

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 2 septembre 2013 à Poitiers
par Marie TERROIR

Titre

**L'hypométabolisme du gyrus angulaire en TEP-TDM au ¹⁸FDG :
un signe précoce de la Maladie d'Alzheimer**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur PERDRISOT Rémy

Membres : Monsieur le Professeur NEAU Jean-Philippe
Monsieur le Professeur PACCALIN Marc
Monsieur le Docteur DU BOISGUEHENEUC Foucaud

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur SALMON François



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique **(surnombre)**
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie **(surnombre)**
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maîtres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A notre Président,

Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT

Professeur des universités de médecine nucléaire et biophysique

Praticien hospitalier

Chef de service

Merci d'avoir accepté avec enthousiasme de présider ce jury de thèse.

C'est un grand honneur pour moi d'apprendre ma spécialité et de réaliser cette thèse au sein de votre service.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre directeur de Thèse et Juge,

Monsieur le Docteur François SALMON

Praticien hospitalier

Je te remercie d'avoir accepté de guider ce travail, de m'avoir aidée dans l'élaboration de ce projet autour de ce thème qui te tient tant à cœur, malgré la distance qui a nous séparé quelques temps.

Ce fût pour moi un grand honneur de travailler avec toi.

Accepte l'expression de mon profond respect.

A nos Juges,

Monsieur Le Professeur Jean-Philippe NEAU

Professeur des universités de neurologie

Praticien hospitalier

Chef de service

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service, de m'y avoir appris tant de choses, et de m'avoir encadrée et accompagnée dans les moments les plus difficiles que représentaient les gardes.

Merci de me faire l'honneur d'être dans mon jury de thèse

Monsieur Le Professeur Marc PACCALIN

Professeur des universités de gériatrie

Praticien hospitalier

Chef de service

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Acceptez l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur Foucaud DU BOISGUEHEUNEUC

Praticien hospitalier

Je te remercie pour toute ton aide durant ce travail, ton enthousiasme, ta bonne humeur, ta présence et ta passion.

Enfin, merci de m'avoir appris tant de choses au cours de mon passage en neurologie dans ce domaine si complexe qui te passionne tant.

A mon mari,

L'amour de ma vie, sans qui je n'aurais pas pu accomplir ce travail.

Tu es présent tant dans les épreuves que dans les moments de bonheur.

Merci pour ton aide, ta présence, tes conseils avisés, ta patience et d'être simplement toi!!! Je t'aime.

A ma mère,

Sans qui je n'aurais pas pu être là aujourd'hui...

Merci de m'avoir encouragée à persévérer dans mon travail, de m'avoir donné le goût de l'effort à travers ton propre exemple et de m'avoir entourée de toute ton affection depuis toujours.

A mon père,

D'être fier de moi.

A ma sœur Laure et à mon neveu et filleul Charles,

Qui malgré la distance sont toujours présents dans mon cœur par ce lien si particulier qui nous unit.

A mes grands-parents,

Pépé qui me manque tant et Grany à laquelle je pense fort aujourd'hui, pour leur amour et leur patience.

A mon parrain Bernard, ma tante Monique et à Cricri,

Pour m'avoir toujours soutenue dans les étapes de ma vie et pour leur présence de chaque instant.

A mes amis, Pauline, Marion, Oriana, Arlande, Dédé, Laure

Qui malgré la distance et les obligations ont toujours su me témoigner leur amitié, leur affection et avec qui j'ai partagé de si bons moments.

Bon les filles, à quand le prochain mariage ?

A Mr Payoux, Anne Hitzel, Anne Julian, Eric Ohayoun, Anne-Laure, Djilali, Martine et Nicole du service de médecine nucléaire de Toulouse Purpan, qui m'ont accueillie à bras ouverts, m'ont aidée et soutenue dans mes nombreuses réflexions professionnelles et personnelles.

Ça y est j'utilise enfin SPM !!!!

A bientôt pour un repas tous ensemble...

Au service de médecine nucléaire du CHU de Poitiers, aux médecins, aux manips, aux infirmières, aux secrétaires pour leur bonne humeur et leur soutien.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : rappels	2
I. La maladie d'Alzheimer	2
I.1. Données épidémiologiques	2
I.2. Le diagnostic	3
I.2.1. Les marqueurs pathophysiologiques	7
I.2.1.1. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)	7
I.2.1.2. Les marqueurs de la plaque amyloïde en TEP-TDM	9
I.2.2. Les marqueurs topographiques	10
I.2.2.1. L'IRM	10
I.2.2.2. La TEP-TDM au ¹⁸ FDG	11
I.3. Le nouveau lexique de la maladie d'Alzheimer selon les critères de Dubois 2010 [5]	13
I.3.1. La maladie d'Alzheimer	13
I.3.2. Maladie d'Alzheimer prodromale ou stade prédéméntiel	14
I.3.3. Maladie d'Alzheimer au stade de démence	14
I.3.4. Maladie d'Alzheimer typique et atypique	14
I.3.5. Les maladies d'Alzheimer mixtes	15
I.3.6. Les stades précliniques de maladie d'Alzheimer	15
I.3.7. Mild Cognitive Impairment (MCI)	16
II . TEP-TDM cérébrale au ¹⁸FDG	17
II.1. Emission de positons :	17
II.1.1. Désintégration β+ et annihilation des positons :	17
II.1.2. Les isotopes émetteurs β+ :	20
II.1.3. La synthèse du ¹⁸ FDG :	20
II.1.4. Métabolisme du ¹⁸ FDG (18 fluoro-désoxy-glucose):	22
II.2. Principe de la Tomographie par Emission de Positron couplée au scanner (TEP-TDM) :	24
II.2.1. Principe de la détection en TEP-TDM :	24
II.2.2. Reconstruction tomographique	26
II.2.2.1. Corrections	26
II.3. Dans le cadre de la TEP cérébrale	29
II.3.1. Application en neurologie :	29
II.3.2. Spécificités de l'acquisition cérébrale [48]	29
II.3.3. Un logiciel de traitement spécifique : SPM [49]	30
Chapitre II : l'hypométabolisme du gyrus angulaire en TEP-TDM au ¹⁸FDG: un signe précoce de la Maladie d'Alzheimer	32
I. Matériel et méthode	33
I.1. Justifications et objectif	33
I.2. la sélection des patients	34
I.3. L'acquisition TEP-TDM au ¹⁸ FDG	35
I.4. L'analyse des images TEP-TDM et l'analyse statistique	36
I.5. le groupe contrôle	38
II. Résultats	38
II.1. la population	38
II.2. Résultats statistiques	40
II.3. Analyse en sous-groupe	42
III Discussion	46
III.1. Méthode d'analyse par SPM	46
III.2. La sélection des patients	46
III.3. L'atteinte de l'aire 39 gauche de Brodmann	47
III.4. Intérêt pour le patient	55
III.5. Les limites de notre étude	56

III.6. Perspectives en imagerie	56
Conclusion.....	58
Lexique	59
ANNEXES.....	60
Bibliographie	64
SERMENT	69
Résumé et mots clés	Erreur ! Signet non défini.

Introduction

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence non vasculaire chez le sujet âgé. Sa prévalence est en augmentation permanente du fait du vieillissement de la population et du développement des centres mémoire de ressource et recherche (CM2R).

Son diagnostic est encore trop souvent tardif, privant à la fois les patients et leur entourage d'une prise en charge adaptée à la fois sur le plan social et thérapeutique permettant de ralentir l'évolution de la maladie.

Le « gold standard » pour le diagnostic de la maladie repose sur l'examen anatomopathologique de coupes cérébrales de patients décédés suspects de maladie d'Alzheimer.

Tout l'enjeu de cette pathologie est donc d'effectuer un diagnostic avec un haut niveau de probabilité du vivant du patient et de façon précoce.

Il est donc important de trouver des biomarqueurs spécifiques et précoces de cette pathologie. Pour contribuer au diagnostic de probabilité de la maladie, la TEP-TDM au ^{18}F FDG s'est peu à peu imposée. En effet, elle est devenue l'un des examens d'imagerie clés pour le diagnostic. Les anomalies classiquement observées en TEP-TDM au ^{18}F FDG sont cependant difficiles à mettre en évidence de façon précoce.

Au cours des quinze dernières années, de nombreuses études ont permis de préciser les atteintes observées en TEP-TDM au ^{18}F FDG dans le cadre de cette pathologie. Les dernières hypothèses impliqueraient le gyrus angulaire correspondant à l'aire 39 de Brodmann et le désigneraient comme une zone clé dans l'analyse TEP-TDM au ^{18}F FDG de patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Nous nous sommes intéressés à un groupe de patients suivis en neurologie au CHU de Poitiers pour maladie d'Alzheimer prodromale ou à stade débutant.

Il nous a donc paru particulièrement intéressant d'étudier ce groupe de patients en TEP-TDM au ^{18}F FDG afin de rechercher une atteinte préférentielle du gyrus angulaire

Chapitre I : rappels

I. La maladie d'Alzheimer

I.1. Données épidémiologiques

Avec le vieillissement de la population, il existe une augmentation importante de la prévalence des syndromes démentiels. La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence non vasculaire, représentant 70 % d'entre elles d'après l'étude PAQUID [1].

Elle touche 10% des plus de 65 ans et environ 40% des plus de 80 ans [2]. Cette affection touche plus les femmes que les hommes du fait d'une espérance de vie plus longue chez les femmes que chez les hommes.

Le nombre de patients atteints va continuer à progresser. En effet, la prévalence de la maladie double tous les 5 ans chez les personnes âgées de 65 à 80 ans [2].

Après 85 ans, une femme sur quatre et un homme sur cinq sont touchés. Elle constitue donc un enjeu majeur de santé publique en raison de la dépendance qu'elle induit [1].

En France en 2010, le nombre de cas de démence est évalué entre 750000 et 850000 soit plus de 1,2% de la population totale et sept millions de personnes en Europe. On estime à environ 860 000 le nombre de patients atteints de maladie d'Alzheimer en France en 2012. Le nombre de malades devrait atteindre deux millions en 2020 en France d'après des données 2012 de l'INSERM [3].

En 2007, il y avait 26,6 millions de patients atteints de maladie d'Alzheimer dans le monde [2].

I.2. Le diagnostic

Le « gold standard » retenu jusqu'à présent pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer, est l'analyse anatomopathologique post-mortem de coupes cérébrales de patients chez qui était suspecté une démence de type Alzheimer.

Cette donnée pose donc le problème du diagnostic du vivant du patient.

Le diagnostic repose alors sur une probabilité clinique s'appuyant sur les critères du DSM IV aujourd'hui (cf annexes) et bientôt sur ceux du DSM V qui sont en cours de parution [4].

Le diagnostic initial repose également en partie sur l'élimination de diagnostics différentiels de type maladie à corps de Lewy, démence fronto-temporale ou démence vasculaire.

Il est donc justifié de réaliser de façon systématique et exhaustive un certain nombre d'examen complémentaires comme des sérologies sanguines virales (VIH), une imagerie cérébrale anatomique à la recherche de tumeur ou de pathologies vasculaires [4].

Dans un premier temps, l'examen clinique et les tests neuropsychologiques permettent d'affiner la catégorie de troubles cognitifs présentés par le patient (troubles corticaux, sous-corticaux, apraxie, désorientation temporo-spatiale...)

Il est également important d'obtenir des informations à partir de l'interrogatoire des proches ; cette étape étant indispensable dans la démarche diagnostique puisque par définition, la maladie d'Alzheimer présente une part d'anosognosie.

Dans cette pathologie, l'atteinte cognitive retrouvée au premier plan est celle de l'atteinte de la mémoire épisodique.

Il s'y associe une ou plusieurs atteintes d'autres fonctions cognitives comme les praxies, les gnosies ou le langage, chacune pouvant être atteinte isolément et à des degrés divers. Il en résulte un polymorphisme clinique certain.

Classiquement, la maladie d'Alzheimer est retenue sur les critères du tableau aphaso-apraxo-agnosique accompagnant un trouble de la mémoire épisodique.

Ces anomalies doivent présenter un retentissement sur la vie quotidienne évoluant depuis plus de 6 mois. Ce retentissement s'évalue principalement sur les activités quotidiennes comme par exemple de façon non exhaustive, faire ses courses, faire ses comptes, téléphoner, conduire... grâce à l'échelle IADL (« Instrumental Activity of Daily Living » cf annexes).

Au cours du bilan systématique, l'imagerie anatomique cérébrale comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou comme la tomographie par émission de positons (TEP),

permet de trouver des arguments en faveur d'autres diagnostics pouvant mimer la même sémiologie comme des lésions vasculaires ou tumorales [4].

Le bilan biologique quant à lui, permet d'exclure d'autres types de pathologies infectieuses ou générales comme le VIH, la syphilis et des maladies métaboliques comme la maladie de Wilson [4].

Tout l'enjeu dans la prise en charge de cette pathologie réside dans l'obtention d'un degré de certitude diagnostique maximum et d'une détection précoce de la maladie.

Depuis 2011, de nouveaux critères, autres que ceux du DSM IV ont émergé pour obtenir un diagnostic de maladie d'Alzheimer avec une probabilité plus élevée. Cette démarche s'appuie sur l'apport des examens paracliniques et biologiques d'apparition récente [5].

Il consiste donc en l'association du syndrome clinique ou de certains de ses éléments connus (essentiellement des troubles de la mémoire épisodique) décrits précédemment et de biomarqueurs reflétant la présence des anomalies anatomopathologiques sur le tissu cérébral. En effet, nous avons à notre disposition de nouveaux outils pour mettre en évidence les lésions anatomopathologiques connues dans la maladie d'Alzheimer : les plaques séniles encore appelées plaques amyloïdes, et la dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF). Il s'agit des principales lésions tissulaires connues dans cette pathologie.

Les plaques amyloïdes sont constituées de protéines organisées en β feuillets plissés. L'une d'entre elles, la protéine $A\beta_{42}$ est assez spécifique de la maladie d'Alzheimer. Ces plaques se situent dans le secteur extra-cellulaire. Leur formation suit ce qu'on appelle « la cascade amyloïde ». Le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) est situé sur le chromosome 21 et s'exprime dans tous les tissus de l'organisme. La transcription de ce gène en ARN messager conduit à la production de glycoprotéine dont la longueur peut varier de 695 à 770 acides aminés avec la forme à 695 acides aminés qui prédomine dans les neurones. L'APP fait partie de la famille des protéines transmembranaires. Elle peut être coupée par des enzymes en protéines plus petites dont la bêta-amyloïde. Les alpha-sécrétases vont libérer le peptide sAPP-alpha qui aurait des propriétés neuroprotectrices et un rôle dans la plasticité neuronale. Les bêta-sécrétases avec l'aide de gamma-sécrétases vont libérer le peptide bêta-amyloïde. Il s'agit donc d'une voie amyloïdogénique. Un dysfonctionnement de cette voie produirait une accumulation de la forme longue du peptide bêta-amyloïde (42 acides aminés au lieu de 40) qui va facilement s'agglutiner sous la forme de feuillets bêta puis ces feuillets sous forme de fibrilles et eux-mêmes sous forme de plaques [6] [7]. Ces plaques seraient toxiques pour les neurones en permettant une entrée massive du calcium intra-cellulaire et induirait une apoptose.

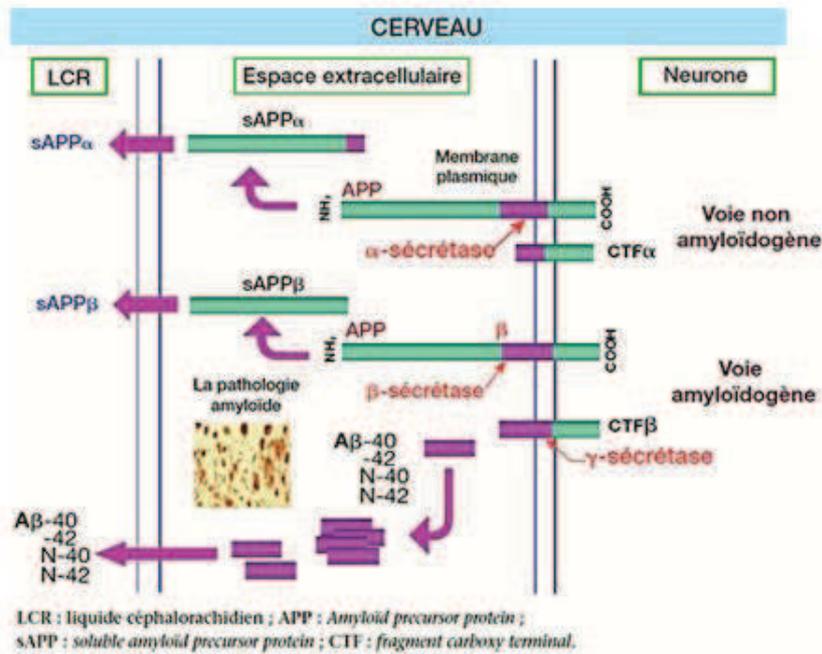


Figure 1. Schéma de la cascade amyloïde (*Journal international de médecine*)

La dégénérescence neuro-fibrillaire correspond à une hyperphosphorylation des protéines Tau portées par les microtubules des axones.

Il a été démontré que la progression de la dégénérescence neuro-fibrillaire suit l'évolution des symptômes alors que l'agrégation de la protéine β amyloïde serait à l'origine des symptômes et précéderait leur apparition de plusieurs années.

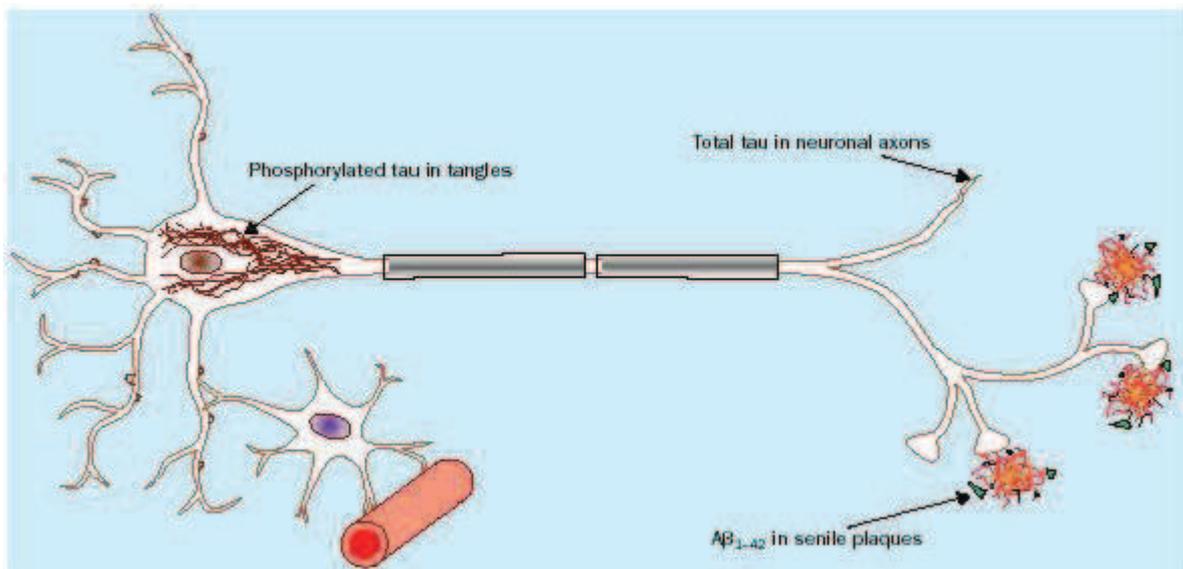


Figure 2. Lésions anatomopathologiques dans la maladie d'Alzheimer d'après *Blennow et Hampel 2003*

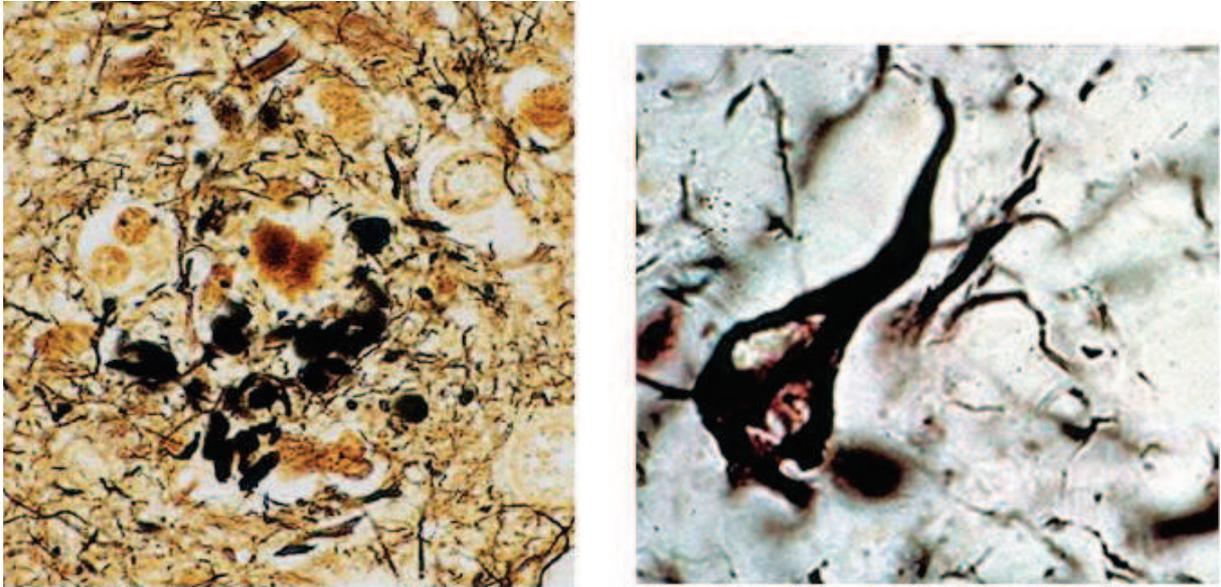


Figure 3. Dépôts amyloïdes à gauche et dégénérescence neuro-fibrillaire à droite vus au microscope sur coupe anatomopathologique de cerveau de patient atteint de maladie d'Alzheimer

L'étude de Braak et al. a permis de suivre la progression des anomalies histologiques de la maladie et en particulier de la dégénérescence neuro-fibrillaire selon six stades [8] [9]. Les lésions suivent une topographie bien particulière. Elles débutent dans le cortex transenthorinal qui constitue le stade I. Elles envahissent ensuite la couche II du cortex enthorinal pour aller jusqu'à atteindre les hippocampes (stade II). Au stade limbique, la DNF s'accumule dans les régions déjà citées et s'étend à l'amygdale et au néocortex temporal adjacent (stade III) puis dans le subiculum (stade IV). Finalement, au stade néocortical, les lésions continuent d'augmenter et se développent dans le néocortex associatif (stade V) puis dans le néocortex sensoriel et moteur (stade VI) [8].

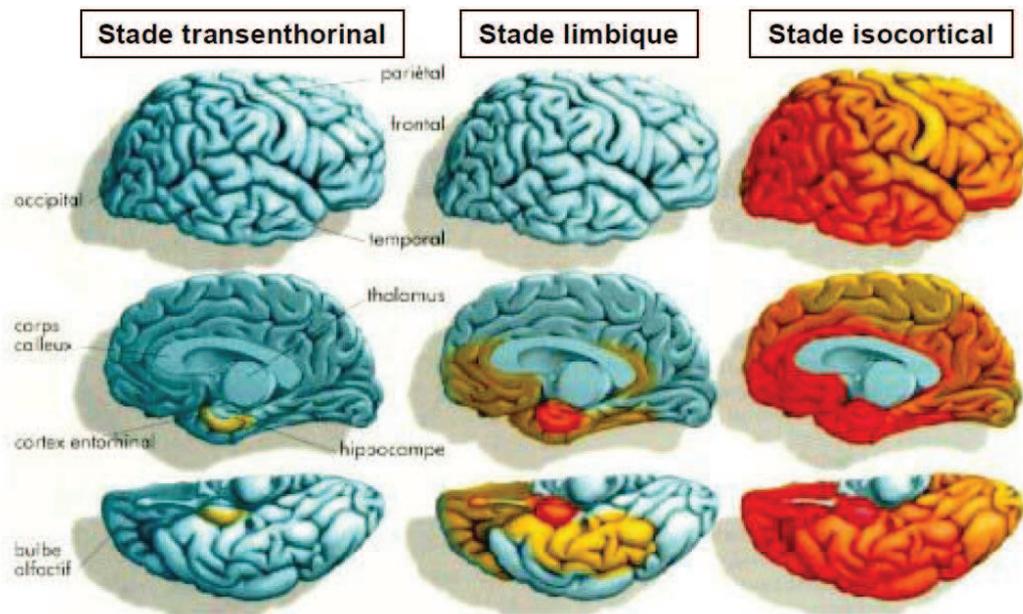


Figure 4. Stades d'évolution topographique de la DNF dans la maladie d'Alzheimer selon Braak et Braak [8]

L'association entre la clinique et les biomarqueurs permet un diagnostic de haute probabilité même à un stade précoce.

Ces marqueurs sont classés en deux catégories, les marqueurs pathophysiologiques et les marqueurs topographiques [5] [10].

I.2.1. Les marqueurs pathophysiologiques

I.2.1.1. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse du LCR permet de mettre en évidence de façon indirecte le dépôt de plaques amyloïde. Il s'exprime par l'abaissement de la concentration de la protéine A β 42 et l'augmentation de la concentration des protéines Tau totale et Tau phosphorylée. Ces résultats ont été démontré par plusieurs études permettant de corrélérer les dosages des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien à l'analyse histologique elle-même notamment celle de Tapiola et al. en 2009 [11].

En effet, dans cette étude on trouve une corrélation entre le taux d'A β 42 qui diminue dans le LCR, au fur et à mesure que la pathologie progresse au niveau histologique selon les stades de Braak avec une atteinte initiale transenthorinale, puis du cortex limbique et enfin du neocortex [8]. De même, elle a montré une corrélation entre l'augmentation de Tau suivant les stades histologiques de progression de la maladie.

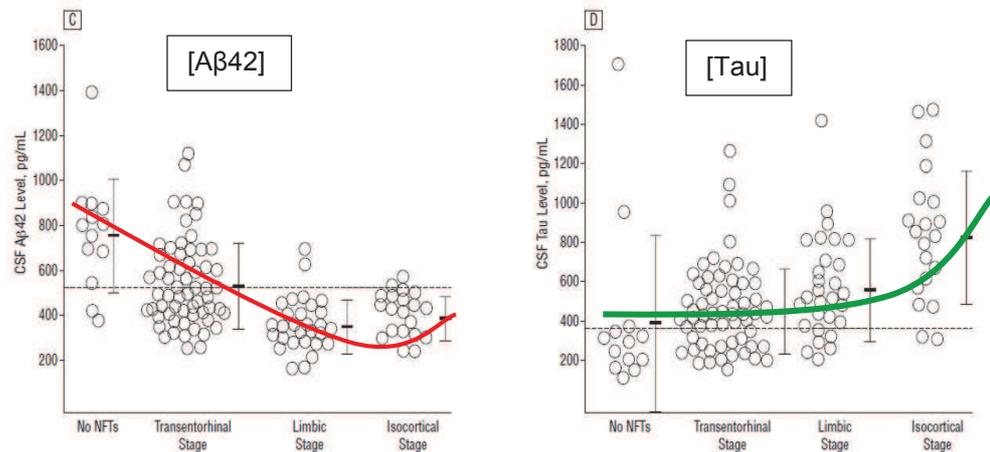


Figure 5. Evolution des taux de A β 42 et de Tau dans le LCR en fonction des stades histologiques de Braak. D'après Tapiola et al. [11]

L'abaissement de la protéine A β 42 serait dû à sa captation au sein des plaques séniles et ne passerait pas dans le liquide céphalo-rachidien. La valeur seuil retenue est de 500 pg/ml c'est-à-dire que les valeurs inférieures à ce seuil sont considérées comme pathologiques [12] [13] [14] [15] [16].

L'augmentation de la protéine Tau reflète les lésions neuronales et notamment la destruction des microtubules. Il existe des valeurs seuils en fonction de l'âge car avec les années, il se produit une accumulation physiologique de protéine tau au sein du liquide céphalo-rachidien [13] [12].

Les valeurs en fonction de l'âge sont les suivantes :

- 300 pg/ml entre 20 et 50 ans
- 450 pg/ml entre 50 et 70 ans
- 500 pg/ml pour les plus de 70 ans

En pratique, lorsque les valeurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont supérieures à ces seuils selon l'âge du patient, elles sont considérées comme pathologiques.

L'augmentation de la protéine Tau phosphorylée est le marqueur du LCR le plus spécifique de la maladie d'Alzheimer. On retient comme pathologiques les valeurs de LCR supérieures à un seuil de 60 pg/ml [13] [12]

I.2.1.2. Les marqueurs de la plaque amyloïde en TEP-TDM

Il existe désormais de nouveaux traceurs TEP-TDM spécifiques des plaques amyloïdes. Ce sont des radio-ligands ou marqueurs spécifiques qui se fixent de façon élective sur ces dépôts. La correspondance entre fixation du traceur et présence de plaques a été confirmée par examen anatomopathologique.

Historiquement, le premier de ces traceurs est le PiB ou ¹¹C- Pittsburg compound B, essentiellement utilisé aux U.S.A. C'est un composé carboné qui discriminerait de façon fiable les patients atteints de maladie d'Alzheimer des sujets sains [17] [18].

En Europe, nous disposons également de traceurs des plaques amyloïdes comme le ¹⁸F-AV45 ou florbétapir, et le flutémétamol qui est un équivalent du PiB, également marqué au fluor 18. Le ¹⁸F-florbétapir présente in vitro une excellente affinité pour les plaques amyloïdes [19].

Sa fixation dans les régions sous-corticales est aspécifique. En effet, ces zones sont composées par la gaine de myéline des fibres nerveuses, riches en graisse. Compte tenu de la forte lipophilie de l'AV45, il s'accumule de façon physiologique dans ces régions.

La détection du traceur au niveau du cortex cérébral est en faveur d'une forte probabilité de développement de la maladie d'Alzheimer.

Les délais entre l'apparition des plaques et le développement de la maladie ne sont pas clairement connus et sont variables d'un individu à l'autre pouvant aller jusqu'à plusieurs années ou dizaines d'années. Par ailleurs, un certain nombre de patients présente des plaques de façon pathologique mais ne développera jamais la maladie. Cet examen présente essentiellement une bonne valeur prédictive négative.

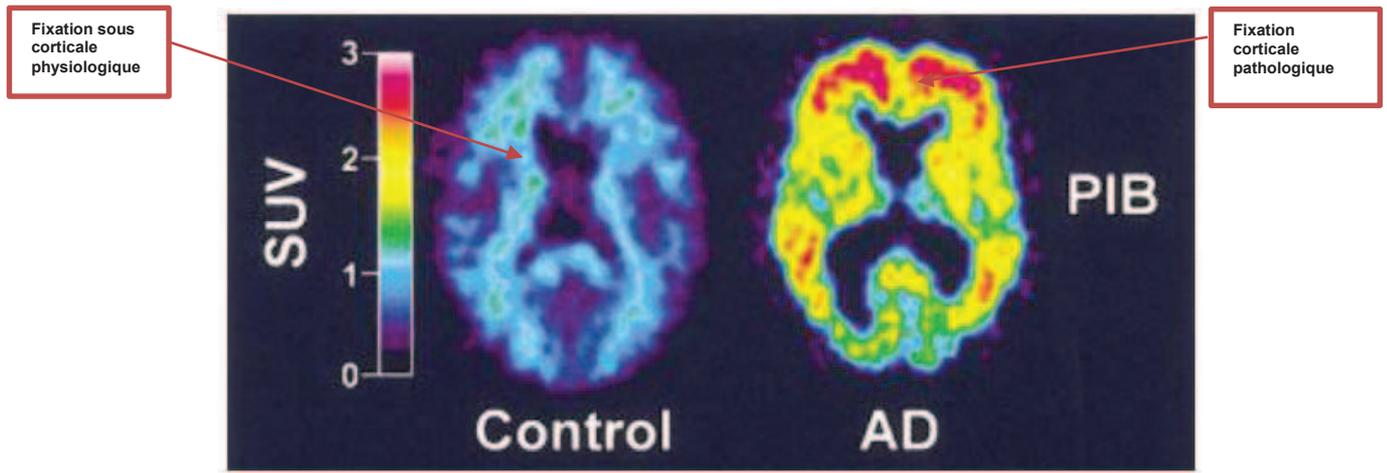


Figure 6.. Coupes TEP-TDM montrant la fixation du PiB chez un sujet contrôle et un patient atteint de maladie d'Alzheimer (AD), Klunk et al., 2004 [20]

I.2.2. Les marqueurs topographiques

I.2.2.1. L'IRM

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) présente plusieurs intérêts dans le cadre du diagnostic de maladie d'Alzheimer.

Elle permet dans un premier temps d'éliminer des diagnostics différentiels tels que pathologies vasculaire ou tumorale.

Le deuxième apport de l'IRM est la détection et la mesure de l'atrophie des régions hippocampiques. En effet, il a été démontré que l'atrophie de ces régions, secondaire à la mort neuronale, est statistiquement corrélée à la présence de maladie d'Alzheimer et ce de façon précoce [21] [22]. Afin d'évaluer l'importance de cette atrophie, des échelles d'analyse visuelle ont été créées, établissant des degrés de sévérité de l'atrophie [22]. Leur utilisation bien que comportant une part de subjectivité a le mérite d'être simple et rapide. Ce sont donc de bons outils en pratique clinique.

1.2.2.2. La TEP-TDM au ^{18}F FDG

La TEP-TDM ^{18}F FDG permet de suspecter la présence des lésions observées dans cette pathologie au niveau ces régions temporales internes et pariéto-temporales [10]. Le rôle de la TEP-TDM au ^{18}F FDG est capital car ce biomarqueur topographique permet de suivre la dégénérescence neuro-fibrillaire selon les stades de Braak [8]. Cette relation est très importante pour confirmer l'intérêt du TEP-TDM ^{18}F FDG dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Elle a été démontrée grâce à la corrélation avec les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien comme dans l'étude de Petrie et al. [23].

En effet, en fonction de la progression de la maladie, passant d'un stade asymptomatique à un stade avéré, on relie l'élévation de la protéine tau dans le LCR aux hypométabolismes observés en TEP-TDM au ^{18}F FDG, à savoir l'atteinte du précunéus et du cortex pariétal associatif.

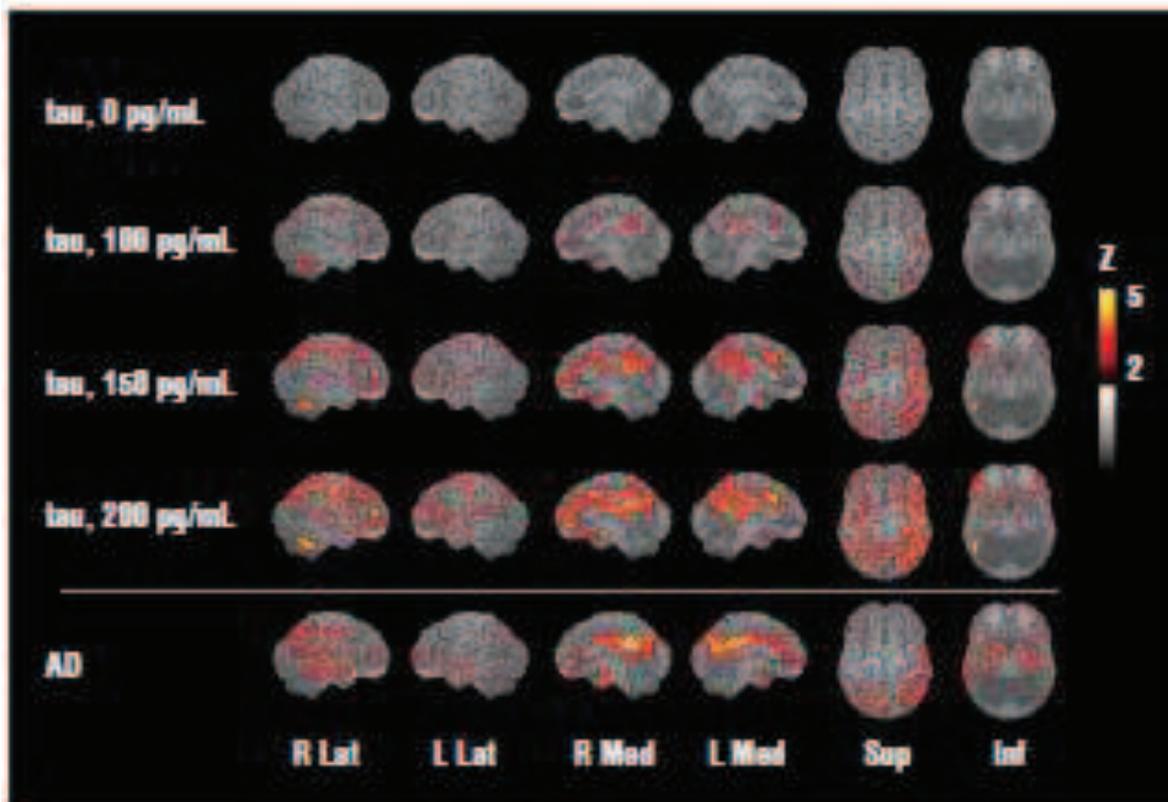


Figure 7. D'après Petrie et al. Corrélation entre la concentration des biomarqueurs du LCR et les hypométabolismes en TEP-TDM ^{18}F FDG chez des patients Alzheimer [23]

La TEP-TDM au ^{18}F FDG a également montré sa capacité à prédire la conversion du stade de Mild Cognitive Impairment (MCI) au stade de maladie d'Alzheimer. L'étendue des anomalies est corrélée à la sévérité de l'atteinte [5].

La sémiologie des hypométabolismes observés chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer est assez spécifique. Elle nous aide également à faire le diagnostic différentiel des autres types de démences comme la maladie à corps de Lewy (MCL), la dégénérescence fronto-temporale (DFT) ou la dégénérescence cortico-basale (DCB).

Classiquement, il a été décrit plusieurs zones corticales atteintes au cours de la maladie d'Alzheimer. Pour les études les plus précises, il existe chez ces patients un hypo métabolisme du précunéus et du cingulum postérieur, du cortex temporo-pariétal et plus particulièrement du lobule pariétal inférieur. Il existe secondairement dans les cas plus évolués une extension des anomalies dans les régions frontales [24] [25] [26] [27] [28] [29].

Cette séquence a été déterminée grâce à la mesure du CMR glc (measurement of regional cerebral glucose uptake) c'est-à-dire à la concentration de glucose cérébral dans des zones déterminées. En effet, il existe une corrélation entre la concentration de glucose cérébral (FDG) et l'activité neuronale spécifique car le glucose est le seul substrat énergétique des neurones.

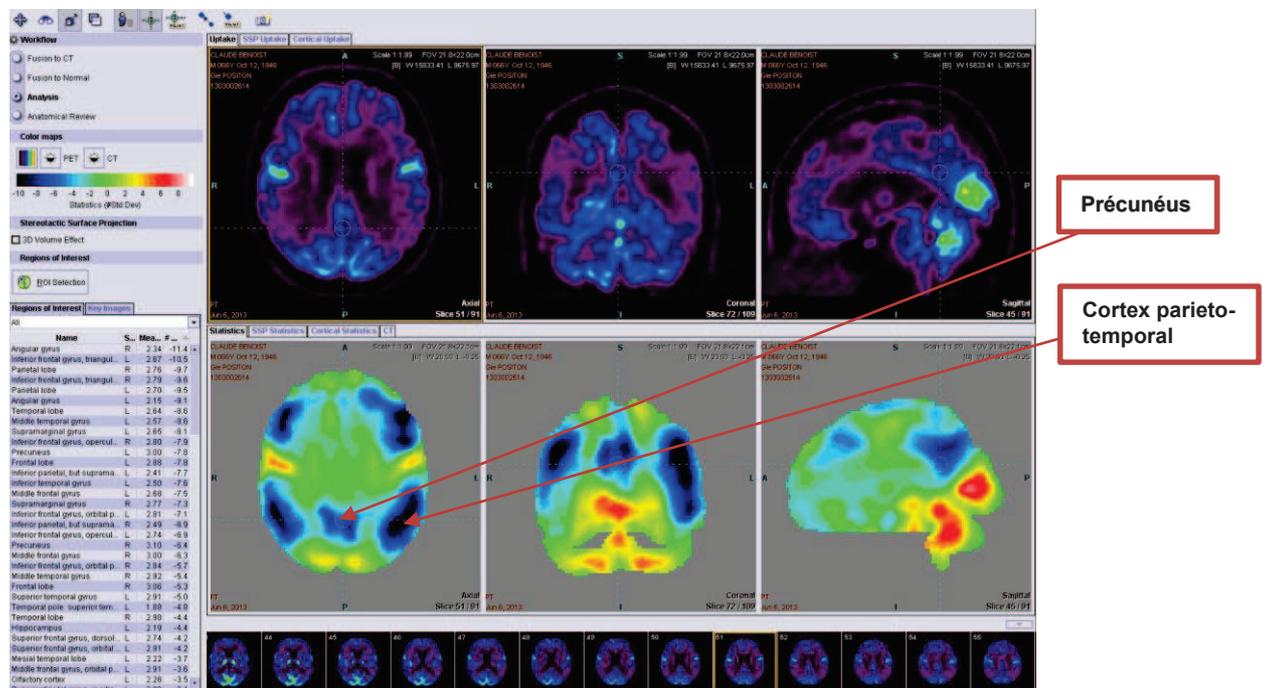


Figure 8. TEP-TDM ^{18}F FDG d'un patient atteint de pathologie neurodégénérative (Médecine Nucléaire CHU Poitiers) : visualisation des hypométabolismes frontaux et pariétaux avec respect des aires primaires

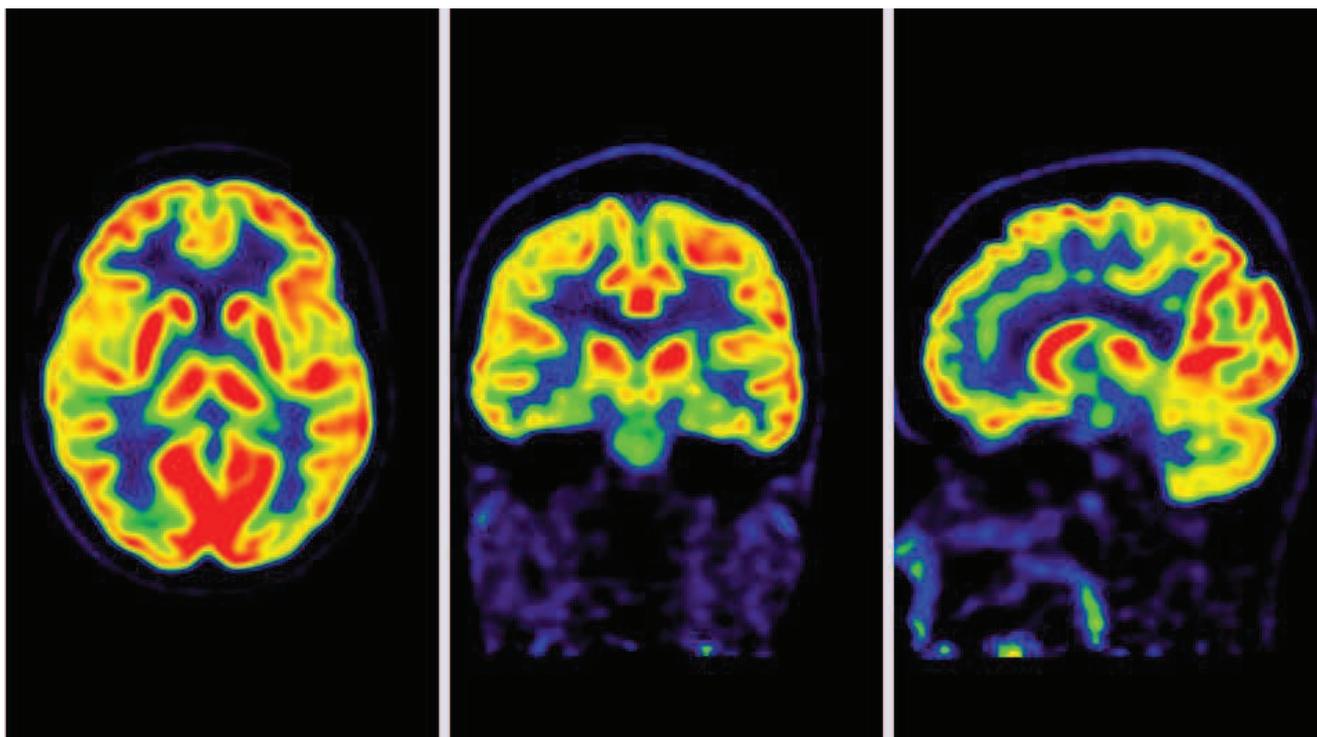


Figure 9. TEP-TDM au 18FDG normal, d'un sujet sain (Médecine Nucléaire CHU Poitiers)

I.3. Le nouveau lexique de la maladie d'Alzheimer selon les critères de Dubois 2010 [5]

I.3.1. La maladie d'Alzheimer

Ce terme regroupe depuis l'émergence des critères de Dubois de 2007 à la fois les phases de démence et de pré-démence c'est-à-dire qu'il inclut tout le spectre de la maladie, du stade de Mild Cognitive Impairment (MCI) amnésique au stade de maladie d'Alzheimer démentielle ou évoluée.

Le diagnostic repose sur l'association d'un syndrome clinique dominé par des troubles de la mémoire épisodique et des anomalies de marqueurs « in vivo » de maladie d'Alzheimer (biomarqueurs du LCR, TEP-TDM amyloïde, IRM et TEP-TDM ¹⁸FDG).

Le tableau clinique de maladie d'Alzheimer peut être typique ou non.

I.3.2. Maladie d'Alzheimer prodromale ou stade prédéméntiel

Il s'agit du tableau clinique à un stade précoce. Cette dénomination est incluse dans le terme de maladie d'Alzheimer au sens général (cf I.3.1.).

Elle répond donc à des critères particuliers qui sont la présence de troubles de la mémoire sans retentissement sur la vie quotidienne et sur les activités instrumentales associée à des anomalies dans le liquide céphalo-rachidien ou bien sur l'imagerie fonctionnelle (TEP-TDM).

I.3.3. Maladie d'Alzheimer au stade de démence

Il s'agit du stade de la maladie où les symptômes sont suffisamment importants pour entraîner des troubles dans le fonctionnement social, dans les activités instrumentales et dans la vie quotidienne. Il s'y associe généralement des atteintes des autres fonctions cognitives comme les praxies, les gnosies ou les fonctions exécutives.

I.3.4. Maladie d'Alzheimer typique et atypique

- Maladie d'Alzheimer typique :

Il s'agit du phénotype le plus fréquent de maladie d'Alzheimer. Il associe un déficit progressif de la mémoire épisodique à des atteintes des autres fonctions cognitives. Comme expliqué précédemment, il existe également de façon concomitante des anomalies des marqueurs « in vivo » de maladie d'Alzheimer.

- Maladie d'Alzheimer atypique :

Ce syndrome regroupe les aphasies primaires progressives non-fluents, les aphasies logopéniques, les variantes frontales de maladie d'Alzheimer et l'atrophie corticale postérieure. Devant ces tableaux cliniques, le diagnostic est conforté par la présence d'anomalies des marqueurs « in vivo » de maladie d'Alzheimer.

I.3.5. Les maladies d'Alzheimer mixtes

Il s'agit de patients présentant à la fois les critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer et d'autres pathologies associées comme des anomalies vasculaires ou de maladie à corps de Lewy.

I.3.6. Les stades précliniques de maladie d'Alzheimer

Ce terme fait référence à la longue période de plusieurs années voire dizaines d'années où les anomalies anatomopathologiques se développent mais où aucun symptôme n'est détecté.

Il existe deux stades à cette phase :

- Stade asymptomatique à risque de développer une maladie d'Alzheimer :

Ces patients présentent des anomalies des marqueurs « in vivo » cependant on ne connaît pas le taux de ces patients qui développeront plus tard la maladie.

- Maladie d'Alzheimer pré symptomatique :

Il s'agit d'un groupe de patients pour lequel on sait qu'ils développeront la maladie.

Ce groupe fait référence aux patients présentant des mutations monogéniques autosomiques dominantes (protéine précurseur de l'amyloïde appelée APP situé sur le chromosome 21, préséniline 1 située sur le chromosome 14 et préséniline 2 située sur le chromosome 1).

Par ailleurs, il est important de noter qu'il existe des facteurs de prédisposition pour le développement de la maladie d'Alzheimer comme les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer chez les ascendants féminins (mère et grand-mère) et le fait d'avoir un ou deux allèles APO E4 (apolipoprotéine E) comme en fait mention les études de Mosconi et al de 2004 et 2010 ainsi que les études du groupe ADNI (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative) [30] [31]. Pour le génotype hétérozygote pour l'apolipoprotéine E allèle E4, le risque relatif est de 2 à 3 comparé à un non porteur et de 7 à 9 pour les homozygotes [32] [33] [34] [35].

I.3.7. Mild Cognitive Impairment (MCI)

Il s'agit de patients qui ne présentent pas de retentissement de leur trouble dans leurs activités quotidiennes et qu'il n'y a pas de pathologie à laquelle ils peuvent être rattachés. En pratique, ces patients ne présentent pas les troubles mnésiques caractéristiques d'une maladie d'Alzheimer et/ou ont des marqueurs (protéines du LCR, TEP-TDM amyloïde, IRM et TEP-TDM au ¹⁸FDG) de maladie d'Alzheimer normaux.

II . TEP-TDM cérébrale au ^{18}F FDG

II.1. Emission de positons :

II.1.1. Désintégration β^+ et annihilation des positons :

La réalisation des examens par Tomographie par Emission de Positons (TEP) nécessite l'injection d'un traceur émetteur de β^+ comme le ^{18}F FDG [36].

La désintégration β^+ se produit dans les atomes qui présentent un excès de protons.

Cet excès de protons rend le noyau instable et trop énergétique.

Cette loi est représentée par la vallée de stabilité où l'excès de protons ou de neutrons dans le noyau, permet d'expliquer pourquoi certains isotopes sont émetteurs β^+ , β^- ou α .

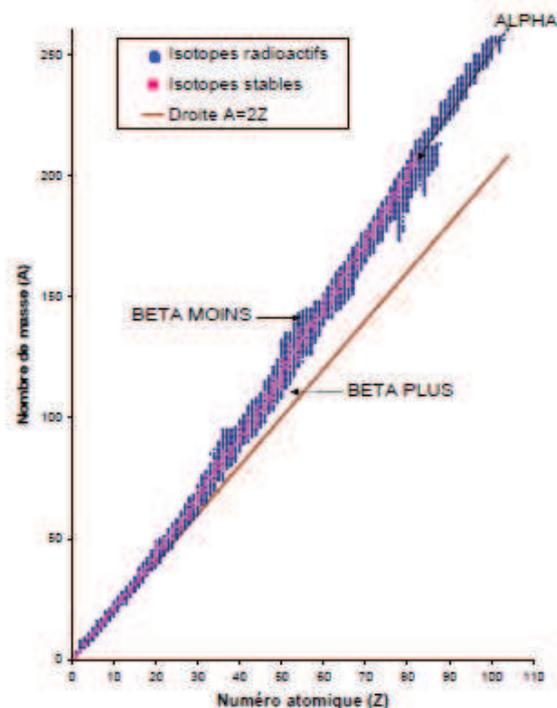


Figure 10. Vallée de stabilité des éléments courts INSTN 2012 de Massiot

Pour retourner à un état stable et perdre son « surplus » d'énergie, il doit donc se désexciter en émettant à partir du noyau une particule β^+ et un neutrino.

La désintégration β^+ consiste en la transformation d'un proton en neutron selon l'équation suivante :



Figure 11. Schéma de désintégration β^+ Chapitre 1 physique nucléaire d'A. de Chateau-Thierry INSTN, Saclay (France) [36]

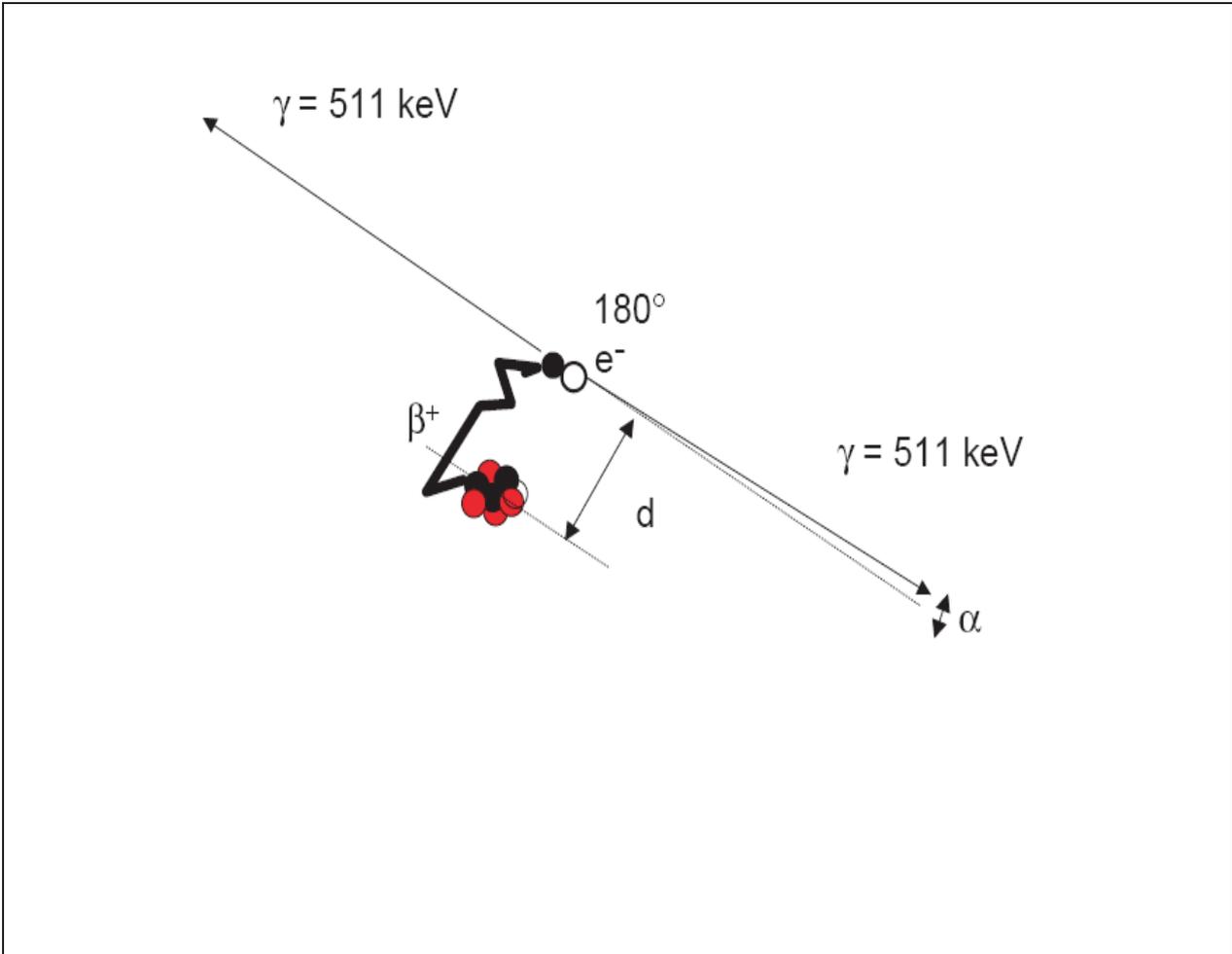
Le β^+ émis correspondant donc à une particule de même masse que l'électron (0,511 KeV) mais de charge positive. Il s'agit en fait d'une particule d'anti-matière.

Il est produit avec une certaine énergie cinétique. Il va alors pouvoir interagir dans le milieu avec les électrons présents dans la matière.

A la suite de chaque collision avec ces électrons, il va perdre une partie de son énergie cinétique jusqu'à se retrouver à l'état de repos où son énergie est alors de 0,511 MeV.

Il va alors s'annihiler avec un électron du milieu ayant lui-même une énergie de 0,511 MeV. Cette annihilation produit deux photons de 511 KeV émis dans la même direction mais de sens opposé soit à environ 180° .

Parfois, l'annihilation a lieu avant que la particule β^+ n'ait totalement perdu son énergie cinétique. Dans ce cas, les deux photons de 511KeV ne sont pas strictement émis à 180° mais avec un certain degré de variabilité représenté par l'angle alpha sur la figure 12.



*Figure 12. Schéma représentant le principe de l'annihilation de deux photons de 511KeV
($E=mc^2$)*

*« Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP) » O de Dreuille et al.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 35-310-A-10 [37]*

II.1.2. Les isotopes émetteurs β^+ :

Il existe plusieurs isotopes émetteurs β^+ . Seul le Fluor 18 est utilisé en routine clinique compte tenu de son bon rendement de marquage et de sa demi-vie suffisamment longue ($T=110\text{min}$) pour permettre son transport routier et sa fixation ubiquitaire dans l'organisme sous forme de FDG.

Isotopes	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F	^{76}Br
Énergie cinétique moyenne des β^+ (MeV)	0,98	1,19	1,72	0,63	3,98
Énergie cinétique la plus probable des β^+ (MeV)	0,39	0,49	0,73	0,25	1,2
Libre parcours maximal dans l'eau (mm)	3,9	5	7,9	2,3	20
Libre parcours moyen dans l'eau (mm)	1,1	1,5	2,7	0,6	5
Période des radioéléments (min)	20,4	10,0	2,1	109,8	972

Tableau 1. Caractéristiques des principaux émetteurs β^+

II.1.3. La synthèse du ^{18}F FDG :

L'isotope 18 du fluor est donc un émetteur β^+ . Il est produit dans les cyclotrons médicaux. La réaction la plus classique est réalisée à partir de l'atome d'oxygène 18 comme suit : $^{18}\text{O} (p,n) ^{18}\text{F}$ [38].

La cible est constituée d'eau enrichie en oxygène 18, isotope stable mais coûteux du fait de sa relative rareté, ce qui impose sa récupération en fin de production.

Le principe de la synthèse du ^{18}F FDG consiste à remplacer le groupe hydroxyle OH en position 2 sur le glucose par un atome de ^{18}F . Cette réaction consiste en une synthèse nucléophile.

Pour ne pas gêner la synthèse, les autres groupes hydroxyles seront protégés par un groupe acétyle qui sera retiré par la suite [38] [39].

Il existe plusieurs types de synthèse nucléophile qui ont présenté des améliorations successives. La plus classique se base sur la méthode de Hamacher.

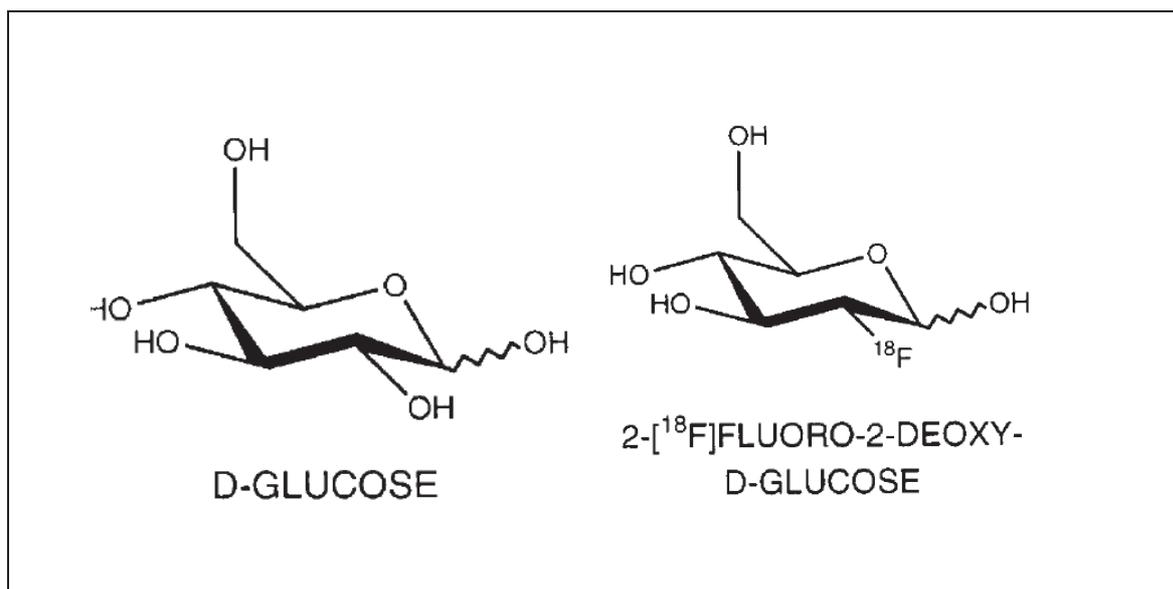


Figure 13. Formule chimique du D-glucose et du 2- ^{18}F fluoro2-deoxy-glucose « Revue de l'ACOMEN, 1998, vol.4, n°1 » [40]

Devant la demande accrue et les nécessités de radioprotection, la production du ^{18}F FDG s'est automatisée, et ce d'autant plus que sa synthèse a pu être bien codifiée.

Après production, il existe de nombreux contrôles qualité visant à vérifier les puretés chimique, radiochimique, radio nucléidique et la qualité pharmaceutique.

II.1.4. Métabolisme du ^{18}F FDG (18 fluoro-désoxy-glucose):

IL est important de savoir que les cellules neuronales ont pour seul substrat énergétique le glucose.

C'est pour cette raison qu'elles possèdent des transporteurs transmembranaires GLUT 1 et 4 qui permettent la captation intra-cellulaire du glucose.

Le ^{18}F FDG, analogue du glucose, une fois transporté dans le neurone après liaison aux protéines de transport membranaires (GLUT 4), subit l'action de l'hexokinase.

Il s'agit de la première enzyme de la glycolyse. On obtient alors du ^{18}F FDG-6-phosphate. L'enzyme suivante de la glycolyse ne peut plus agir sur le ^{18}F FDG-6-phosphate du fait de la présence du ^{18}F FDG en position 2 et non du groupement hydroxyle. La molécule reste alors bloquée dans la cellule et peut être repérée grâce au fluor 18 qui la marque.

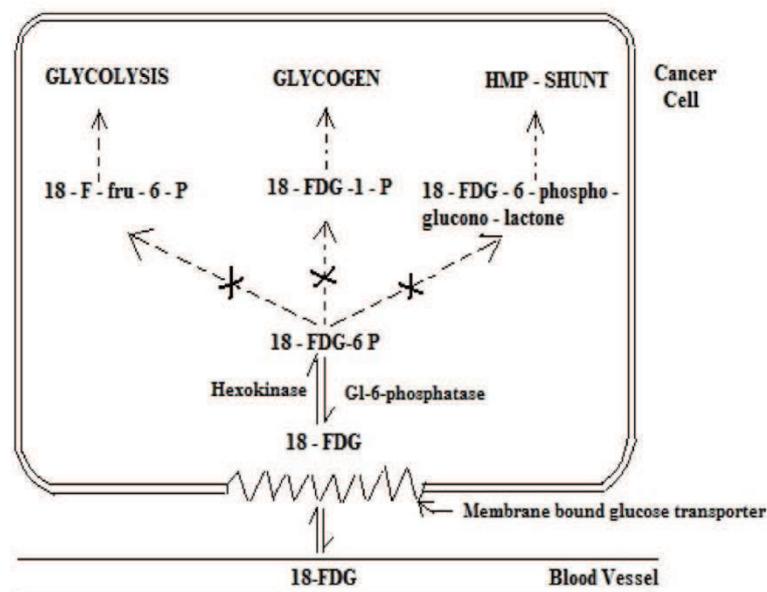


Figure 14. Schéma de la voie métabolique du ^{18}F FDG « Sharma et al. Radiation Oncology 2008 3:25 » [41]

Il existe une répartition physiologique du ^{18}F FDG selon le type de cellule qui compose chaque organe.

Le système urinaire est également bien visualisé car le ^{18}F FDG, contrairement au glucose, chez un patient non diabétique n'est pas totalement réabsorbé au niveau du tubule rénal et est donc principalement éliminé par voie urinaire [42].

Les muscles peuvent être visualisés en cas de contracture ou lorsqu'une activité musculaire intense précède l'examen ou lors d'une injection récente d'insuline. Un muscle particulier est bien visible sur les examens TEP-TDM au ^{18}F FDG du fait de sa perpétuelle action : le muscle cardiaque. De même, les muscles orbitaires sont particulièrement bien visualisés.



Figure 15. Image MIP montrant la répartition physiologique du ^{18}F FDG

II.2. Principe de la Tomographie par Emission de Positron couplée au scanner (TEP-TDM) :

II.2.1. Principe de la détection en TEP-TDM :

Il consiste à détecter les deux photons de 511 keV émis au même moment dans la même direction mais de sens opposé pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. Les TEP actuels sont constitués d'une couronne de détecteurs placés en anneau autour du patient. Chaque détecteur est constitué d'un scintillateur et d'un photomultiplicateur adaptés à l'énergie des photons émis de 511 keV.

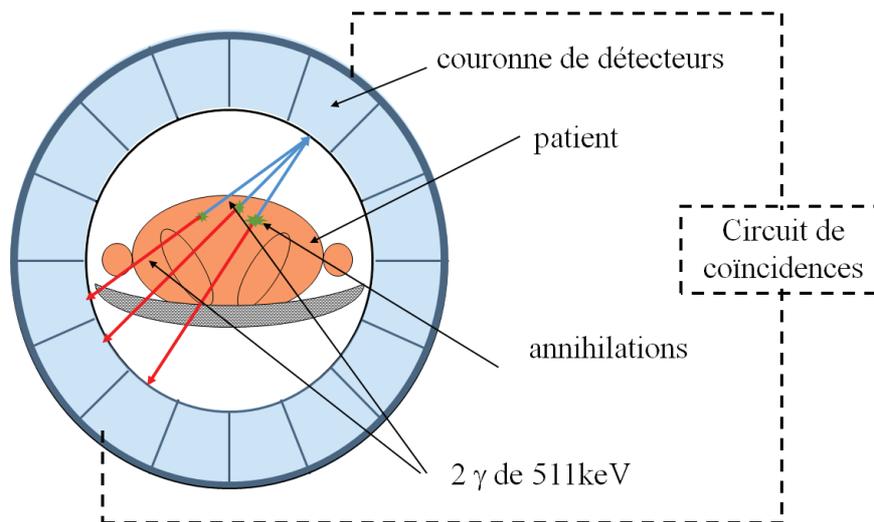


Figure 16. Principe de détection en TEP « Médecine nucléaire CHU Brest »

Le circuit de coïncidences permet de calculer le lieu d'annihilation c'est-à-dire que deux détecteurs indépendants placés de façon diamétralement opposée sur la couronne reçoivent simultanément un photon de 511 KeV issu de la même annihilation [42].

Le circuit de coïncidence doit répondre à deux critères :

- La fenêtre en énergie : 511 KeV
- La fenêtre temporelle : 6 à 15 ns

Ce système permet de détecter les « vraies » coïncidences.

Malheureusement, le système est imparfait et enregistre de nombreux évènements parasites qui génèrent du bruit de fond.

Le comptage doit alors être rapide compte tenu du nombre important d'informations obtenues à chaque instant. Chaque photon est analysé individuellement. Il cède son énergie au cristal soit par effet photoélectrique soit par effet Compton ce qui génère des phénomènes de scintillation. L'énergie lumineuse est alors proportionnelle à l'énergie déposée dans le cristal. Il faut avoir à l'esprit que le temps pendant lequel il scintille, le cristal est « aveugle » à d'autres détections, ce qui est appelé « temps mort ».

Les cristaux choisis doivent donc être adaptés à l'énergie de 511 keV et avoir un temps mort le plus court possible. Ces conditions sont les mieux remplies par les cristaux de type LSO. C'est la nature du cristal détecteur qui module ces paramètres. Le cristal le plus anciennement utilisé est le BGO (germanate de bismuth), les autres sont LSO (orthosilicate de lutétium), GSO (orthosilicate de gadolinium), YSO (oxyorthosilicate d'yttrium) couplé dans des proportions variables au LSO (orthosilicate de lutétium) pour donner du LYSO. La TEP-TDM Gemini génération 2003 Philips® du CHU de Poitiers utilise le GSO. [43]

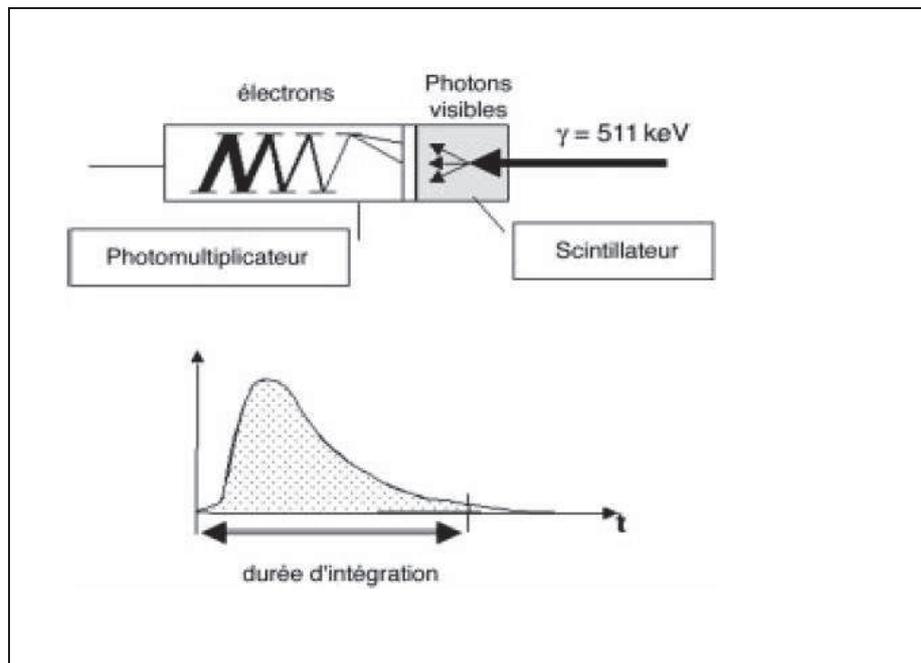


Figure 17. Principe de la scintillation
« Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP) » O de Dreuille et al.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 35-310-A-10 [43]

Le photomultiplicateur va ensuite amplifier le signal par un jeu de succession de dynodes. A la sortie du photomultiplicateur, le signal électrique émis est proportionnel à l'énergie déposée.

Ces données sont positionnées dans une matrice qui constitue alors le sinogramme (ensemble des projections d'une coupe) [43].

II.2.2. Reconstruction tomographique

En mode 3D, les acquisitions se font sans septa. Il existe plusieurs méthodes de reconstructions qui sont le « rebinning » et le « fully 3D ».

Le signal d'une coupe est donc réparti sur plusieurs sinogrammes adjacents. Il faut donc que la reconstruction soit capable de former l'image d'un plan de coupe à partir de l'ensemble des informations réparties dans différents sinogrammes.

Les méthodes implantées sur les machines consistent en un réarrangement des données appelé « rebinning ». Il s'agit d'une estimation d'un sinogramme droit à partir de sinogrammes obliques. Une fois ces données réarrangées, la reconstruction se fait selon un mode 2D.

Il peut s'agir d'autres méthodes comme les reconstructions « fully 3D » par algorithmes itératifs de type RAMLA [44] [45]. C'est cette dernière méthode qui a été utilisée sur la TEP-TDM Philips Gemini® du CHU de Poitiers.

II.2.2.1. Corrections

Il existe plusieurs phénomènes qui « parasitent » la détection du signal et qui ne correspondent pas aux données que l'on souhaite récupérer.

- *Coïncidences fortuites* :

Deux photons sont détectés simultanément au cours de la même fenêtre temporelle alors qu'ils proviennent de deux annihilations différentes.

L'information sur le lieu de l'annihilation est donc erronée. Ce phénomène augmente comme le carré de l'activité injectée et sont plus importantes en mode 3D (peut aller jusqu'à 50% en mode 3D sur cristaux BGO).

Une méthode de correction peut être utilisée par soustraction des incidences aléatoires mesurées dans une fenêtre temporelle décalée [46].

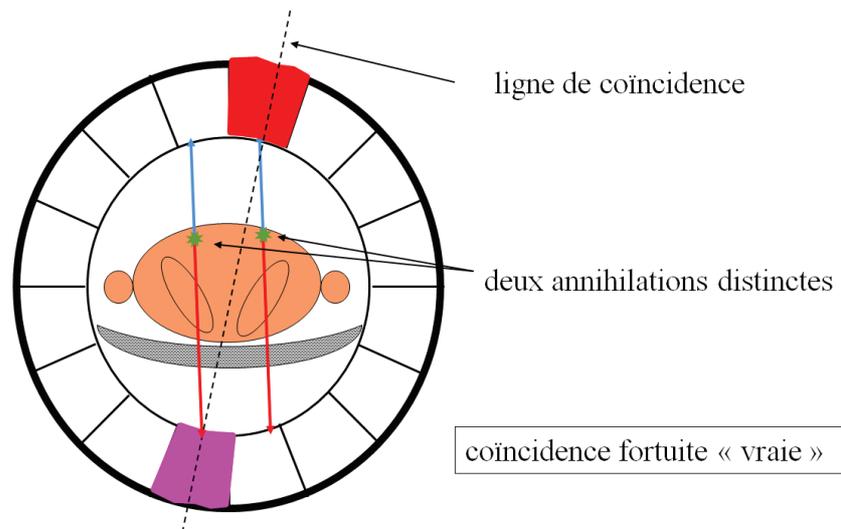


Figure 18. Principe des coïncidences fortuites « Médecine nucléaire de CHU Brest »

- *Coïncidences diffusées :*

Le phénomène de la diffusion Compton induit une perte d'énergie et un changement de direction des photons émis. Ils peuvent alors être détectés simultanément sans provenir de la même annihilation. Les données sont alors erronées puisque les photons recueillis ne proviennent pas du même lieu d'annihilation. C'est la correction la plus difficile à réaliser notamment du fait de la présence de diffusé hors champ difficile à quantifier.

Ces méthodes reposent soit sur l'information spatiale de localisation erronée des coïncidences diffusées soit sur un calcul direct de la distribution des diffusés dans un patient donné (à partir de la section efficace de Klein-Nishina) [46].

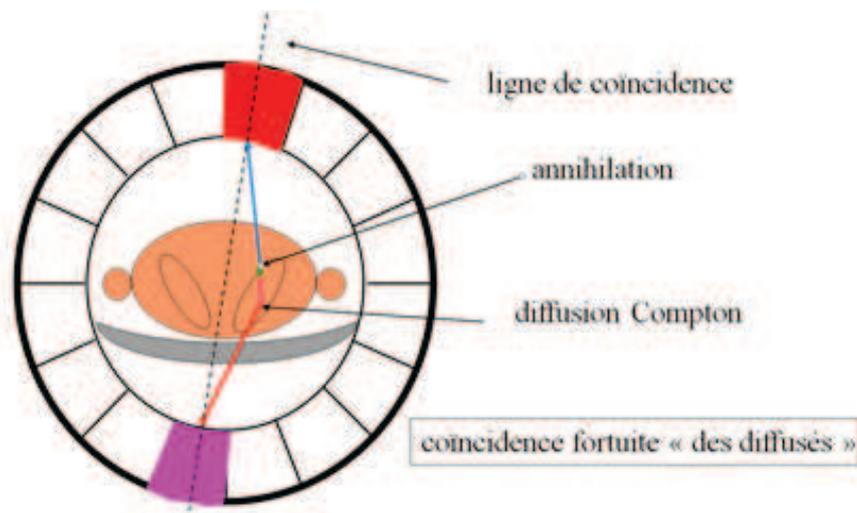


Figure 19. Principe des coïncidences fortuites diffusées « Médecine nucléaire CHU de Brest »

- *Effet de volume partiel :*

Il s'agit de la conséquence de la résolution spatiale limitée de la TEP de 7mm.

On sous-estime la concentration des lésions de petite taille inférieure à deux fois la résolution spatiale de la machine car une partie de l'activité de la lésion « déborde » au-delà de la structure anatomique de la lésion ; une partie du signal n'est donc pas considérée comme appartenant à la lésion.

Il existe une erreur de quantification pour ce type de lésions.

En pratique, il n'existe pas de correction automatique implantée sur les machines. On peut corriger simplement cet effet par des facteurs de recouvrement calculés à partir de fantômes [47].

- *Atténuation :*

La très grande partie des photons émis sont atténués par les tissus du patient lui-même avant de sortir de l'organisme. Cette atténuation dépend de la nature des tissus traversés (os, muscles...).

Pour corriger de l'atténuation, il faut donc évaluer le pouvoir d'atténuation des tissus que traverse chaque photon. C'est pour cette raison que la TDM couplée à la TEP a tout son intérêt. Le scanner permet non seulement de préciser la localisation anatomique mais aussi d'évaluer la densité des tissus. Il s'agit en effet du principe de fonctionnement de la TDM qui permet de calculer les densités des tissus traduit en unités Hounsfield UH (unité basée sur la densité du tissu par rapport à celle de l'eau qui est égale à 1 et qui sert de référence).

II.3. Dans le cadre de la TEP cérébrale

II.3.1. Application en neurologie :

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la TEP-TDM au ^{18}F FDG cérébrale en neurologie a été obtenue dans le cadre du bilan pré chirurgical des épilepsies partielles pharmaco-résistantes et du diagnostic différentiel entre radionécrose et récurrence locale dans le cadre des tumeurs cérébrales.

L'utilisation dans le cadre des démences et pathologies neurodégénératives s'est développée depuis la pénurie de technétium qui a conduit peu à peu à délaisser la scintigraphie de perfusion pour la TEP-TDM qui présente une meilleure résolution spatiale. L'AMM française pour les pathologies neurodégénératives ne devrait pas tarder à être obtenue bien qu'il existe déjà une recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) et une AMM européenne dans ces indications et plus particulièrement pour la maladie d'Alzheimer [48].

II.3.2. Spécificités de l'acquisition cérébrale [48]

Il est nécessaire de standardiser les méthodes et conditions d'injection pour une bonne reproductibilité des examens. Par exemple, si les délais entre acquisition et injection sont différents entre deux examens pour un même patient, le taux de fixation ne sera pas le même. Comme tout examen au ^{18}F FDG le patient doit être à jeun depuis plus de 4 heures. De même, il est nécessaire de vérifier l'absence de perfusion de glucosé dans les 4 à 6 heures pour les patients hospitalisés. Cette condition est primordiale car, lorsque le patient n'est pas strictement à jeun depuis 4 à 6 heures, il existe une compétition entre le glucose et le ^{18}F FDG ; ce dernier a donc un taux d'internalisation cellulaire très abaissé.

Par ailleurs, pour obtenir une fixation cérébrale satisfaisante, la glycémie du patient doit être inférieure à 1,6g/L. Au-delà de cette limite, il existe une augmentation du bruit de fond gênant l'interprétation et la quantification.

La dose injectée varie de 111 à 250 MBq (soit 2 MBq/kg de masse corporelle).

Le délai entre injection et acquisition peut varier de 30 à 60 min mais doit être le même pour chaque examen pour un même patient. En pratique, l'injection se fait après 30 min de repos sensoriel (sans parler ni lire, sans interaction avec l'entourage).

La durée d'acquisition est de 15 min soit 100 millions de coups au total.

Le patient doit être installé confortablement pour éviter tout mouvement lors de l'acquisition (uriner avant l'examen, caller les jambes, légère contention de la tête...)

La correction d'atténuation se fait donc par TDM et le mode de reconstruction est de type itératif 3D RAMLA pour la TEP-TDM utilisée dans notre centre entre 2010 et 2012.

II.3.3. Un logiciel de traitement spécifique : SPM [49]

SPM (Statistical Parametric Mapping) est un logiciel de traitement d'imagerie cérébrale et plus particulièrement d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

Il permet de réaliser une normalisation spatiale dans un atlas de référence comme celui de Talairach et de tester une hypothèse statistique dans chaque voxel de l'image.

L'atlas de Talairach est un système de coordonnées stéréotaxique tridimensionnel permettant de positionner n'importe quel point du cerveau. Ce référentiel est basé sur un ensemble de déformations permettant de réaligner tout cerveau indépendamment de sa taille ou de ses spécificités anatomiques.

La normalisation consiste à faire coïncider dans un même référentiel les images métaboliques cérébrales de tous les patients étudiés pour qu'ils soient de même taille, dans la même orientation. Cette étape est essentielle pour pouvoir comparer plusieurs examens.

Son grand intérêt est de pouvoir comparer en intra-sujet et en inter-groupe.

Il effectue également des contrôles d'erreur par comparaisons multiples. Ses analyses sont entièrement automatisées, sans hypothèse de localisation a priori, et se font dans un espace défini (coordonnées stéréotaxiques).

Il s'utilise principalement sous licence MATLAB. Il existe une version ne nécessitant pas MATLAB ; il s'agit de SPM 8 Standalone accessible pour les étudiants.

Les images doivent être converties au format « Analyze » (Mayo clinic) ou « Nifti » pour être utilisées par le logiciel. La latéralité sur les images SPM n'est pas la même que sur les images scannographiques, la droite est à droite et la gauche est à gauche.

Le logiciel fonctionne selon trois grandes étapes :

- Le pré-traitement :

Il va permettre d'effectuer une analyse voxel à voxel.

Il est nécessaire d'aligner les voxels homologues de jeux d'images différents. En effet les données n'ont pas forcément les mêmes tailles physiques, ne sont pas dans le même référentiel, et il existe une variabilité de fixation de traceur selon les individus.

Ces différences sont corrigées par le réalignement et la normalisation. Ces étapes font appel à un recalage spatial et à des transformations rigides, affines et élastiques.

Les caméras n'ayant pas les mêmes caractéristiques (résolution spatiale) ; il est donc nécessaire d'effectuer une étape de lissage par filtre gaussien dont la largeur à mi-hauteur (FWHM) équivaut à deux à trois fois la taille du voxel reconstruit soit typiquement de 6 à 14 mm.

Après cette première étape on obtient alors un « template » c'est-à-dire une image moyenne sommée des différentes images utilisées pour l'analyse.

- Le modèle statistique et l'estimation :

Il s'agit de sélectionner le modèle statistique adapté au type d'analyse souhaitée comme un one sample t-test, un modèle ANCOVA et encore bien d'autres. On peut introduire également des co-variables à cette analyse.

C'est à cette étape qu'il existe une correction de l'analyse par la méthode des comparaisons multiples.

- Les résultats :

Ils sont présentés sous forme de carte de T ou de Z scores. Il est par ailleurs nécessaire de définir un contraste par un vecteur pour mettre en évidence les résultats obtenus.

Il faut savoir que le logiciel propose d'autres outils en terme d'affichage, de rendu 2D ou 3D, d'obtention des coordonnées de Talairach et de possibilités d'opérations mathématiques sur les images.

Chapitre II :

**L'hypométabolisme du gyrus angulaire
en TEP-TDM ^{18}F FDG : un signe précoce
de la Maladie d'Alzheimer**

I. Matériel et méthode

I.1. Justifications et objectif

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence non vasculaire chez le sujet âgé. Le principal problème posé par la maladie d'Alzheimer est le diagnostic précoce à un stade où les signes cliniques ne sont pas exprimés. En effet, il est capital de détecter précocement cette pathologie pour permettre aux patients et à leur entourage une prise en charge optimale tant sur le plan thérapeutique que social.

On sait par ailleurs, que les anomalies anatomopathologiques précèdent les symptômes d'au moins 20 à 30 ans [2] [9] [8]. L'anatomopathologie constitue donc le « Gold Standard » puisqu'elle diagnostique les lésions à l'origine du développement de la maladie d'Alzheimer à savoir la dégénérescence neuro-fibrillaire, les dépôts A β au niveau extra cellulaire et vasculaire ainsi que la perte de neurone et de synapse [50].

Devant ce constat, l'aide d'une imagerie « in vivo » corrélée à la perte neuronale est précieuse. L'imagerie métabolique cérébrale par TEP-TDM au ¹⁸FDG est intéressante puisqu'il s'agit d'un examen qui permet de suspecter une maladie d'Alzheimer chez des patients présentant des troubles cognitifs.

Il a été constaté que chez les patients de notre étude menée au CHU de Poitiers atteints de maladie d'Alzheimer prodromale ou débutante présentaient certains signes du syndrome de Gerstmann.

Ce syndrome ancien et dont l'étude se poursuit, regroupe agnosie digitale, indistinction gauche/droite, dysgraphie et acalculie [51].

Anatomiquement, ce trouble correspond à une atteinte précise du cortex cérébral à savoir l'aire 39 de Brodmann, encore appelé gyrus angulaire et faisant partie du lobule pariétal inférieur (cf annexes). Cette aire est un lieu stratégique puisqu'elle se situe au niveau du carrefour pariéto-temporo-occipital. Il est également important de savoir que histologiquement, les neurones de cette aire sont particuliers puisqu'il s'agit de neurones dit « multimodaux ».

Le but de notre étude est de démontrer que l'hypométabolisme de l'aire 39 gauche en TEP-TDM au ¹⁸FDG est significative d'une atteinte neuronale chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer prodromale ou à un stade précoce.

Notre étude est une étude rétrospective chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer prodromale ou à un stade précoce ayant bénéficié de tests neuropsychologiques exhaustifs et plus particulièrement des tests de désignation.

Ces patients ont également bénéficié d'une imagerie fonctionnelle par TEP-TDM au ¹⁸FDG et une analyse des protéines du liquide céphalo-rachidien.

I.2. la sélection des patients

Notre étude a été réalisée à partir de patients présentant des troubles mnésiques et suspects de maladie d'Alzheimer, venant en consultation au centre mémoire du CHU de Poitiers.

Les patients présentaient tous les critères de maladie d'Alzheimer à un stade léger selon les critères de Dubois 2007 (critères précédents ceux de 2010 exposés en 1.3.), c'est-à-dire qu'il existait une plainte mnésique étayée par l'entourage [52].

Ce point d'appel clinique était confirmé par les tests neuropsychologiques et plus particulièrement par le RL/RI 16 [53]. Il s'agit d'une épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items. Il permet de tester les mécanismes de la mémoire : encodage, stockage et récupération. Il tient compte du niveau socio-culturel et de l'âge du patient.

Par ailleurs ces patients avaient, lorsque la ponction lombaire était réalisable et acceptée des dosages en faveur d'une pathologie de type maladie d'Alzheimer. Les résultats de ponction lombaire montraient une diminution de l'Aβ42 et une augmentation de Tau et Tau phosphorylée au-delà des valeurs seuils classiquement retenues pour l'âge (cf I.2.1.1.).

Ils ont été pris en charge initialement entre janvier 2010 et décembre 2012 dans le service de neurologie du CHU de Poitiers.

Ces patients ont bénéficié des tests neuropsychologiques complets pour caractériser les troubles cognitifs présentés.

La batterie de tests réalisés a étudié les fonctions exécutives (BREF, DO 80, FVC, FVL, Trail Making Test, Wisconsin), la mémoire (5 mots de Dubois, RL/RI 16), le langage (BDAE, Token Test, épreuve de calcul), les praxies (Test de l'horloge, figure de Rey, praxies idéomotrices), les gnosies (Bell, JLOT, figure et puzzles), la désignation (parties du corps et des différents doigts de la main).

L'ensemble des patients a été classé en deux sous-groupes : pour distinguer les patients présentant une maladie d'Alzheimer prodromale d'une part et les patients présentant une

maladie d'Alzheimer débutante d'autre part, à l'aide des résultats obtenus au MMSE, test de dépistage utilisé en routine (annexe 2) [5]. La valeur frontière retenue pour distinguer les deux groupes a été de 24/30.

Tous ces patients ont également bénéficié de l'ensemble des examens utilisés en routine pour éliminer des diagnostics différentiels selon les recommandations HAS [54].

Ainsi, il a été réalisé pour chaque patient un recueil de prélèvements biologiques pour éliminer toute pathologie générale, infectieuse (NFSp, TSH, calcémie, glycémie, albuminémie, bilan hépatique, vitamine B12 et folates, sérologie de Lyme, TPHA-VDRL, CRP, VIH, VHB, VHC), pour une pathologie générale (BBS, créatinine, cuprurie, cuprémie, toxiques).

Par ailleurs, ils ont tous bénéficié d'une imagerie cérébrale morphologique, de préférence par IRM en l'absence de toute contre-indication (matériel prothétique ou étranger à type de pace maker notamment) à défaut par TDM avec produit de contraste afin d'éliminer des pathologies de type tumorale ou vasculaire ou autre (hydrocéphalie à pression normale par exemple).

De plus, lorsque cela a été possible et après accord du patient, un prélèvement de liquide céphalo-rachidien a été réalisé pour analyse (numération globulaire, biochimie, bactériologie, virologie, cytologie et dosage des marqueurs A β 42, Tau et Tau phosphorylée).

Seuls les patients ayant bénéficié de l'analyse de la ponction lombaire ont été inclus dans notre étude.

Pour compléter cette évaluation, ces patients ont bénéficié d'une exploration cérébrale fonctionnelle soit par scintigraphie de perfusion à l'HMPAO, soit par TEP-TDM au ^{18}F FDG.

Seuls les patients ayant bénéficié d'un examen fonctionnel par TEP au ^{18}F FDG ont été retenus.

I.3. L'acquisition TEP-TDM au ^{18}F FDG

Les examens ont été réalisés sur un appareil TEP-TDM Philips® du service de médecine Nucléaire du CHU de Poitiers.

Il s'agissait d'un Gemini génération 2003 dont le tomographe était composé de cristaux GSO (orthosilicate de gadolinium), les pas de lit faisaient 18 cm, le diamètre de la FOV était de 60cm. Il était associé au scanner MX8000 à deux coupes dont la FOV était de 50cm.

La reconstruction était intégralement en 3D (fully 3D) et utilisait une méthode de type itérative appelée 3D-RAMLA qui est une variante de la méthode OSEM mais où le nombre de sous-ensembles est égal au nombre de projections.

Tous les patients étaient à jeun depuis au moins 6h et un contrôle de leur glycémie capillaire était effectué avant l'injection. Le ^{18}F FDG leur était injecté à la dose de 2 MBq/kg si la glycémie capillaire était inférieure à 1,6 g/l.

A la suite de l'injection du ^{18}F FDG une phase de repos strict de 30 minutes était imposée au patient. Cette phase était capitale pour ce type d'acquisition car le patient doit être dans un état de repos strict sensoriel pour éviter l'activation de zones du cortex cérébral (cortex occipital en cas de lecture pendant la fixation du FDG par exemple).

Ils devaient donc rester sans bouger, sans lire et sans parler au mieux dans la pénombre pendant toute la durée de fixation du produit dans le cortex cérébral

Une hydratation intra veineuse de 500cc de sérum physiologique leur était administrée pendant la durée de repos strict.

I.4. L'analyse des images TEP-TDM et l'analyse statistique

L'analyse des images TEP-TDM et l'analyse statistique ont été menées conjointement grâce au logiciel SPM. La version utilisée était la version SPM 8 Standalone libre de droit pour fonctionner sans licence MATLAB.

Le groupe de patients étudié a été comparé à un groupe de patients sains appariés sur l'âge.

Un premier élément nécessaire pour débiter l'analyse par SPM consistait à convertir ce format au format NIFTI grâce au logiciel DICOM2NII, libre de droit.

Une fois ces fichiers convertis, le traitement dans SPM a pu débiter.

La première étape consistait à donner un même point d'origine à toutes les images dans chaque groupe. Ce point de référence était placé manuellement dans la région de la commissure antérieure pour chaque image. La commissure antérieure n'étant pas facilement identifiable sur les images, le repère utilisé était la partie antérieure du corps calleux.

Dans un deuxième temps, on réalisait l'étape de normalisation. Pour cela, chaque fichier réorienté était inséré un par un pour chaque patient dans un « batch » de normalisation de SPM. La normalisation à proprement parlé était réalisée automatiquement par le logiciel.

On obtenait alors pour chaque patient normalisé dans chaque groupe respectif un fichier nommé « w ».

L'étape suivante consistait à filtrer tous ces fichiers « w » par un même type de filtre gaussien afin que les examens soient comparables. Dans notre cas, nous avons utilisé un filtre gaussien

de FWHM 12mm comme classiquement utilisé pour ce type d'examen notamment dans les centres faisant référence dans le domaine comme à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris au sein de la Pitié-Salpêtrière.

Le filtrage était alors réalisé automatiquement par le logiciel et on obtenait alors par la suite des fichiers avec le préfixe « sw ».

Une fois ces fichiers obtenus pour chaque groupe, l'analyse statistique pouvait débuter.

Les paramètres utilisés pour l'analyse statistique était un « two sample t-test ». Le masque utilisé était seuillé à 80%. La valeur mesurée moyenne était choisie à 50. La normalisation était de type proportionnel.

Le groupe 1 représentait les patients, et le groupe 2 les contrôles.

Il a été réalisé une soustraction des images moyennes (templates) de ces deux groupes. La soustraction s'est faite voxel à voxel avec un nombre de voxels par cluster de 300. L'analyse retenait les clusters les plus statistiquement différents pour un $p < 0,005$.

Dans un premier temps, les résultats étaient présentés sous le mode « whole brain » de SPM. Les coordonnées des clusters les plus significatifs étaient ensuite rentrés dans un logiciel libre de droit appelé « Talairach Client » permettant de donner la correspondance en aire de Brodmann.

Dans un deuxième temps, les résultats ont été présentés sous un rendu 3D grâce au logiciel « mricron » fonctionnant sous anacom. Ces images en rendu 3D sont superposées sur un template IRM qui permet d'obtenir une image plus globale et plus parlante des résultats.

L'étude a été complétée par une analyse de sous-groupe.

Elle a consisté à effectuer deux « two-sample t-tests », l'un comparant le sous-groupe maladie d'Alzheimer débutante aux contrôles, et l'autre le sous-groupe maladie d'Alzheimer prodromale aux contrôles. Ces deux analyses de sous-groupes ont été faites selon les mêmes paramètres que l'analyse principale. Les différentes étapes de l'analyse ont été les mêmes que précédemment décrit en insérant les données une par une pour chaque patient.

Les résultats ont été présenté de la même façon sous le mode « whole brain ».

Le groupe de patient de notre étude a été comparé par un « two-sample t-test » à un groupe contrôle composé de sujets sains.

I.5. le groupe contrôle

Le groupe contrôle a été obtenu à partir de la base de données d'imagerie TEP-TDM réalisée par ADNI (Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative).

Cette enquête a mis à disposition un grand nombre d'examens TEP-TDM et SPECT de patients atteints de maladie d'Alzheimer, de MCI et de sujets sains.

Les résultats obtenus au MMSE de l'ensemble des sujets de cette enquête américaine étaient disponibles dans la base de données.

Les sujets sains inclus dans notre groupe contrôle ont été retenues sur un score au MMSE supérieur à 28. Ils ont été appariés sur l'âge à 5ans près par rapport aux patients de notre étude.

Les données d'imagerie TEP-TDM ^{18}FDG pour le groupe contrôle de notre étude ont été récupérées via le site internet ADNI au format DICOM.

L'ensemble des images TEP-TDM au ^{18}FDG a été traité avec les mêmes paramètres que ceux utilisés pour le groupe Alzheimer dans le logiciel SPM. Nous avons donc utilisé un même filtrage à 12mm, un même seuillage du masque à 80%, une même valeur mesurée moyenne choisie à 50 et une même normalisation de type fonctionnel.

II. Résultats

II.1. la population

Après sélection, sur trente-huit patients suspects de maladie d'Alzheimer débutante ou prodromale suivis au sein du centre mémoire du CHU de Poitiers, deux patients ont été exclus car ils avaient bénéficié d'une scintigraphie cérébrale de perfusion à l'HMPAO et pas de TEP-TDM au ^{18}FDG . Trois autres patients ont été exclus car il n'a pas été possible d'obtenir un prélèvement de liquide céphalo-rachidien.

L'analyse SPM a donc porté sur ces 33 patients dont 17 étaient des maladies d'Alzheimer prodromales (âge moyen de 68 ans) et 16 des maladies d'Alzheimer débutante (âge moyen de

63 ans). La composition des deux groupes a été réalisée selon les critères décrits dans matériel et méthode avec une valeur seuil de score MMSE de 24/30.

Le groupe des 33 patients a âge moyen de 66 ans, le score moyen de MMSE est de 23/30. Il y avait 32 patients droitiers et un patient mal latéralisé.

Dans le groupe de sujets sains, la moyenne d'âge était de 67 ans. Le score moyen au MMSE était de 29/30.

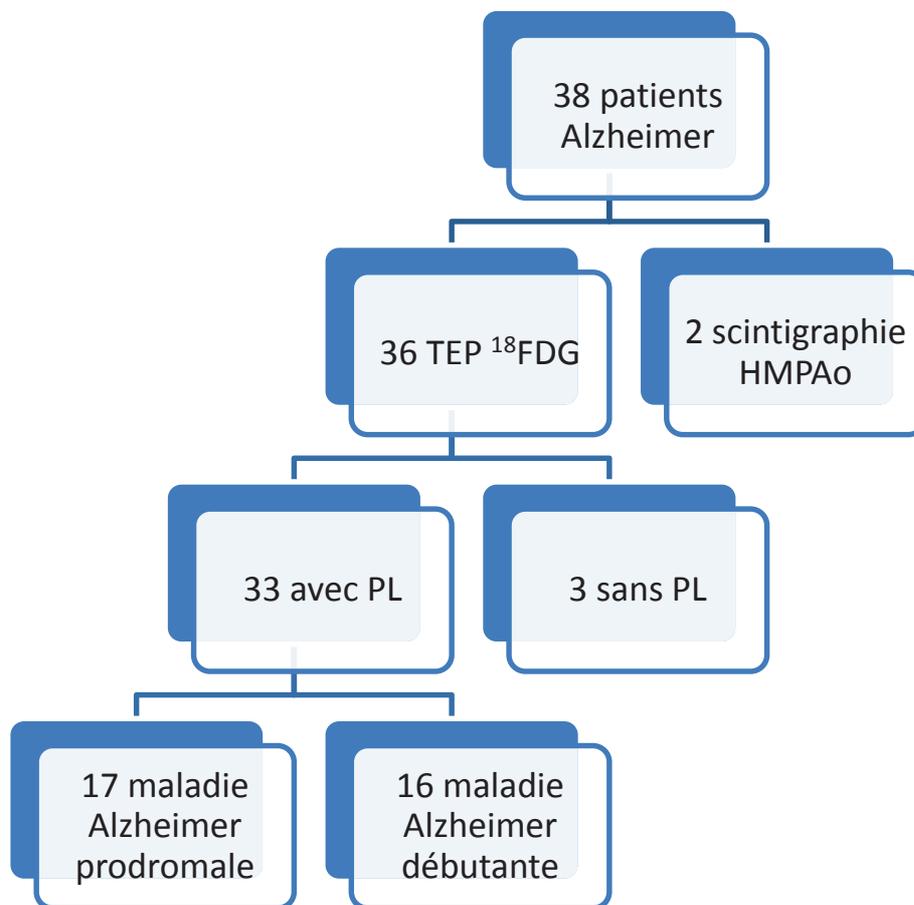


Figure 20. Synoptique des patients inclus

	Age moyen (ans)	Sexe	latéralité	MMSE
33 patients	66,27	19 F/ 14H	32 D/ 1 mal latéralisé	23
17 MA prodromale	68,47	7F/ 10H	26 D	26
16 MA débutante	63,93	12F/ 4H	19D/ 1 mal latéralisé	20

Tableau 2 caractéristiques des patients

II.2. Résultats statistiques

Concernant les 33 patients, l'analyse SPM a retrouvé trois clusters statistiquement significatifs pour une valeur de $p < 0,005$.

L'option « whole brain » a permis de présenter les résultats à l'aide des coordonnées des trois clusters les plus significatifs.

Par convention, l'axe des X est l'axe antéro-postérieur, l'axe des Y est l'axe droit-gauche et l'axe des Z est l'axe supéro-inférieur.

Ces coordonnées étaient les suivantes (figure 19) :

- x : -56 / y : -54 / z : 40

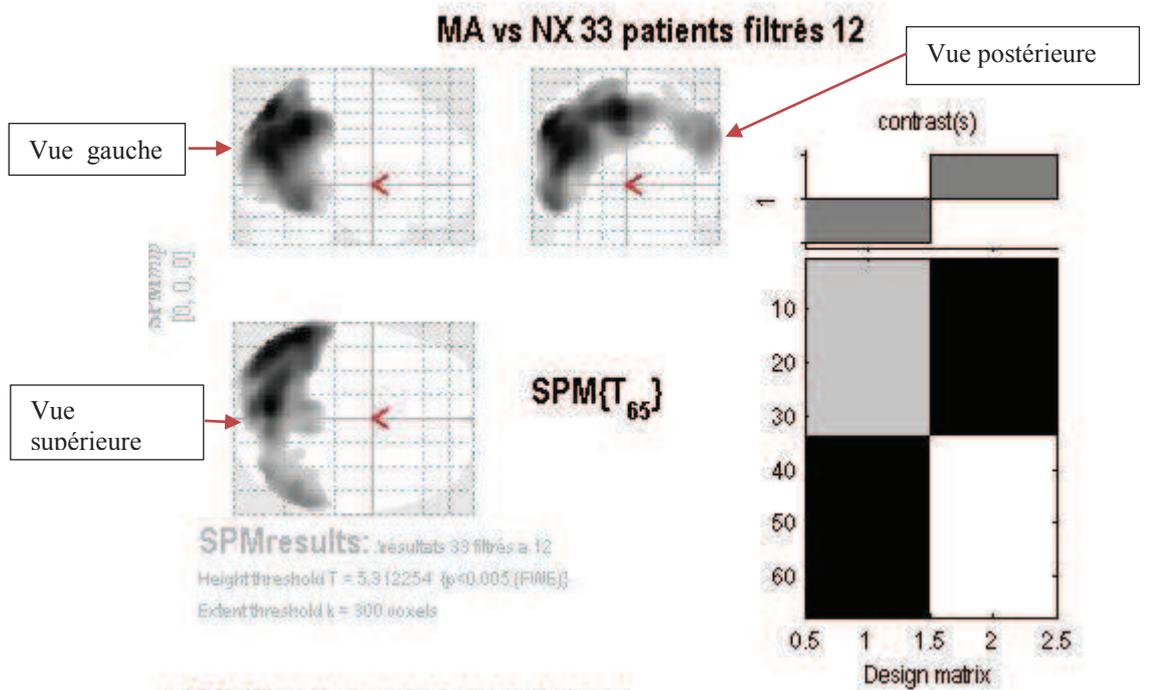
Dans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 40 gauche (gyrus supra-marginalis)

- x : -6 / y : -76 / z : 50

Dans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 7b gauche (précunéus)

- x : -44 / y : -76 / z : 22

- Dans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 39 gauche (gyrus angulaire)



set-level		cluster-level			peak-level					mm mm mm		
p	c				$p_{FWEcorr}$	$q_{FDRcorr}$	T	(Z)	p_{uncorr}			
		0.000	0.000	17012	0.000	0.000	11.06	Inf	0.000	-56	-54	40
					0.000	0.000	10.76	Inf	0.000	-6	-76	50
					0.000	0.000	10.61	Inf	0.000	-44	-76	22

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 5.31, p = 0.000 (0.005)	Degrees of freedom = [1.0, 65.0]
Extent threshold: k = 300 voxels, p = 0.005 (0.000)	FWHM = 21.4 23.9 22.3 mm mm mm; 10.7 12.0 11.1 (voxels)
Expected voxels per cluster, <k> = 33.035	Volume: 1494672 = 186834 voxels = 116.8 resels
Expected number of clusters, <c> = 0.00	Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel) = 1428.05 voxels
FWEp: 4.581, FDRp: 6.752, FWEc: 13, FDRc: 17012	

Figure 21. Résultats SPM obtenus par soustraction entre les 33 patients et le groupe contrôle

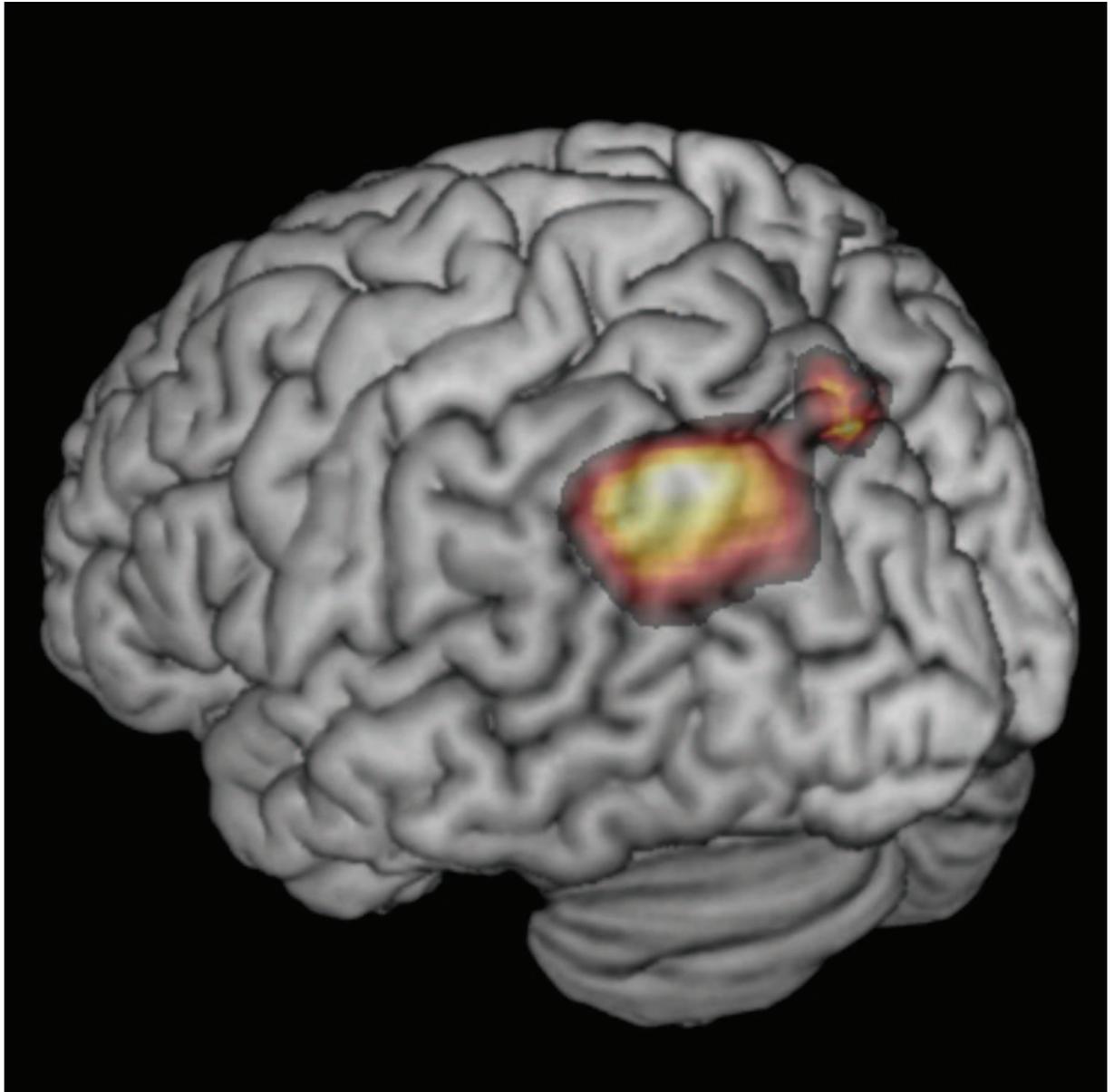


Figure 22. Représentation 3D des résultats obtenus à l'aide du logiciel « mricron »

II.3. Analyse en sous-groupe

L'analyse de sous-groupe a retrouvé les résultats suivants :

✓ Maladie d'Alzheimer prodromale :

Trois clusters statistiquement significatifs pour $p = 0,001$ (figure 23)

$x : -56 / y : -54 / z : 40$

Dans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 40 gauche (gyrus supra-marginalis)

$x : -52 / y : -66 / z : 32$

Dans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 39 gauche (gyrus angulaire)

$x : -44 / y : -74 / z : 22$

Daans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 39 gauche (gyrus angulaire)

✓ Maladie d'Alzheimer débutante :

Trois clusters statistiquement significatifs pour $p = 0,002$ (figure 24)

$x : -6 / y : -76 / z : 50$

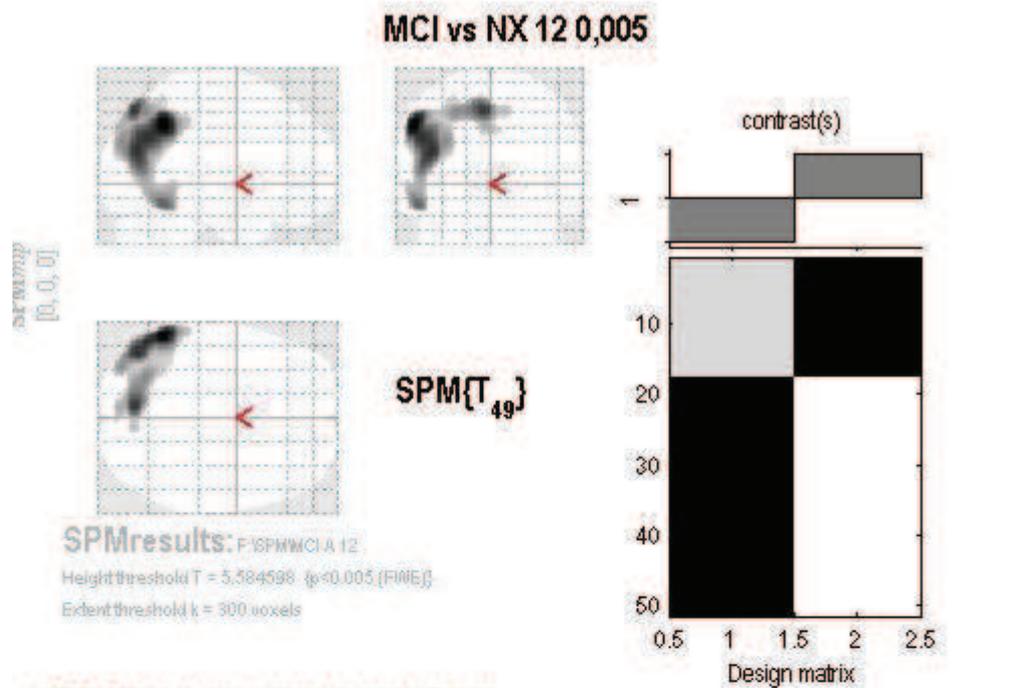
Dans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 7b gauche (précunéus)

$x : -42 / y : -80 / z : 24$

Dans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 19 gauche (cortex occipital associatif)

$x : -36 / y : -84 / z : 30$

Dans l'atlas de Talairach, ces coordonnées correspondaient à l'aire 19 gauche (cortex occipital associatif)



Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level			peak-level					
p	c	$p_{\text{FWE-cor}}$	$q_{\text{FDR-cor}}$	T	(Z_{c})	p_{uncor}	mm mm mm			
		0.000	0.000	3990	0.000	0.005	8.06	6.40	0.000	-56 -54 40
					0.000	0.012	7.45	6.06	0.000	-52 -66 32
					0.000	0.012	7.44	6.06	0.000	-44 -74 22

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: $T = 5.58$, $p = 0.000$ (0.005)	Degrees of freedom = [1.0, 49.0]
Extent threshold: $k = 300$ voxels, $p = 0.001$ (0.000)	FWHM = 20.5 22.6 20.8 mm mm mm; 10.2 11.3 10.4 (voxels)
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 23.971$	Volume: 1573296 = 196662 voxels = 147.4 resels
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 0.00$	Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel) = 1199.61 voxels
FWEp: 4.791, FDRp: 6.926, FWEc: 290, FDRc: 290	

Figure 23. Résultats SPM obtenus par comparaison entre le sous-groupe maladie d'Alzheimer prodromale et le groupe contrôle

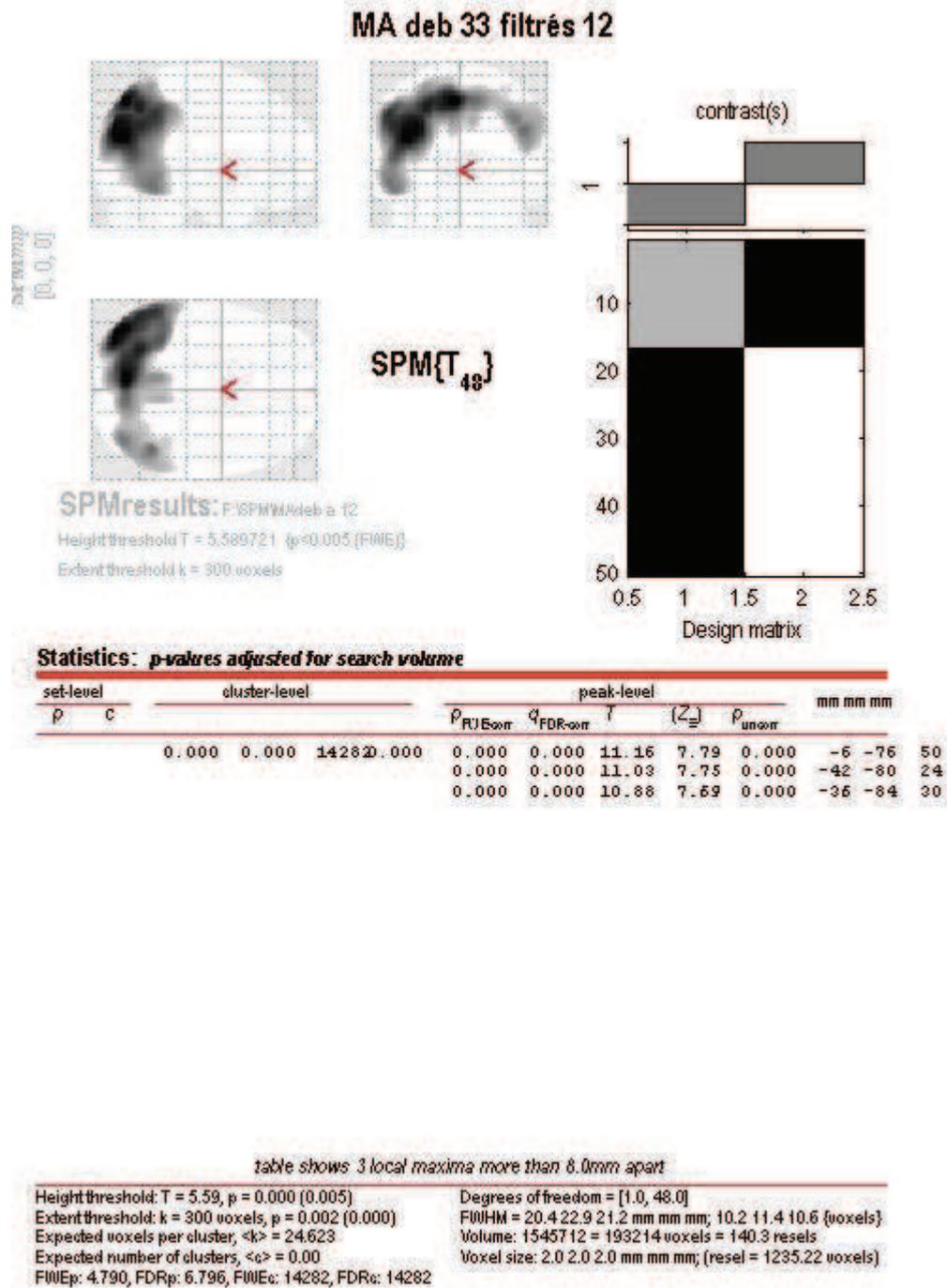


Figure 24. Résultats SPM obtenus par comparaison entre le sous-groupe maladie d'Alzheimer débutante et le groupe contrôle

III Discussion

III.1. Méthode d'analyse par SPM

Nous avons choisi d'utiliser le logiciel SPM afin d'effectuer notre analyse des images et l'analyse statistique car c'est le logiciel de référence dans l'étude de l'imagerie des pathologies cérébrales. D'autres logiciels type Neurogam® sur Segami® étaient également capables de réaliser l'analyse des images mais ne nous permettait pas faire une analyse aussi précise que SPM.

SPM nous a permis d'effectuer en plus du traitement des images, une analyse statistique de comparaison, voxel à voxel, de nos patients Alzheimer avec un groupe contrôle de sujets sains. De plus, nous avons pu également effectuer une analyse de sous-groupe afin de préciser les atteintes selon les différents stades de la maladie.

III.2. La sélection des patients

Dans notre étude rétrospective, la sélection des patients s'est basée sur une population de patients ayant consulté auprès du centre mémoire du CHU de Poitiers, durant deux ans, suspects de présenter une maladie d'Alzheimer prodromale ou débutante.

Au sein de notre étude, nous avons délibérément exclu les patients dont nous n'avions pas les résultats de ponction lombaire pour ne garder que les patients pour lesquels nous avons le plus d'arguments diagnostiques de maladie d'Alzheimer. Les arguments biologiques nous semblaient indispensables car apportant un lien direct avec les lésions histologiques de la maladie.

La séparation des patients en deux sous-groupes, maladie d'Alzheimer prodromale et débutante, s'est faite selon le score MMSE. Il a été jugé pertinent d'utiliser 24/30 comme valeur frontière car il s'agit de la valeur inférieure pour un score considéré comme normal. Il est apparu important d'utiliser le test MMSE comme test de référence car il s'agit de l'outil le plus

communément utilisé de façon internationale pour le dépistage et pour le classement des patients Alzheimer en pathologie débutante ou sévère.

Par ailleurs, l'intérêt de notre étude est d'avoir tout de même un nombre conséquent de patients (plus de 30) permettant une analyse statistique valable. Qui plus est, l'analyse a inclus exclusivement des patients dont la probabilité diagnostique était assez élevée.

III.3. L'atteinte de l'aire 39 gauche de Brodmann

Notre travail repose sur l'hypothèse que les patients atteints de maladie d'Alzheimer prodromale ou à stade précoce auraient comme région cérébrale atteinte de façon précoce l'aire 39 gauche. Cette hypothèse découle des études menées au cours des quinze dernières années en TEP-TDM chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Historiquement, on retrouve une série de descriptions des anomalies en TEP-TDM ^{18}FDG permettant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer [55]. Ces anomalies se sont précisées au fur et à mesure des avancées médicales.

En effet, la TEP-TDM a été utilisée dans de nombreuses études portant sur la maladie d'Alzheimer en s'intéressant notamment à la consommation régionale en glucose appelée CMRglc. Grâce à cette méthode, plusieurs études ont démontré qu'il existait une diminution du CMRglc au niveau des régions temporo-pariétales [56] [57], du cingulum postérieur [58] [59] et du circuit de Papez comprenant les complexes hippocampiques, les régions médio-thalamiques et les corps mamillaires [59].

Ceci a été confirmé par un certain nombre d'autres études ayant montré de façon similaire une diminution du CMRglc dans les régions temporo-pariétales, le cortex enthorinal et le cingulum postérieur. Ces régions ont alors servi d'indicateur de la conversion des MCI vers la maladie d'Alzheimer [60] [61] [62] [63] [64].

Parallèlement, certaines études sur le TEP-TDM utilisant l'eau marquée à l'oxygène 15 (H_2^{15}O), mesurant la perfusion régionale cérébrale, ont montré des profils d'activation significativement différents chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et de MCI comparé à ceux de sujets sains [65] [66] [67] [68].

Par la suite, la place de la TEP-TDM au ^{18}FDG n'a fait que s'affirmer notamment grâce aux critères de Dubois, qui la placent encore aujourd'hui comme un des examens clés pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer [52]. En effet, sa sensibilité est de 88 à 95% et sa

spécificité est de 62 à 74% en prenant comme référence l'histologie. Selon ces critères de référence, la sémiologie la plus fréquemment décrite en TEP-TDM au ^{18}F FDG correspond à des hypométabolismes des régions temporo-pariétales et du cingulum postérieur [69]. Il est important de garder à l'esprit que la région temporo-pariétale reste relativement vague en terme de localisation et qu'elle n'est pas restreinte à une zone précise.

Cette place primordiale de la TEP-TDM au ^{18}F FDG est renforcée par les critères de Dubois 2010 où l'examen constitue un biomarqueur topographique car les anomalies métaboliques suivent l'évolution de la dégénérescence neuro-fibrillaire selon les stades de Braak comme expliqué en I.2.2.2. Il existe donc une corrélation fondamentale entre l'imagerie métabolique et les mécanismes anatomopathologiques impliqués dans cette pathologie. Ce lien a pu être démontré par l'étude de Petrie et al. sur les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien qui a permis de corréler les mécanismes histologiques impliqués et les anomalies métaboliques cérébrales [23] comme exposé en I.2.2.2., en TEP-TDM ^{18}F FDG à savoir l'atteinte du précunéus et du cortex pariétal associatif.

De plus, il a été démontré l'intérêt de l'apport de l'interprétation conjointe des hypométabolismes hippocampiques et néocorticaux par rapport à l'interprétation des aires corticales seules grâce à l'étude menée par Mosconi et al. [70]. Cette étude a comparé 199 patients atteints de maladie d'Alzheimer, 114 patients MCI, 98 patients atteints de démence fronto-temporale, 27 patients atteints de maladie à corps de Lewy et 110 sujets sains. Cinquante-cinq des cinquante-six sujets normaux n'avaient aucune anomalie en TEP-TDM alors que quatre-vingt-dix-neuf des cents patients maladie d'Alzheimer montraient un hypométabolisme pariéto-temporal et du précuneus. Concernant la latéralité des lésions, l'atteinte était bilatérale et symétrique chez 84% des patients maladie d'Alzheimer mais paraissait plus sévère à gauche dans 10% des cas et à droite dans 6% des cas. Pour un certain nombre de patients, il s'y associait des anomalies frontales et occipitales supplémentaires. Cette étude suggère que pour les patients MCI, l'hypométabolisme du précunéus et des hippocampes est nécessaire mais insuffisant pour développer une maladie d'Alzheimer. L'hypothèse soulevée est donc que l'atteinte temporo-pariétale pourrait être à l'origine des symptômes. Cette étude a été capitale dans l'avancée du diagnostic TEP-TDM dans la maladie d'Alzheimer du fait de son importante cohorte et des nouvelles questions qu'elle a soulevées. Une étude de Li et al. a conforté l'importance des régions hippocampiques en TEP-TDM au ^{18}F FDG en comparant des sujets sains à des patients MCI et maladie d'Alzheimer. On retrouvait les mêmes régions corticales impliquées comme les hippocampes, les régions pariétales

inférieures, le gyrus frontal moyen et le précunéus mais seule l'atteinte hippocampique permettait de distinguer les patients maladie d'Alzheimer des patients MCI [71].

Il est également intéressant de noter que dans une étude de Wu et al. , comparant par deux méthodes différentes de traitement des images des patients maladie d'Alzheimer, des MCI et des sujets sains, il n'a pas été retrouvé de zone cérébrale discriminante pour les MCI. Ce résultat suggère une certaine hétérogénéité des anomalies chez les MCI puisque dans les études précédentes on retrouvait des zones préférentiellement atteintes. On peut également noter un élément troublant : l'analyse retrouvait une atteinte du gyrus fusiforme chez les patients maladie d'Alzheimer, ce qui est classiquement peu décrit dans la littérature [72].

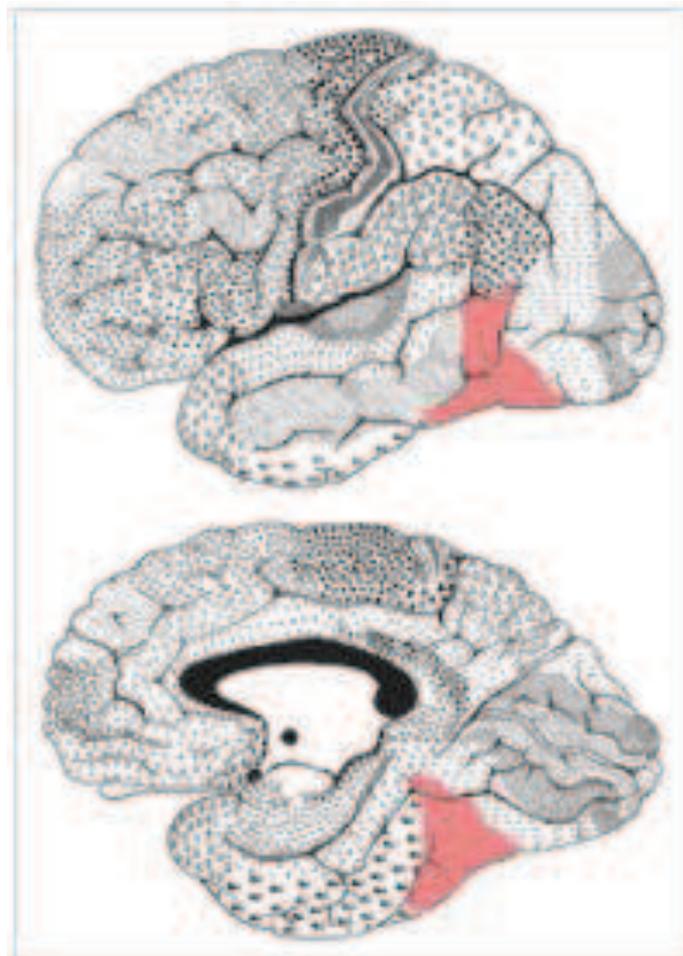


Figure 25. Gyrus fusiforme correspondant à l'aire 37 de Brodmann.

Dans un papier plus récent de Shin et al. , comparant 10 patients maladie d'Alzheimer et 10 sujets contrôle étudiés à la fois en TEP-TDM au ^{18}F FDG, en PIB et en AV45, on retrouvait parmi les aires les plus atteintes en TEP-TDM au ^{18}F FDG, le gyrus frontal médian gauche, le gyrus frontal supérieur droit, le précunéus, le gyrus temporal supérieur droit, les gyri temporaux médian et inférieur droits, et le gyrus angulaire [73]. C'est une des premières études qui identifie l'atteinte du gyrus angulaire, aussi appelé aire 39 de Brodmann.

Il a également été démontré que, outre les hypométabolismes visibles en TEP-TDM, la mesure du métabolisme glucidique apparaissait être un élément important dans les critères diagnostiques en TEP-TDM autant pour les patients MCI que ceux maladie d'Alzheimer et semblait avoir une valeur prédictive sur le déclin cognitif. Il est intéressant de noter que dans une étude sur ce sujet menée par Landau et al. , il a été réalisé mesuré le CMRglc de plusieurs ROI (Region of Interest) et notamment sur les gyri angulaires. En effet, après une revue de la littérature sur les régions susceptibles d'être liées à la maladie d'Alzheimer, cette étude a retrouvé cinq ROI significatives : le gyrus angulaire droit, le gyrus angulaire gauche, le précunéus droit, le précunéus gauche et la région temporale moyenne-inférieure gauche [74]. Dans cette étude, les patients normaux étaient appariés sur de nombreux facteurs y compris sur le statut de l'allèle APO ϵ 4, correspondant à un facteur de prédisposition au développement de la maladie d'Alzheimer comme décrit en I.3.6.

Toutes les études auxquelles nous venons de faire référence concernent des patients MCI ou maladie d'Alzheimer dans un sens assez général. Mais les résultats parfois variables sur les régions impliquées suggère de façon assez probable qu'il n'existe non pas une mais « des » maladies d'Alzheimer avec un certain polymorphisme clinique. En effet, dans le travail de Lehmann et al. [75], les patients ont pu être répartis dans différents sous-groupes : ceux présentant une maladie d'Alzheimer typique, ceux présentant une variante atteignant spécifiquement le langage et ceux présentant une variante atteignant spécifiquement la vision. Les anomalies métaboliques en TEP-TDM ^{18}F FDG étaient variables selon les différents sous-groupes. Cette hypothèse permettrait d'expliquer la difficulté de trouver « une » seule région spécifiquement atteinte en TEP-TDM en tout cas au stade de maladie relativement avancée.

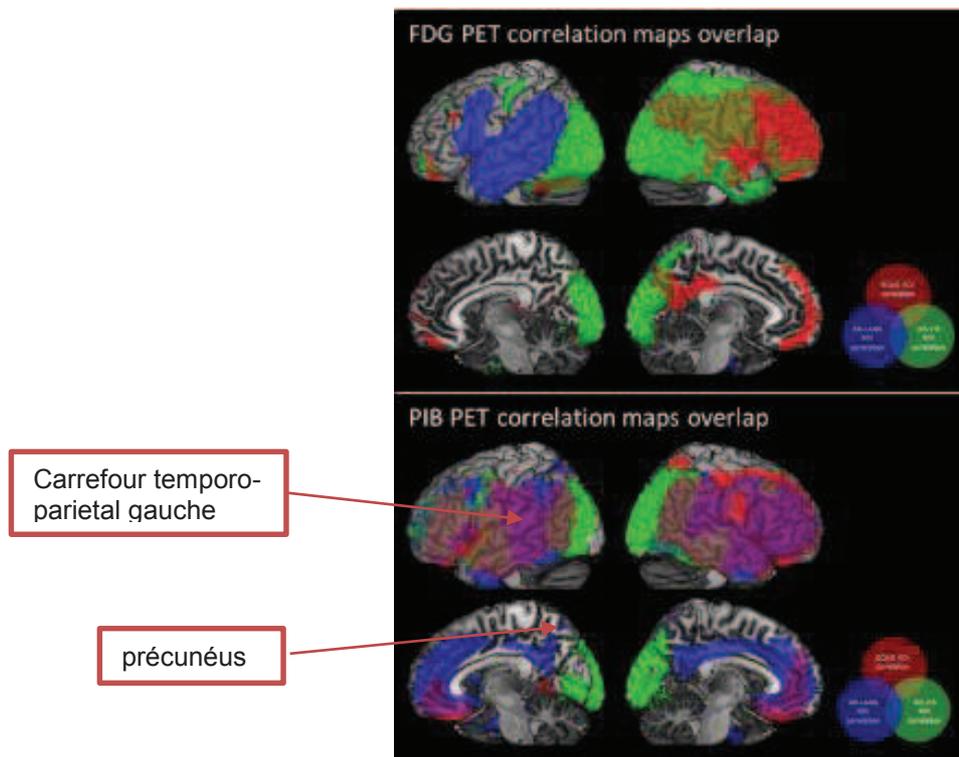


Figure 26. D'après Lehman et al. Illustration du polymorphisme de la maladie d'Alzheimer [75]

Au stade précoce, des anomalies débutantes et spécifiques seraient encore plus difficiles à mettre en évidence. Selon l'étude de Dubois, les anomalies en TEP-TDM ^{18}F FDG se situeraient dans le cortex cingulaire antérieur, le cortex cingulaire postérieur, les lobes temporaux, pariétaux et frontal mésial sur des petites séries de patients atteints de formes prodromales [76].

Ce que l'on peut retenir concernant les patients MCI, c'est que les anomalies restent hétérogènes mais la présence d'hypométabolismes quels qu'ils soient seraient en faveur d'un processus neurodégénératif comparé à des sujets sains [70]. De même, dans l'étude de Li et al. , les anomalies les plus significatives entre les patients MCI et les sujets normaux étaient retrouvées au niveau des hippocampes et des régions pariétales inférieures [71].

A noter, qu'en TEMP, une hypoperfusion temporo-pariétale bilatérale accroît la probabilité clinique de diagnostic de maladie d'Alzheimer avec une sensibilité de 77 à 80% et une spécificité de de 65 à 93% selon Dubois [76].

L'ensemble de ces données sur l'évolution des localisations des hypométabolismes en TEP-TDM au ^{18}F FDG nous a permis de confirmer notre intérêt pour l'étude de l'aire 39 gauche chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer prodromale ou à un stade précoce.

Notre analyse statistique obtenue grâce au logiciel SPM a mis en évidence de façon statistiquement significative une prédominance des anomalies métaboliques au niveau de l'aire 39 gauche (gyrus angulaire) avec un $p < 0,005$ au sein de notre population de patients atteints par la maladie d'Alzheimer.

La mise en évidence de l'atteinte spécifique de l'aire 39 gauche apparaît concordante avec les résultats espérés.

L'hypothèse de l'atteinte de l'aire 39 gauche de Brodmann découlait aussi en partie de la constatation clinique chez ces patients, présentant une maladie d'Alzheimer prodromale ou débutante, de l'expression du syndrome de Gerstmann [51].

Comme expliqué précédemment, le syndrome de Gerstmann associe agnosie digitale, acalculie, indistinction droite/gauche et dysgraphie.

Les patients de notre étude ont été testés pour les troubles de la désignation et l'agnosie digitale. Tous les patients sélectionnés, étiquetés dans notre étude « maladie d'Alzheimer débutante » présentaient de façon significative des troubles de la désignation.

Cette constatation est étayée par des tests effectués en per opératoire à crâne ouvert, chez les patients devant bénéficier d'une chirurgie cérébrale au CHU de Poitiers. L'inhibition de l'aire 39 gauche induisait systématiquement les troubles et notamment une agnosie digitale.

A l'arrêt de l'inhibition, les patients étaient à nouveau capables d'effectuer les tâches sans erreur en particulier de désigner correctement leurs doigts.

Notre étude a donc permis de corrélérer de façon fiable par une analyse voxel à voxel les signes cliniques constatés chez ces patients et l'hypométabolisme de l'aire 39 gauche en TEP-TDM au ^{18}FDG .

Les résultats de notre étude sont concordants en ce qui concerne les aires classiquement atteintes à un stade précoce de la maladie puisque nous retrouvons parmi les trois clusters les plus significatifs l'hypométabolisme du précunéus gauche, reconnu grâce à de nombreuses études comme une atteinte fiable et précoce. Ceci confirme que notre population correspondait bien à des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cette atteinte du précunéus retrouvée dans nos résultats a donc en quelque sorte une fonction de « contrôle » dans notre étude et permet ainsi valider la population retenue dans notre étude.

Ces résultats sont prometteurs car ils permettraient d'avoir un argument supplémentaire dans l'affirmation du diagnostic précoce en imagerie métabolique au ^{18}FDG avec une atteinte suffisamment discriminante pour renforcer la suspicion clinique.

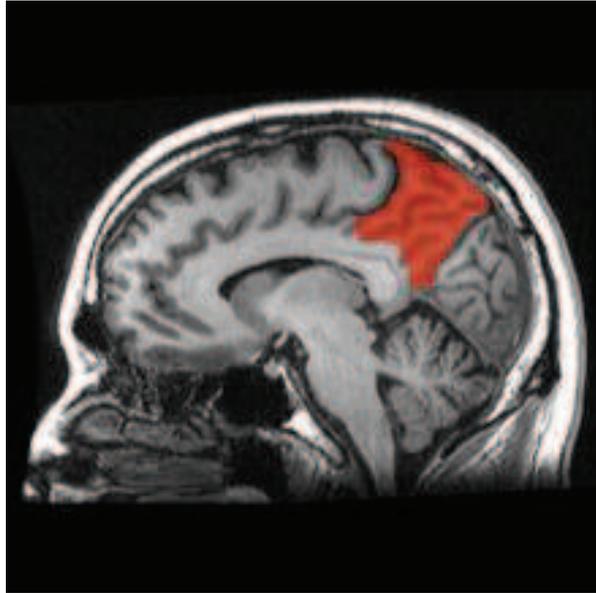


Figure 27. Localisation anatomique du précunéus

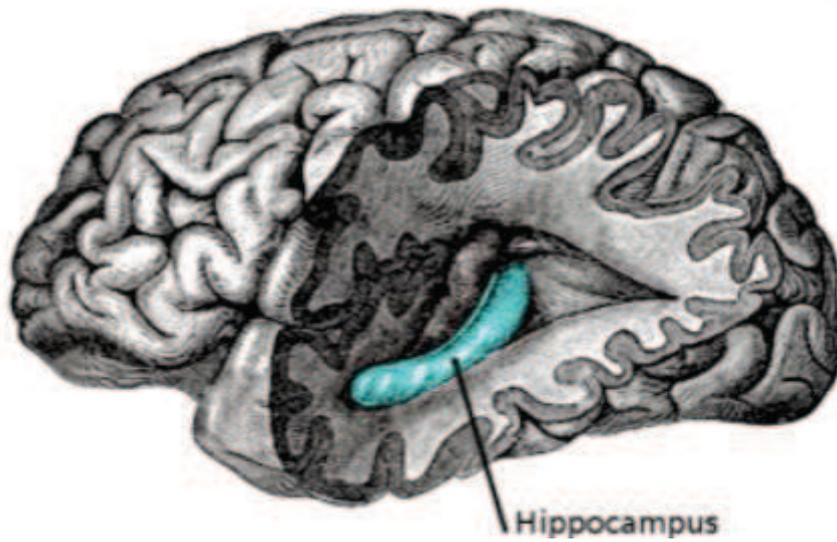


Figure 28. Région temporale interne et hippocampe en IRM

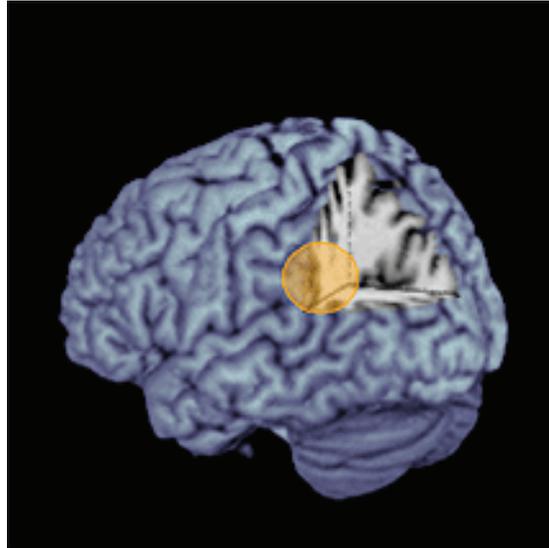


Figure 29. Localisation anatomique du carrefour temporo-pariétal

Notre analyse en sous-groupe retrouve également de façon significative une atteinte de l'aire 39 gauche chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer prodromale mais pas chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade précoce.

Ce résultat paraît s'expliquer par le fait que plus la maladie évolue, plus le nombre et l'étendue des lésions augmentent et par voie de conséquence, plus le nombre d'aires atteintes est important. De ce fait l'aire 39 se fond au sein de l'ensemble des aires de proximités atteintes classiquement connues comme le précunéus et la région pariétale supérieure. A un stade plus avancé de la maladie, les hypométabolismes sont plus étendus notamment en arrière vers les aires occipitales associatives (aire 19). Ces atteintes plus larges ne permettraient plus de distinguer de façon aussi discriminante l'aire 39 gauche.

L'atteinte de l'aire 39 gauche apparaît donc être une lésion précoce de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, nous pouvons faire l'hypothèse que cette atteinte est précoce car les tests ne mettent pas en évidence de façon statistiquement significative un syndrome de Gerstmann dans le sous-groupe maladie d'Alzheimer prodromale alors que ce syndrome est retrouvé dans le sous-groupe maladie d'Alzheimer débutante (stade plus avancé de la maladie) et que l'aire 39 gauche est significativement hypométabolique en TEP-TDM au ^{18}F FDG pour le sous-groupe MA prodormale.

Ceci pourrait conduire à l'hypothèse que l'atteinte de l'aire 39 gauche en TEP-TDM ¹⁸FDG précéderait les signes cliniques et notamment l'apparition d'un syndrome de Gertsman. L'ensemble de ces résultats mènerait à la conclusion que l'hypométabolisme de l'aire 39 gauche serait un signe précoce du développement de la maladie mais que cette anomalie serait moins prédominante à un stade plus avancé et qu'elle serait atteinte au même titre que les autres régions incriminées (précunéus, cortex pariétal supérieur, régions temporales internes puis cortex frontal à un stade beaucoup plus évolué).

III.4. Intérêt pour le patient

Il est important de garder à l'esprit que la finalité de ces examens est de progresser dans la prise en charge des patients atteints par cette maladie. Ceci passe par un diagnostic précoce et fiable.

Il est donc nécessaire dans un premier temps de progresser dans l'efficacité du diagnostic et dans la détection des patients mais il faut par ailleurs tenir compte des réels bénéfices cliniques pour le patient.

Cette préoccupation doit être particulièrement présente à l'esprit dans ce type de pathologie car les perspectives thérapeutiques restent encore limitées.

Il est donc légitime de se demander si un diagnostic précoce présente à l'heure actuelle un réel intérêt autre que purement scientifique.

Cette question est d'autant plus cruciale lorsque le diagnostic est encore incertain. En effet, en imagerie des plaques amyloïdes, il existe un certain nombre de patients, qui présentent un examen pathologique mais ne développeront jamais la maladie.

Il est donc important de se demander s'il est éthique de réaliser cet examen et de mesurer les conséquences d'un tel résultat mais il apparaît néanmoins indiscutable que le fait de porter un diagnostic de haute probabilité est un premier pas dans la prise en charge de ces patients, qui pour le moment n'est pas médicamenteux.

III.5. Les limites de notre étude

La principale limite de notre travail est d'être rétrospective, cependant l'inclusion initiale des patients sur le versant clinique a été faite de façon prospective.

Bien évidemment, un nombre plus important de patients permettrait d'obtenir des résultats encore plus significatifs concernant l'apparition de l'hypométabolisme de l'aire 39 gauche à un stade très précoce (maladie d'Alzheimer prodromale). Il permettrait également de vérifier les résultats que nous avons obtenus avec l'analyse de sous-groupe.

Malheureusement, il est assez difficile de réaliser ce type d'étude notamment du fait de la ponction lombaire, qui n'est pas possible chez tous les patients (refus, arthrose, anomalies vertébrales multiples, traitement anticoagulant ou trouble de la coagulation...).

Pour cela une étude de plus grande ampleur, prospective, multicentrique pourrait permettre d'analyser le TEP-TDM au ^{18}F FDG dans chaque sous-groupe de patients et de confirmer nos hypothèses comme la cohorte de l'étude MEMENTO qui consiste en un suivi sur cinq ans de patients présentant une plainte mnésique isolée.

III.6. Perspectives en imagerie

Les perspectives concernant la certitude du diagnostic de maladie d'Alzheimer sont encore en train d'évoluer du fait du développement de l'imagerie métabolique des plaques amyloïdes par Flutémétamol ou par AV45 lors d'essais en cours (Lilly Bach)

Cette nouvelle technique d'imagerie permet de détecter la présence de dépôts amyloïdes, mécanisme anatomopathologique sous tendant le développement de la maladie d'Alzheimer. Ces dépôts peuvent être présents de façon physiologique dans les régions sous corticales. Leur présence devient pathologique lorsque les dépôts sont situés dans les régions corticales et initialement dans les régions cortico-frontales typiquement en « forme d'ailes de papillon ». La présence de ces plaques dans des régions cérébrales pathologiques est corrélée à une forte probabilité de survenue de maladie d'Alzheimer dans des délais par contre, inconnus.

La détection de ces dépôts dans ces zones serait détectable à un stade pré-clinique précoce (plusieurs années avant la survenue de la maladie) et plus particulièrement dans les maladies d'Alzheimer prodromales. Le problème restant à connaître le taux d'évolution de ces patients

vers une véritable maladie d'Alzheimer car un certain nombre de patients présentant des dépôts anormaux ne développeront pas la maladie.

L'association de ces deux examens permettrait d'améliorer la certitude diagnostic de maladie d'Alzheimer notamment par l'apport d'une imagerie reflétant « in vivo » les mécanismes anatomopathologiques en cours.

L'évolution et la performance de ces examens sont à contrebalancer par l'intérêt pratique pour le patient lui-même et par le coût de l'examen.

En effet, les évolutions dans le domaine du diagnostic ne sont pas encore suivies par les progrès thérapeutiques qui restent encore relativement limités. Mais une certitude est que les progrès en matière de diagnostic ne peuvent que contribuer à une meilleure prise en charge des patients atteints de cette pathologie tant sur le plan social que dans le domaine purement médicamenteux avec les traitements par anticholinestérasiques.

Conclusion

La TEP-TDM au ^{18}F FDG apparaît être un outil fiable qui ne doit pas être négligé pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Il permet de contribuer au diagnostic précoce, ce qui est d'autant plus capital que l'incidence de la maladie augmente et que son impact social est considérable.

Au cours des dernières années, le degré de probabilité diagnostique n'a fait qu'augmenter grâce à l'apport complémentaire de la biologie et de l'imagerie métabolique, et ce face à une difficulté majeure où la seule certitude diagnostique réside dans l'analyse anatomopathologique post-mortem du tissu cérébral.

La combinaison des tests neuropsychologiques, de la biologie du liquide céphalo-rachidien et l'imagerie métabolique cérébrale en TEP-TDM a permis de réaliser une grande avancée dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Notre étude a permis d'affirmer de façon fiable l'hypométabolisme de l'aire 39 gauche en TEP-TDM au ^{18}F FDG d'autant plus chez les patients atteints de formes précoces et ainsi donc de corréler les constatations cliniques et les anomalies métaboliques.

Il paraît donc important de porter notre attention sur cette aire lors de l'analyse de TEP-TDM au ^{18}F FDG, dans la recherche de maladie d'Alzheimer puisqu'il s'agirait d'une atteinte précoce. Cet élément serait un argument supplémentaire à apporter pour atteindre un degré de probabilité diagnostique encore plus élevé.

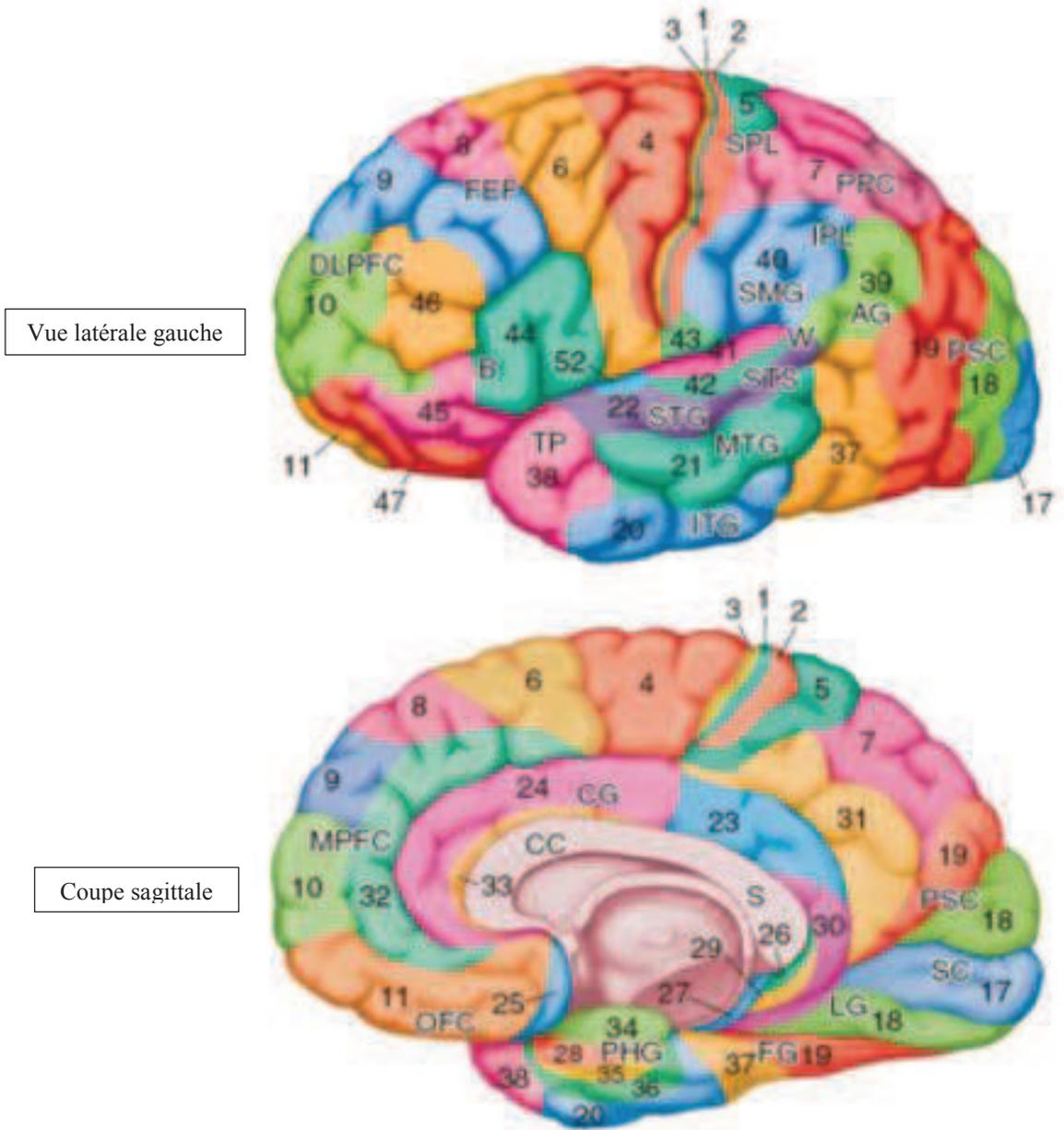
De nouveaux traceurs TEP-TDM ciblant spécifiquement les plaques amyloïdes seront très prochainement disponibles en routine et devraient apporter une aide considérable pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer à un stade préclinique.

Lexique

- **ADNI** : Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative, site donnant accès aux données (IRM, TEP, test cognitifs...) de sujets sains, de patients atteints de maladie d'Alzheimer et de patients MCI, ayant participé à l'étude nord-américaine ADNI.
- **AVC** : accident vasculaire cérébral
- **CMRglc** : regional cerebral glucose uptake, variation régionale cérébrale de concentration en glucose
- **DNF** : dégénérescence neuro-fibrillaire
- **DSM IV** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^e version, ouvrage de référence qui classe et catégorise des critères diagnostiques et des recherches statistiques de troubles mentaux spécifiques
- **¹⁸FDG** : Fluoro déoxy-glucose marqué en position 2 par un atome de Fluor 18, émetteur β^+ .
- **FOV (CDA)** : Field of view, paramètre (CDA ou Champ d'acquisition) indiquant le diamètre de l'image reconstruite
- **IADL** : Instrumental Activity of Daily Living, échelle permettant d'évaluer le retentissement des troubles cognitifs au quotidien et le degré de dépendance.
- **LCR** : liquide céphalo-rachidien
- **MA** : maladie d'Alzheimer
- **MCI** : Mild Cognitive Impairment : patients présentant un trouble cognitif isolé
- **MMSE** : Mini Mental Test, questionnaire clinique permettant un dépistage à large échelle de troubles cognitifs.
- **OSEM** Ordered Subset Expectation Maximization, Algorithme de reconstruction d'image statistique itératif.
- **RAMLA** : row action maximum likelihood algorithm, cas particulier de OSEM : le nombre de sous-ensembles est égal au nombre de projections.
- **SPM** : Statistical Parametric Mapping
- **Synthèse nucléophile de Hamacher** : elle comporte 4 phases qui sont le séchage, la synthèse nucléophile, l'hydrolyse et la formulation. Pour en savoir plus lire l'article « *Efficient stereospecific synthesis of no carrier added 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxyglucose using amino-polyether supported nucleophilic fluorination.* » de Hamacher K et al
- **TEP** : Tomographie par Emission de Positron
- **TEMP** : Tomographie par Emission MonoPhotonique
- **VPP** : valeur prédictive positive, probabilité qu'un test soit positif quand l'affection est présente

ANNEXES

Annexe 1 : schéma des aires de Brodmann



Annexe 2. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

Annexe 3 : échelle IADL

Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL) ¹			
<u>Identification du Patient :</u>	..		
	de		
	à		
Capacité à ... Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :			
A – ... Utiliser le téléphone			
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B – ... Faire les courses			
1 – Fait les courses de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Totalemment incapable de faire les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C – ... Préparer les repas			
1 – Prévoit, prépare et sert les repas de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D – ... Entretien le domicile			
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E – ... Faire la lessive			
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Lave les petites affaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F – ... Utiliser les moyens de transport			
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne se déplace pas du tout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G – ... Prendre les médicaments			
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de les prendre de lui-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H – ... Gérer son budget			
1 – Totalemment autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Identification de l'IDE (Paraphe) :</u>			

Annexe 4 : Mini Mental Test (version consensuelle du GRECO)

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)					
Orientation		/ 10			
Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____					
Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :					
1. En quelle année sommes-nous ?		<input type="checkbox"/>			
2. En quelle saison ?		<input type="checkbox"/>			
3. En quel mois ?		<input type="checkbox"/>			
4. Quel jour du mois ?		<input type="checkbox"/>			
5. Quel jour de la semaine ?		<input type="checkbox"/>			
Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.					
6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*		<input type="checkbox"/>			
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?		<input type="checkbox"/>			
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**		<input type="checkbox"/>			
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?		<input type="checkbox"/>			
10. A quel étage sommes-nous ?		<input type="checkbox"/>			
Apprentissage		/ 3			
Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.					
11. Cigare		Citron		Fauteuil	<input type="checkbox"/>
12. Fleur	ou	Clé	ou	Tulipe	<input type="checkbox"/>
13. Porte		Ballon		Canard	<input type="checkbox"/>
Répéter les 3 mots.					
Attention et calcul		/ 5			
Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*					
14.				93	<input type="checkbox"/>
15.				86	<input type="checkbox"/>
16.				79	<input type="checkbox"/>
17.				72	<input type="checkbox"/>
18.				65	<input type="checkbox"/>
Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**					
Rappel		/ 3			
Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?					
11. Cigare		Citron		Fauteuil	<input type="checkbox"/>
12. Fleur	ou	Clé	ou	Tulipe	<input type="checkbox"/>
13. Porte		Ballon		Canard	<input type="checkbox"/>
Langage		/ 8			
Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*					
Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**					
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***					
Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :					
25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,					
26. Pliez-la en deux,					
27. Et jetez-la par terre. »****					
Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :					
28. « Faites ce qui est écrit ».					
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :					
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****					
Praxies constructives		/ 1			
Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »					

Bibliographie

- [1] Ramarosan et al., «Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. Rev Neurol (Paris)2003».
- [2] Mosconia et al, «Pre-Clinical Detection of Alzheimer's disease Using FDG-PET, with or without amyloid Imaging Journal of Alzheimer's Disease 20 (2010) 843–854».
- [3] «source INSERM 2012».
- [4] «HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Mars 2008».
- [5] Dubois et al, «Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon Lancet Neurol 2010; 9: 1118–27».
- [6] Hardy et al., «The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics Science 19 July 2002 297;5580:353-356».
- [7] Sisodia et al., «big gamma-Secretase, notch, Abold beta and alzheimer's disease: Where do the presenilins fit in? Nature Reviews Neuroscience 2002 3, 281-290».
- [8] Braak , Braak et al, «Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991 8, 239-259».
- [9] Braak, Braak et al, «Development of Alzheimer-related neurofibrillary changes in the neocortex inversely recapitulates cortical myelogenesis Acta Neuropathol 92, 197-201.».
- [10] Patwardhan et al, «Alzheimer disease: operating characteristics of PET—a meta-analysis.Radiology 2004;231:73-80».
- [11] Tapiola et al, «Cerebrospinal Fluid beta-Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain Arch Neurol. 2009;66(3):382-389».
- [12] Schoonenboom et al , «Ab42 and phosphorylated Tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease (2004) Neurology 62 : 1580».
- [13] Sjögren et al , «Tau and Aβ42 in CSF during Aging (2001) ClinicalChemistry».
- [14] Rowe et al., «Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging Neurobiology of Aging Neurobiology of Aging Neurobiology of Aging Neurobiology of aging 2010 31;8:1275-83».
- [15] Choi et al., «Correlation of Amyloid PET Ligand Florbetapir F 18 Binding With Aβ Aggregation and Neuritic Plaque Deposition in Postmortem Brain Tissue Alzheimer Disease & Associated Disorders Alzheimer disease and associated disorders2012 26;1:8-16».
- [16] Poisnel et al., «Increased regional cerebral glucose uptake in an APP/PS1 model of Alzheimer's disease neurobiology of aging 2012 33;9:1995-2005».
- [17] Drzezga et al., «Effect of APOE genotype on amyloid plaque load and gray matter volume in Alzheimer disease Neurology April 28, 2009 vol. 72 no. 17 1487-1494».
- [18] Scheff et al., «Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment neurobiology of aging 2006 27;10:1372-84».
- [19] Choi et al., «Preclinical Properties of 18F-AV-45: A PET Agent for Aβ Plaques in the Brain J Nucl Med November 2009 vol. 50 no. 11 1887-1894».
- [20] Klunk et al., «Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. Ann Neurol. 2004;55(3):306-319».
- [21] Scheff et al., «Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease Annals of Neurology Volume 33, Issue 2, pages 190–199, February 1993».
- [22] Scheltens et al., «Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:967-972».
- [23] Petrie et al, «Preclinical evidence of Alzheimer changes convergent cerebrospinal fluid biomarker and positon emission tomography findings archives of neurology 2009 66;5:632-637».

- [24] Sönke Arlt et al, «Association between FDG uptake, CSF biomarkers and cognitive performance in patients with probable Alzheimer's disease». *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1090–1100.
- [25] Berti et al, «Early Detection of Alzheimer's Disease with PET Imaging». *Neurodegenerative Dis* 2010;7:131–135.».
- [26] Keith et al, «Brain Imaging in Alzheimer Disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2012».
- [27] Timo B. Woost et al, «Neural correlates of the DemTect in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration – A combined MRI & FDG-PET study *NeuroImage: Clinical* 2013».
- [28] Herholz et al, «Evaluation of a Calibrated 18F-FDG PET Score as a Biomarker for Progression in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment *J Nucl Med* 2011; 52:1218–1226».
- [29] Baron et al, «In Vivo Mapping of Gray Matter Loss with Voxel-Based Morphometry in Mild Alzheimer's Disease *NeuroImage* 14, 298–309 (2001)».
- [30] Mosconi et al, «MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004;63:2332–40.».
- [31] Mosconi et al, «Pre-Clinical Detection of Alzheimer's Disease Using FDG-PET, with or without Amyloid Imaging *Journal of Alzheimer's Disease* 20 (2010) 843–854».
- [32] Raux et al., «Dementia with prominent frontotemporal features associated with L113 presenilin 1 mutation *Neurology* 2000 28;55:1577-8».
- [33] Hannequin et al., «Dominants form of Alzheimer's disease: from genotype to phenotype *Rev Neurol* 2001 157:384-92».
- [34] Hannequin et al., «Génétique de la maladie d'Alzheimer *Rev. Med. interne* 1996 17:545-50».
- [35] Zurutuza et al., «APOE promoter polymorphisms do not confer independent risk for Alzheimer's disease in afrench population *Eur J Hum Genet* 2000; 8(9):713-6».
- [36] de Chateau-Thierry., Chapitre 1 Physique nucléaire. S. institut national des sciences et techniques nucléaires, Éd.
- [37] de Dreuille et al, «Principe et technique de la tomographie par emission de positon (TEP) *Encyclopédie Médico Chirurgicale* 35-310-A-10».
- [38] Saccavini., «Production des radionucléides,» chez *cours de DES Saclay*, 2012.
- [39] Bars et al., «PRODUCTION DU FDG *Revue de l'ACOMEN* 1998 4».
- [40] «revue de l'ACOMEN, 1998 vol.4 n°1».
- [41] Sharma et al., «The impact of functional imaging on radiation medicine *Radiation Oncology* 2008,» vol. 3:25 .
- [42] Talbot et al., «Bases de la TEP et de la TEP/TDM : machines et médicaments radiopharmaceutiques pour le diagnostic clinique,» *Dossier thématique*, vol. tome 35, 2006.
- [43] de Dreuille et al, «Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP),» *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Vols. %1 sur %235-310-A-10, 2002, 22 p., 2002.
- [44] Buvat., *Reconstruction tomographique*, 2012.
- [45] Kinahan et al, «PET Image Reconstruction *Nuclear Medicine*».
- [46] Comtat., «Instrumentation Tomographie par émission de positons,» chez *cours de DES medecine nucléaire*, 2012.
- [47] Torizuka et al., «Single 20-Second Acquisition of Deep-Inspiration Breath-Hold PET/CT: Clinical Feasibility for Lung Cancer *J Nucl Med* 2009 50:1579–1584 50:1579–1584».
- [48] Varrone et al, «EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2 *Eur J Nucl Med Mol Imaging*».
- [49] KAS. A., «optionnel neurologie INSTN 2012 DES médecine nucléaire».

- [50] Mirra et al, «The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) *Neurology* 41, 479-486 1991».
- [51] Rusconi et al, «The enigma of Gerstmann's syndrome revisited: a telling tale of the vicissitudes of neuropsychology *Brain* 2010; 133; 320-332».
- [52] Dubois et al, «Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46».
- [53] Van der Linden et al, «Neuropsychological rehabilitation in early stage Alzheimer's disease: principles, methods and perspectives 2004 *revue neurologique* 160;4 2:64-70».
- [54] HAS, «ACTES ET PRESTATIONS AFFECTION DE LONGUE DURÉE Maladie d'Alzheimer et autres démences Actualisation juillet 2012».
- [55] Craig-Shapiro et al., «Biomarkers of Alzheimer's disease *Neurobiology of disease* 35 2009: 128-140».
- [56] Hoffman et al., «FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J. Nucl. Med.* 41, 1920-1928. 2000».
- [57] Sakamoto et al, «Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 200, 27-32 2002».
- [58] Minoshima et al, «Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1997 42, 85-94».
- [59] Nestor et al, «Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann. Neurol.* 2003 54, 343-351».
- [60] Arnaiz et al, «Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 2001 12, 851-855».
- [61] Chetelat et al, «Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *NeuroImage* 2005 1-13».
- [62] de Leon et al, «Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001 98, 10966-10971».
- [63] Drzezga et al, «Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2005 46, 1625-1632».
- [64] Mosconi et al, «MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 63, 2332-2340 2004».
- [65] Becker et al, «Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996 46, 692-700».
- [66] Grady et al, «Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain* 2001 124, 739-756».
- [67] Moulin et al, «Brain function during multi-trial learning in mild cognitive impairment: a PET activation study. *Brain Res.* 2007 1136, 132-141».
- [68] Woodard et al, «Compensatory recruitment of neural resources during overt rehearsal of word lists in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1998 12, 491-504».
- [69] Coleman et al, «Positron emission tomography diagnosis of Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2005; 15: 837-46.».
- [70] Mosconi et al, « Muticenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias *JNM* mars 2008».
- [71] Li et al, «Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease *EJNM* 2008; 35:2169-2181».
- [72] Wu et al, «Assessing the reliability to detect cerebral hypometabolism in probable Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment *Journal of Neuroscience Methods* 2010;92:277-285».
- [73] Shin et al, «Voxel-based analysis of Alzheimer's disease PET imaging using a triplet of radiotracers: PIB, FDDNP and FDG *Neuroimage* 2010; 52:488-496».

- [74] Landau et al, «Association between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI Neurology of aging 2011; 32:1207-1218».
- [75] Lehmann et al., «Alzheimer and dementia 2012 Vol.8 Issue 4; Supplement July 2012 Pages 64-65».
- [76] Dubois et al, «Lancet Neurology 2007».
- [77] Rusconi et al, «A Disconnection Account of Gerstmann Syndrome: Functional Neuroanatomy Evidence Ann Neurol 2009;66:654–662».
- [78] Rusconi et al, «The enigma of Gerstmann's syndrome revisited:a telling tale of the vicissitudes of neuropsychology Brain 2010: 133; 320–332».
- [79] Vuillez et al., «biologie du FDG et des autres traceurs émetteurs de positons utilisés en cancérologie Revue de l'ACOMEN 1998,» vol. 4.
- [80] Warburg et al., «On the origin of cancer cells Science 1956 123 : 309-314».
- [81] Warburg., «The metabolism of tumours 1930».
- [82] Delacourte et al, «The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease Neurology 1999 52, 1158-1165».
- [83] Arriagada et al, «Distribution of Alzheimer-type pathologic changes in nondemented elderly individuals matches the pattern in Alzheimer's disease Neurology 1992 42, 1681-1688».
- [84] Ulrich et al., «Alzheimer changes in nondemented patients younger than sixty-five: Possible early stages of Alzheimer's disease and senile dementia of Alzheimer type. Ann Neurol 1985 17, 273-277».
- [85] Mazziotta et al, «Positron Emission Tomography studies of the brain New York: Raven Press 1986, pp. 493-579».
- [86] Mosconi et al, «Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med 2005 32, 486-510».
- [87] Kim et al, «Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. Brain 2005 128, 1790-1801».
- [88] Grady et al, «Stability of metabolic and neuropsychological asymmetries in dementia of the Alzheimer type. Neurology 1986 36,1390-1392».
- [89] Brown et al, «Correlation of the clinical severity of Alzheimer's disease with an aberration in mitochondrial DNA (mtDNA).J Mol Neurosci 2001 16, 41-48».

Résumé et mots clés

Introduction : La maladie d'Alzheimer représente un enjeu important de santé publique du fait de la constante augmentation de sa prévalence dans la population âgée. Le diagnostic de certitude repose sur l'anatomopathologie post-mortem de coupes cérébrales. Du vivant du patient, le diagnostic se fait selon un degré de probabilité clinique reposant sur les critères du DSM IV et prochainement du DSM V. Pour augmenter la probabilité de certitude diagnostique, il existe des examens complémentaires reflétant les altérations anatomopathologiques de la maladie notamment la TEP-TDM cérébrale au ^{18}F FDG. Dans la littérature, le gyrus angulaire pourrait être une zone clé pour le diagnostic.

L'objectif de notre étude a été de démontrer qu'il existait un hypométabolisme du gyrus angulaire en TEP-TDM au ^{18}F FDG chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer débutante ou prodromale.

Matériel et méthode : Il s'agissait d'une étude rétrospective sur 2 ans, de janvier 2010 à mai 2012, menée au sein du centre mémoire du CHU de Poitiers. Les patients inclus devaient avoir bénéficié de tests neuropsychologiques, d'une ponction lombaire et d'une TEP-TDM au ^{18}F FDG. Les résultats de la ponction lombaire devaient être en faveur d'une maladie d'Alzheimer. Un groupe contrôle en imagerie a été formé à partir de la base de données ADNI. L'analyse statistique des données de la TEP-TDM a été réalisée grâce au logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping). Il consistait en une soustraction des images moyennes du groupe patient et du groupe contrôle. L'analyse devait mettre en évidence les zones cérébrales statistiquement différentes entre les deux groupes.

Résultats : 33 patients ont été inclus dont 17 patients atteints de maladie d'Alzheimer prodromale et 16 patients atteints de maladie d'Alzheimer débutante. L'âge moyen des patients était de 66,27 ans. Il y avait 19 femmes et 14 hommes. Le score moyen obtenu au MMSE était de 23/30. L'analyse statistique a mis en évidence de façon significative trois régions préférentiellement atteintes en TEP-TDM au ^{18}F FDG: le précunéus, l'aire 40 gauche et l'aire 39 gauche ($p < 0,005$).

Conclusion : Notre étude confirme l'hypométabolisme en TEP-TDM au ^{18}F FDG du gyrus angulaire (aire 39) chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer prodromale ou débutante. Cet élément pourrait être un argument supplémentaire à utiliser pour augmenter la probabilité diagnostique de cette pathologie, tout particulièrement à un stade précoce.

Mots-clés : TEP-TDM ^{18}F FDG, maladie d'Alzheimer, gyrus angulaire, SPM



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

