus pallidus et des olives n'est associée avec aucun groupe en particulier. Finalement aucune anomalie d'intensité n'a été rapportée dans le vermis, le mésencéphale et le colliculus supérieur. Une anomalie de signal au niveau de la matière blanche a été rapportée au niveau du lobe frontal pour le patient atteint d'ASC6 tandis que des signaux diffus ont été rapportés chez un seul des patients formant les groupes ASCS et ASC2.

En définitive, bien que l'atrophie soit un marqueur qui n'apparaît qu'à un stade avancé de la maladie et que les zones affectées se recoupent d'un type d'ataxie à l'autre, rendant ainsi discutable son utilisation dans un objectif diagnostique précoce, il n'en demeure pas moins que son utilisation est d'une grande importance en imagerie clinique. De plus, l'utilisation d'une technique de RM qui permet de mesurer des anomalies d'intensité de signaux fournit un gain appréciable d'informations souvent spécifiques à certains groupes et pouvant mettre en relief de nouvelles caractéristiques diagnostiques et l'implication physiopathologique de certaines structures.

SRM

Populations étudiées

Le groupe de sujets contrôles utilisés pour la SRM constitue une population très homogène. En effet, ce sont pour la plupart des étudiants âgés en moyenne de 25,8 années avec un écart-type de 6,6 années. L'homogénéité de cette population réduit la variance dans les distributions et favorise donc l'atteinte du seuil de la signification statistique lors de la comparaison des sujets contrôles avec les groupes de patients ataxiques. L'homogénéité du groupe de sujets contrôles permet de limiter la taille de ce groupe à un nombre de 20 individus.

L'âge moyen des patients ataxiques est considérablement plus élevé que celui des sujets contrôles. Cependant, la comparaison entre ces deux groupes demeure valide car les niveaux des métabolites à l'étude sont stables de 16 à 60 ans environ. (Ross, 2001)

Régions étudiées

Les régions d'intérêt ont été choisies de façon concertée par les Drs Bard, Marchand et Léveillé sur la base de leurs observations cliniques respectives (Voir Figure 23). Dr Bard a proposé d'étudier les structures les plus sujettes à l'atrophie (protubérance, hémisphère cérébelleux et vermis) alors que Dr Marchand a proposé les noyaux gris centraux de par leur rôle prépondérant dans le contrôle du mouvement. Dr Léveillé a proposé le lobe frontal car il avait observé par TESP avec HMPAO (Botez *et al.* 1991) une diminution du DSC dans cette région et il voulait explorer plus à fond l'hypothèse du diaschisis cérébro-cérébelleux. Les régions d'intérêt qui ne se trouvaient pas dans la région médiane de l'axe médio-latéral, soit le lobe frontal, les noyaux gris centraux et l'hémisphère cérébelleux, ont été choisies à gauche car une grande majorité de la population est droitière.

Protocole spectroscopique

Dans ce protocole, le mode d'acquisition d'échos stimulés (STEAM - *STimulated Echo Acquisition Mode*) (Frahm *et al.* 1989; Kimmich *et al.* 1987) n'a pas été retenu même s'il est simple et robuste, et qu'il permet la résolution de métabolites avec des patrons de couplage complexes. Ce qui désavantage la séquence STEAM, comparativement à la

séquence PRESS, c'est qu'elle est composée de trois impulsions successives de 90° produisant des échos stimulés qui n'ont une efficacité que de 50% (Voir Figure 17). (Stark et Bradley, 1992) De plus, la séquence STEAM est plus sensible aux mouvements que la séquence PRESS. (Castillo *et al.* 1996) La séquence de suppression du signal de l'eau CHESSE a été appliquée avant la séquence PRESS car la densité de protons provenant de l'eau est environ 10 000 fois plus abondante que celle provenant des métabolites. (Danielsen et Ross) En effet, la raie spectroscopique en provenance de l'eau, en absence d'une séquence CHESSE, serait de forte amplitude et d'une largeur considérable, masquant ainsi toutes les raies provenant des métabolites et empêchant ainsi leur quantification.

Le volume des RI était élevé (8 cm³) compte tenu qu'il est possible d'utiliser des voxels aussi petits que 1 cm³ dans les meilleures conditions. Cependant, l'utilisation des petits voxels a un coût en raison du fait qu'ils contiennent moins de tissu et donnent donc un plus faible ratio signal/bruit. Afin d'obtenir un spectre convenable avec 8 cm³, il faut accumuler 128 spectres, ce qui correspondait à un temps d'examen de 4,36 min par RI. Avec un voxel de la taille de 1 cm³, le nombre d'acquisitions aurait été théoriquement de 1024 pour un temps de 34,9 min, ce qui est trop long. Nous avons utilisé deux temps d'écho (TE) afin de permettre à la fois la quantification du Glx, mI et des autres métabolites majeurs à 30 ms et du lactate qui est identifiable par des signaux d'amplitude négative à 135 ms. Un examen qui dure environ une heure au total deviendrait un examen de plus de six heures si des RI de 1 cm³ étaient utilisées.

Analyse des résultats

L'analyse des spectres a été effectuée avec LCModel. L'utilisation de ce logiciel automatisé est devenue la norme afin d'obtenir des valeurs de métabolites fiables, comparables avec les études du même genre car il a été optimisé pour la SRM du proton *in vivo*.

Les transformations étaient utilisées sur les ratios de métabolites ont permis, dans tous les cas, de retrouver la normalité de la distribution. Cependant la variance n'est pas toujours apparue homogène et c'est pourquoi le test non-paramétrique Kruskal Wallis a été utilisé.

Expression des résultats spectroscopiques

En SRM, les résultats sont généralement présentés sous forme de ratios plutôt que sous forme de concentrations absolues. Le calcul d'une concentration absolue est difficile dans des cas où une atrophie marquée est présente, car ce serait une quantification moléculaire de l'atrophie puisque le liquide céphalo-rachidien (LCR) ne contribue pas aux signaux recueillis par cette technique. Dans des cas où l'atrophie n'est pas négligeable, afin de représenter les métabolites sous forme de concentrations absolues, il faut procéder à une évaluation du volume du SNC qui contient des métabolites contribuant aux signaux obtenus. Cela s'effectue par une technique de segmentation qui a pour but de retrancher le volume occupé par le LCR à l'intérieur de la région d'intérêt. La rationalisation des signaux des métabolites est le plus souvent effectuée avec la Cr, qui est un marqueur fiable du métabolisme énergétique intracérébral dans le cerveau sain. De plus, sa synthèse est extracérébrale ce qui en fait une valeur de référence adéquate en l'absence de maladies systémiques. Cependant, il faut garder à l'esprit que la quantité de Cr est sujette à des fluctuations dans certaines pathologies.

Rapport Cho/Cr

La choline et ses analogues sont facilement observables en spectroscopie car le signal provient d'une amine quaternaire ayant neuf protons équivalents ($-N^+(CH_3)_3$) qui donnent un singulet de fort signal. La choline est associée à la dégradation de la membrane, à la myélinisation/démyélinisation et à l'inflammation médiée par les macrophages. Les composés de choline proviendraient des phospholipides membranaires dont la phosphatidylcholine, plasmalogène-choline et la sphingomyélocholine. La multiplicité des métabolites contribuant aux signaux de la Cho contribue à la grande variabilité de son signal. (Boulanger *et al.* 2000) La proportion des signaux provenant du neurotransmetteur acétylcholine est négligeable, ce qui ne permet pas de relier, les voies cholinergiques au signal observé. La grande concentration de Cho au niveau protubérantielle ne provient donc pas du noyau parabrachial. Cependant, il est connu que le rapport de Cho/Cr est jusqu'à 30% plus élevé dans la matière blanche que dans la matière grise. (Danielsen et Ross, 1999) Cela peut expliquer pourquoi le rapport de Cho/Cr est très élevé à l'intérieur de la protubérance, qui est le lieu de transit de plusieurs voies (Voir Figure 29). Cependant, le lobe frontal ne montre pas un grand rapport de Cho/Cr contrairement à ce qui était attendu

car les axones formant la corona radiata devaient se trouver dans le voxel. Nous sommes forcés de constater que la localisation du voxel n'était pas en préfrontal et que celui-ci contenait beaucoup de matière grise. Une élévation de la concentration de produits contenant de la choline n'a pas été observée dans le lobe frontal des patients atteints d'ACAD en accord avec une étude *post mortem*. (Nitsch *et al.* 1993) Il est également très sensé de retrouver des rapports de Cho/Cr qui sont de plus faible amplitude dans les noyaux gris centraux et dans l'hémisphère cérébelleux qui contient les noyaux cérébelleux. Un autre facteur qui peut faire changer le signal des produits associés à la choline est un changement du temps de relaxation qui pourrait être attribué au milieu. (Boulanger *et al.* 2000) Il a déjà été prouvé que chez les patients atteints d'AFRD, l'accumulation intramitochondriale de Fe^{3+} , une espèce paramagnétique, mène à une diminution du temps de relaxation au niveau du noyau dentelé et du globus pallidus. (Delatycki *et al.* 1999) L'introduction d'une espèce paramagnétique, pourrait abaisser la valeur de T1 de la Cho et ainsi permettre une relaxation plus efficace, faisant augmenter l'intensité des signaux de la Cho. En effet, l'utilisation d'une valeur de TR de 1500 ms équivalente au à la valeur de T1 (1200-1500 ms à 1,5T) de la Cho (Ethofer *et al.* 2003) pourrait empêcher la relaxation complète de la Cho entre chaque séquence PRESS produisant ainsi un signal correspondant à une fraction du signal maximal qui serait obtenu lors d'une relaxation complète ($TR \gg T1$). Dans un tel cas, la fraction du signal maximal récupéré diminuerait avec le nombre d'acquisitions. Au delà d'un certain seuil (peut-être inférieur au nombre utilisé de 128), le signal en provenance de la Cho serait nul.

Rapport Glu/Cr

Le Glu est une espèce difficile à détecter avec un champ magnétique de 1,5 Tesla surtout en raison du chevauchement des signaux de Glu et de Gln. L'amplitude de ces signaux est aussi diminuée par le couplage avec les protons voisins. Cela a pour effet d'augmenter la multiplicité des bandes spectroscopiques mais de diminuer leur amplitude. Elles sont ainsi souvent en deçà du seuil de détectabilité parce que confondues avec le bruit. Cela explique pourquoi plusieurs valeurs manquent pour cette espèce, ce qui réduit d'autant la puissance statistique (Voir Figure 30). Cela explique certainement la diminution du rapport de Glu/Cr dans l'hémisphère cérébelleux qui est observée entre les patients et les sujets contrôles mais qui n'est pas observée lorsque le groupe de patients est décomposé selon le diagnostic génétique. Le faible nombre de données dans chacune des entités

pathologiques réduit la puissance statistique à un point tel que des différences de moyennes très grandes peuvent être observées entre certaines pathologies et les contrôles sans pour autant être significatives. Bien que le glutamate soit retrouvé à tous les niveaux du système nerveux central, il est particulièrement utilisé par les cellules granulaires afin d'exciter les cellules de Purkinje. Une diminution du rapport de glutamate chez les patients atteints d'ASCS et d'ASC2 au niveau de l'hémisphère cérébelleux et vermien semble corrélérer avec les changements pathologiques de disparition des cellules granulaires. Dans l'ASC6, également où cette caractéristique pathologique est retrouvée, le rapport Glu/Cr n'a pu être quantifié.

Rapport Glx/Cr

Le rapport Glx/Cr représente la somme des rapports Gln/Cr et Glu/Cr. La glutamine a une structure très similaire à celle du glutamate et les remarques quant aux causes des données manquantes sont les mêmes que pour le rapport Glx/Cr. L'expression du rapport Glx/Cr provient de la grande similarité structurale de Gln et Glu faisant en sorte qu'ils sont observés à des déplacements chimiques quasi-identiques. En effet, les déplacements chimiques des protons α -CH et β -CH₂ des deux molécules sont identiques. Leur différenciation ne peut s'effectuer par les protons en position γ -CH₂ qui ont une très faible différence de déplacement chimique de 0,1 ppm. La sensibilité expérimentale sera augmentée de beaucoup en considérant la somme des signaux en provenance de tous les protons au lieu de considérer les signaux en provenance des protons magnétiquement équivalents (α -CH et β -CH₂) et d'utiliser les protons non-équivalents (γ -CH₂) afin de calculer le ratio de chacune des deux espèces métaboliques. Cela explique pourquoi il y a beaucoup plus d'observations avec le rapport Glx/Cr qu'avec le rapport Glu/Cr et que la validité des résultats de Glx/Cr est plus probante.

Il est intéressant de remarquer la similarité des distributions de métabolites Glu/Cr et Glx/Cr chez les sujets contrôles à l'exception des noyaux gris centraux qui semblent être caractérisés par une plus grande quantité de Gln que de Glu (Voir Figure 31). Cela impliquerait une proportionnalité entre les distributions de ces acides aminés non-essentiels telle que suggérée par les voies métaboliques des composés azotés dans le cerveau.

La diminution de Glu et de Glx ne semble pas s'accorder avec la théorie excitotoxique (Huang *et al.* 1993) selon laquelle une trop grande concentration de Glu dans la fente synaptique causerait une dégénérescence des faisceaux de neurones postsynaptiques. Il est également surprenant à première vue de noter que les rapports de Glu/Cr et de Glx/Cr sont diminués dans les pathologies surexprimant le codon CAG correspondant à la Gln. Les ataxines contenues dans les neurones devraient contenir une plus grande concentration de Gln que des autres acides aminés détectables par spectroscopie. Ce n'est pourtant pas ce qui se produit, les segments de polyGln se trouvant à l'intérieur des protéines ne se comportent pas de la même façon que les monomères libres en solution. En effet, le temps entre deux réorientations τ_c est beaucoup plus grand pour une protéine et il devient infiniment grand s'il y a eu formation d'agrégats solides. C'est ainsi que la variation de τ_c causera des phénomènes propres à la spectroscopie RMN des solides, tels l'anisotropie du déplacement chimique et l'interaction dipôle-dipôle. Ces phénomènes auront pour effet d'élargir les raies spectroscopiques à un point tel qu'elles ne seront pas détectables avec les conditions expérimentales utilisées. La diminution de Glu/Cr et de Glx/Cr entre les patients et les contrôles pourrait alors provenir d'une plus grande incorporation de glutamine à l'intérieur des segments des ataxines 2 et 3 ainsi qu'à l'intérieur des protéines transmembranaires formant les canaux calciques alpha 1A. La moins grande disponibilité de glutamine libre expliquerait le dosage plus faible de cette espèce. Puisqu'il existe un cycle de recyclage neurone-astrocyte d'interconversion glutamate-glutamine (Rothman *et al.* 2003), la diminution de glutamine devrait donc également entraîner une diminution de glutamate. Lors d'une déplétion en glutamate, le mécanisme compensatoire astrocytaire serait une transformation pyruvique en alpha-cétoglutarate par l'intermédiaire du cycle de Krebs et une amination par l'aminotransférase afin de former du glutamate. (Rothman *et al.* 2003) À cet effet, il a déjà été démontré que l'aminotransférase était plus active dans les cellules du cerveau des patients atteints de la maladie de Huntington, également une maladie à répétition de triplets nucléotidiques CAG. (Steffan et Thompson, 2003) Au point de vue énergétique, le maintien du cycle de recyclage Glu-Gln dans le cortex cérébral serait le processus fonctionnel qui utiliserait le plus d'énergie. En effet, il existerait une relation linéaire entre l'oxydation du glucose et le cycle glutamate-glutamine. (Rothman *et al.* 2003) Le glutamate serait transporté dans la cellule gliale par cotransport avec trois Na^+ alors que deux K^+ seraient expulsés. Cependant, il y aurait un transport subséquent des trois Na^+ vers l'extérieur et de deux K^+ vers

l'intérieur médié par la Na^+/K^+ -ATPase avec la consommation d'une molécule d'ATP. Dans le cas d'une trop grande incorporation de glutamine dans les protéines, un ATP supplémentaire serait requis afin d'effectuer la transformation du glutamate en glutamine. Il est donc facile d'imaginer qu'un déficit énergétique fasse partie de la physiopathologie des maladies à expansions de CAG. Par ailleurs, une déplétion de Glu qui est le précurseur de GABA suite à une réaction de décarboxylation, pourrait entraîner également une diminution de GABA. Le déficit en GABA au niveau des noyaux gris centraux pourrait être responsable de la dysrégulation des mouvements.

Rapport mI/Cr

La variation de *myo*-inositol est difficile à rationaliser étant donné la complexité des voies métaboliques dans lesquelles il est impliqué. Ce sucre serait en grande partie localisé au niveau des astrocytes et il serait un régulateur osmotique. Sa forte localisation intra-astrocytaire fait que le mI pourrait agir comme marqueur neuropathologique, suite à une gliose par exemple. Cependant, le mI seul ne contribue que pour 70% du signal en SRM, l'autre fraction serait attribuable au mI phosphate (IP_3), un second messenger intracellulaire. La variation du IP_n peut avoir des conséquences physiopathologiques importantes telles que la diminution de l'activité cholinergique et l'inhibition de la libération de Ca^{2+} . (Valenzuela et Sachdev, 2001) Dans aucun cas une variation des composés associés au mI, comparativement aux sujets contrôles, n'a été spécifique à l'ataxie ou à un type d'ataxie en particulier (Voir Figure 32).

Rapport NAA/Cr

Le signal le plus intense observé dans les spectres de SRM du ^1H provient des signaux du *N*-acétylaspartate et de son analogue, le *N*-acétylaspartateglutamate, retrouvé en quantité moins importante. Cette somme est exprimée en termes de NAA pour plus de simplicité. La diminution de NAA peut être interprétée en termes de perte ou de dommages neuronaux/axonaux.

Nous avons remarqué une différence régionale importante dans la distribution des métabolites dans le groupe contrôle. Les rapports de NAA/Cr sont beaucoup plus élevés

dans la protubérance que dans les autres régions du cerveau (Voir Figure 33). Cette observation est en accord avec une étude déjà rapportée. (Mascalchi *et al.* 2002)

Une certaine proportion des patients semble partager, à des niveaux différents, une diminution des rapports de métabolites NAA/Cr dans la protubérance, l'hémisphère cérébelleux et le vermis. Le NAA étant un marqueur neuronal, il n'est pas surprenant que l'on en trouve une plus faible quantité dans les régions les plus communément atrophiées chez les patients ataxiques. Le meilleur prédicteur de la présence d'une ataxie chez un sujet, tel que déterminé par régression logistique, est la diminution du NAA/Cr au niveau de l'hémisphère cérébelleux (Voir Tableau XIX). En effet, la quantification de ce ratio de métabolites dans cette région offre la possibilité de séparer en moyenne 89% des patients par rapport aux sujets contrôles et ce, avec une spécificité et une sensibilité qui varient en fonction du seuil choisi (Voir Tableau XX). Par exemple, en fixant le seuil de NAA/Cr à 1,1, nous obtenons un bon compromis entre la sensibilité (88,8%) et la spécificité (11,2% ou $1 - \text{spécificité} = 88,8\%$). Vous aurez remarqué que dans ce tableau de contingence, si le nombre de sujets n'est que de 36, c'est qu'il y avait un sujet pour qui une valeur de NAA/Cr manquait car elle ne répondait pas aux critères de fiabilité de LCMModel. Deux autres sujets ont été rejetés car ils avaient une valeur de distance de Cook plus grande que 2, ce qui représentait une influence disproportionnée de cette valeur périphérique sur le modèle de régression logistique. (Neter *et al.* 1996) La diminution du rapport de NAA/Cr dans l'hémisphère cérébelleux démontre le taux de discrimination le plus élevé. Cependant, la comparaison d'un groupe de sujets contrôles avec un autre qui est composé de sujets ayant des entités pathologiques très hétérogènes peut masquer certaines caractéristiques propres à chacune. Il est surprenant que l'amplitude des diminutions moyennes de NAA/Cr chez les patients, comparativement aux sujets contrôles, soit plus prononcée au niveau vermien ($p < 0,0001$) que dans l'hémisphère cérébelleux ($p < 0,001$) alors que l'hémisphère cérébelleux est le meilleur prédicteur de la présence d'une ataxie. L'analyse des groupes de patients séparés montre qu'il est rationnel que la différence soit plus significative car la diminution vermienne de NAA/Cr est présente chez tous les groupes de patients comparativement aux sujets contrôles. Au niveau de l'hémisphère cérébelleux, la plupart des patients montrent une diminution du rapport de NAA/Cr sauf deux des trois patients atteints d'AFRD. Ce sont d'ailleurs ces patients qui ont été exclus du modèle de régression logistique à cause de valeurs de distance de Cook aberrantes. C'est ainsi que la

comparaison entre les patients ataxiques et les sujets contrôles a ses limites puisque les entités semblent très hétérogènes. Il est tout de même possible d'affirmer que le NAA/Cr semble être un bon prédicteur de la présence d'ataxie à condition d'exclure les patients atteints d'AFRD.

Rapport (NAA + Cho + mI) / Cr

La normalisation métabolique en utilisant la Cr suppose sa stabilité à l'intérieur des pathologies étudiées. Cependant, une variation de Cr pourrait se retrouver dans les pathologies à l'étude. L'AFRD est caractérisée par un métabolisme énergétique déficient de même que la maladie de Huntington qui est une maladie à répétition de triplets trinuécléotidiques telles les ASC2, ASC3, ASC6 et ASC8. Dans un modèle murin transgénique utilisé pour l'étude des répétitions de CAG, il a été démontré que la Cr a un effet antiagrégant sur les segments de polyglutamine tout en fournissant un effet neuroprotecteur aux neurones. (Smith *et al.* 2001, Ferrante *et al.* 2000) Une supplémentation orale de Cr pendant 12 mois a montré une diminution des ratios de NAA/Cr, de Cho/Cr et aucun changement de NAA/Cho, indiquant une augmentation de la quantité de Cr intracérébrale. Aucune détérioration clinique ne s'est produite durant la période de 12 mois. (Tabrizi *et al.* 2003; Verbessem *et al.* 2003) Devant l'apparente importance de la Cr, son dosage indirect a été effectué en l'exprimant sous forme de rapport avec les autres métabolites étudiés soit (NAA + mI + Cho) / Cr. Cela paraissait un bon compromis à l'obtention d'une concentration absolue par l'utilisation d'une longue et complexe technique de segmentation. La comparaison de l'ensemble des patients avec les sujets contrôles montre une diminution de (NAA + mI + Cho) / Cr dans l'hémisphère cérébelleux (Voir Figure 34). Une comparaison plus fine démontre que la diminution au niveau cérébelleux et vermien serait propre aux patients atteints d'ASC2 tandis qu'une augmentation est observée chez les patients atteints d'AFRD. Cette observation corrèle donc avec une déficience du métabolisme énergétique retrouvé chez les patients atteints d'AFRD mais le rapprochement de l'ASC2 avec la maladie de Huntington semble non fondé.

Rapport Cho/NAA

La comparaison entre les patients et les sujets contrôles démontre une augmentation de Cho/NAA au niveau des noyaux gris centraux (Voir Figure 35). Ce phénomène est généralisé à tous les types d'ataxie mais est particulièrement prononcé chez les patients atteints d'ASCS. La plus grande puissance statistique que nous confère la comparaison de l'ensemble des patients avec les sujets contrôles permet de faire ressortir une tendance présente mais qui passe inaperçue lorsque chacun des types d'ataxie est examiné séparément. Parmi les différences propres à chacun des groupes, l'augmentation cérébelleuse de Cho/NAA permet de différencier l'ASC6 et l'ASC2 des autres ataxies alors que l'élévation de Cho/NAA au niveau protubérantielle est propre à l'ASC6. Cette tendance était difficilement décelable avec le rapport Cho/Cr d'autant plus que pour l'ASC2 le niveau de Cr semblait être plus élevé. L'atrophie cérébelleuse pourrait être responsable d'une diminution de NAA d'où l'augmentation du rapport Cho/NAA. Cependant, l'ASC6 n'est pas particulièrement connue pour son atrophie protubérantielle et à cet effet, c'est la pathologie qui a le rapport de NAA/Cr le plus près de celui du groupe contrôle.

Rapport mI/NAA

L'ASC6 est caractérisée par un niveau de mI/NAA protubérantielle plus élevé que les autres groupes et que les sujets contrôles, alors que c'est l'ASCS qui a un niveau plus élevé que les sujets contrôles et les patients atteints d'ASC6 dans le lobe frontal (Voir Figure 36). Les patients atteints d'ASC2 sont différenciés des sujets contrôles et des patients atteints d'AFRD par une élévation du rapport de mI/NAA au niveau cérébelleux et ils sont différenciés des sujets contrôles lorsque seul le vermis est considéré. Ces valeurs semblent fluctuer dans le même sens indépendamment du type d'ataxie car les régions montrant une augmentation significative chez certaines ataxies demeurent significatives lorsque l'on considère l'ensemble des ataxies.

Rapport mI/Cho

Le rapport mI/Cho atteint le seuil de signification dans la protubérance et le vermis lors de la comparaison des sujets contrôles et des patients, mais la variation de chacun des groupes de patients pris séparément est trop faible pour reproduire cette tendance (Voir Figure 37).

Distinctions entre les groupes

La distinction entre les sous-groupes de patients selon leur diagnostic génétique ne peut se faire que sur la base de certains métabolites. Une discussion des principales caractéristiques distinctives suit pour chaque type d'ataxie. Il est à noter que l'ASC2 est le type de pathologie qui a été le plus souvent différencié des autres types d'ataxie. L'explication pour ce phénomène vient du nombre de patients ($n = 8$) dans ce groupe, ce qui augmente sa puissance statistique comparativement aux groupes de patients dont le nombre est plus faible.

AFRD

Nous trouvons des ratios de métabolites qui permettent de différencier les patients atteints d'AFRD de ceux atteints d'ASC2 et d'ASC6, mais pas de ceux atteints d'ASCS et du groupe de sujets contrôles. Les résultats obtenus confirment ceux d'une étude récente (Mascalchi *et al.* 2002) qui a rapporté des ratios inchangés pour Cho/Cr, mI/Cr et aucune trace de Lac. Cependant, contrairement à nous, une baisse de NAA/Cr a été mesurée dans l'hémisphère cérébelleux et la protubérance. Nous n'avons probablement pas décelé cette baisse étant donné que nous n'avons que deux patients alors que dans l'étude de Mascalchi il y en avait huit. Par ailleurs, lorsqu'il y a une différence entre les groupes, le groupe atteint d'AFRD a tendance à être catégorisé dans le même groupe que les sujets contrôles par le test de Tukey B, entre autre pour les ratios de Cho/NAA et mI/NAA. Le ratio $(\text{NAA} + \text{Cho} + \text{mI})/\text{Cr}$ est de quelque peu augmenté dans le vermis pour l'AFRD, comparativement au groupe contrôle, mais de façon non significative. Cela permet la différenciation de l'AFRD de l'ASC2 alors qu'il n'est pas possible de différencier entre les sujets contrôles et ASC2. Avec l'augmentation de la puissance statistique, peut-être sera-t-il possible de confirmer la tendance d'une augmentation du mI/Cr dans le lobe frontal ($p = 0,02$). Il serait intéressant de mettre à profit le fait que le fer s'accumule au niveau intramitochondrial. Le Fe^{3+} avec un électron non païré induit un champ magnétique local fluctuant qui rend les processus de relaxation (T_1 et T_2) beaucoup plus rapides. En appliquant une séquence PRESS avec des temps de répétitions (TR) plus courts entre les impulsions, cela permettrait d'observer la totalité des signaux des métabolites mais seulement une fraction des signaux chez les sujets contrôles ou dans les autres ataxies. La différence d'amplitude de ces signaux permettrait d'identifier les patients atteints d'AFRD.

De plus, cette méthode pourrait se révéler utile pour explorer la compartimentalisation des métabolites. En effet, chez un même patient atteint d'AFRD, il serait possible de mesurer les concentrations de métabolites avec de grandes et de faibles valeurs de TR dans l'expérience PRESS.

ASCS

Il est possible de différencier les patients atteints d'ASCS de tous les groupes sauf de l'AFRD. Les patients atteints d'ASCS sont distingués de ceux atteints d'ASC2 par le rapport NAA/Cr au niveau vermien et ils sont distingués des groupes contrôles et ASC6 par le rapport mI/NAA au niveau frontal. Il est intéressant de remarquer une grande variation de Cho et de mI dans les noyaux gris centraux pour cette pathologie. Cela est dû à une grande quantité de Cho et de mI chez une patiente comparativement aux autres patients et aux sujets contrôles. Cette donnée n'a pas été rejetée car elle est également associée à une grande quantité de Cr, une référence interne. De plus, deux sujets contrôles présentent des quantités semblables de mI dans cette région du cerveau. Puisque le nombre de sujets est plus élevé dans le groupe contrôle que dans le groupe ASCS, l'effet sur la moyenne et sur l'étalement de la distribution est moindre.

ASC2

La SRM permet de distinguer l'ASC2 de tous les autres groupes. Les patients atteints d'ASC2 montrent une diminution de NAA/Cr dans l'hémisphère cérébelleux, ce qui les distingue des patients atteints d'AFRD. La diminution de NAA/Cr dans le vermis permet la distinction de l'ASC2 de tous les autres groupes. Cela n'est pas surprenant car cette pathologie est caractérisée par une atrophie vermienne plus prononcée que les autres types d'ataxies étudiés. La diminution et l'augmentation respective des rapports de $(\text{NAA} + \text{Cho} + \text{mI})/\text{Cr}$ dans le vermis et de Cho/NAA dans l'hémisphère cérébelleux permettent d'effectuer la distinction entre les patients atteints d'ASC2 et d'AFRD. Finalement l'augmentation du ratio mI/NAA dans l'hémisphère cérébelleux chez les patients atteints d'ASC2 permet de les différencier des sujets contrôles et des patients atteints d'AFRD.

Nous n'avons identifié aucune variation de mI/Cr dans la protubérance et une baisse de NAA/Cr dans le vermis, ce qui concorde avec ce qui a été rapporté (Mascalchi *et al.*

2002; Boesch *et al.* 2001). Cependant, nous n'avons pas obtenu de baisse de Cho/Cr, ni une présence de Lac spécifique à l'ASC2, contrairement à ce qui a été rapporté comme étant un marqueur permettant d'effectuer la différenciation entre ASC2 et ASC6. (Boesch *et al.* 2001)

ASC3

Bien que cette analyse soit qualitative, il est possible d'identifier une différence marquée à la hausse chez le patient atteint d'ASC3 comparativement aux sujets contrôles pour les rapports Cho/Cr, mI/Cr, Cho/NAA et mI/NAA dans le protubérance et une diminution marquée de NAA/Cr dans les hémisphères cérébelleux et le vermis. Nos résultats sont contraires à ceux qui ont été rapportés pour les rapports Cho/Cr dans la protubérance et NAA/Cr dans l'hémisphère cérébelleux. (Davie *et al.* 1995)

ASC6

Les patients atteints d'ASC6, tout comme ceux atteints d'ASC2 peuvent être différenciés de tous les autres groupes. Premièrement, les patients atteints d'ASC6 sont différenciés des patients atteints d'ASC2 avec le NAA/Cr au niveau vermien. Le groupe ASC6 est ensuite différencié de tous les groupes sauf de l'ASC2, de même que des patients atteints d'AFRD par une augmentation du rapport de NAA/Cho dans la protubérance et de l'hémisphère cérébelleux respectivement. La dernière distinction possible est avec les patients atteints d'ASCS qui ont une quantité de mI/NAA augmentée au niveau frontal. Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés (Boesch *et al.* 2001) pour le NAA/Cr avec un court temps d'écho et pour le rapport Cho/Cr, qui demeurent inchangés.

ASC8

Les ratios de métabolites qui semblent permettre une différenciation entre ASC8 et sujets contrôles sont l'augmentation et la diminution de Glx/Cr, respectivement, dans la protubérance et les noyaux gris centraux. Il y a une diminution de NAA/Cr dans le vermis et une augmentation du Cho/NAA dans l'hémisphère cérébelleux et dans le vermis. Le mI, qu'il soit sous forme de ratio avec n'importe quel métabolite (mI/Cr, mI/NAA, mI/Cho) montre toujours la même tendance, c'est-à-dire une diminution dans les noyaux gris centraux et une augmentation dans les hémisphères cérébelleux et le vermis.

Tableau XXI. Données d'IRM et de SRM obtenues pour les différents types d'ataxie à l'étude.

	Moelle cervicale	Tronc cérébral	Hémisphères cérébelleux	Vermis cérébelleux	Ganglions de la base	Cortex cérébral
AFRD	+	± = NAA = Cho = mI = Lac	+ + NAA = Cho = mI = Lac	+ = NAA = Cho = mI = Lac	= NAA = Cho = mI = Lac	= = NAA ^F = Cho ^F = mI ^F = Lac ^F
ASCS	+	+ = NAA = Cho = mI = Lac	+ = NAA = Cho = mI = Lac	+++ = NAA = Cho = mI = Lac	= NAA = Cho = mI = Lac	+ = NAA ^F = Cho ^F = mI ^F = Lac ^F
ASC2	±	++ = NAA = Cho = mI = Lac	++ - NAA = Cho = mI = Lac	++ -- NAA = Cho = mI = Lac	= NAA = Cho = mI = Lac	± = NAA ^F = Cho ^F = mI ^F = Lac ^F
ASC3	=	= = NAA = Cho = mI = Lac	= = NAA = Cho = mI = Lac	= = NAA = Cho = mI = Lac	= NAA = Cho = mI = Lac	= = NAA ^F = Cho ^F = mI ^F = Lac ^F
ASC6	±	= = NAA = Cho = mI = Lac	++ = NAA = Cho = mI = Lac	+++ = NAA = Cho = mI = Lac	= NAA = Cho = mI = Lac	= = NAA ^F = Cho ^F = mI ^F = Lac ^F
ASC8	=	± = NAA = Cho = Lac	++ = NAA = Cho = Lac	++ = NAA = Cho = Lac	= NAA = Cho = Lac	= = NAA ^F = Cho ^F = Lac ^F

Les signes seuls indiquent l'atrophie ou le niveau de métabolites lorsqu'ils sont suivis par le nom d'un métabolite: =, aucun changement; ±, changement possible; -, --, ---, diminution légère, modérée ou sévère; +, ++, +++, augmentation légère, modérée ou sévère. Les lettres en exposant indiquent que seule cette structure est affectée, ^F, lobe frontal, ^M, mésencéphale, ^P, protubérance, ^O, medulla oblongata; dans les noyaux de la base, ^P, putamen. Les métabolites obtenus par SRM correspondent aux rapports sur Cr. NAA, *N*-acétylaspartate, Cr, créatine/phosphocréatine, Cho, composés contenant de la choline, mI, *myo*-inositol, Lac, lactate. Les valeurs d'atrophies et de métabolites retrouvées dans la littérature sont présentés au Tableau XI.

Comparaison avec les ataxies héréditaires

Ces résultats peuvent également aider à différencier ces types d'ataxie d'autres types d'ataxies héréditaires pour lesquelles des données spectroscopiques du proton sont disponibles. En effet, l'ataxie infantile avec hypomyélinisation du SNC est caractérisée par une diminution marquée des concentrations de NAA, Cho et Cr dans la matière blanche et du lactate est apparent dans les stades avancés de la maladie. (Tedeschi *et al.* 1995) Les patients atteints d'ASC1 ont un bas niveau de NAA/Cr et de Cho/Cr dans la protubérance et une décroissance seulement pour le NAA/Cr dans les hémisphères cérébelleux (Davie *et al.* 1995; Mascalchi *et al.* 1998) tandis que les ratios de mI/Cr sont apparus normaux dans ces régions avec une absence de lactate. (Mascalchi *et al.* 2002) Les patients ayant une ataxie épisodique de type 2 (EA2), également appelée ataxie cérébelleuse paroxysmale héréditaire, n'ont pas montré de changements pour les rapports de NAA/Cr, NAA/Cho et de Cho/Cr dans le lobe occipital comparativement aux sujets contrôles. Cependant, du lactate était présent dans la moitié des patients. (Bain *et al.* 1992) L'ASC avec déposition de plaques, également nommée maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker, est caractérisée par une diminution de NAA/Cr dans le lobe frontal, les hémisphères cérébelleux et le vermis. (Konaka *et al.* 2000; Panegyres *et al.* 2001)

Comparaison avec les ataxies sporadiques

Ces données peuvent également être utilisées afin d'effectuer la distinction entre les ataxies héréditaires et les ataxies sporadiques. Pour l'atrophie olivopontocérébelleuse sporadique (AOPCs), ou l'ataxie de Déjerine et Thomas, la SRM du ^1H a montré une diminution du rapport de NAA/Cr et de NAA/Cho avec aucun changement de Cho/Cr dans les hémisphères cérébelleux des patients comparativement aux sujets contrôles. (Ikuta 1998) L'atrophie corticale cérébelleuse sporadique (ACCs) est caractérisée par une diminution du rapport de NAA/Cr dans le cervelet (vermis et hémisphères) et au niveau corticofrontal, mais un rapport de Cho/Cr inchangé dans ces structures incluant le putamen. (Terakawa *et al.* 1999) De plus, le rapport mI/Cr dans la protubérance et au niveau des hémisphères cérébelleux était normal et aucun lactate n'a été détecté. (Tedeschi *et al.* 1996; Mascalchi *et al.* 2002) L'atrophie multisystémique (AMS) peut être subdivisée en sous-types cliniquement distinctifs, la forme à prédominance cérébelleuse (AMS-c) et la forme à prédominance parkinsonienne (AMS-p). La SRM du proton des patients atteints d'AMS

révèle une diminution du rapport NAA/Cr dans les noyaux lenticulaires, plus prononcée chez les patients AMS-p que AMS-c, comparativement aux sujets contrôles. (Davie *et al.* 1993; Davie *et al.* 1995b) Il y a diminution du rapport NAA/Cr chez les patients souffrant d'AMS comparativement à ceux souffrant d'ACCs, dans le vermis et les hémisphères cérébelleux, dans le cortex frontal et le putamen mais le rapport du Cho/Cr demeure inchangé dans ces structures. (Terakawa *et al.* 1999)

Comparaison avec la maladie de Huntington

Comparativement aux sujets contrôles, les rapports de NAA/Cr étaient diminués, particulièrement dans la matière blanche et le rapport de mI/Cr était élevé alors qu'aucune variation de Cho/Cr ni de Glx/Cr n'a été enregistrée. (Tabrizi *et al.* 2003) De plus, une corrélation a été identifiée entre la perte de NAA et l'augmentation de Lac, lorsque ces valeurs sont divisées par l'âge du patient. (Jenkins *et al.* 1998)

Travaux futurs

Une évaluation de l'accord inter-observateurs lors des mesures de l'atrophie sera effectuée par une régression linéaire paramétrique pondérée de Deming ou par une régression non-paramétrique de type « *Passing Babolck* ». De plus, les résultats obtenus en SRM doivent être corrélés, de la même façon que ceux d'IRM, avec l'âge, la durée de la maladie et l'amplitude des répétitions trinuécléotidiques. Une corrélation entre les rapports de métabolites et l'atrophie sera également effectuée. Ces résultats seront éventuellement corrélés avec ceux des tests neurologiques standardisés ayant trait à la performance des patients à certaines épreuves. Les résultats des études de flux sanguin par TESP seront également corrélés avec nos données, le tout afin de permettre de différencier chacun des sous-types d'ataxie en vue d'effectuer le choix du test génétique le plus judicieux possible. Le nombre de patients participant à cette étude sera également augmenté.

Conclusion

L'utilisation de l'IRM et de la SRM apparaît prometteuse pour différencier les types d'ataxie. Les résultats génético-phénotypiques parfois contradictoires sont surtout reliés au faible nombre de patients recrutés pour cette étude. La présence d'atrophie et d'anomalies d'intensité de signaux sur les coupes d'IRM, dans les régions étudiées, semble être respectivement prédictrice à très haut niveau de discrimination de la présence d'ataxie et du type d'ataxie, particulièrement pour l'ASC2. Cependant, puisque la recherche d'un diagnostic se produit habituellement au début de la maladie, où ces anomalies ne sont pas nécessairement présentes, la SRM, dans ces conditions, pourrait être d'une grande utilité. En n'utilisant qu'un seul marqueur, le NAA/Cr dans l'hémisphère cérébelleux, il serait possible d'obtenir une valeur prédictive qui permet la distinction de 89% des patients et des sujets contrôles. De plus, nos résultats suggèrent que la SRM pourrait permettre de différencier entre eux tous les types d'ataxie à l'étude, sauf le groupe AFRD du groupe ASCS.

L'association des informations en provenance de ces méthodes neuroradiologiques avec celles recueillies en clinique semble être prometteuse pour orienter le clinicien dans le choix de tests génétiques en vue d'obtenir un diagnostic final. Le recrutement d'autres patients et la corrélation de ces résultats avec ceux de l'examen clinique et de TESP pourront possiblement restreindre le spectre des diagnostics possibles à un mince éventail de diagnostics hautement probables.

Les sources documentaires

- ADACHI, M., HOSOYA, T., YAMAGUCHI, K., KAWANAMI, T., KATO, T. (2000). Diffusion- and T2-weighted MRI of the transverse pontine fibres in spinocerebellar degeneration. *Neuroradiology*, 42, 803-809.
- ALBIN, R.L. (2003). Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. *Curr Opin Neurol*, 16, 507-514.
- BAIN, P.G., O'BRIEN, M.D., KEEVIL, S.F., PORTER, D.A. (1992). Familial periodic cerebellar ataxia: a problem of cerebellar intracellular pH homeostasis. *Ann Neurol*, 31, 147-154.
- BARBEAU, A. (1984). The Quebec Cooperative Study of Friedreich's Ataxia: 1974-1984-- 10 years of research. *Can J Neurol Sci*, 11, 646-660.
- BARBIROLI, B., MARTINELLI, P., PATUELLI, A., LODI, R., IOTTI, S., CORTELLI, P., MONTAGNA, P. (1999). Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 14, 430-435.
- BLOCH, F., HANSEN, W.W., PACKARD, M.E. (1946). Nuclear induction. *Phys Rev*, 69, 127.
- BLOEMBERGEN, N., PURCELL, E.M., POUND, R.V. (1948). Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. *Phys Rev*, 73, 979.
- BOESCH, S.M., SCHOCKE, M., BURK, K., HOLLOSI, P., FORNAI, F., AICHNER, F.T., POEWE, W., FELBER, S. (2001). Proton magnetic resonance spectroscopic imaging reveals differences in spinocerebellar ataxia types 2 and 6. *J Magn Reson Imaging*, 13, 553-559.
- BOTEZ, M.I., LÉVEILLÉ, J., LAMBERT, R., BOTEZ, T. (1991). Single photon emission computed tomography (SPECT) in cerebellar disease: cerebello-cerebral diaschisis. *Eur Neurol*, 31, 405-412.
- BOTEZ, M.I., YOUNG, S.N. (2001). Biogenic amine metabolites and thiamine in cerebrospinal fluid in heredo-degenerative ataxias. *Can J Neurol Sci*, 28, 134-140.
- BOTTOMLEY, P.A. (1987). Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann NY Acad Sci*, 508, 333-348.
- BOUCHARD, J.P., BARBEAU, A., BOUCHARD, R., BOUCHARD, R.W. (1978). Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Can J Neurol Sci*, 5, 61-69.

- BOUCHARD, J.P., RICHTER, A., MATHIEU, J., BRUNET, D., HUDSON, T.J., MORGAN, K., MELANÇON, S.B. (1998). Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Neuromuscul Disord*, 8, 474-479.
- BOULANGER, Y., LABELLE, M., KHIAT, A. (2000). Role of phospholipase A(2) on the variations of the choline signal intensity observed by ¹H magnetic resonance spectroscopy in brain diseases. *Brain Res Brain Res Rev*, 33, 380-389.
- BRODAL, P. (1998). *The Central Nervous System - Structure and Function* (2e éd.). Oxford: Oxford University Press.
- BURK, K., FETTER, M., ABELE, M., LACCONE, F., BRICE, A., DICHGANS, J., KLOCKGETHER, T. (1999). Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *J Neurol*, 246, 789-797.
- CAMBIER, J., MASSON, M., DEHEN, H. (2000). *Neurologie* (10e éd.). Paris: Masson.
- CASALI, C. (2001). Advances in the genetics of spinocerebellar ataxias. *Funct Neurol*, 16, 83-87.
- CASTILLO, M., KWOCK, L., MUKHERJI, S.K. (1996). Clinical applications of proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*, 1, 1-15.
- CELLINI, E., NACMIAS, B., FORLEO, P., PIACENTINI, S., GUARNIERI, B.M., SERIO, A., CALABRO, A., RENZI, D., SORBI, S. (2001). Genetic and clinical analysis of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansion in Italy. *Arch Neurol*, 58, 1856-1859.
- CHAKRAVARTY, A., MUKHERJEE, S.C. (2002). Autosomal dominant cerebellar ataxias in ethnic Bengalees in West Bengal - an Eastern Indian state. *Acta Neurol Scand*, 105, 202-208.
- CHEN S, BERTHELIER V, YANG W, WETZEL R. (2001). Polyglutamine aggregation behavior in vitro supports a recruitment mechanism of cytotoxicity. *J Mol Biol*, 311, 173-182.
- DANIELSEN, E.R., ROSS, B. (1999). Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New-York: Marcel Dekker.
- DAVIE CA, WENNING GK, BARKER GJ, BRENNAN A, QUINN N, MILLER DH. (1993). MRS to differentiate multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Lancet*, 342, 681-682.
- DAVIE, C.A., BARKER, G.J., WEBB, S., TOFTS, P.S., THOMPSON, A.J., HARDING, A.E., McDONALD, W.I., MILLER, D.H. (1995a). Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axon loss. *Brain*, 118, 1583-1592.

- DAVIE, C.A., WENNING, G.K., BARKER, G.J., TOFTS, P.S., KENDALL, B.E., QUINN, N., MCDONALD, W.I., MARSDEN, C.D., MILLER, D.H. (1995b). Differentiation of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol*, 37, 204-210.
- DAY, J.W., SCHUT, L.J., MOSELEY, M.L., DURAND, A.C., RANUM, L.P. (2000). Spinocerebellar ataxia type 8: clinical features in a large family. *Neurology*, 55, 649-657.
- DE BRAEKELEER, M., GIASSON, F., MATHIEU, J., ROY, M., BOUCHARD, J.P., MORGAN, K. (1993). Genetic epidemiology of autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in northeastern Quebec. *Genet Epidemiol*, 10, 17-25.
- DE CASTRO, M., GARCIA-PLANELLAS, J., MONROS, E., CANIZARES, J., VAZQUEZ-MANRIQUE, R., VILCHEZ, J.J., URTASUN, M., LUCAS, M., NAVARRO, G., IZQUIERDO, G., MOLTO, M.D., PALAU, F. (2000). Genotype and phenotype analysis of Friedreich's ataxia compound heterozygous patients. *Hum Genet*, 16, 86-92.
- DELATYCKI, M.B., CAMAKARIS, J., BROOKS, H., EVANS-WHIPPI, T., THORBURN, D.R., WILLIAMSON, R., FORREST, S.M. (1999). Direct evidence that mitochondrial iron accumulation occurs in Friedreich ataxia. *Ann Neurol*, 45, 673-675.
- DE MICHELE, G., DI SALLE, F., FILLA, A., D'ALESSIO, G., AMBROSIO, G., VISCARDI, L., SCALA, R., CAMPANELLA, G. (1995). Magnetic resonance imaging in "typical" and "late onset" Friedreich's disease and early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. *Ital J Neurol Sci*, 16, 303-308.
- DE MICHELE, G., MAINENTI, P.P., SORICELLI, A., DI SALLE, F., SALVATORE, E., LONGOBARDI, M.R., POSTIGLIONE, A., SALVATORE, M., FILLA, A. (1998). Cerebral blood flow in spinocerebellar degenerations: a single photon emission tomography study in 28 patients. *J Neurol*, 245, 603-608.
- DIRIK, E., OZDAMAR, F., ANAL, O., PIRNAR, T. (1994). The importance of MRI in diagnosis of Friedreich ataxia. *Indian J Pediatr*, 61, 723-725.
- EDELSTEIN, W.A., HUTCHINSON, J.M.S., JOHNSON, G. (1980). Spinwarp NMR imaging and applications to human whole-body imaging. *Phys Med Biol*, 25, 751.
- ENGERT, J.C., BÉRUBÉ, P., MERCIER, J., DORÉ, C., LEPAGE, P., GE, B., BOUCHARD, J.P., MATHIEU, J., MELANÇON, S.B., SCHALLING, M., LANDER, E.S., MORGAN, K., HUDSON, T.J., RICHTER, A. (2000). ARSACS, a spastic ataxia common in

northeastern Quebec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. *Nat Genet*, 24, 120-125.

- ETCHEBEHERE, E.C., CENDES, F., LOPES-CENDES, I., PEREIRA, J.A., LIMA, M.C., SANSANA, C.R., SILVA, C.A., CAMARGO, M.F., SANTOS, A.O., RAMOS, C.D., CAMARGO, E.E. (2001). Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*, 58, 1257-1263.
- ETHOFER, T., MADER, I., SEEGER, U., HELMS, G., ERB, M., GRODD, W., LUDOLPH, A., KLOSE, U. (2003). Comparison of longitudinal metabolite relaxation times in different regions of the human brain at 1.5 and 3 Tesla. *Magn Reson Med*. 50, 1296-1301.
- EVIDENTE, V.G.H., GWINN-HARDY, K.A., CAVINESS, J.N., GILMAN, S. (2000). Hereditary ataxia, *Mayo Clin Proc*, 75, 475-490.
- FERRANTE, R.J., ANDREASSEN, O.A., JENKINS, B.G., DEDEOGLU, A., KUEMMERLE, S., KUBILUS, J.K., KADDURAH-DAOUK, R., HERSCH, S.M., BEAL, M.F. (2000). Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci*, 20, 4389-4397.
- FILLA, A., DEMICHELE, G., SANTORELLI, F., BANFI, S., CAMPANELLA, G., MARCONI, R., ROSSI, F., CAVALCANTI, F. (1993). *Handbook of Cerebellar Diseases: Epidemiological survey of hereditary ataxias and spastic paraplegias in Molise, Italy*. (Lechtenberg, R. éd). New York: Marcel Dekker, 407-414.
- FILLA, A., DE MICHELE, G., COPPOLA, G., FEDERICO, A., VITA, G., TOSCANO, A., UNCINI, A., PISANELLI, P., BARONE, P., SCARANO, V., PERRETTI, A., SANTORO, L., MONTICELLI, A., CAVALCANTI, F., CARUSO, G., COCOZZA, S. (2000). Accuracy of clinical diagnostic criteria for Friedreich's ataxia. *Mov Disord*. 15, 1255-1258.
- FRAHM, J., BRUHN, H., GYNGELL, M.L., MERBOLDT, K.D., HANICKE, W., SAUTER, R. (1989). Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo. *Magn Reson Med*, 9, 79-93.
- GADIAN, D.G. (1995). *NMR and its applications to living systems* (2e éd.). Oxford: Oxford University Press.
- GILMAN, S. (1989). Cerebellar diseases: studies with positron emission tomography. *Semin Neurol*, 9, 370-376.

- GILMAN, S., JUNCK, L., MARKEL, D.S., KOEPPE, R.A., KLUIN, K.J. (1990). Cerebral glucose hypermetabolism in Friedreich's ataxia detected with positron emission tomography. *Ann Neurol*, 28, 750-757.
- GILMAN, S. (1998). Imaging the brain. *New Engl J Med*, 338, 889-896.
- GILMAN, S. (2000). The spinocerebellar ataxias. *Clin Neuropharmacol*, 23, 296-303.
- GIROUD, M., SEPTIEN, L., PELLETIER, J.L., DUERET, N., DUMAS, R. (1994). Decrease in cerebellar blood flow in patients with Friedreich's ataxia: A Tc-HMPAO SPECT study of three cases. *Neurol Res*, 16, 342-344.
- GIUFFRIDA, S., SAPONARA, R., RESTIVO, D.A., TROVATO SALINARO, A., TOMARCHIO, L., PUGLIARES, P., FABBRI, G., MACCAGNANO, C. (1999). Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol*, 246, 383-388.
- GOETZ, C.G. (2003). *Textbook of Clinical Neurology* (2^{ième} éd.). Philadelphia: W.B. Saunders.
- GREEN H. (1993). Human genetic diseases due to codon reiteration: relationship to an evolutionary mechanism. *Cell*, 74, 955-956.
- GUCUYENER, K., OZGUL, K., PATERNOTTE, C., ERDEM, H., PRUD'HOMME, J.F., OZGUC, M., TOPALOGLU, H. (2001). Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in two unrelated Turkish families. *Neuropediatrics*, 32, 142-146.
- HARDING, A.E. (1983). Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, 8334, 1151-1155.
- HAASE, A., FRAHM, J., HANICKE, W., MATTHAEI, D. (1985). ¹H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Phys Med Biol*, 30, 341-344.
- HEIDENFELDER, B.L., MAKHOV, A.M., TOPAL, M.D. (2003). Hairpin formation in Friedreich's ataxia triplet repeat expansion. *J Biol Chem*, 278, 2425-2431.
- HUANG, Y.P., TUASON, M.Y., WU, T., PLAITAKIS, A. (1993). MRI and CT features of cerebellar degeneration. *J Formos Med Assoc*, 92, 494-508.
- HUCKMAN, M.S. (1982). Computed tomography in the diagnosis of degenerative brain disease. *Radiol Clin N Am*, 20, 169-183.
- IKEDA, Y., SHIZUKA, M., WATANABE, M., OKAMOTO, K., SHOJI, M. (2000). Molecular and clinical analyses of spinocerebellar ataxia type 8 in Japan. *Neurology*, 54, 950-955.
- IKUTA, N. (1998). [Spectroscopie par résonance magnétique du proton et tomographie par émission simple de photons chez les patients avec une atrophie olivopontocérébelleuse] *Rinsho Shinkeigaku*, 38, 289-294.

- ISHIKAWA, K., WATANABE, M., YOSHIKAWA, K., FUJITA, T., IWAMOTO, H., YOSHIKAWA, T., HARADA, K., NAKAMAGOE, K., KOMATSUZAKI, Y., SATOH, A., DOI, M., OGATA, T., KANAZAWA, I., SHOJI, S., MIZUSAWA, H. (1999). Clinical, neuropathological, and molecular study in two families with spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 86-89.
- JARDIM, L., SILVEIRA, I., PEREIRA, M.L., DO CEU MOREIRA, M., MENDONCA, P., SEQUEIROS, J., GIUGLIANI, R. (2003). Searching for modulating effects of SCA2, SCA6 and DRPLA CAG tracts on the Machado-Joseph disease (SCA3) phenotype. *Acta Neurol Scand*, 107, 211-214.
- JENKINS, B.G., ROSAS, H.D., CHEN, Y.C., MAKABE, T., MYERS, R., MACDONALD, M., ROSEN, B.R., BEAL, M.F., KOROSHETZ, W.J. (1998). ¹H NMR spectroscopy studies of Huntington's disease: correlations with CAG repeat numbers. *Neurology*, 50, 1357-1365.
- JUNK, L., GILMAN, S., GEBARSKI, S.S., KOEPPE, R.A., KLUIN, K.J., MARKEL, D.S. (1994). Structural and functional brain imaging in Friedreich's ataxia. *Arch Neurol*, 51, 349-355.
- JUVONEN, V., HIETALA, M., PAIVARINTA, M., RANTAMAKI, M., HAKAMIES, L., KAAKKOLA, S., VIERIMAA, O., PENTTINEN, M., SAVONTAUS, M.L. (2000). Clinical and genetic findings in Finnish ataxia patients with the spinocerebellar ataxia 8 repeat expansion. *Ann Neurol*, 48, 354-361.
- KATO, T., TANAKA, F., YAMAMOTO, M., YOSHIDA, E., INDO, T., WATANABE, H., YOSHIWARA, T., DOYU, M., SOBUE, G. (2000). Sisters homozygous for the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6)/CACNA1A gene associated with different clinical phenotypes. *Clin Genet*, 58, 69-73.
- KIMMICH, R., SCHNUR, G., HOEPFEL, D., RATZEL, D. (1987). Volume-selective multi-pulse spin-echo spectroscopy and selective suppression of spectral lines. *Phys Med Biol*, 32, 1335-1343.
- LOCKGETHER, T., SKALEJ, M., WEDEKIND, D., LUFT, A.R., WELTE, D., SCHULZ, J.B., ABELE, M., BURK, K., LACCONE, F., BRICE, A., DICHGANS, J. (1998). Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. *Brain*, 121, 1687-1693.

- KOH, S.H., KIM, H.T., KIM, S.H., LEE, G.Y., KIM, J., KIM, M.H. (2001). Spinocerebellar ataxia type 6 and episodic ataxia type 2 in a Korean family. *J Korean Med Sci*, 16, 809-813.
- KONAKA, K., KAIDO, M., OKUDA, Y., AOIKE, F., ABE, K., KITAMOTO, T., YANAGIHARA, T. (2000). Proton magnetic resonance spectroscopy of a patient with Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Neuroradiology*, 42, 662-665.
- KOOB, M.D., MOSELEY, M.L., SCHUT, L.J., BENZOW, K.A., BIRD, T.D., DAY, J.W., RANUM, L.P. (1999). An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet*, 21, 379-384.
- KOSHI, Y., KITAMURA, S., TERASHI, A. (1995). [Relations entre la fonction cognitive et le taux de perfusion cérébral dans les ataxies dégénératives spinocérébelleuses héréditaires--comparaison entre la maladie de Joseph et l'AOPC du type de Menzel]. *Rinsho Shinkeigaku*, 35, 237-242.
- MALANDRINI, A., GALLI, L., VILLANOVA, M., PALMERI, S., PARROTTA, E., DEFALCO, D., CAPPELLI, M., GRIECO, G.S., RENIERI, A., GUAZZI, G. (1998). CAG repeat expansion in an Italian family with spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2): a clinical and genetic study. *Eur Neurol*, 40, 164-168.
- MARIOTTI, C., GELLERA, C., GRISOLI, M., MINERI, R., CASTUCCI, A., DI DONATO, S. (2001). Pathogenic effect of an intermediate-size SCA-6 allele (CAG)19 in a homozygous patient. *Neurology*, 57, 1502-1504.
- MARTIN, J.H. (1996). *Neuroanatomy - Text and Atlas*, (2e éd.). Stamford: Appleton & Lange.
- MASCALCHI, M., TOSETTI, M., PLASMATI, R., BIANCHI, M.C., TESSA, C., SALVI, F., FRONTALI, M., VALZANIA, F., BARTOLOZZI, C., TASSINARI, C.A. (1998). Proton magnetic resonance spectroscopy in an Italian family with spinocerebellar ataxia type 1. *Ann Neurol*, 43, 244-252.
- MASCALCHI, M., BRUGNOLI, R., GUERRINI, L., BELLI, G., NISTRI, M., POLITI, L.S., GAVAZZI, C., LOLLI, F., ARGENTI, G., VILLARI, N. (2002). Single-voxel long TE ¹H-MR spectroscopy of the normal brainstem and cerebellum. *J Magn Reson Imaging*, 16, 532-537.
- MATSUMURA, R., FUTAMURA, N., ANDO, N., UENO, S. (2003). Frequency of spinocerebellar ataxia mutations in the Kinki district of Japan. *Acta Neurol Scand*, 107, 38-41.

- MCGOWAN, J.C., PATEL, R.S. (2000). Technical issues for MRI examination of the posterior fossa. *J Neurol Sci*, 172, 40-42.
- MONOI, H., FUTAKI, S., KUGIMIYA, S., MINAKATA, H., YOSHIHARA, K. (2000). Poly-L-glutamine forms cation channels: relevance to the pathogenesis of the polyglutamine diseases. *Biophys J*, 78, 2892-2899.
- MRISSA, N., BELAL, S., HAMIDA, C.B., AMOURI, R., TURKI, I., MRISSA, R., HAMIDA, M.B., HENTATI, F. (2000). Linkage to chromosome 13q11-12 of an autosomal recessive cerebellar ataxia in a Tunisian family. *Neurology*, 54, 1408-1414.
- MURATA, Y., KAWAKAMI, H., YAMAGUCHI, S., NISHIMURA, M., KOHRIYAMA, T., ISHIZAKI, F., MATSUYAMA, Z., MIMORI, Y., NAKAMURA, S. (1998a) Characteristic magnetic resonance imaging findings in spinocerebellar ataxia 6. *Arch Neurol*, 55, 1348-1352.
- MURATA, Y., YAMAGUCHI, S., KAWAKAMI, H., IMON, Y., MARUYAMA, H., SAKAI, T., KAZUTA, T., OHTAKE, T., NISHIMURA, M., SAIDA, T., CHIBA, S., OH-I, T., NAKAMURA, S. (1998b). Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*, 55, 33-37.
- NAGAI, Y., AZUMA, T., FUNAUCHI, M., FUJITA, M., UMI, M., HIRANO, M., MATSUBARA, T., UENO, S. (1998). Clinical and molecular genetic study in seven Japanese families with spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Sci*, 157, 52-59.
- NAGAOKA, U., SUZUKI, Y., KAWANAMI, T., KURITA, K., SHIKAMA, Y., HONDA, K., ABE, K., NAKAJIMA, T., KATO, T. (1999). Regional differences in genetic subgroup frequency in hereditary cerebellar ataxia, and a morphometrical study of brain MR images in SCA1, MJD and SCA6. *J Neurol Sci*, 164, 187-194.
- NAGAOKA, U., TAKASHIMA, M., ISHIKAWA, K., YOSHIZAWA, K., YOSHIZAWA, T., ISHIKAWA, M., YAMAWAKI, T., SHOJI, S., MIZUSAWA, H. (2000). A gene on SCA4 locus causes dominantly inherited pure cerebellar ataxia. *Neurology*, 54, 1971-1975.
- NETTER, J., KUNTER, M.H., NACHTSEIM, C.J., WASSERMAN, W. (1996). *Applied Linear Statistical Models* (4e éd.). Chicago: Irwin.
- NITSCH, R.M., BLUSZTAJN, J.K., DOYLE, F.M., ROBITAILLE, Y., WURTMAN, R.J., GROWDON, J.H., KISH, S.J. (1993) Phospholipid metabolite levels are altered in cerebral cortex of patients with dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. *Neurosci Lett*, 161, 191-194.

- ORMEROD, I.E., HARDING, A.E., MILLER, D.H., JOHNSON, G., MACMANUS, D., DU BOULAY, E.P., KENDALL, B.E., MOSELEY, I.F., McDONALD, W.I. (1994). Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57, 51-57.
- ORR, H.T. (2002). Microarrays and polyglutamine disorders: reports from the Hereditary Disease Array Group. *Hum Mol Genet*, 11, 1909-1910.
- PANEGYRES, P.K., TOUFEXIS, K., KAKULAS, B.A., CERNEVAKOVA, L., BROWN, P., GHETTI, B., PICCARDO, P., DLOUHY, S.R. (2001). A new PRNP mutation (G131V) associated with Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Arch Neurol*, 8, 1899-1902.
- PERUTZ, M.F., FINCH, J.T., BERRIMAN, J., LESK, A. (2002). Amyloid fibers are water-filled nanotubes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 5591-5595.
- POLO, J.M., CALLEJA, J., COMBARROS, O., BERCIANO, J. (1991). Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain*, 114, 855-866.
- POTTER, N.T., NANCE, M.A. (2000). Genetic testing for ataxia in North America. *Mol Diagn*, 5, 91-99.
- PROVENCHER, S.W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*, 30, 672-679.
- PURCELL, E.M., TORREY, H.C., POUND, C.V. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic movements in a solid. *Phys Rev*, 64, 37-38.
- RAMSEY, R.G. (1994). *Neuroradiology* (3e éd.). Philadelphia: Saunders.
- RICHTER, A., MORGAN, K., BOUCHARD, J.P., POIRIER, J., MERCIER, J., GOSSELIN, F., MELANÇON, S.B. (1993). Clinical and molecular genetic studies on autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS). *Adv Neurol*, 61, 97-103.
- RIVA, A., BRADAC, G.B. (1995). Primary cerebellar and spino-cerebellar ataxia an MRI study on 63 cases. *J Neuroradiol*, 22, 71-76.
- ROBITAILLE, Y., LOPES-CENDES, I., BECHER, M., ROULEAU, G., CLARK, A.W. (1997). The neuropathology of CAG repeat diseases: review and update of genetic and molecular features. *Brain Pathol*, 7, 901-926.
- ROSS, C.A. (2002). Polyglutamine pathogenesis: emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron*, 35, 819-822.

- ROSS, B., BLUML, S. (2001). Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec*, 265, 54-84.
- ROTHMAN, D.L., BEHAR, K.L., HYDER, F., SHULMAN, R.G. (2003). In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: implications for brain function. *Annu Rev Physiol*, 65, 401-427.
- SASAKI, H., WAKISAKA, A., SANPEI, K., TAKANO, H., IGARASHI, S., IKEUCHI, T., IWABUCHI, K., FUKAZAWA, T., HAMADA, T., YUASA, T., TSUJI, S., TASHIRO, K. (1998). Phenotype variation correlates with CAG repeat length in SCA2--a study of 28 Japanese patients. *J Neurol Sci*, 159, 202-208.
- SATOH, J.I., TOKUMOTO, H., YUKITAKE, M., MATSUI, M., MATSUYAMA, Z., KAWAKAMI, H., NAKAMURA, S., KURODA, Y. (1998). Spinocerebellar ataxia type 6: MRI of three Japanese patients. *Neuroradiology*, 40, 222-227.
- SCHÖLS, L., AMOIRIDIS, G., PRZUNTEK, H., FRANK, G., EPPLER, J.T., EPPLER, C. (1997a). Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain*, 120, 2131-2140.
- SCHÖLS, L., AMOIRIDIS, G., BUTTNER, T., PRZUNTEK, H., EPPLER, J.T., RIESS, O. (1997b). Autosomal dominant cerebellar ataxia: phenotypic differences in genetically defined subtypes? *Ann Neurol*, 42, 924-932.
- SCHÖLS, L., KRUGER, R., AMOIRIDIS, G., PRZUNTEK, H., EPPLER, J.T., RIESS, O. (1998). Spinocerebellar ataxia type 6: genotype and phenotype in German kindreds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 67-73.
- SHIMAZAKI, H., TAKIYAMA, Y., SAKOE, K., AMAIKE, M., NAGAKI, H., NAMEKAWA, M., SASAKI, H., NAKANO, I., NISHIZAWA, M. (2001). Meiotic instability of the CAG repeats in the SCA6/CACNA1A gene in two Japanese SCA6 families. *J Neurol Sci*, 185, 101-107.
- SHIZUKA, M., WATANABE, M., IKEDA, Y., MIZUSHIMA, K., KANAI, M., TSUDA, T., ABE, K., OKAMOTO, K., SHOJI, M. (1998). Spinocerebellar ataxia type 6: CAG trinucleotide expansion, clinical characteristics and sperm analysis. *Eur J Neurol*, 5, 381-387.
- SILVERMAN, I.E. (1999). Spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol*, 56, 628.
- SMITH, D.L., PORTIER, R., WOODMAN, B., HOCKLY, E., MAHAL, A., KLUNK, W.E., LI, X.J., WANKER, E., MURRAY, K.D., BATES, G.P. (2001). Inhibition of polyglutamine aggregation in R6/2 HD brain slices-complex dose-response profiles. *Neurobiol Dis*, 8, 1017-1026.

- SOONG, B.W., LIU, R.S. (1998). Positron emission tomography in asymptomatic gene carriers of Machado-Joseph disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64, 499-504.
- SOONG, B., LIU, R., WU, L., LU, Y., LEE, H. (2001). Metabolic characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Arch Neurol*, 58, 300-304.
- STARK, D.D., BRADLEY, W.G. (1992). *Magnetic Resonance Imaging* (2e éd.). Toronto: C.V. Mosby.
- STEFFAN, J.S., BODAI, L., PALLOS, J., POELMAN, M., MCCAMPBELL, A., APOSTOL, B.L., KAZANTSEV, A., SCHMIDT, E., ZHU, Y.Z., GREENWALD, M., KUROKAWA, R., HOUSMAN, D.E., JACKSON, G.R., MARSH, J.L., THOMPSON, L.M. (2001). Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature*, 413, 739-743.
- STEFFAN, J.S., THOMPSON, L.M. (2003). Targeting aggregation in the development of therapeutic of Huntington's disease and other polyglutamine repeat diseases. *Expert Opin Ther Targets*, 7, 201-203.
- STEVANIN, G., DURR, A., DAVID, G., DIDIERJEAN, O., CANCEL, G., RIVAUD, S., TOURBAH, A., WARTER, J.M., AGID, Y., BRICE, A. (1997). Clinical and molecular features of spinocerebellar ataxia type 6. *Neurology*, 49, 1243-1246.
- STONE, J., SMITH, L., WATT, K., BARRON, L., ZEMAN, A. (2001). Incoordinated thought and emotion in spinocerebellar ataxia type 8. *J Neurol*, 248, 229-232.
- SUBRAMONY, S.H., FILLA, A. (2001). Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum? *Neurology*, 56, 287-289.
- TABRIZI, S.J., BLAMIRE, A.M., MANNERS, D.N., RAJAGOPALAN, B., STYLES, P., SCHAPIRA, A.H., WARNER, T.T. (2003). Creatine therapy for Huntington's disease: Clinical and magnetic resonance spectroscopy findings in a one year pilot study. International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM), 11th Scientific Meeting and Exhibition, *Program Book*, 141, 30.
- TAN, E.K., ASHIZAWA, T. (2001). Genetic testing in spinocerebellar ataxias: defining a clinical role. *Arch Neurol*, 58, 191-195.
- TANIWAKI, T., SAKAI, T., KOBAYASHI, T., KUWABARA, Y., OTSUKA, M., ICHIYA, Y., MASUDA, K., GOTO, I. (1997). Positron emission tomography (PET) in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci*, 145, 63-67.
- TEDESCHI, G., SCHIFFMANN, R., BARTON, N.W., SHIH, H.H., GOSPE, S.M. JR., BRADY, R.O., ALGER, J.R., DI CHIRO, G. (1995). Proton magnetic resonance spectroscopic

- imaging in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Neurology*, *45*, 1526-1532.
- TEDESCHI, G., BERTOLINO, A., MASSAQUOI, S.G., CAMPBELL, G., PATRONAS, N.J., BONAVITA, S., BARNETT, A.S., ALGER, J.R., HALLETT, M. (1996). Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with cerebellar degeneration. *Ann Neurol*, *39*, 71-78.
- TERAKAWA, H., ABE, K., WATANABE, Y., NAKAMURA, M., FUJITA, N., HIRABUKI, N., YANAGIHARA, T. (1999). Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) in patients with sporadic cerebellar degeneration. *J Neuroimaging*, *9*, 72-77.
- UEYAMA, H., KUMAMOTO, T., NAGAO, S., MITA, S., UCHINO, M., TSUDA, T. (1998). Clinical and genetic studies of spinocerebellar ataxia type 2 in Japanese kindreds. *Acta Neurol Scand*, *98*, 427-432.
- VALENZUELA, M.J., SACHDEV, P. (2001). Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology*, *56*, 592-598.
- VERBESSEM, P., LEMIERE, J., EIJNDE, B.O., SWINNEN, S., VANHEES, L., VAN LEEMPUTTE, M., HESPEL, P., DOM, R. (2003) Creatine supplementation in Huntington's disease: A placebo-controlled pilot trial. *Neurology*, *61*, 925-930.
- VILLANUEVA-HABA, V., GARCES-SANCHEZ, M., BATALLER, L., PALAU, F., VILCHEZ, J. (2001). Estudio de neuroimagen con análisis morfométrico de las ataxias hereditarias e idiopáticas. *Neurologia*, *16*, 105-111.
- VYMAZAL, J., BROOKS, R.A., PATRONAS, N., HAJEK, M., BULTE, J.W., DI CHIRO, G. (1995). Magnetic resonance imaging of brain iron in health and disease. *J Neurol Sci*, *134*, 19-26.
- WADA, T., KOBAYASHI, N., TAKAHASHI, Y., AOKI, T., WATANABE, T., SAITOH, S. 2002. Wide clinical variability in a family with a CACNA1A T666m mutation: hemiplegic migraine, coma, and progressive ataxia. *Pediatr Neurol*, *26*, 47-50.
- WADIA, N., PANG, J., DESAI, J., MANKODI, A., DESAI, M., CHAMBERLAIN, S. (1998). A clinicogenetic analysis of six Indian spinocerebellar ataxia (SCA2) pedigrees. The significance of slow saccades in diagnosis. *Brain*, *121*, 2341-2355.
- WALDVOGEL, D., VAN GELDEREN, P., HALLETT, M. (1999). Increased iron in the dentate nucleus of patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol*, *46*, 123-125.
- WATANABE, H., TANAKA, F., MATSUMOTO, M., DOYU, M., ANDO, T., MITSUMA, T., SOBUE, G. (1998). Frequency analysis of autosomal dominant cerebellar ataxias in

Japanese patients and clinical characterization of spinocerebellar ataxia type 6. *Clin Genet*, 53, 13-19.

- WÜLLNER, U., KLOCKGETHER, T., PETERSEN, D., NAEGELE, T., DICHGANS, J. (1993). Magnetic resonance imaging in hereditary and idiopathic ataxia. *Neurology*, 43, 318-325.
- YEN, T.C., TZEN, K.Y., CHEN, M.C., CHOU, Y.H., CHEN, R.S., CHEN, C.J., WEY, S.P., TING, G., LU, C.S. (2002). Dopamine transporter concentration is reduced in asymptomatic Machado-Joseph disease gene carriers. *J Nucl Med*, 43, 153-159.
- YABE, I., SASAKI, H., MATSUURA, T., TAKADA, A., WAKISAKA, A., SUZUKI, Y., FUKAZAWA, T., HAMADA, T., ODA, T., OHNISHI, A., TASHIRO, K. (1998). SCA6 mutation analysis in a large cohort of the Japanese patients with late-onset pure cerebellar ataxia. *J Neurol Sci*, 156, 89-95.
- ZOGHBI, H.Y., GAGE, F.H., CHOI, D.W. (2000). Neurobiology of disease. *Curr Opin Neurobiol*, 10, 655-660.
- ZOGHBI, H.Y., ORR, H.T. (2000). Glutamine repeats and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*, 23, 217-247.

Annexe A

Instrumentation

Appareil RM

Les divers constituants d'un appareil de RM peuvent être représentés par des boîtes et les liens qui les unissent représentent leurs relations fonctionnelles. (Voir Figure 38).

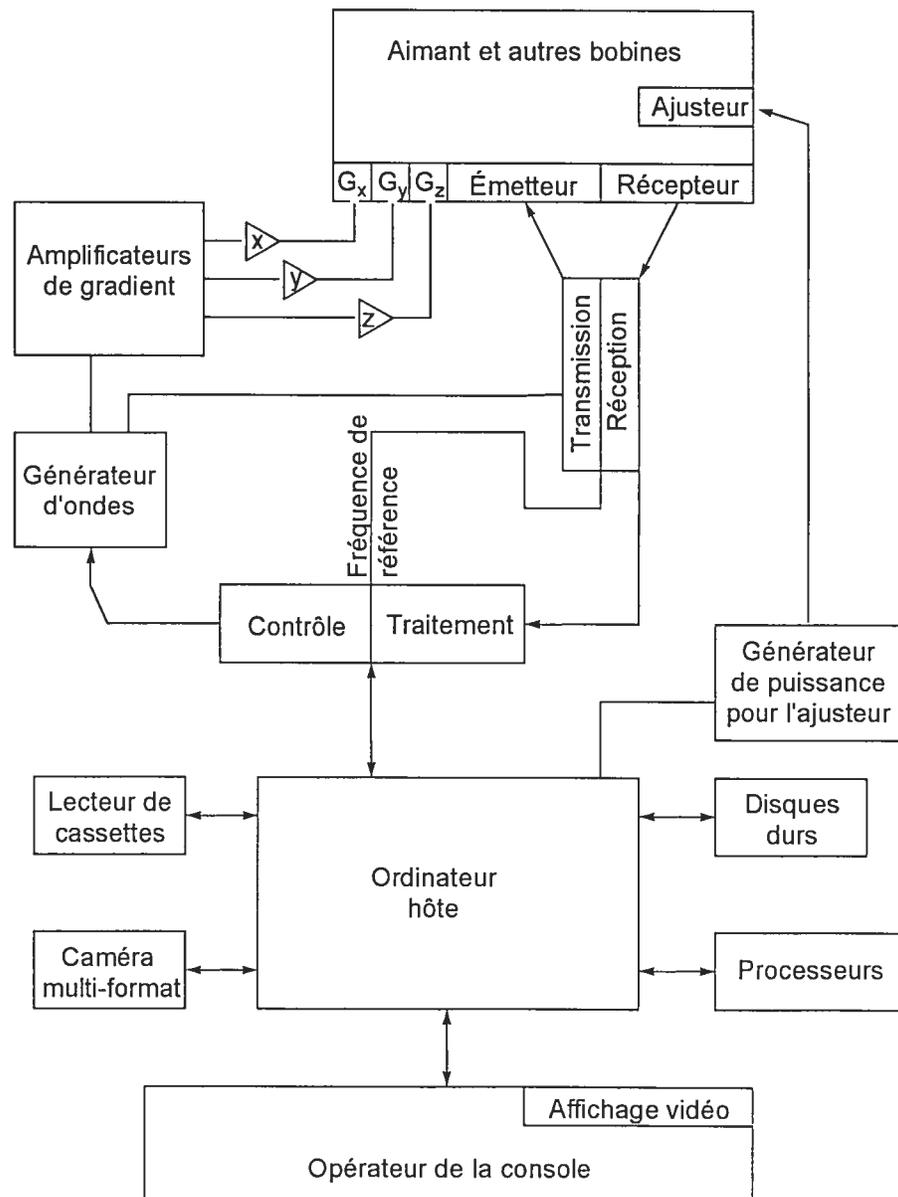


Figure 38. Diagramme en boîte simplifié représentant un appareil d'IRM.

L'aimant et les bobines de l'appareil de RM forment une cavité cylindrique afin d'accueillir le patient en décubitus dorsal sur la table d'examen (Voir Figure 39).

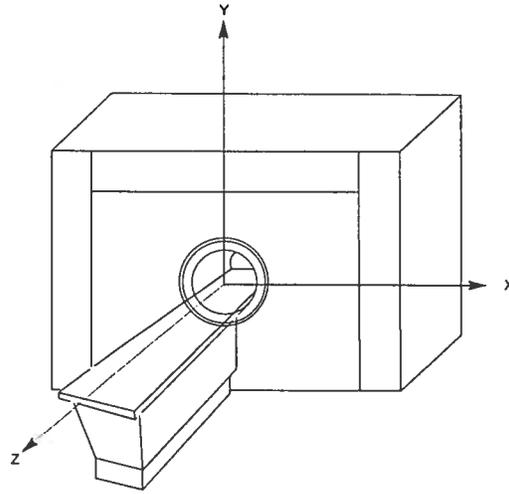


Figure 39. Représentation de l'appareil de RM dans un système cartésien en 3D.

Homogénéité du champ magnétique

L'homogénéisation du champ magnétique principal à l'intérieur de la cavité cylindrique de l'appareil s'effectue avec des bobines de correction (Voir Figure 40).

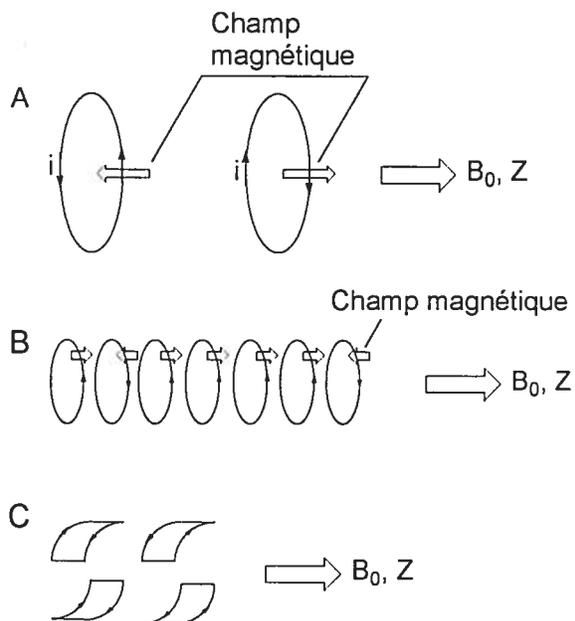


Figure 40. Homogénéisation du champ magnétique. A, un courant i dans un fil métallique induira un champ magnétique qui va dans le sens indiqué par la règle de la main droite. Ce champ magnétique, selon le sens du courant, s'additionnera ou se soustraira au champ magnétique B_0 . La correction du champ magnétique dans les plans axial et transverse est illustrée en B et C, respectivement.

Gradients de champ magnétique

Des gradients de champ magnétique sont nécessaires afin de sélectionner l'emplacement de l'examen à effectuer. Ils s'effectuent selon les mêmes principes que la correction du champ magnétique (Voir Figure 9).

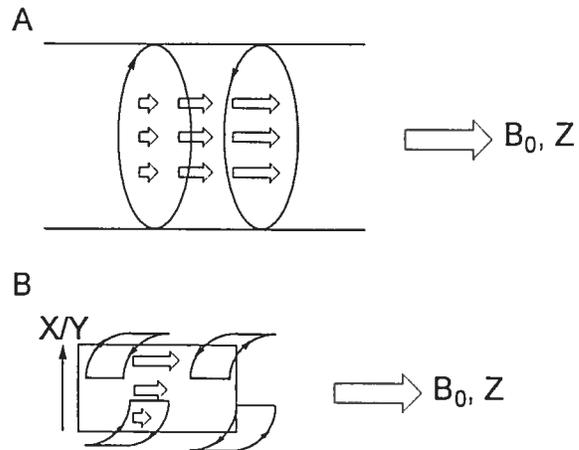


Figure 41. Bobines de gradients typiques. Gradient de champ magnétique dans la configuration de Maxwell (A) et dans la configuration de Golay (B) qui contribuent, respectivement, de façon parallèle et perpendiculaire au champ magnétique principal B_0 .

Émetteur

Le signal obtenu lors d'un examen résulte de l'interaction entre la matière et une onde de radio-fréquence (RF). La partie émettrice permet la génération de cette onde RF (Voir Figure 42).

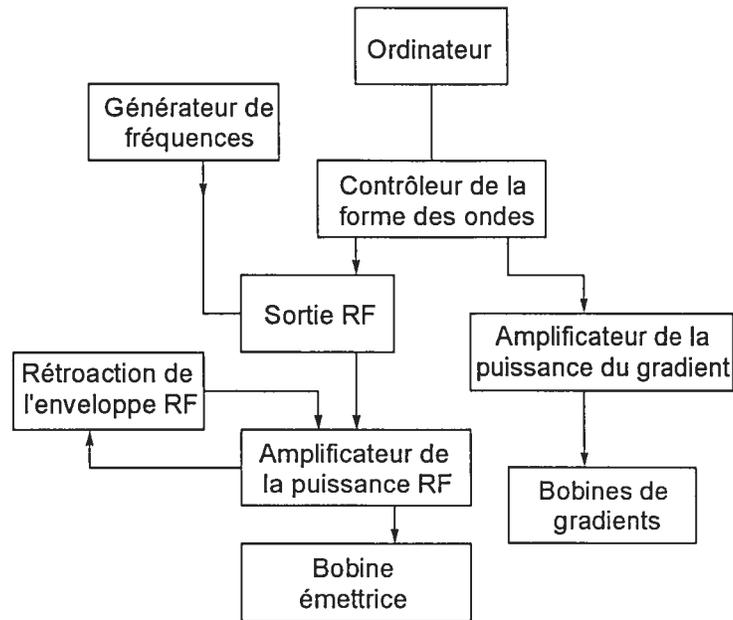


Figure 42. Schéma simplifié de la section émettrice d'un appareil d'IRM. La fréquence de référence est produite par un générateur de fréquence extrêmement précis et stable. Le générateur ne produit pas que la radio-fréquence (RF) centrale, mais également des petites variations qui permettent d'aller d'une coupe à l'autre. L'impulsion digitale est produite par l'ordinateur et passe par le filtre de sortie RF jusqu'à l'amplificateur. Guidé par le générateur d'onde qui effectue une rétroaction sur la forme de l'onde RF, en y ajoutant une enveloppe* si nécessaire, l'amplificateur de la puissance RF génère une onde ayant une forme appropriée, sélective à l'impulsion RF, et d'un angle particulier qui est transmise à la bobine émettrice. * Pour un exemple d'enveloppe voir la Figure 8, où une enveloppe exponentielle décroissante a été ajoutée à une onde sinusoïdale.

L'onde RF générée par l'émetteur, afin d'entrer en interaction ou en résonance avec la matière, doit satisfaire certaines conditions de fréquences. L'ajustement de la fréquence se fait par l'intermédiaire d'un circuit électrique simple (Voir Figure 43).

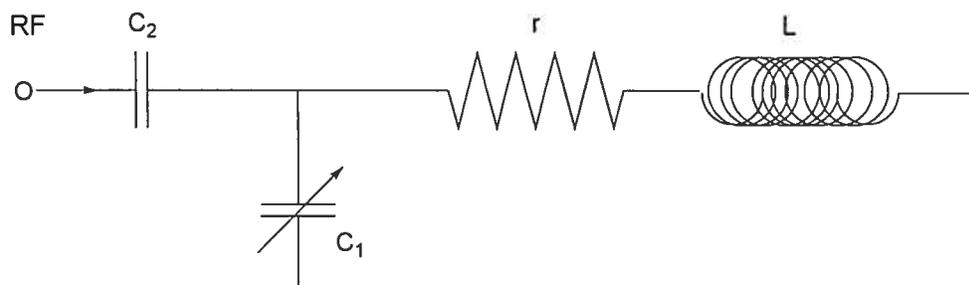


Figure 43. Équivalence d'une bobine RF et d'un circuit électrique possédant une conductance (L), une capacitance (C), une résistance (r), et un voltage oscillant à une fréquence ω . Un pic de courant se produira dans le circuit lorsque $\omega = 1/(LC)^{1/2}$. Ceci est accompli en ajustant C afin d'atteindre la condition de résonance pour le circuit et pour la bobine. ω est la fréquence de précession des moments nucléaires de spins. C_1 désigne une capacitance externe variable qui peut s'ajuster afin d'atteindre la résonance.

Récepteur

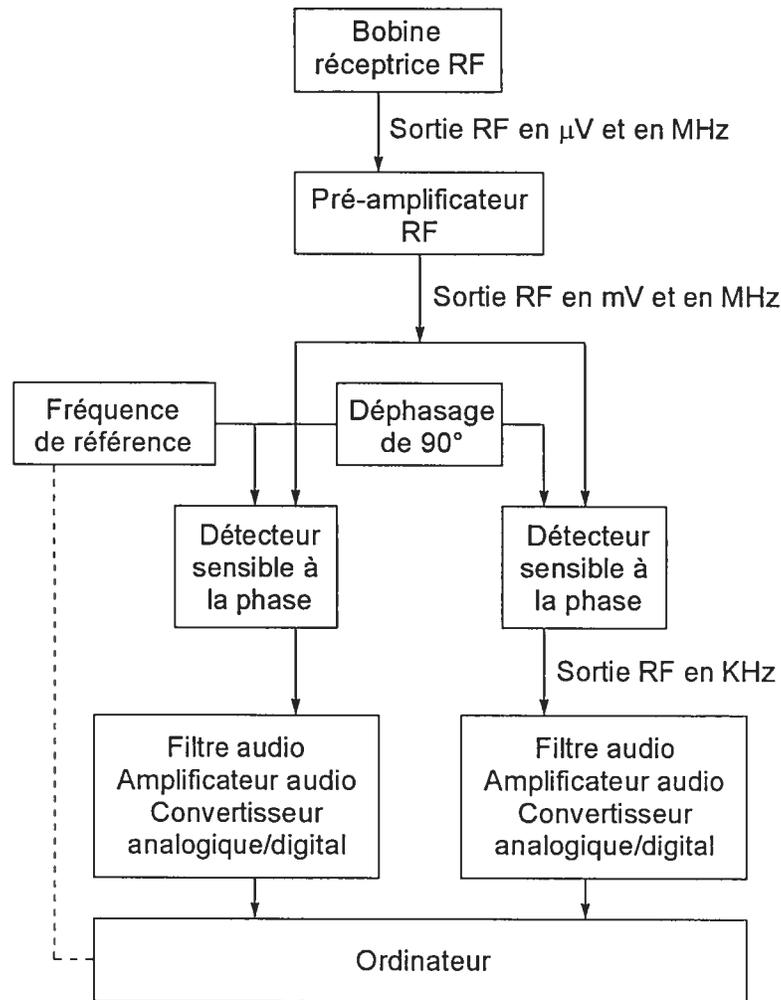


Figure 44. Système de réception RF. La sortie de faible intensité (μV) de la bobine réceptrice est amplifiée en une bande large de fréquences avec très peu de bruit par le pré-amplificateur. La radio-fréquence amplifiée est ensuite mélangée avec une fréquence de référence, qui est la différence entre les signaux audio détectés par le détecteur de quadrature (voir Figure 11). Les signaux audio passés à travers un filtre sont ensuite amplifiés à grande puissance et digitalisés pour être enregistrés dans l'ordinateur.

Annexe B

Effet d'écran et déplacement chimique

Les informations recueillies dans une fenêtre spectrale seront dispersées selon leur déplacement chimique. Les noyaux étant entourés d'électrons, qui agissent comme un écran, ressentent un champ magnétique B_0 appliqué :

$$B_{eff} = (1 - \sigma)B_0 \quad (21)$$

Ici, σ est la constante d'écran qui dépend de l'environnement chimique du noyau observé. La condition change donc en fonction de σ tel que :

$$\nu_1 = \frac{\gamma}{2\pi}(1 - \sigma)B_0 \quad (22)$$

où,

$$\sigma = \sigma_{dia}^{local} + \sigma_{para}^{local} + \sigma_N + \sigma_R + \sigma_e + \sigma_i \quad (23)$$

Ces termes sont respectivement les effets d'écran causés par le diamagnétisme, le paramagnétisme, l'anisotropie des groupements voisins, le courant cyclique dans les groupements aromatiques et les interactions intermoléculaires (ponts hydrogène, effets de solvant).

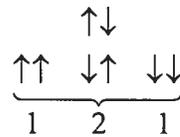
Couplage internucléaire

Les noyaux peuvent aussi subir un couplage dipolaire ou spin-spin. Dans le premier cas, les dipôles sont couplés ensemble directement à travers l'espace, comme c'est le cas en RM des solides. Le second type de couplage se produit à travers les liaisons chimiques et est le seul possible *in vivo*.

Couplage AX

Considérons le système de spin A-X dans lequel A et X possèdent deux états de spins. L'influence de X sur A se fera selon que la valeur du μ_Z est alignée avec B_0 , ou selon qu'elle est en direction opposée. Selon l'orientation de X dans le champ magnétique, sa contribution augmentera ou diminuera le B_{eff} ressenti par A. Deux lignes apparaîtront séparées par une constante de couplage indirecte ou scalaire J_{AX} . L'influence de A sur X produira le même effet, mais puisque A et X sont différents, le doublet se trouvant à ν_X sera à une certaine distance de ν_A .

Lorsque le noyau A possède deux noyaux X équivalents, système de spin AX_2 , tous peuvent s'orienter de deux façons face au champ magnétique. Nous avons alors les combinaisons suivantes :



et un triplet d'intensité 1 : 2 : 1 est observé.

Pour X, nous avons deux états possibles :



et un doublet d'intensité 1 : 1 est observé.

Couplage AX_n

Le même raisonnement prévaut pour des systèmes de spins AX_n .

En général, le nombre de raies dans un multiplet est donné par la formule :

$$M = \prod_N (2nI + 1) \quad (24)$$

où N est le nombre de groupes de noyaux couplés, n est le nombre de noyaux équivalents dans un groupe et I est le spin des noyaux couplés.