Bilan des troubles cognitifs

APPORT DE L'IMAGERIE MOLÉCULAIRE



Florence Le Jeune

Service de médecine nucléaire, Centre Eugène Marquis, Rennes

L'imagerie métabolique, ou moléculaire, est une technique d'imagerie fonctionnelle fondée sur la détection d'un traceur radioactif par des caméras TEP (tomographie par émission de positons) ou TEMP (tomographie par émission monophotonique). Cette technique permet l'obtention d'une cartographie 3D de distribution d'un traceur au niveau du cerveau : l'étude peut être globale, comme l'évaluation du métabolisme glucidique, ou plus spécifique, comme l'étude des transporteurs, des récepteurs ou des mécanismes physio-

pathologiques. L'activité injectée du traceur par voie intraveineuse est faible et présente donc une dosimétrie favorable. Les caméras actuelles (TEP ou TEMP) sont toujours couplées à un scanner, avec une visualisation des images fusionnées immédiates.

Le développement important du parc des caméras TEP, avec souvent plusieurs caméras dans les services, permet une meilleure accessibilité de cet examen pour les patients et de façon homogène sur l'ensemble du territoire.

Pour l'exploration des troubles cognitifs, plusieurs mécanismes peuvent être étudiés en TEP ou en TEMP

- · Étude du métabolisme glucidique, donc du fonctionnement global du cerveau: intérêt dans l'étude des troubles cognitifs de type Alzheimer ou autre et dans l'étude des syndromes parkinsoniens atypiques. Il s'agit d'un biomarqueur de la neurodégénérescence, au même titre que l'atrophie sur l'IRM, et ce traceur est un biomarqueur topographique.
- Étude de la neurotransmission dopaminergique présynaptique : AMM dans le diagnostic différentiel entre démence à corps de Lewy (DCL) et maladie d'Alzheimer (MA).
- Étude de l'innervation cardiaque sympathique par la scintigraphie à la MIBG : intérêt dans le diagnostic

différentiel, en particulier de la maladie de Parkinson idiopathique et la démence à corps de Lewy.

· Étude des mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer avec les traceurs des plaques amyloïdes ou les traceurs de la protéine tau. Ces deux derniers ne sont pas, en France, utilisables dans le cadre de protocoles de recherche clinique et sont appelés "biomarqueurs physiopathologiques".

Imagerie en TEP au FDG

Déroulé de l'examen

Pour la réalisation de cet examen, le patient doit être à jeun strict depuis au moins 6 heures. Une activité de 18F-FDG lui sera administrée en fonction de son poids, puis, 30 minutes après l'injection, l'acquisition débutera en décubitus dorsal sur le

lit de la caméra avec la tête dans une têtière adaptée. L'anneau des caméras TEP est un anneau ouvert, ce qui rend possible l'examen chez les patients claustrophobes. L'acquisition est courte, de 10 à 15 minutes selon les caméras.

Images

Les images sont ensuite reconstruites dans les trois plans et fusionnées avec les images du scanner couplé. Sur des images normales, la distribution du traceur est homogène sur l'ensemble du cortex. La fixation du traceur est corrélée à l'activité neuronale et la diminution du métabolisme sera en particulier en lien avec une perte ou une dysfonction synaptique.

Diagnostic

L'intérêt de cet examen est qu'il permet un **diagnostic topographique**

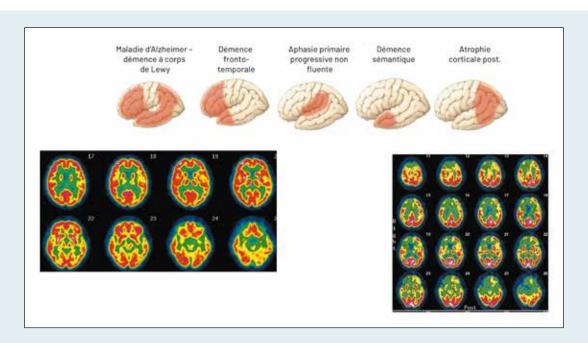


Figure 1

Les zones en orangé sur l'image du haut définissent les différents patterns hypométaboliques, c'est-à-dire les régions cérébrales présentant un dysfonctionnement neuronal. La présence de ces patterns permet d'orienter le diagnostic du phénotype clinique des troubles cognitifs. En cas de suspicion de MA prodromale (en bas à gauche), l'hypométabolisme (en jaune) est temporopariétal unilatéral gauche.

Les anomalies marquées fronto-temporales bilatérales asymétriques plus marquées à gauche sont en faveur d'une dégénérescence fronto-temporale (en bas à droite).

des lésions avec des hypométabolismes présents dans les régions où il existe un dysfonctionnement neuronal. Ce diagnostic topographique est corrélé au phénotype clinique et permet le diagnostic différentiel entre les différentes dégénérescences corticales diffuses et les atrophies lobaires (Fig. 1 et 2). Cette image de l'activité neuronale est aussi un marqueur de la progression de la pathologie avec un couplage entre la fixation du traceur et l'altération cognitive (Fig. 2). L'ensemble des anomalies visibles constitue un « pattern » hypométabolique en faveur de telle ou telle pathologie dégénérative et apporte un faisceau d'arguments permettant d'avancer dans le diagnostic et s'intégrant dans une approche multidisciplinaire: clinique, neuropsychologique, biologique et d'imagerie.

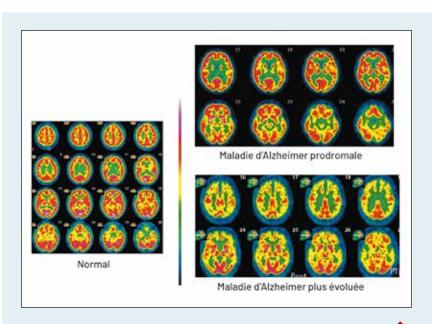


Figure 2

La fixation normale du traceur 18F-FDG est homogène et symétrique sur l'ensemble du parenchyme cérébral. Dans les troubles modérés, les anomalies sont aussi modérées, ici un hypométabolisme (en jaune) temporopariétal unilatéral gauche. Les anomalies marquées fronto-temporales bilatérales asymétriques plus marquées à gauche sont en faveur d'une dégénérescence fronto-temporale (en bas à droite).

DCL et MA

La démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer peuvent se présenter sur le plan métabolique de façon assez identique avec une atteinte temporo-pariétale bilatérale, pouvant s'étendre au niveau frontal de façon bilatérale. Un hypométabolisme occipital peut être en faveur plutôt d'une DCL, mais avec une sensibilité et une spécificité assez faibles. Dans ces cas douteux, la scintigraphie des récepteurs dopaminergiques présynaptiques apporte des arguments pour le diagnostic différentiel.

Imagerie de la neurotransmission dopaminergique

Le 123I-Ioflupane (Datscan®) possède une AMM dans le diagnostic différentiel entre DCL et MA. Il s'agit d'un traceur dopaminergique des transporteurs présynaptiques.

Déroulé de l'examen

Le patient ne doit pas être à jeun et ne doit pas arrêter ses médicaments antiparkinsoniens puisqu'ils agissent au niveau post-synaptique. Ce traceur est marqué à l'iode 123, son injection nécessite donc un blocage de la thyroïde pour éviter toute irradiation inutile (les protocoles de blocage de la thyroïde peuvent varier selon les services). L'examen débute par une injection d'une activité définie par la réglementation puis il faut attendre entre 3 et 6 heures pour réaliser les examens. Selon les caméras, l'acquisition dure ensuite 30 à 45 minutes.

Images

Les images normales sont caractérisées par deux aires symétriques en forme de croissant, d'égale intensité. Les images anormales

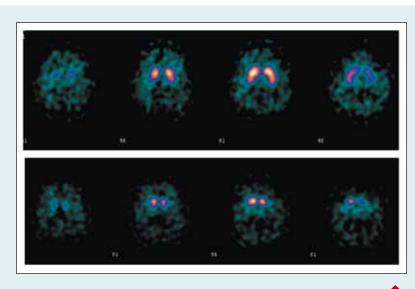


Figure 3

Les images normales sont caractérisées par une fixation sous forme de deux aires symétriques en forme de croissant d'égale intensité (en haut).

Les images anormales sont soit asymétriques, soit d'aspect symétrique, mais d'intensité inégale avec ou sans perte de la forme en croissant (en bas).

seront soit asymétriques, soit d'aspect symétrique, mais d'intensité inégale. On étudiera aussi la fixation du bruit de fond qui peut être élevée en cas de diminution de la fixation spécifique du traceur sur les striatum (Fig. 3).

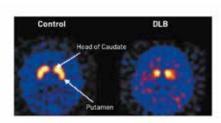
Diagnostic

La scintigraphie au Datscan® apparaît comme un **critère diagnostique** de la DCL [1]. Elle sera anormale en cas de pathologie neurodégénérative, même en l'absence de signes extrapyramidaux cliniques. La DCL sera probable si le patient présente au moins un signe fondamental et au moins un biomarqueur (Fig. 4). Cet examen peut également être utile dans le cadre du diagnostic des syndromes parkinsoniens avec troubles cognitifs, en particulier la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la dégénérescence cortico-basale (DCB). L'association des deux examens, TEP au 18F-FDG et scintigraphie au Datscan®, permettra de conforter l'existence d'une dégénérescence dopaminergique présynaptique présente dans l'ensemble de ces syndromes et un pattern hypométabolique différent selon la pathologie sousjacente: plutôt frontal mésial en cas de PSP et asymétrique pariétal en cas de DCB (Fig. 5). Cette complémentarité des deux examens d'imagerie métabolique, explorant des mécanismes physiopathologiques différents, est donc intéressante à demander en cas de bilan d'un syndrome parkinsonien atypique.

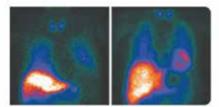
Imagerie de dénervation cardiaque sympathique

Ce traceur est un **analogue structu**ral de la noradrénaline.

La scintigraphie myocardique à la MIBG (méta-iodo-benzyl-guanidine ou iobenguane) est un marqueur de l'innervation sympathique



- Imagerie de la perte neuronale dopaminergique nigrostriée
- Pathologique dans la DCL même en l'absence de signes extrapyramidaux.
- Se = 78 %, Sp = 90 % (McKeith et al., 2007)
- Se = 88 %, Sp = 100 % en cohorte autopsique (Walker et al., 2007)



- Scintigraphie myocardique MIBGlode 123
- Absence de fixation = dénervation cardiaque sympathique
- Se = 77 %, Sp = 94 % (Yoshita et al., 2015)
- DCL probable : > 1 signe clinique fondamental
 - + > 1 biomarqueur
- DCL possible : 0 signe clinique fondamental + > 1 biomarqueur



Biomarqueurs indicatifs de démence à corps de Lewy [2-4].

DCL : démence à corps de Lewy ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; MIBG : méta-iodobenzyl-guanidine.

cardiaque. D'un point de vue physiopathologique, cet examen marque la recapture postganglionnaire de la noradrénaline (Fig. 4).

Déroulé de l'examen

Après injection intraveineuse du traceur et blocage de la thyroïde (marquage à l'iode 123), des **images planaires du thorax** de face sont réalisées à 15 minutes, puis 3 à 4 heures après l'injection pendant 10 à 15 minutes.

Diagnostic

La recapture de la noradrénaline est altérée dans la maladie de Parkinson et dans la DCL où l'on retrouvera une hypofixation, mais conservée dans les autres syndromes parkinsoniens atypiques où la fixation sera normale (ou faiblement diminuée).

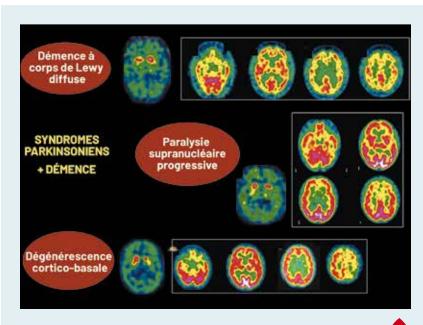


Figure 5

Dans les trois syndromes parkinsoniens atypiques, la scintigraphie des récepteurs dopaminergiques est anormale et ne permet pas de les différencier. La TEP au 18F-FDG montre des patterns hypométaboliques différents permettant d'apporter une aide supplémentaire au clinicien pour orienter le diagnostic.



Biomarqueurs physiopathologiques

Des traceurs des mécanismes physiopathologiques sont disponibles simplement en France dans le cadre de protocoles de recherche clinique. Il s'agit des traceurs des plaques amyloïdes et des traceurs de la protéine tau (Fig. 6).

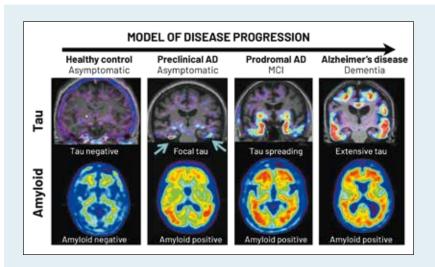
Traceurs des plaques amyloïdes

Le **dépôt des plaques amyloïdes** se fait longtemps avant l'apparition des signes cliniques, jusqu'à au moins 20 ans. Ce biomarqueur n'est donc pas un marqueur de l'évolutivité de la maladie. Par contre, il pourrait être un marqueur de mauvais pronostic dans les troubles cognitifs légers amyloïdes positifs. Des études de suivi longitudinal sur les cohortes américaines et australiennes sont encore en cours pour valider les premiers résultats. Il permettrait aussi de différentier la MA à versant frontal de la dégénérescence frontotemporale (DFT).

Traceurs de la protéine tau

Les dépôts de la protéine tau semblent plus corrélés avec l'altération cognitive. Le traceur fluoré apparaît comme un biomarqueur prometteur pour donner une image de la maladie au moment de l'examen. Il est pour l'instant utilisé dans les protocoles thérapeutiques de recherche clinique.

X L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.





Fixation des traceurs de la protéine tau et des plaques amyloïdes en fonction de l'atteinte cognitive. Les dépôts de protéine tau débutent au niveau temporal inférieur, puis s'étendent progressivement à l'ensemble du cortex cérébral, de façon corrélée avec l'altération cognitive (en haut). Les dépôts de plaques amyloïdes sont présents dès les troubles mineurs sans augmentation significative avec l'altération cognitive (en bas).

Correspondance:

f.lejeune@rennes.unicancer.fr

Mots-clés:

Imagerie moléculaire,
Tomographie par émission de
positons, Troubles cognitifs,
Métabolisme glucidique,
Maladie d'Alzheimer,
Neurodégénérescence,
Démence à corps de
Lewy, Neurotransmission
dopaminergique



Bibliographie

1. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology 2017; 89: 88-100.

2. McKeith I, O'Brien J, Walker Z et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. Lancet Neurol 2007; 6: 305-13

3. Walker Z, Jaros E, Walker RWH et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 1176-81.

4. Yoshita M, Arai H, Arai H et al. Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. PLoS One 2015; 10: e0120540.

Vous recherchez un médecin ou un remplaçant pour compléter votre équipe médicale?

Contactez nos services pour une diffusion maximale de votre petite annonce dans la revue et sur les sites associés

Votre contact : Claire Voncken - Tél. : 01 49 29 29 20 - Mail : cvoncken@expressiongroupe.fr ou connectez-vous sur la rubrique "petites annonces" de nos sites :

