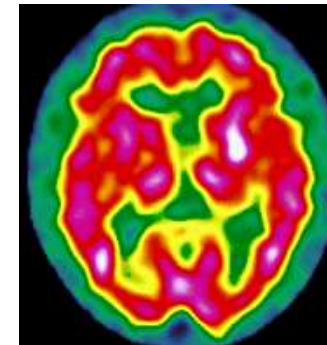


# Applications cliniques de la neurologie nucléaire



**Dr. Aurélie KAS**

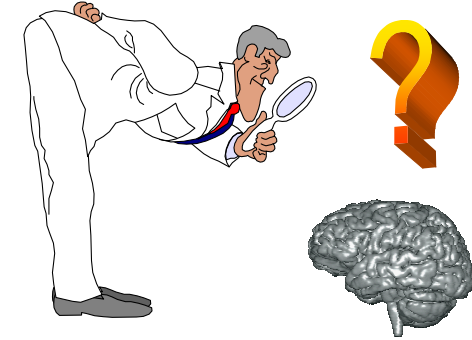
**Service de médecine nucléaire**

**URA CEA-CNRS 2210**

---

# Plan

---



- ✚ **La neurologie et l'imagerie cérébrale**
  - ✚ **L'imagerie cérébrale en médecine nucléaire**
  - ✚ **Quelques notions d'anatomie fonctionnelle**
  - ✚ **Etude de la perfusion cérébrale dans les syndromes démentiels**
    - Maladie d'Alzheimer
    - Démence fronto-temporale
  - ✚ **Etude de la neurotransmission dopaminergique**
    - Syndromes parkinsoniens
  - ✚ **Quelques outils d'analyse**
    - Analyse par région d'intérêt
    - Analyse à l'échelle du voxel (SPM)
-

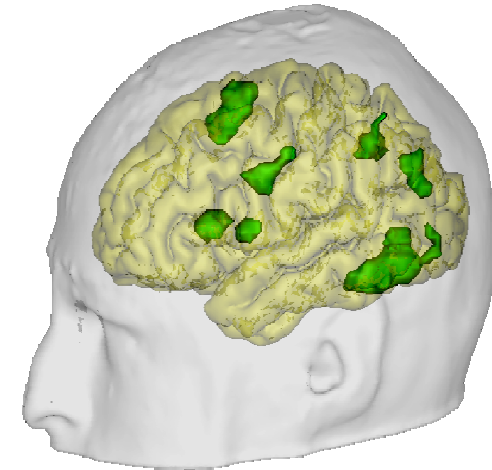
---

# La Neurologie actuelle

---

## ✚ Des pathologies de tous les âges

- Le nouveau-né
- L'enfant
- L'adulte jeune
- Le sujet âgé



## ✚ De multiples pathologies

- Migraine : 7 000 000 - 10 000 000
  - **Démences et Maladie d'Alzheimer : environ 800 000 en 2007**
  - Epilepsie : 400 000 - 600 000
  - Accidents vasculaires cérébraux : 350 000 - 500 000
  - Sclérose en plaques : 30 000 - 60 000
  - **Maladie de Parkinson : 80 000 - 120 000**
  - Neuro-oncologie ...
-

---

# Une révolution au sein du SNC depuis 10 ans

---

## ✚ Des maladies mieux individualisées

## ✚ Des progrès en neurosciences

## ✚ Une révolution thérapeutique

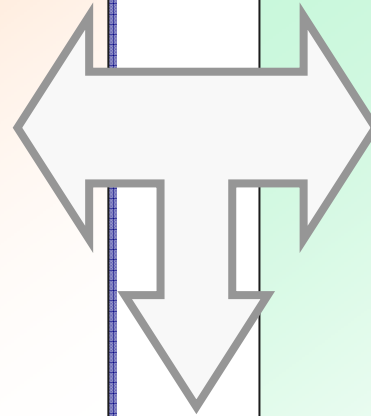
- De nouveaux médicaments : antiépileptiques, antiparkinsoniens,...
- De nouvelles classes : des traitements innovants pour Alzheimer, Migraine, SEP, les AVC, ...
- Un challenge pour le futur : neuroprotection, thérapie génique, nouvelles approches, ...

## ✚ Des progrès en imagerie

---

# Les apports de l'imagerie en neurologie

Pathologies vasculaires  
Epilepsies  
Maladie de Parkinson  
Démences  
Sclérose en plaques  
Tumeurs ...



- ✚ **Physiopathologie**
- ✚ **Clinique**
  - Diagnostic
  - Bilan préchirurgical
  - Pronostic
- ✚ **Evaluation des traitements +++**

- ✚ **IRM anatomique**
- ✚ **IRM fonctionnelle**
- ✚ **Spectroscopie RMN**
- ✚ **Tomographie d'émission monophotonique**
- ✚ **Tomographie d'émission de positons**

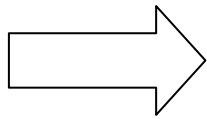
---

# Techniques en Médecine Nucléaire :TEP ou TEMP

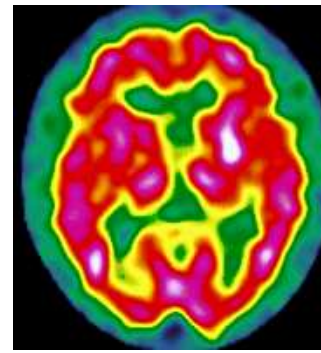
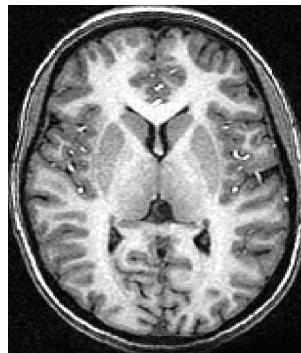
---

## ✚ Techniques d'imagerie FONCTIONNELLE qui permettent :

- d'étudier le métabolisme ou la perfusion d'un organe,
- de réaliser une imagerie moléculaire ciblée : neurotransmission, inflammation, dégénérescence...



**imagerie complémentaire de l'imagerie morphologique (IRM anatomique, scanner)**



---

# Principe de la médecine nucléaire

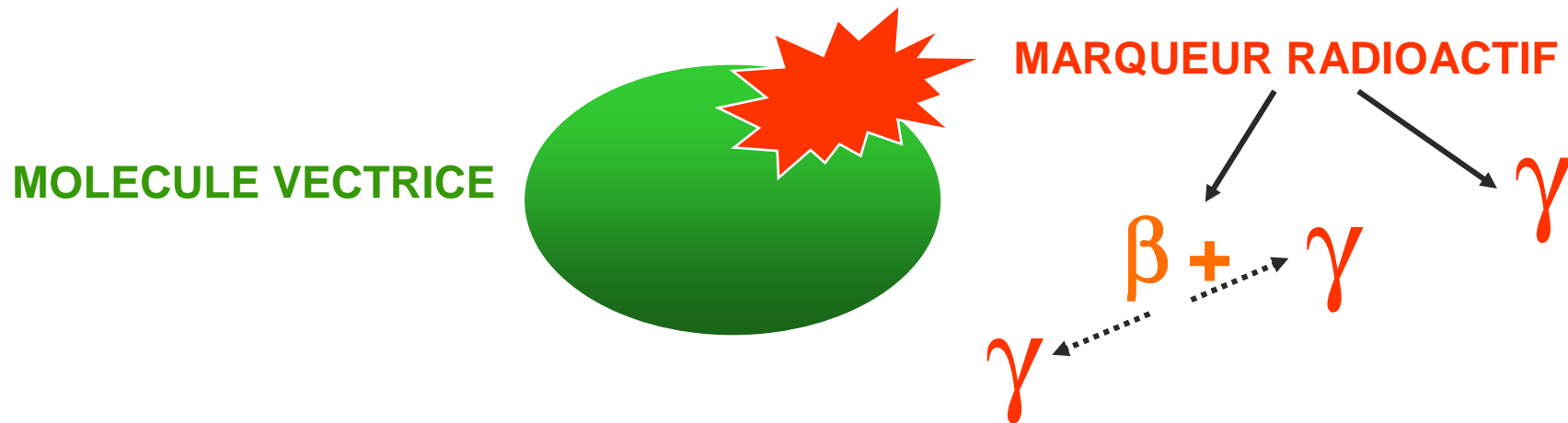
---

→ Administration d'un **vecteur** (i.v. ou autre ...)

● choisi pour son **affinité** envers l'organe à étudier

★ marqué par un atome **radioactif** émetteur de rayonnement

- photons → TEMP " Tomographie d'Emission MonoPhotonique "
- positons → TEP " Tomographie par Emission de Positons "



---

## Quelques traceurs radioactifs pour la neurologie en TEMP

---

Paramètre étudié	Traceurs	demi-vie
✚ Débit sanguin (perfusion)	$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	6 h
	$^{99m}\text{Tc}$ -ECD	6 h
✚ Transporteur dopamine	$^{123}\text{I}$ -FP-CIT	13 h
✚ Récepteurs dopamine D2	$^{123}\text{I}$ -IBZM	13 h

---



---

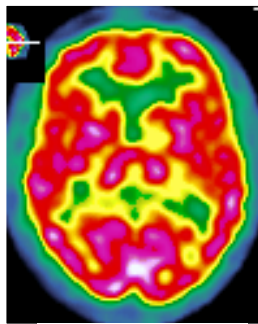
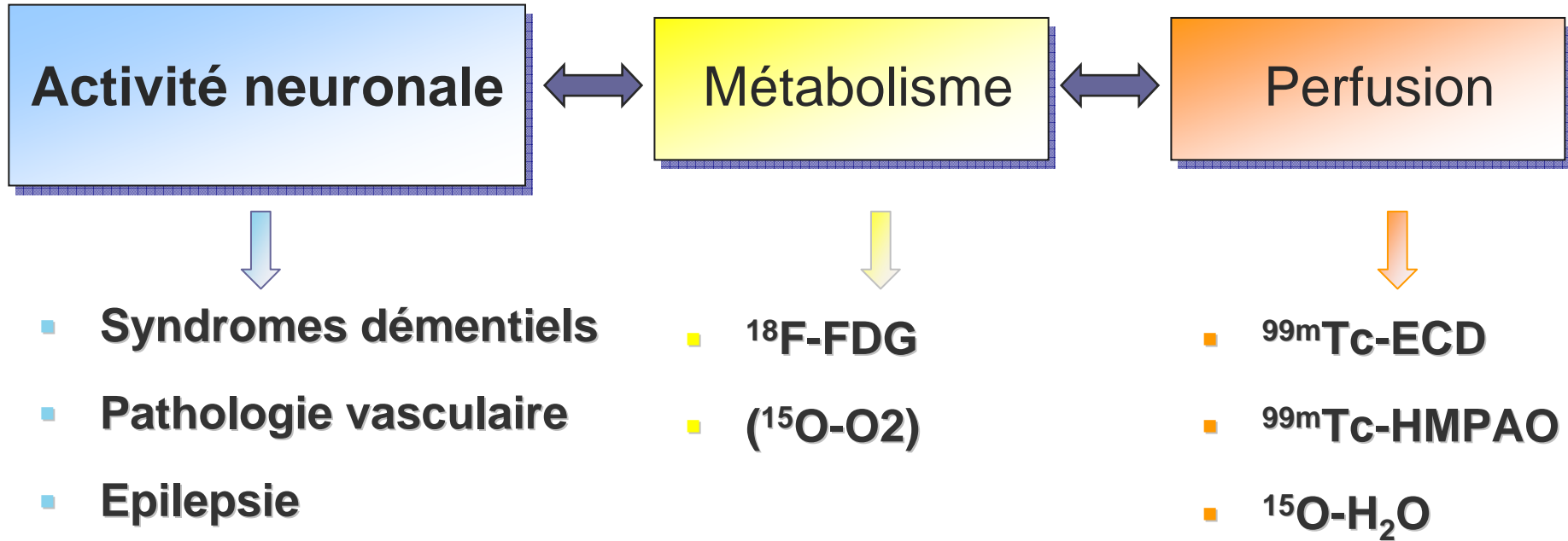
## Quelques traceurs radioactifs pour la neurologie en TEP

---

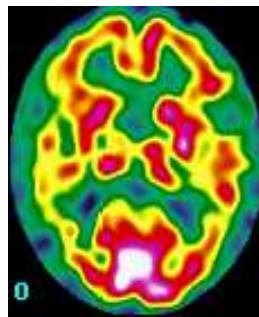
<b>Paramètre étudié</b>	<b>Traceurs</b>	<b>demi-vie</b>
<b>+ Métabolisme cérébral</b>	<b><math>^{18}\text{F}</math>- déoxyglucose</b>	<b>110 min</b>
<b>+ Débit sanguin cérébral</b>	<b><math>^{15}\text{O}</math>- eau</b>	<b>2 min</b>
<b>+ Synthèse dopamine</b>	<b><math>^{18}\text{F}</math>- dopa</b>	<b>10 min</b>
<b>+ Transporteurs dopamine</b>	<b><math>^{11}\text{C}</math>- PE2I</b>	<b>20 min</b>
<b>+ Récepteurs benzodiazépines</b>	<b><math>^{11}\text{C}</math>- flumazénil</b>	<b>20 min</b>

---

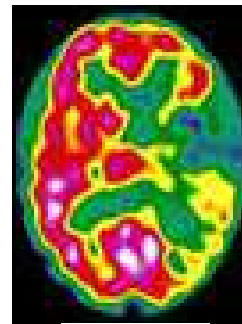
# Exploration isotopique de l'activité neuronale



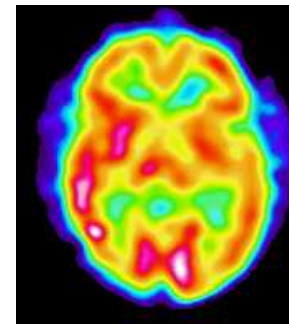
Normal



Alzheimer



AVC



Epilepsie

---

# Réalisation d'une scintigraphie cérébrale de perfusion

---

Repos de 15 min dans l'obscurité  
puis injection IV de **20 mCi de  $^{99m}\text{Tc-ECD}$**



Attente de 30 min  
... 2 heures

Tomographie (acquisition 3D)  
de 30 min



L'image qui sera acquise  
est le reflet de la perfusion  
au moment de l'injection

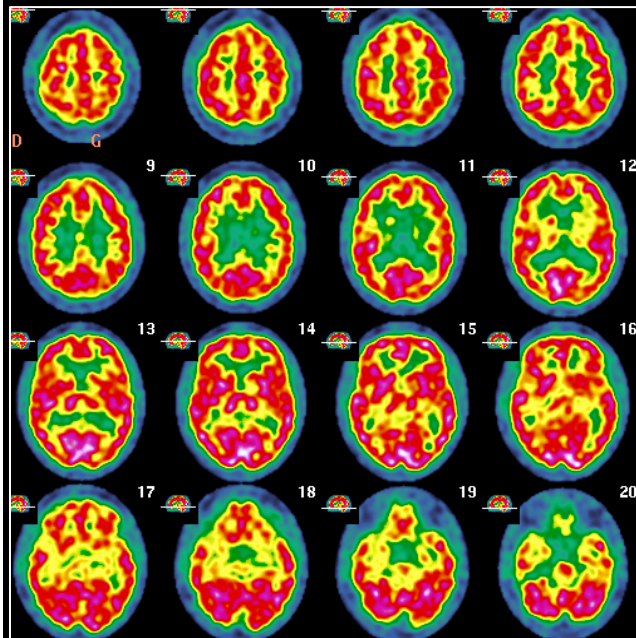
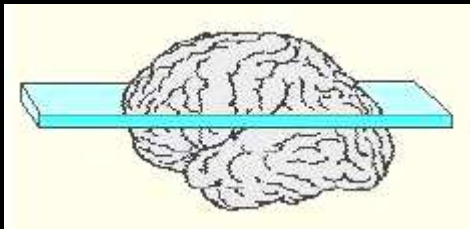
---

## Traitement des données TEMP

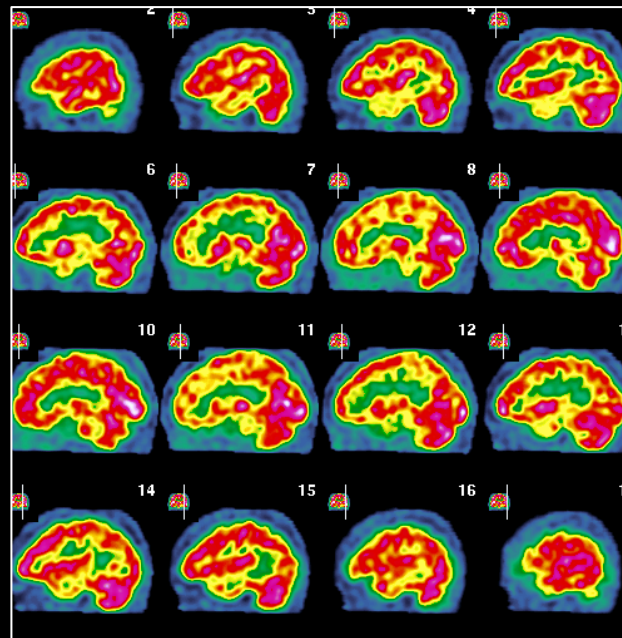
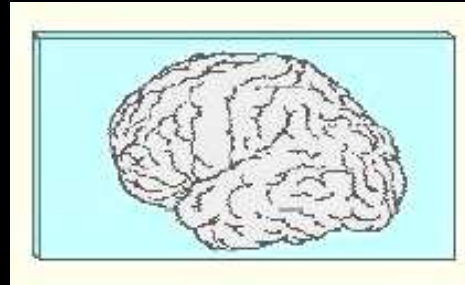
---

- ✚ Rétroprojection filtrée ou **reconstruction itérative**
  - ✚ Filtres passe-bas : exemple **Butterworth**
  - ✚ Correction d'atténuation : Si **Chang**, le contour de l'ellipse doit inclure le scalp et devrait être définie individuellement pour chaque coupe transversale
  - ✚ Réorientation dans 3 plans orthogonaux : selon **CA-CP** ou plan **hippocampique**
-

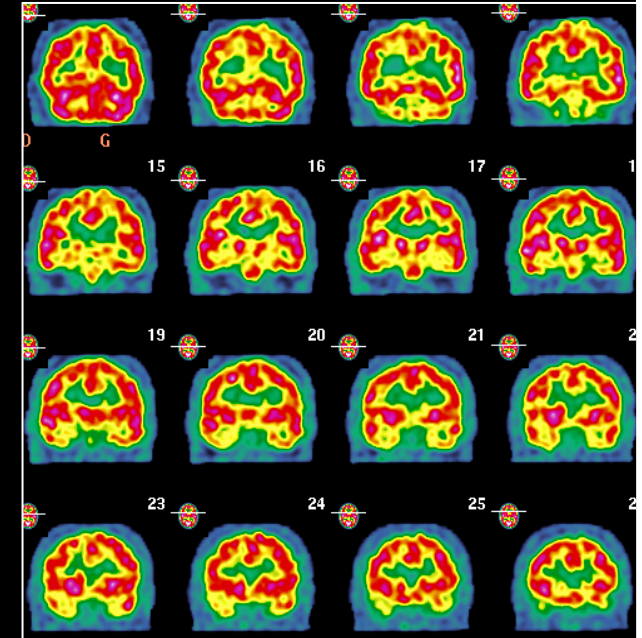
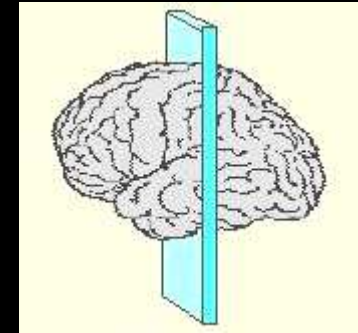
Coupes transaxiales



Coupes sagittales



Coupes frontales



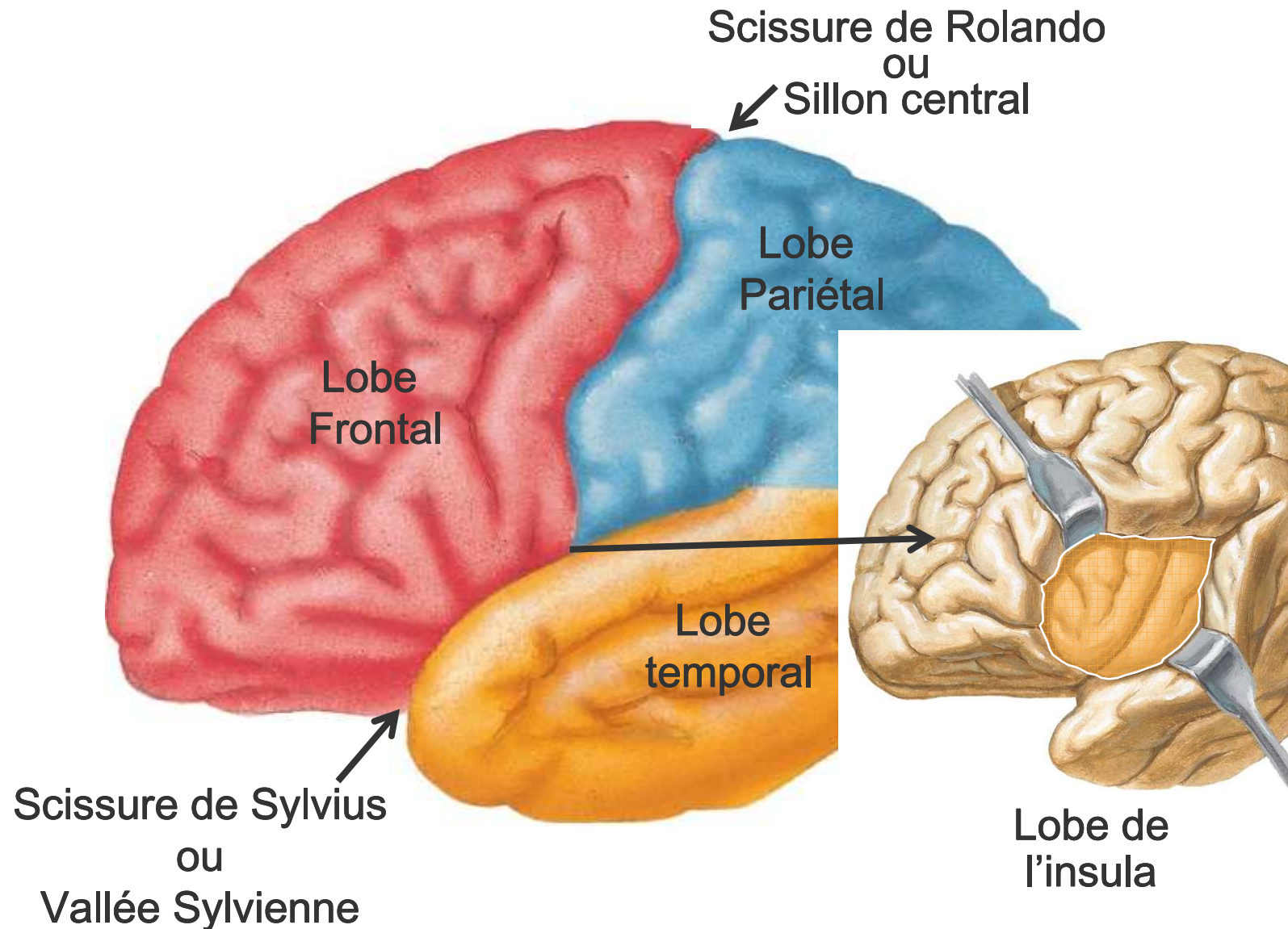
Plan CA-CP

Scintigraphie de perfusion normale

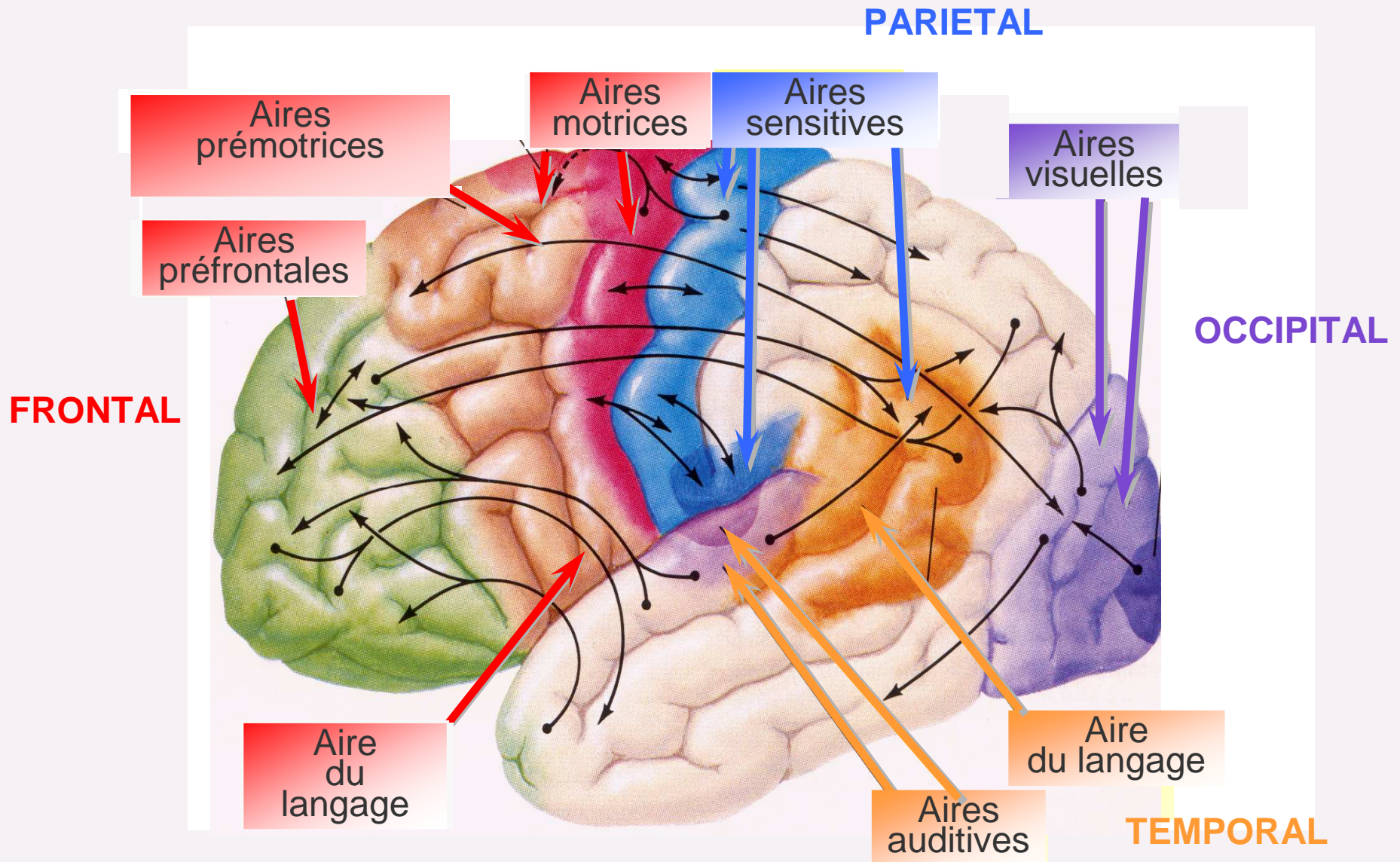
---

# Les grandes régions anatomiques: face externe

---



## Spécialisation du cortex (2)



---

## Spécialisation du cortex (3)

---

### ✚ Aires primaires

- premiers relais corticaux de l'information sensorielle (réception)
- Assurent les fonctions élémentaires

### ✚ Aires associatives: fonctions complexes

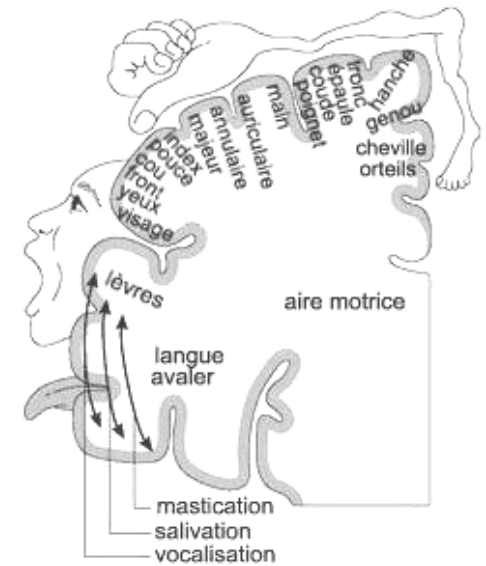
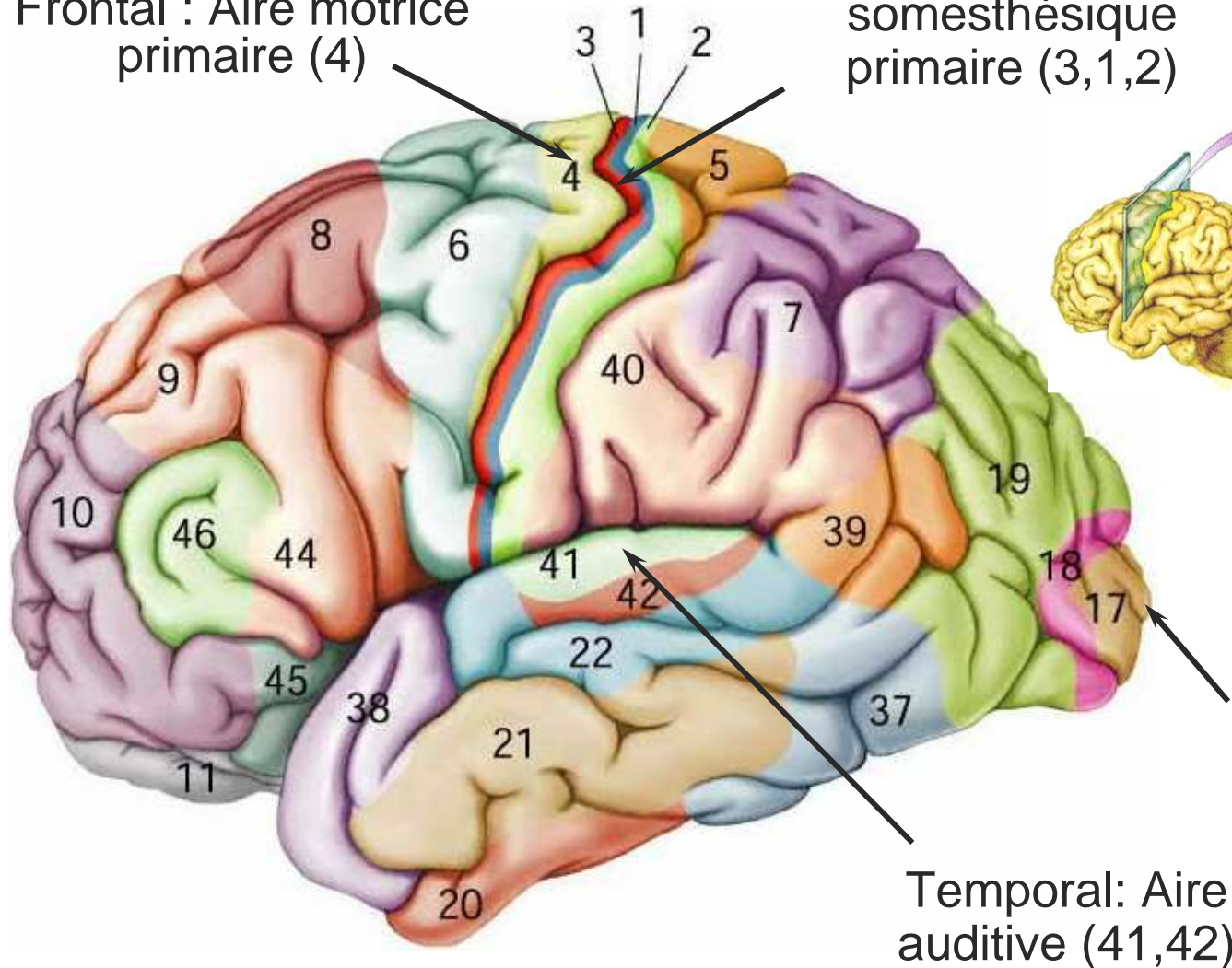
- unimodales (perception):  
traitent l'information d'une aire primaire ou d'autres aires unimodales du même type
  - hétéromodales (interprétation):  
traitent les informations provenant d'autres aires unimodales ou hétéromodales, quelque soit leur type
-



# Les aires primaires

Frontal : Aire motrice primaire (4)

Pariétal: Aire somesthésique primaire (3,1,2)



Occipital: Aire visuelle (17)

**Classification de BRODMAN**

# Les aires associatives

Aires prémotrices:  
"habillent" le geste volontaire de  
la composante automatique

## Frontal

Cortex préfrontal:  
stratégie, planification ...

Aire de Broca:  
Centre émetteur  
du langage parlé (44,45)

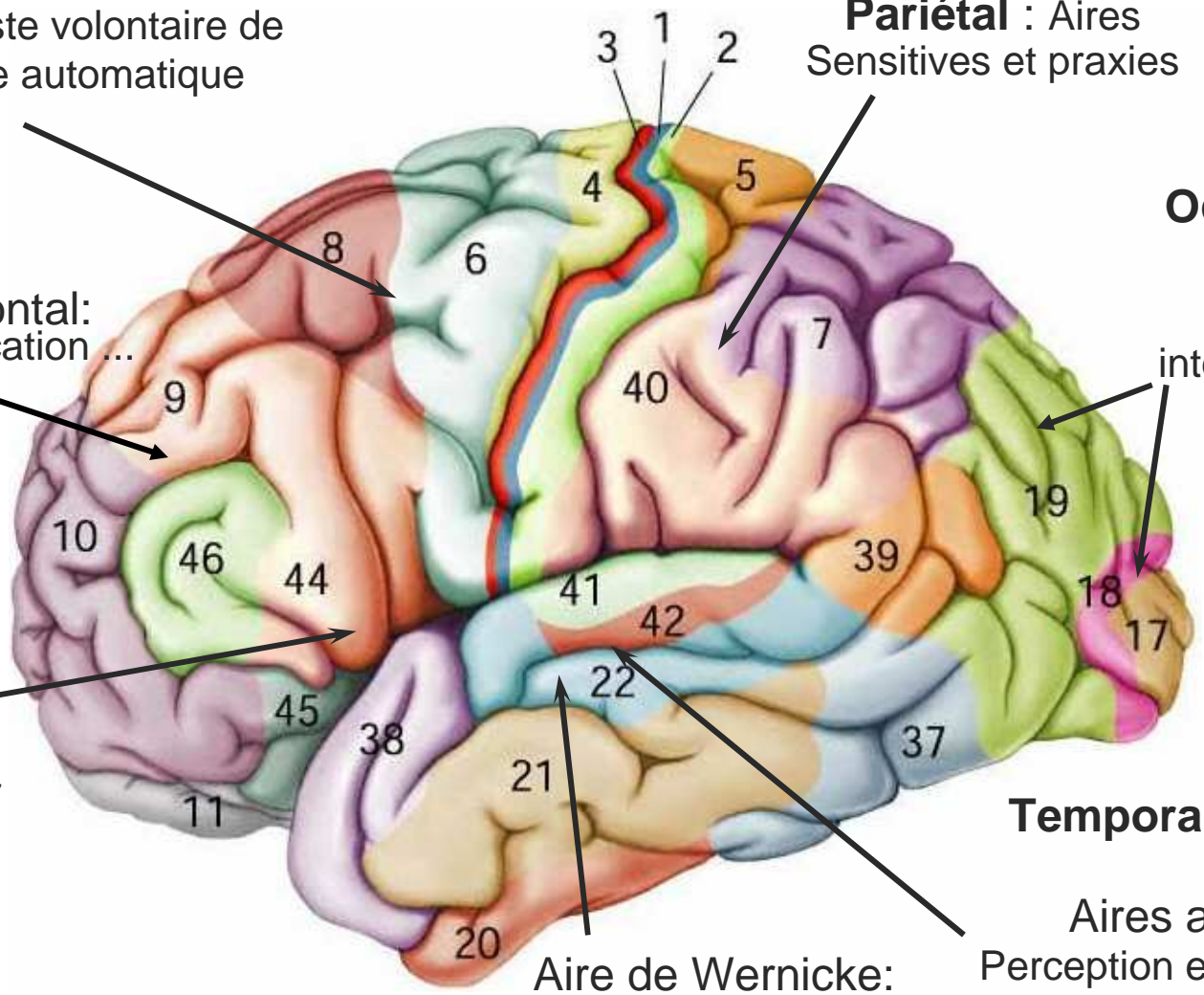
**Pariétal** : Aires  
Sensitives et praxies

**Occipital** : Aires  
visuelles:  
Perception et  
interprétation de ce  
que l'on voit

## Temporal

Aires auditives:  
Perception et interprétation  
des sons

Aire de Wernicke:  
Centre récepteur du  
langage parlé (22)

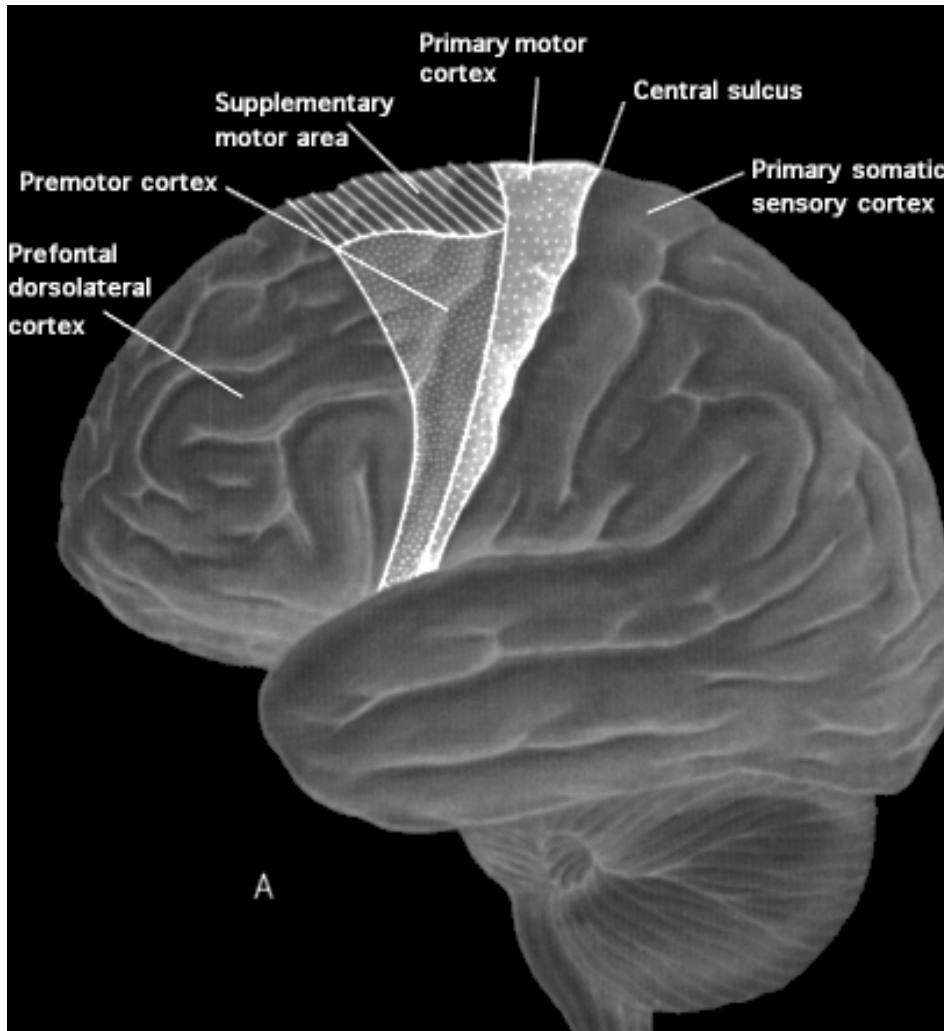


## Classification de BRODMAN

---

# Spécialisation du cortex frontal: partie latérale ou "dorsale"

---



## ✚ Cortex moteur

- Moteur primaire
  - Aire motrice Suppl. (AMS) et cortex prémoteur
- préparation et exécution des mouvements

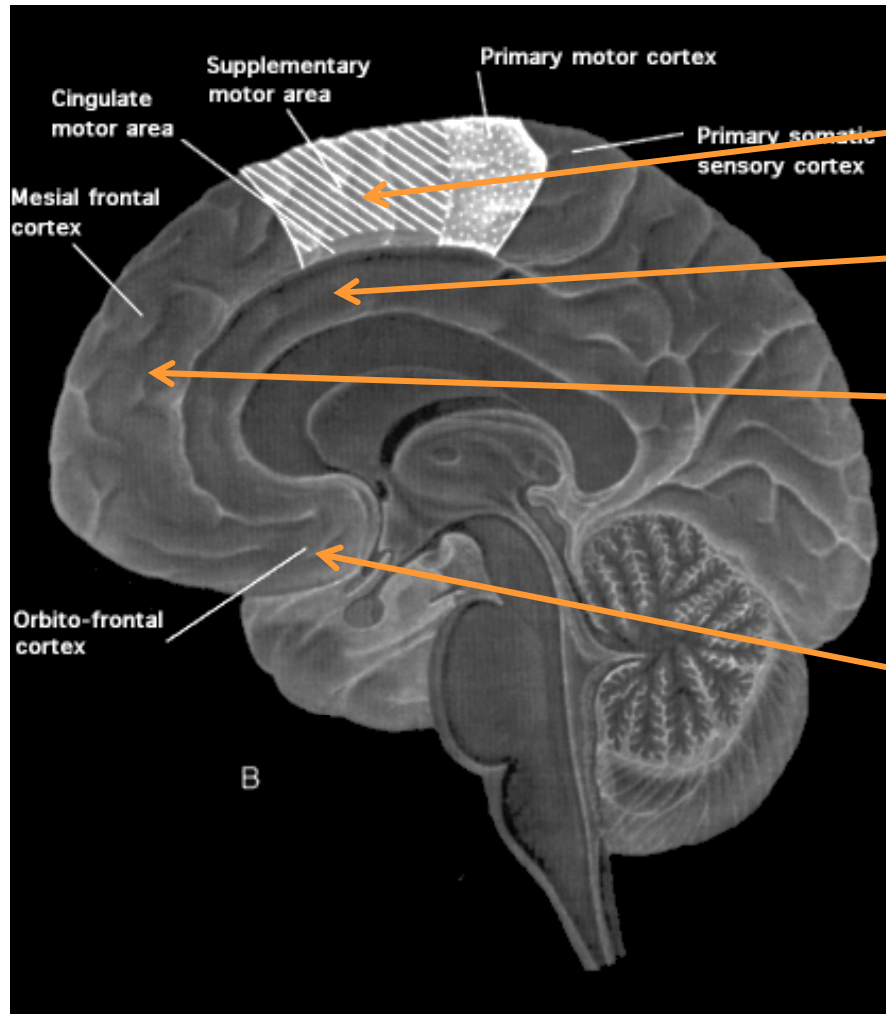
## ✚ Cortex préfrontal dorsolatéral

- Attention
  - Mémoire de travail
  - Planification
  - Raisonnement
  - Langage
-

---

# Spécialisation du cortex frontal: région interne ou "mésiale"

---



## ✚ Cortex moteur

- AMS
- Moteur cingulaire : réponses motrices aux émotions ?

## ✚ Cortex préfrontal mésial

- Initiative
- Motivation

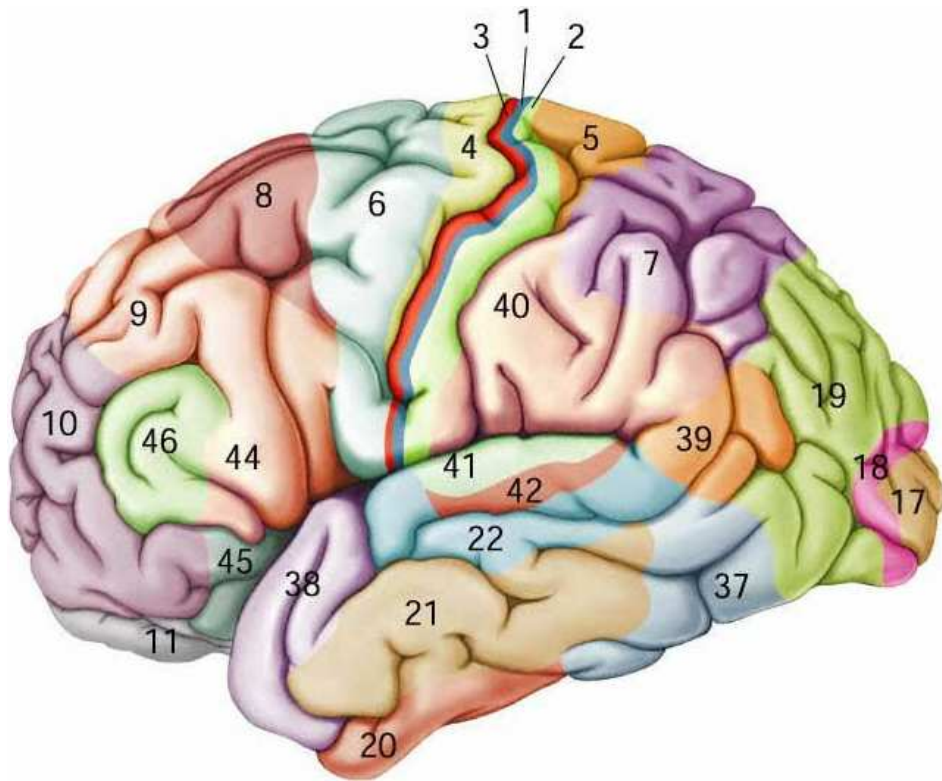
## ✚ Cortex orbito-frontal

- Personnalité
  - Inhibition
  - Contrôle social
-

---

# Spécialisation du cortex pariétal

---

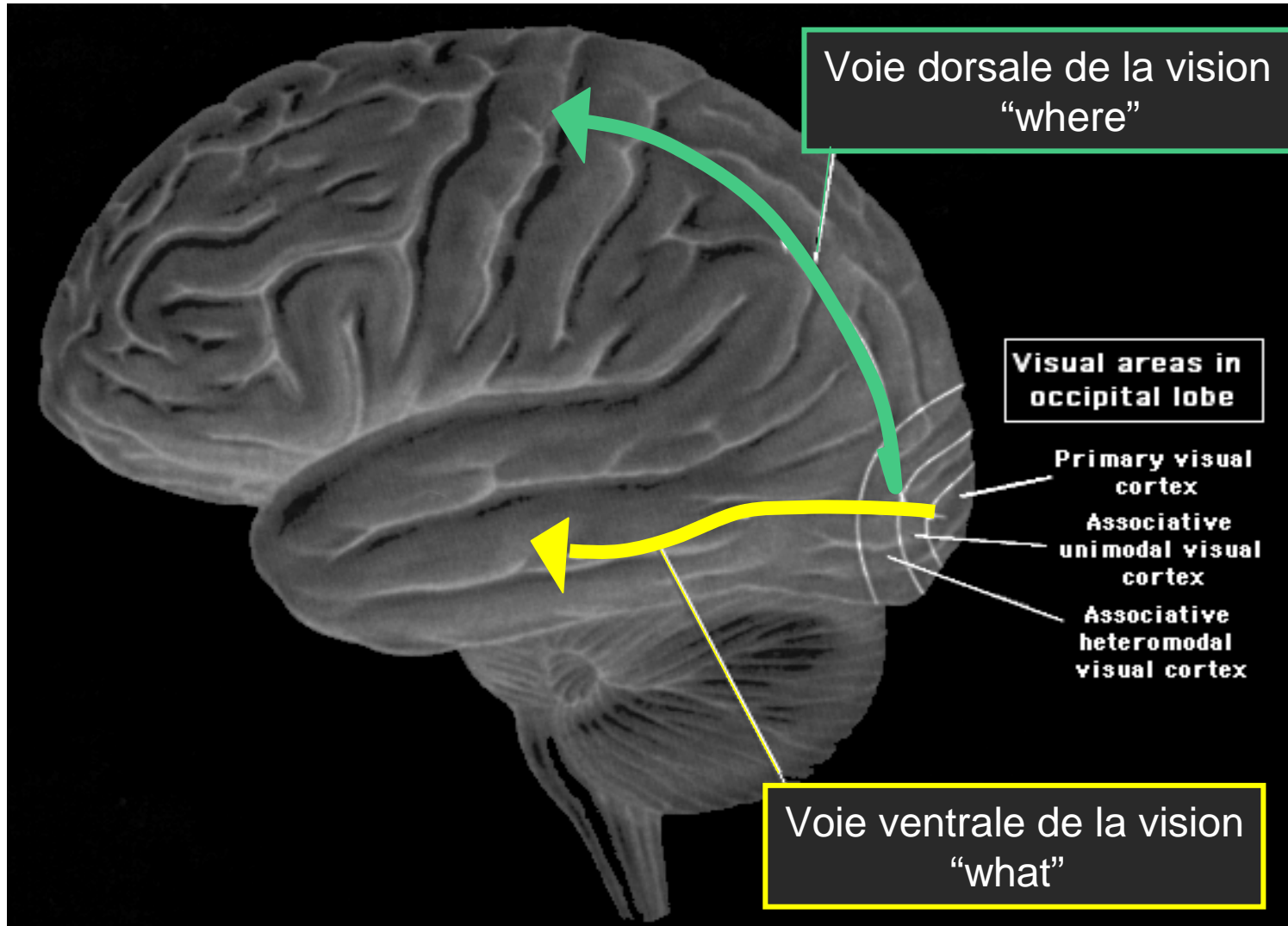


- ✚ **Lobule pariétal supérieur (AB 5, 7)**
    - Repérage du corps dans l'espace
    - Manipulation d'objets
    - Exécutions de gestes symboliques ..
  - ✚ **Lobule pariétal inférieur (AB 39, 40)**
    - Calcul
    - Reconnaissance des différentes parties du corps,
    - Distinction D/G
-

---

# Spécialisation du cortex occipital: Voies de la vision

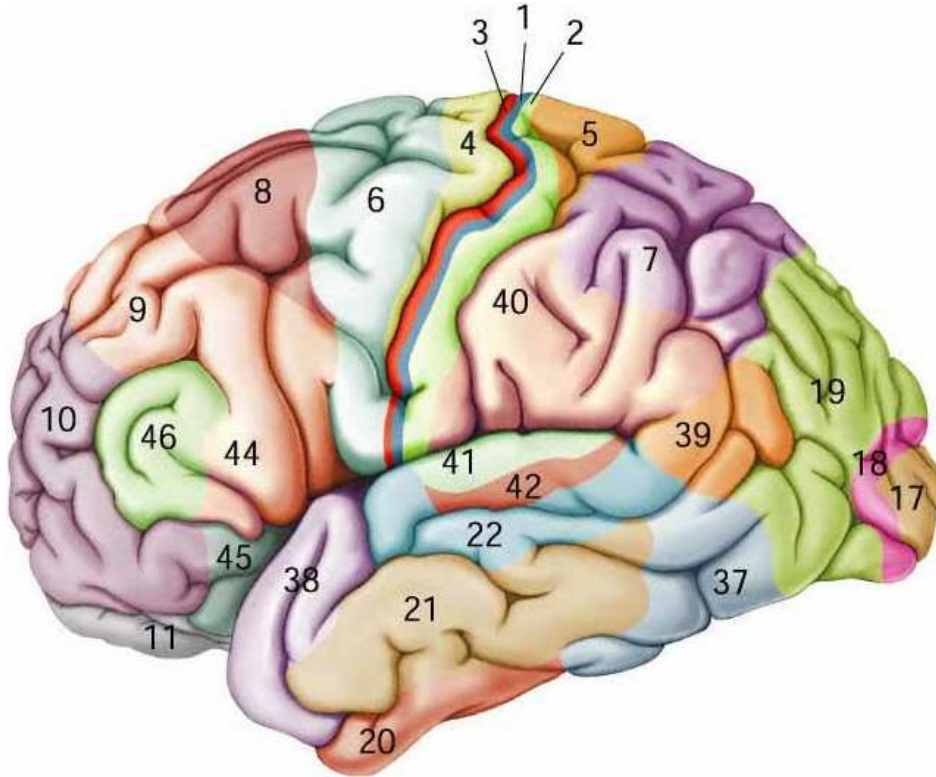
---



---

# Spécialisation du cortex temporal

---



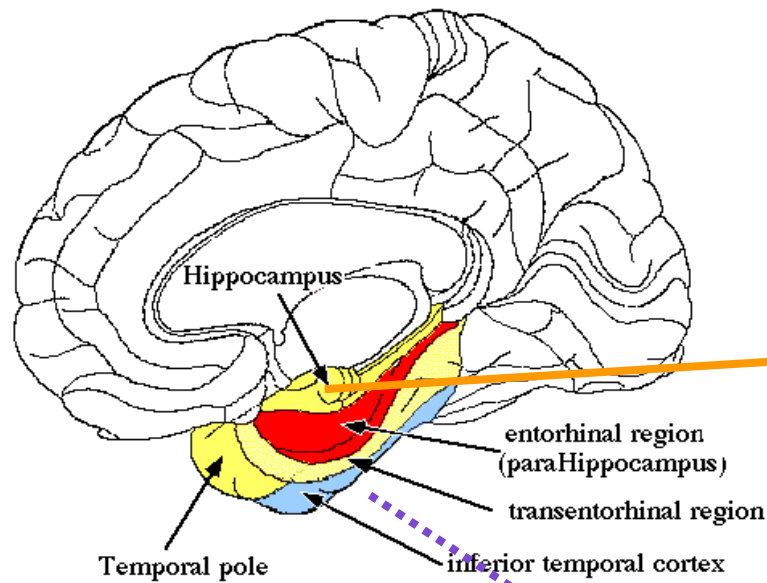
- ✚ **Gyrus temporal moyen et supérieur**

- Aire auditive primaire (BA 41, 42)
- Perception consciente et interprétation des sons (BA 22, ant. part)
- Production et compréhension du langage (aire de Wernicke, BA 22, post. part)

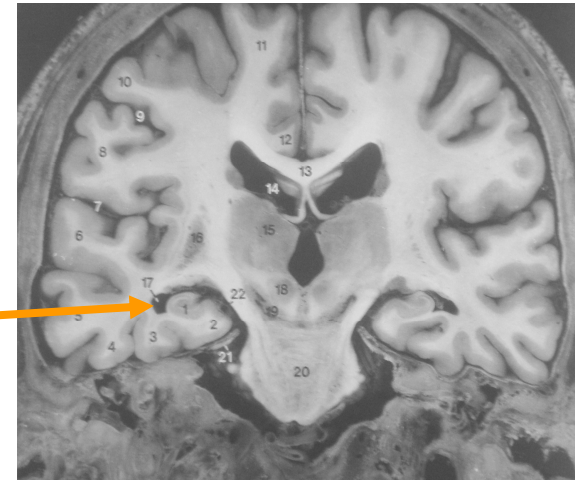
- ✚ **Gyrus temporal inférieur:**  
Composante « What? » des voies visuelles

- ✚ **Partie interne du cortex temporal: structures amygdalo-hippocampiques : Mémoire**
-

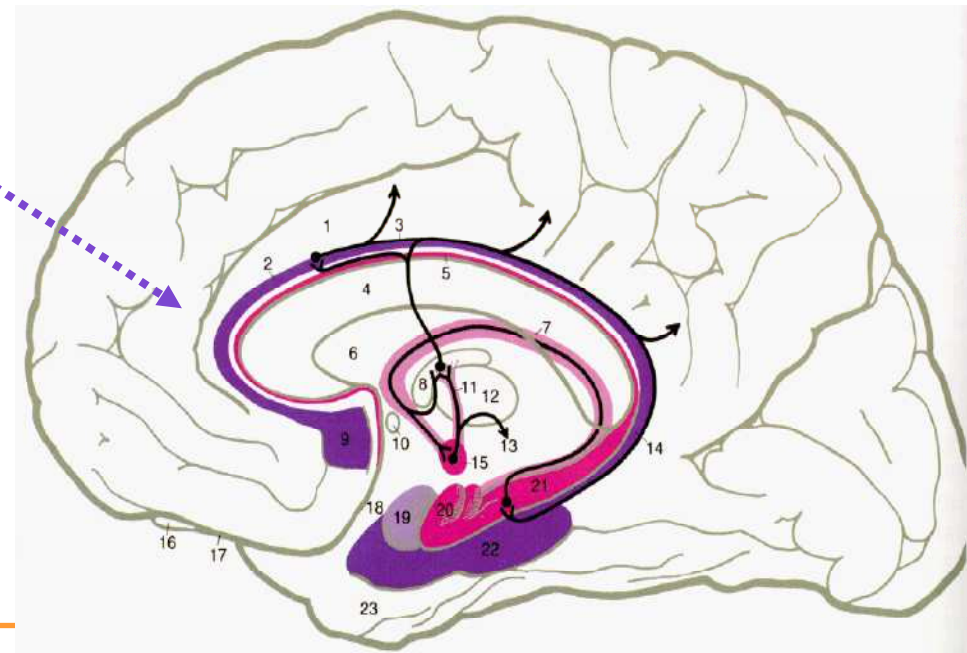
# Structures amygdalo-hippocampiques



hippocampe



Circuit amygdalo-hippocampo-  
mammillo-thalamo-cingulaire de  
Papez





---

## Diagnostic clinique de démence (DSM-IVr)

---

- ✚ **Altération de la **mémoire** à court et à long terme**
  - ✚ **Et au moins l'une des manifestations suivantes :**
    - Altération du raisonnement
    - Altération du jugement
    - Aphasie, apraxie, agnosie
  - ✚ **Retentissement professionnel, social, et/ou relationnel**
  - ✚ **Indépendamment de toute confusion ou dépression**
-

---

# Classification des démences : étiologies

---

## **Démences dégénératives (idiopathiques)**

- Maladie d'Alzheimer
- Atrophies lobaires (incluant les démences fronto-temporales)
- Démences associées à un syndrome parkinsonien

## **Démences secondaires**

- Démence vasculaire: accidents vasculaires multiples
  - Causes toxiques (alcool), métaboliques, nutritionnelles
  - Causes infectieuses (Creutzfeldt-Jakob)
  - Tumeurs, traumatisme crânien
-

---

# Classification des démences : topographie

---

## ✚ Démences corticales

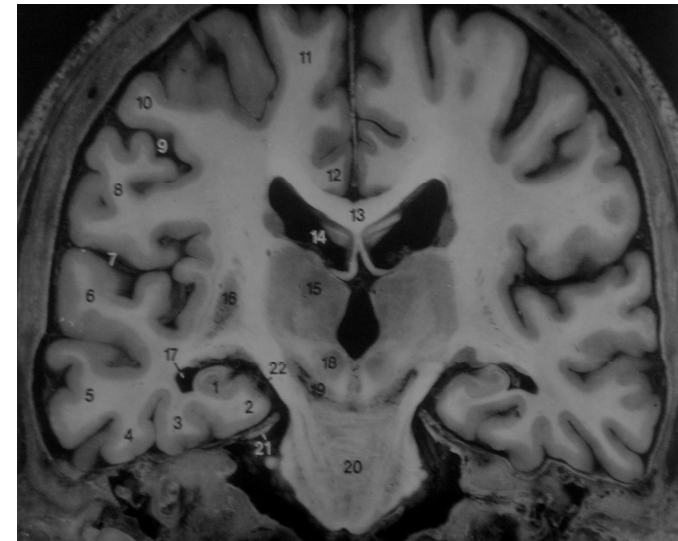
- Maladie d'Alzheimer (MA)
- Atrophies lobaires dont la démence fronto-temporale (DFT)

## ✚ Démences sous-corticales

- Démence associée à la maladie de Parkinson
- Paralyse supranucléaire progressive
- Maladie de Huntington

## ✚ Démences cortico-sous-corticales

- Maladie à corps de Lewy diffus
- Dégénérescence cortico-basale



---

# Maladie d'Alzheimer : épidémiologie

---

- ✚ **Environ 70 % des démences dégénératives**

- La prévalence augmente avec l'âge : 10 % après 65 ans, 47 % après 85 ans

- ✚ **Facteurs de risque :**

- âge +++ (> 65 ans)
- histoire familiale
- allèle du gène 4 de l'apolipoprotéine E (ApoE-4)

- ✚ **Age de début :** présenile (< 65 ans) or sénile (> 65 ans)

- ✚ **Sporadique pour la majorité des cas, quelques familles avec transmission autosomique dominante**

- ✚ **Actuellement seulement 30 à 50% des MA sont diagnostiqués**

---

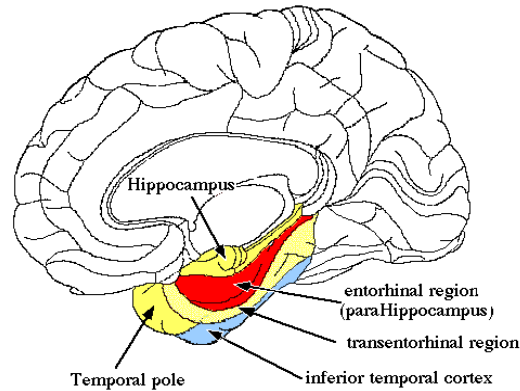
---

# Maladie d'Alzheimer

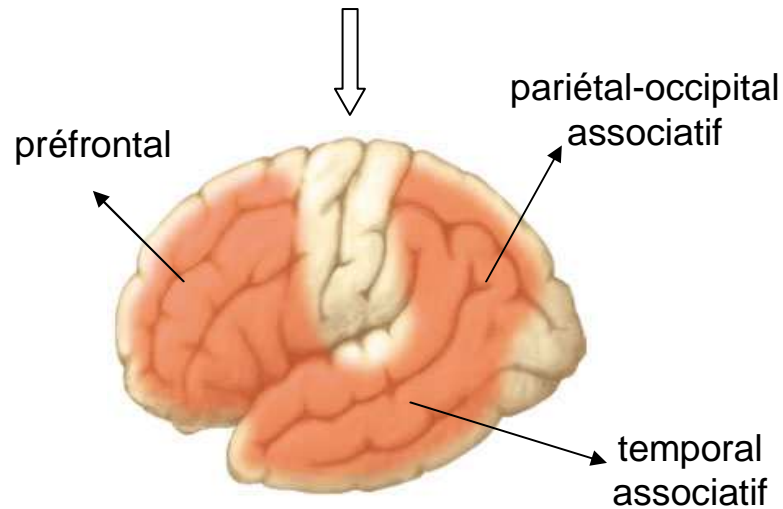
---

- ✚ **En 1907, Alois Alzheimer décrit "Une maladie particulière du cortex cérébral"**
  - ✚ **Maladie dégénérative du tissu cérébral qui entraîne de façon irréversible la perte de fonctions cérébrales**
  - ✚ **Physiopathologie: 2 marqueurs histologiques associés à des dépôts de protéines**
    - Plaques séniles: dépôt de peptide bêta-amyloïde
    - Dégénérescence neuro-fibrillaire: constituée de dépôts de protéines tau anormale
    - Augmentation du stress oxydatif → mort neuronale
-

# Distribution de la DNF en fonction de l'évolution de la MA

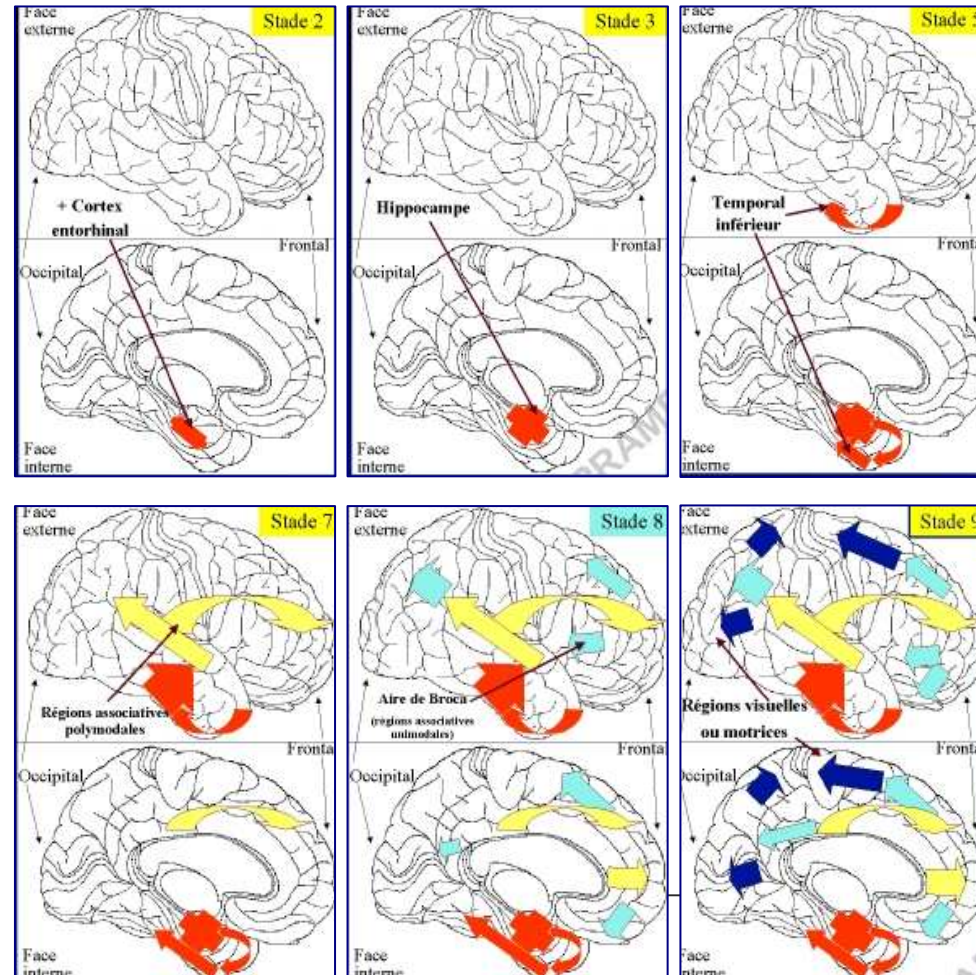


Atteinte temporelle interne



Hyperperfusion corticale diffuse

D'après Delacourte



→ ATROPHIE CORTICALE

---

# La maladie d'Alzheimer: clinique

---

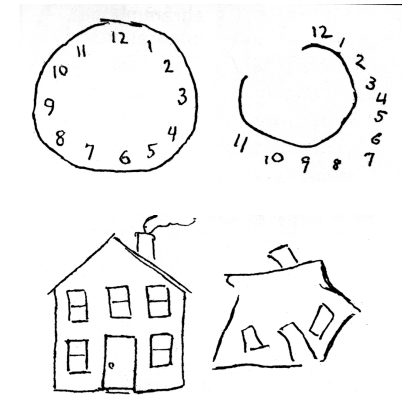
## Démence progressive:

### 1<sup>ière</sup> étape: Atteinte progressive de la mémoire hippocampique

→ Oubli au fur et à mesure

### Puis apparition:

- Troubles instrumentaux: "**Aphasie Apraxie Agnosie**"
  - apraxie de l'habillage, constructive
  - manque du mot, trouble de compréhension
  - troubles visuo-spatiaux avec désorientation temporo-spatiale
- Troubles des fonctions exécutives (frontales)
  - troubles de la planification, du jugement
- Modification de la personnalité et du comportement
- **Perte d'autonomie**



---

# Comment faire le diagnostic de MA ?

---

- ✚ Interrogatoire du patient et de l'entourage +++
- ✚ Examen clinique, exclure les causes de démences secondaires
- ✚ Tests neuro-psychologiques
- ✚ Bilan biologique
- ✚ Neuroimagerie
  - Imagerie morphologique systématique : TDM ou IRM  
Présence  $\pm$  d'atrophie corticale
  - Selon le contexte, scintigraphie cérébrale de perfusion (ou  $^{18}\text{F}$ -FDG)



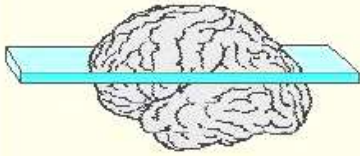
Hypoperfusion bilatérale du cortex associatif postérieur

Hypoperfusion amygdalo-hippocampique

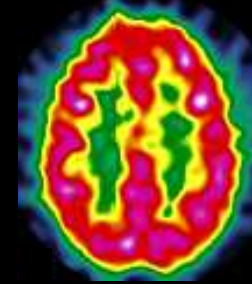
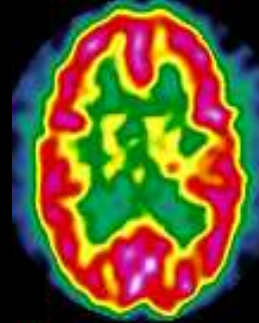
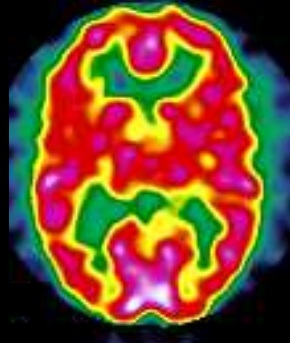
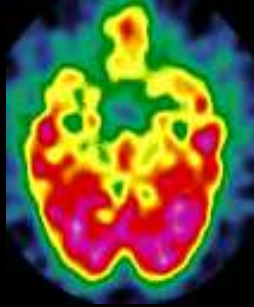
Respect des aires primaires et structures sous-corticales

---



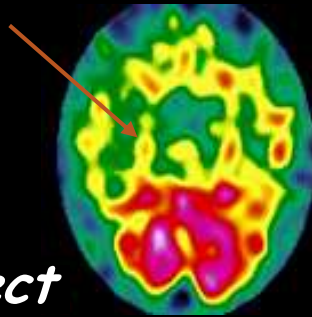


## Sujet Normal

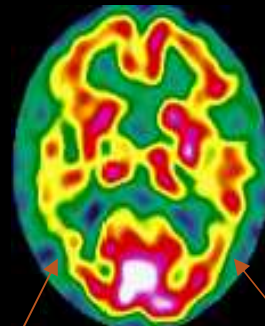


*Hypoperfusion  
temporale interne*

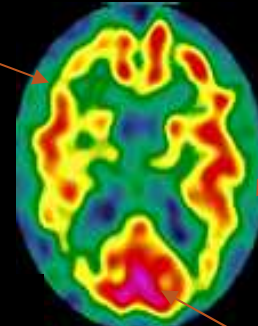
## Maladie d'Alzheimer



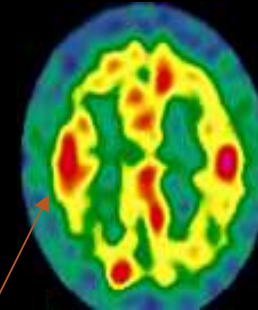
*Respect  
cervelet*



*Hypoperfusion  
cortex associatif*



*Respect aires  
primaires*



---

# Maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques

---

## + Phase symptomatique

- Cognition → anti-cholinestérasiques

### Intérêt de traiter tôt et longtemps

- Comportement et humeur → antidépresseurs
- Moyens non pharmacologiques
- Structures d'accueil, aide à domicile, institution ...

## + Phase présymptomatique

- Traitement neuroprotecteur ?
  - Identifier les sujets à risque de MA : « mild cognitive impairment »
-

---

# Mild Cognitive Impairment (ou MCI)

---

## ✚ Critères diagnostiques (Petersen 97, 99)

- Plainte mnésique
- Pas de démence
- Fonctions cognitives globales normales
- Performances mnésiques basses
- Pas de retentissement sur les activités de la vie quotidienne

## ✚ Evolution

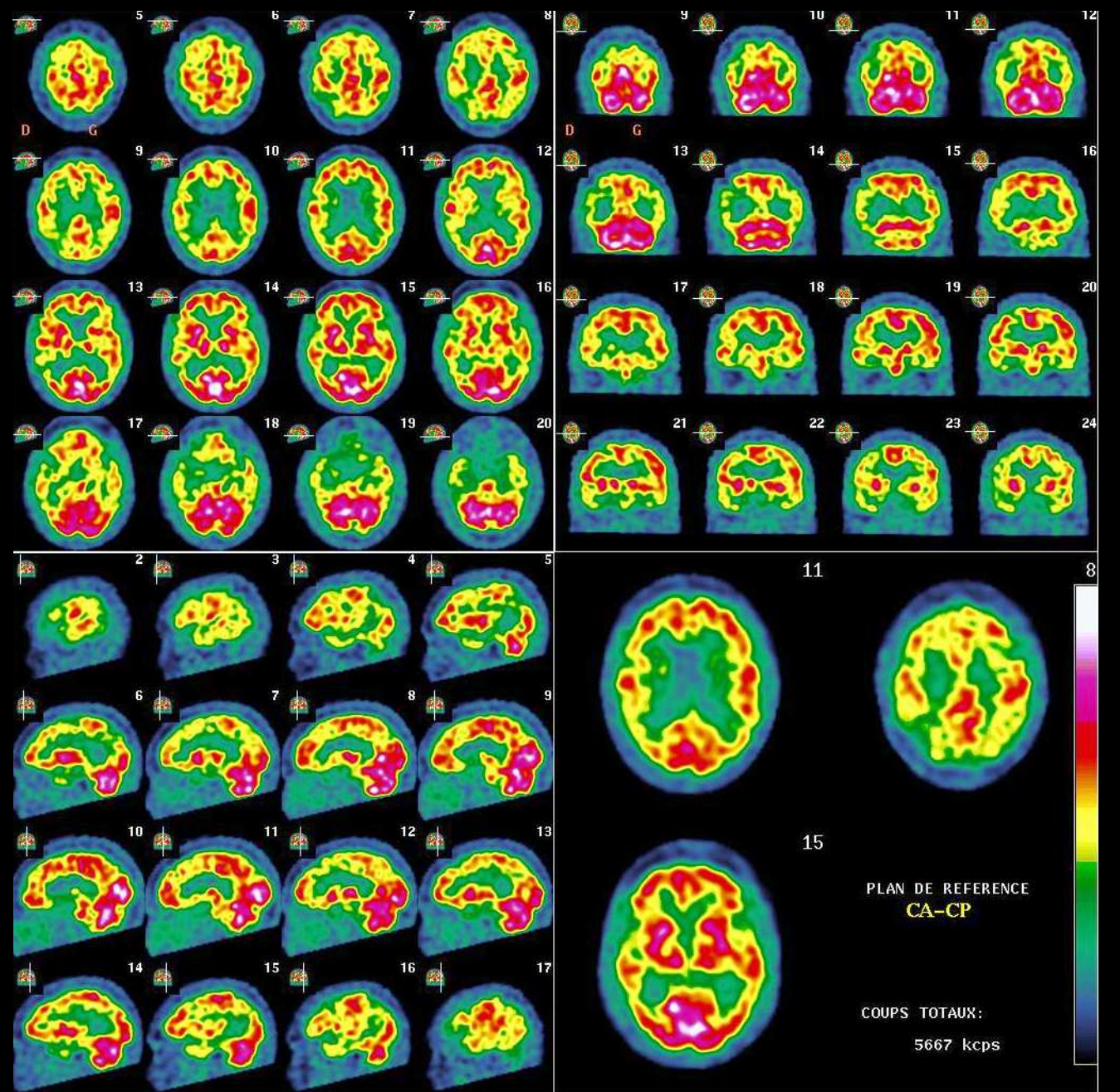
- Conversion en MA : 12% par an
-

*Ex: patient  
avec une MA  
probable*

**Hypoperfusion  
du cortex associatif**

- pariétal
- temporal  
bilatérale
- frontale

**Hypoperfusion  
régions temp int**



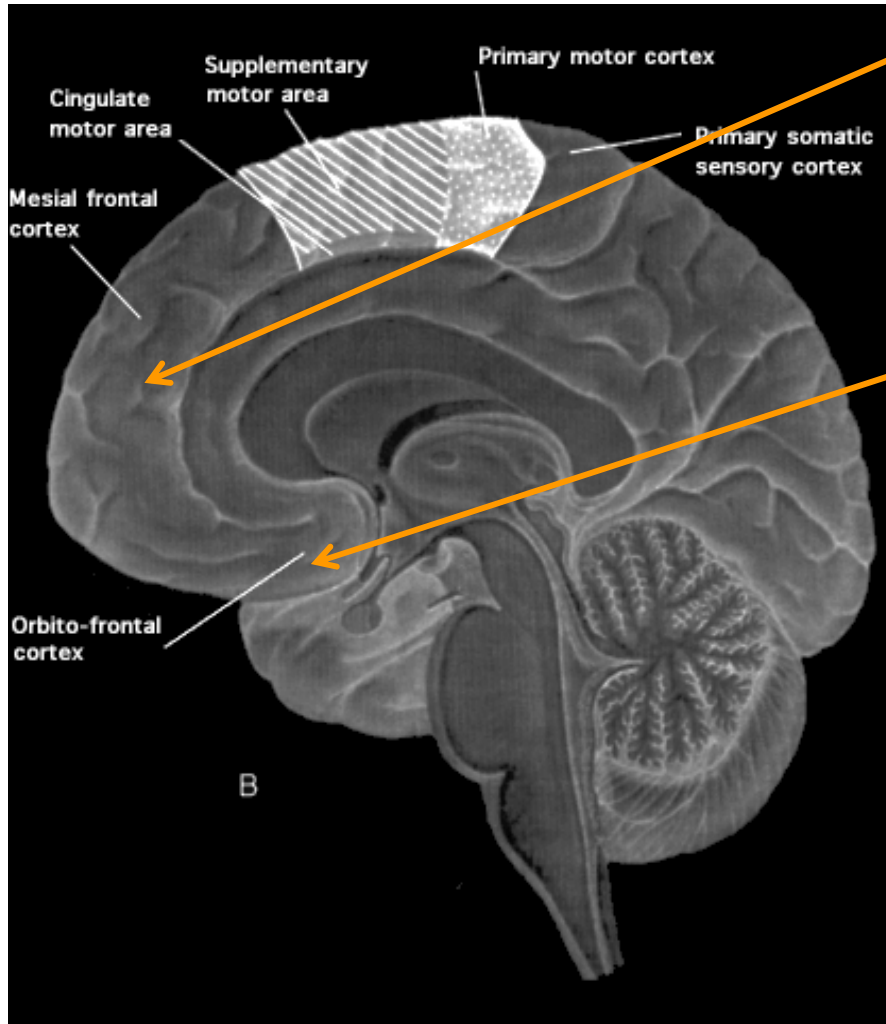
---

# Démence fronto-temporale (DFT)

---

- ✚ **10 à 15% des démences**
  - ✚ **Débute vers 50 ans**
  - ✚ **40 % de cas familiaux (transmission autosomique dominante)**
  - ✚ **Plusieurs types histologiques**
    - Gliose frontale aspécifique dans 60%
    - Maladie de Pick dans 20%
    - DFT + Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) dans 5%
  - ✚ **Caractérisée par un changement progressif de personnalité ou du comportement**
    - Formes « mutique » ou « désinhibées »
    - Perte de la perception des émotions
    - Troubles dans la génération de mots, l'élaboration de stratégies nouvelles, la pensée abstraite
    - Troubles mnésiques d'apparition secondaire
-

# Rappel : Spécialisation du cortex frontal



## ✚ Cortex préfrontal mésial

- Energie
- Initiative
- Motivation

→ **APATHIE, INDIFFERENCE**

## ✚ Cortex orbito-frontal

- Personnalité
- Inhibition
- Contrôle social

→ **MORIA, DESINHIBITION**

## ✚ Cortex préfrontal dorso-latéral

- Planification
- Attention

→ **Sd DYSEXECUTIF**

→ **PERSEVERATIONS**

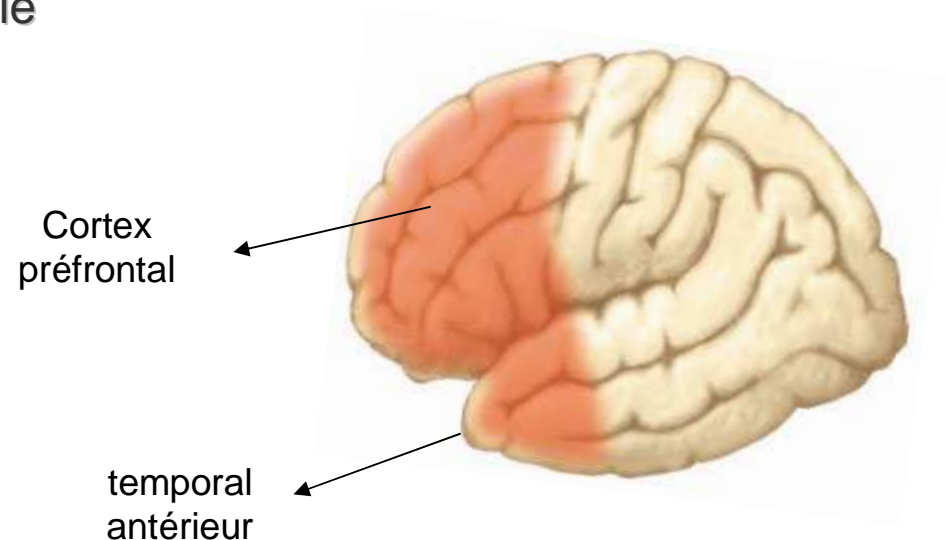
---

# Anomalies de perfusion dans la DFT

---

## ✚ Hypoperfusion du cortex frontal et des pôles temporaux

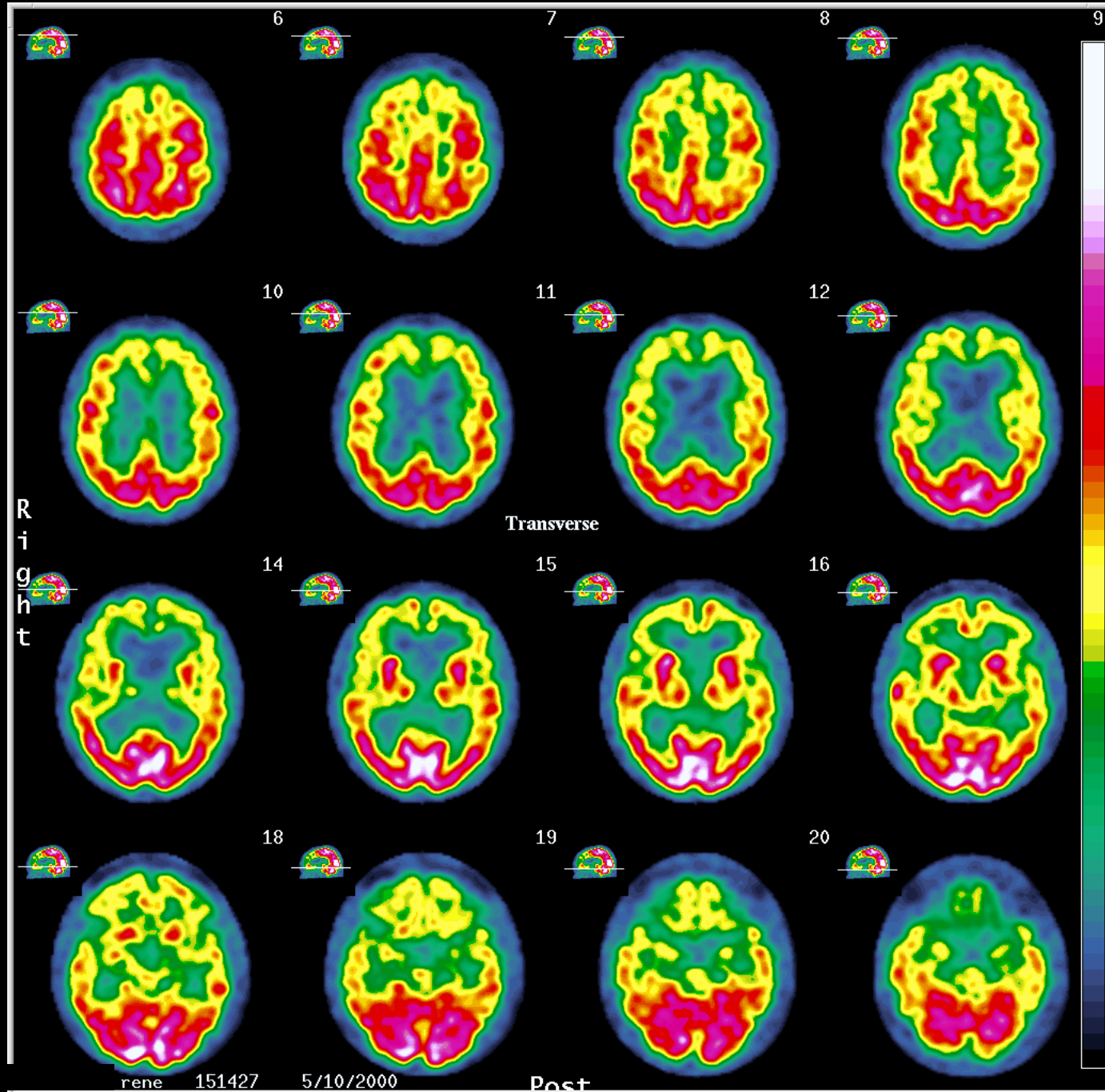
- Souvent asymétrique.
- Reflète le profil comportemental :
  - **forme inerte** → cortex préfrontal mésial et cingulaire antérieur
  - **forme désinhibée** → cortex orbito-frontal et temporal antérieur
- Peut précéder l'atrophie corticale



*Ex n°1:  
patient avec  
une DFT*

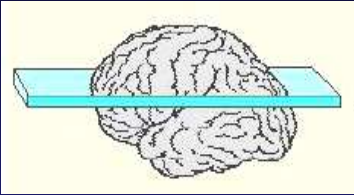
**Hypoperfusion  
de l'ensemble du  
cortex frontal  
et des pôles  
temporaux**

**bilat et sym**

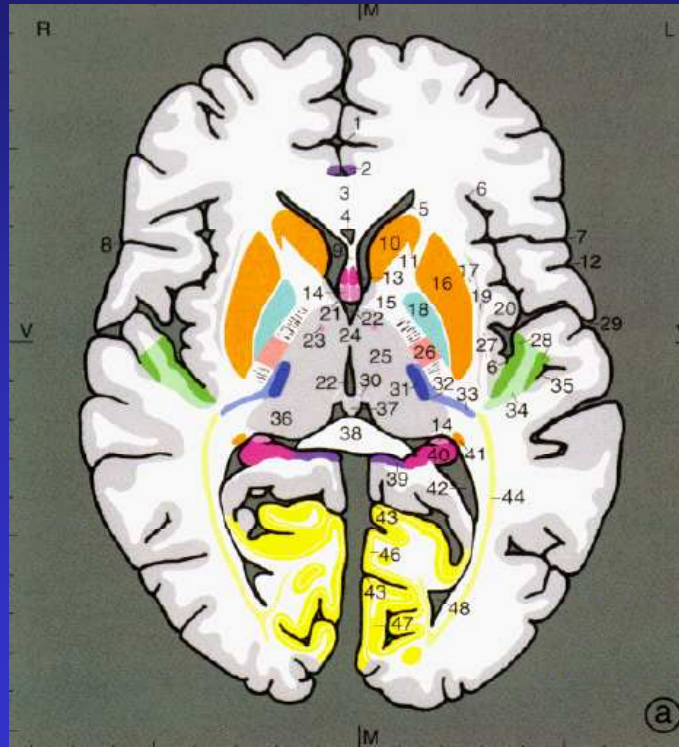




# LE STRIATUM



Striatum = Noyau caudé + putamen



Caudé

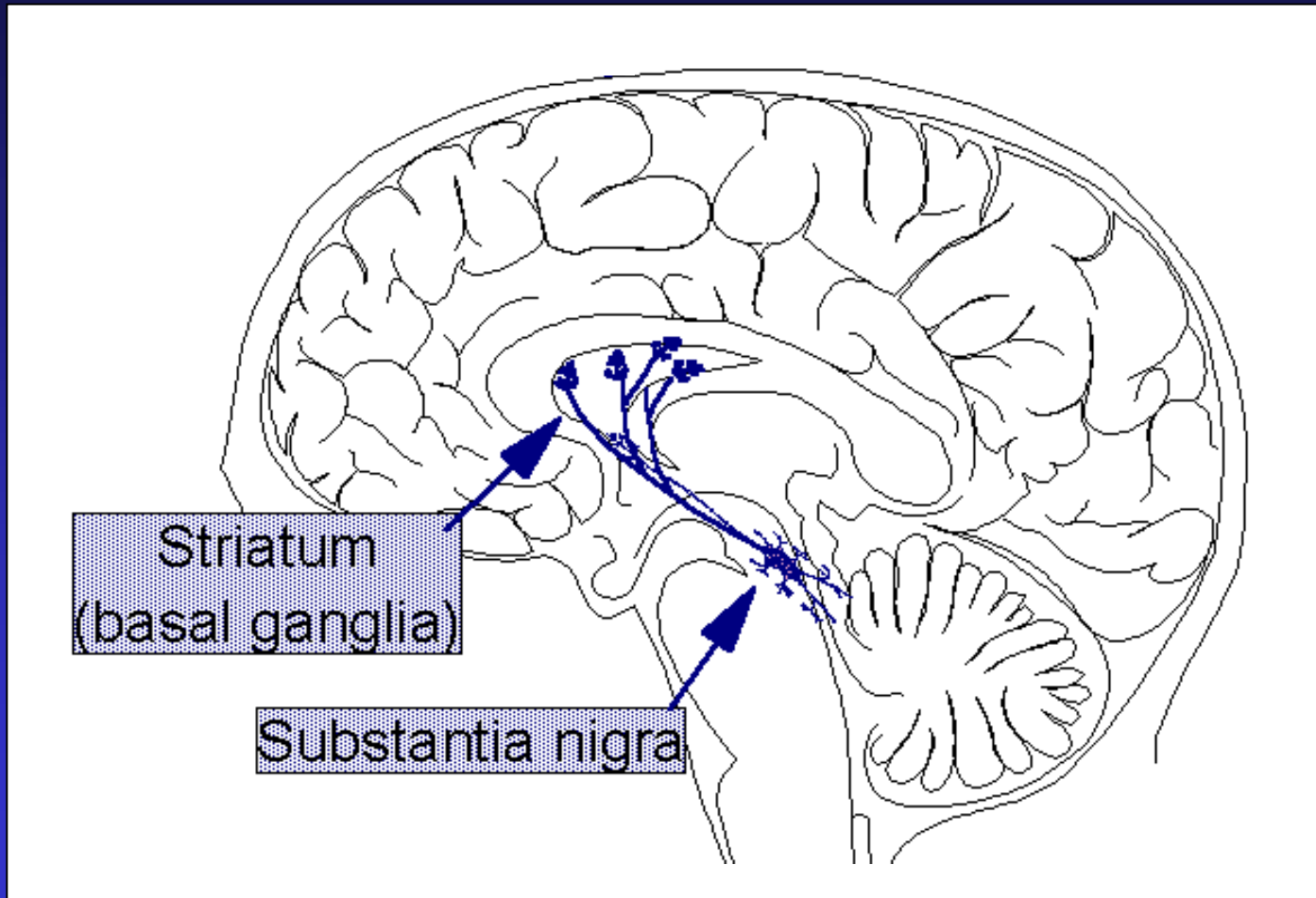
Putamen

Cortex

# VOIE DOPAMINERGIQUE NIGRO-STRIATALE

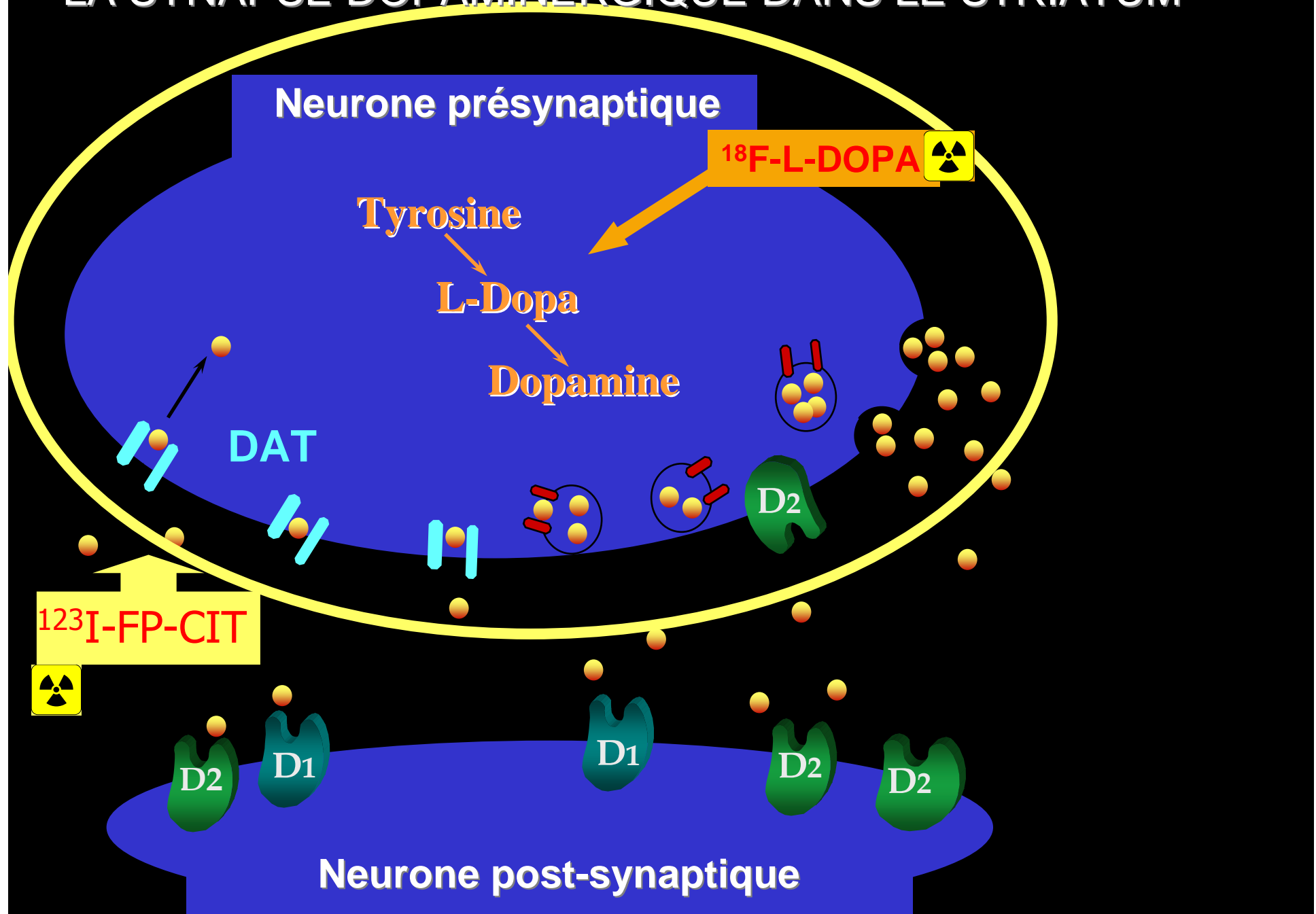
---

Voie nigrostriée: de la Subst. Noire vers le striatum du même côté

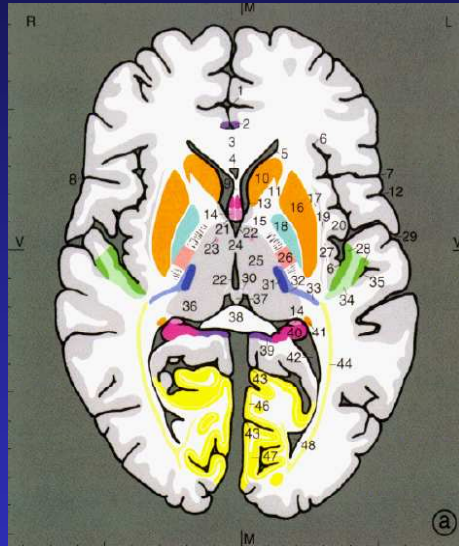


Substance Noire : synthèse de la dopamine

# LA SYNAPSE DOPAMINERGIQUE DANS LE STRIATUM



# Scintigraphie cérébrale au $^{123}\text{I}$ -FP-CIT

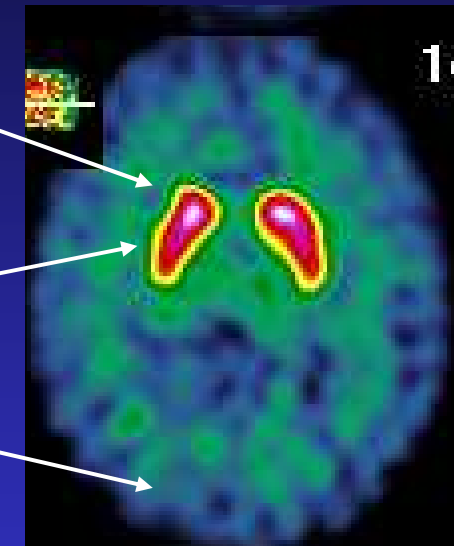


IRM cérébrale

Caudé

Putamen

Cortex



Scintigraphie cérébrale

$^{123}\text{I}$ -FP-CIT

ou DATSCAN

# Maladie de Parkinson

1% de la population de plus de 55 ans

2 millions de patients aux USA et Europe

Débute en moyenne vers 55 ans, rare avant 40 ans

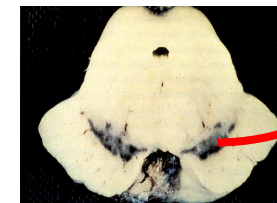
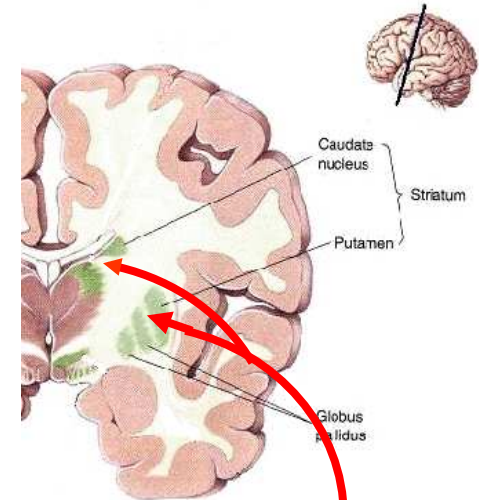
Dégénérescence dopaminergique nigro-striatale

Déficit en dopamine striatale



> 60%

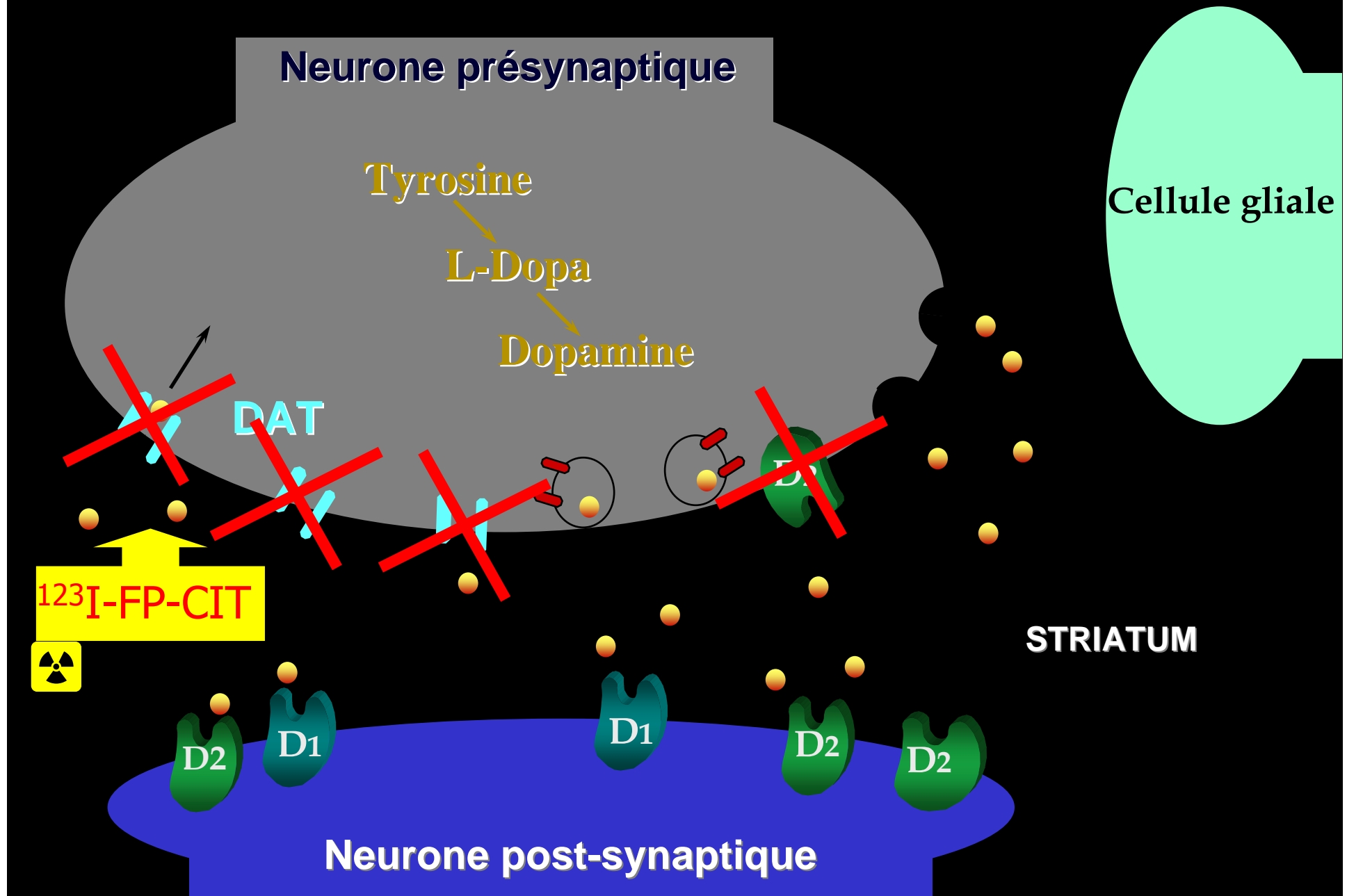
**Handicap moteur:**  
Akinésie  
Hypertonie  
Tremblement  
± Troubles cognitifs



MPI

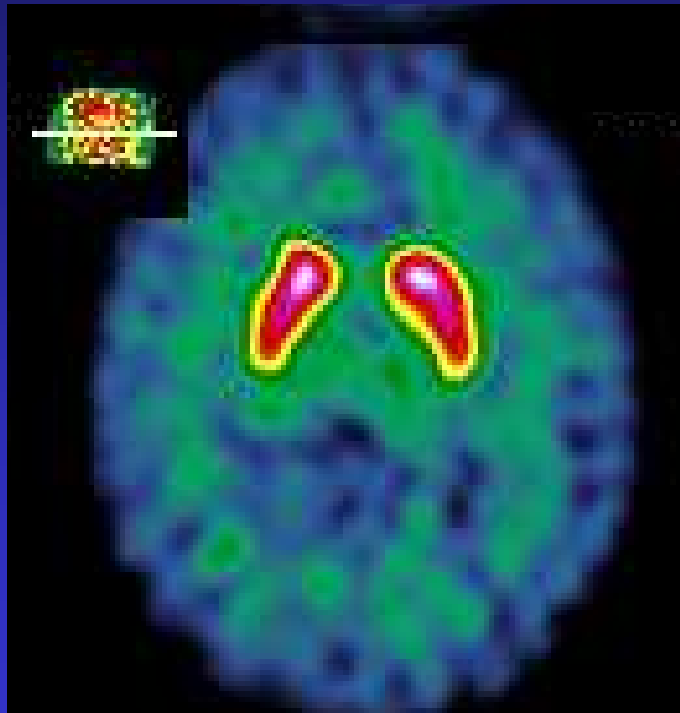


# MALADIE DE PARKINSON : Atteinte présynaptique

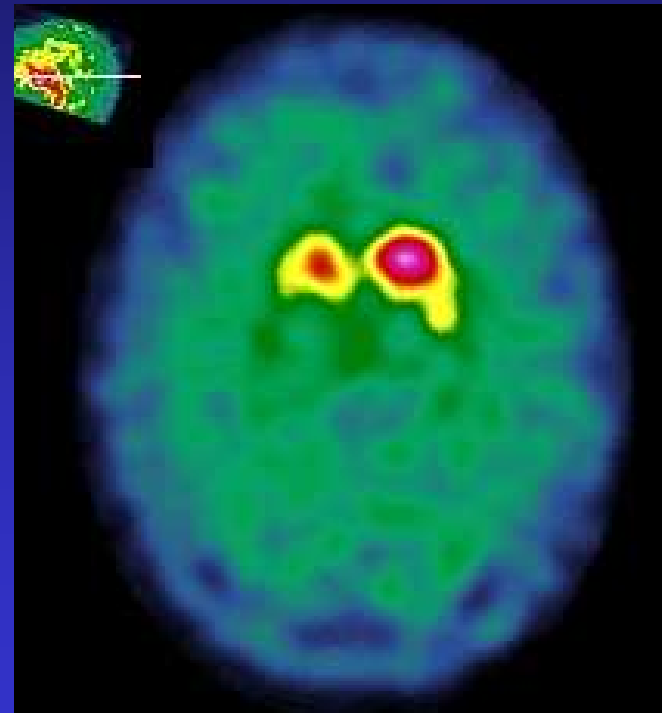


# $^{123}\text{I}$ -FP-CIT et Maladie de Parkinson

Examen normal



Maladie de Parkinson



## Etude de la neurotransmission dopaminergique présynaptique ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) :

---

**“quand le diagnostic de  
syndrome parkinsonien est incertain“**

- Permet de faire la distinction entre patients parkinsoniens présentant une dégénérescence striato-nigree et d'autres formes de mouvements anormaux où il n'existe pas de perte neuronale dopaminergique (ex: tremblement essentiel, médicaments ...)
- Permet de faire un diagnostic différentiel entre maladie à corps de Lewy diffus et maladie d'Alzheimer



---

# Plan

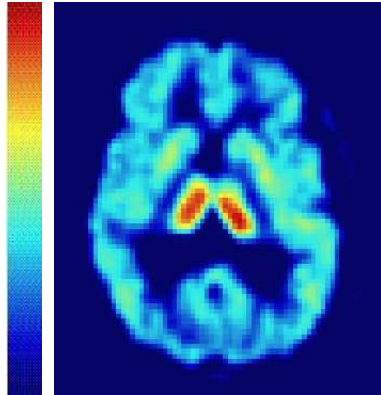
---



- ✚ **La neurologie et l'imagerie cérébrale**
  - ✚ **L'imagerie cérébrale en médecine nucléaire**
  - ✚ **Quelques éléments d'anatomie fonctionnelle**
  - ✚ **Application cliniques de la scintigraphie cérébrale de perfusion /métabolisme**
    - Syndromes démentiels
  - ✚ **Etude de la neurotransmission**
    - Syndromes parkinsoniens
  - ✚ **Quelques outils d'analyse**
    - Analyse par région d'intérêt
    - Analyse à l'échelle du voxel (SPM)
-

# Analyse par régions d'intérêt

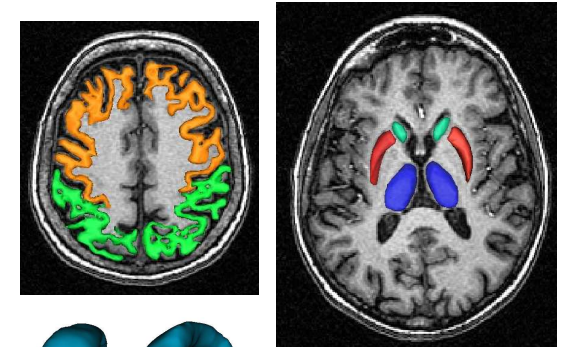
Images TEP



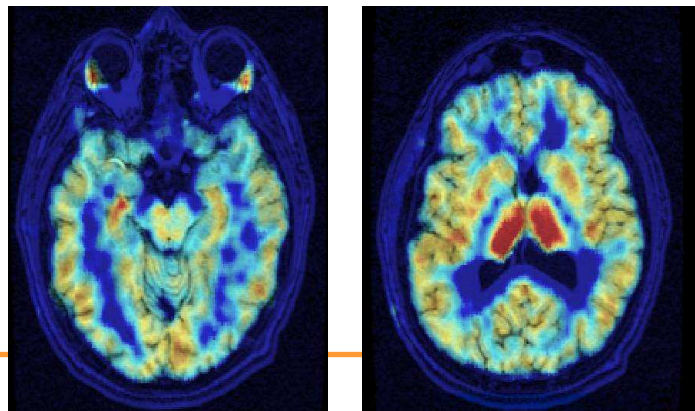
IRM T1



ROI anatomiques 3D  
définies sur IRM T1



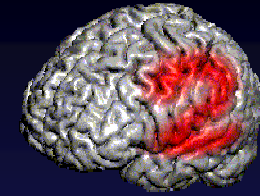
Recalage du TEP sur IRM



Analyse par ROIs:

Extraction des valeurs  
mesurées dans les ROIs  
transposées sur le TEP  
recalé sur l'IRM

# Analyse à l'échelle du voxel Statistical Parametric Mapping



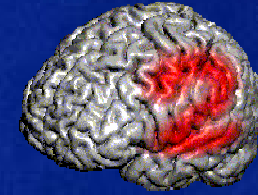
## Principe :

- Imagerie d'activation cérébrale (IRMf, TEP, TEMP)
- Normalisation spatiale (atlas de Talairach)
- Hypothèse statistique testée dans chaque voxel de l'image
- Comparaisons intra-sujet ou inter-groupes
- Contrôle des erreurs (corrections des comparaisons multiples)

## Avantages par rapport aux ROIs :

- Analyse entièrement automatisée
- Sans hypothèse de localisation à priori

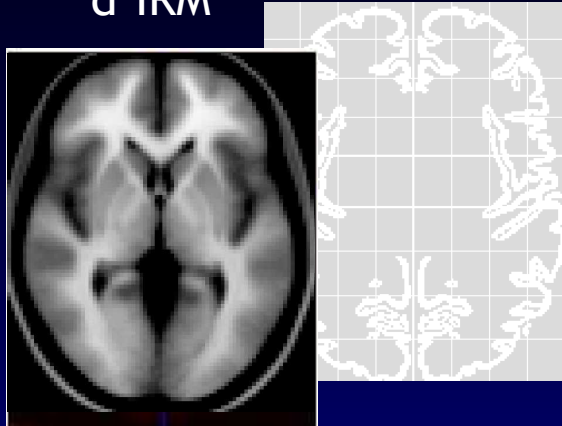
# Statistical Parametric Mapping



- *Pré-traitement*
  - réalignement, co-registation
  - normalisation spatiale
  - segmentation, lissage
- *Modèle statistique & estimation*
  - "general linear model"  
= auto-corrélation temporelle
  - test-t, ANOVA, ANCOVA,
  - random effects analyses
  - multiple comparisons: Corrected  $p$ -values from random field theory
  - plotting & results interrogation
- *Résultats*
  - définition du contraste (vecteur)
- *Outils*
  - affichage, opérations math sur les images, coordonnées Talairach, rendu 2D ou 3D



Template  
d'IRM



**NORMALISATION SPATIALE**



Image  
initiale



Image placée  
dans l'espace de  
Talairach

## normalisation spatiale

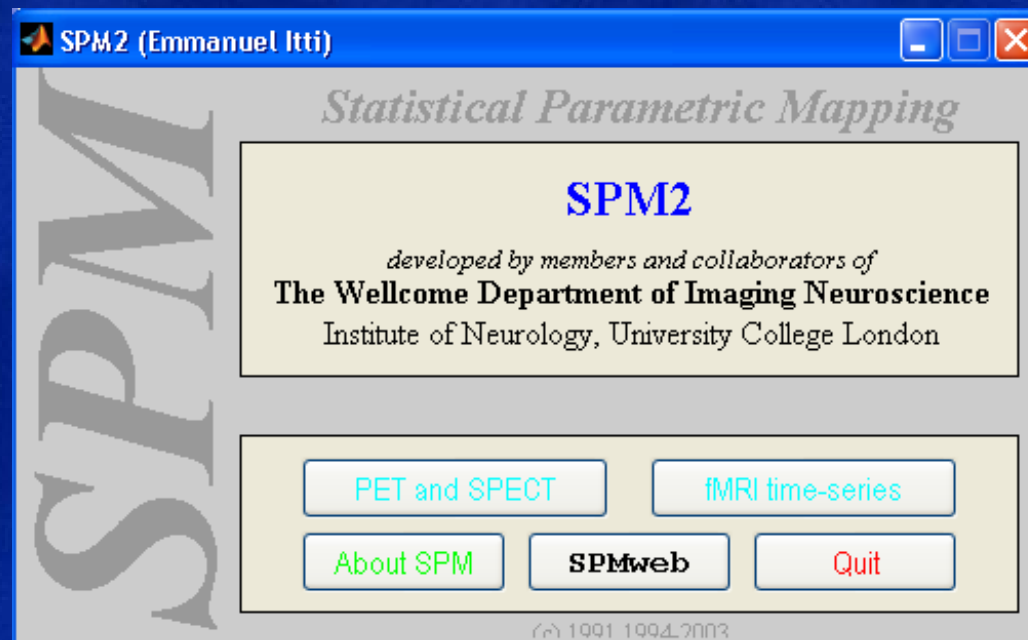
SPM utilise des transformations affines (rotations, zoom, translations) et non-linéaires pour recaler chaque image sur une image de référence "template" appartenant au référentiel du MNI.

Ainsi:

Différentes images sont comparées à l'échelle du voxel dans des analyses de groupes

# Exemple

## Comparaison de populations DFT et MA



- 40 patients ayant une maladie d'Alzheimer (MA)
- 22 patients ayant une démence fronto-temporale (DFT)
- TEMP à l'ECD ( $^{99m}\text{Tc}$ -éthyl-cystéinate-dimère)

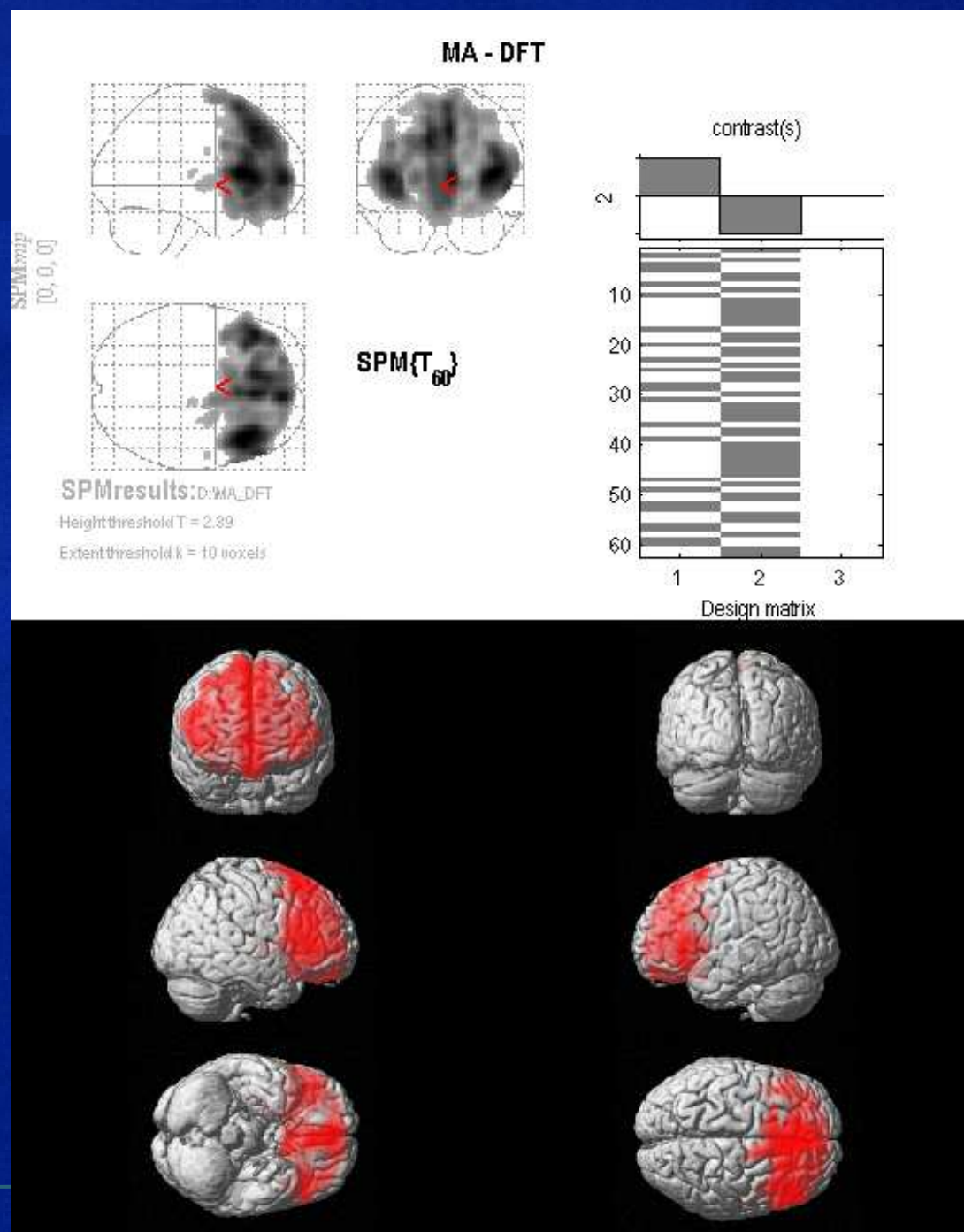
# Exemple 1

## Affichage des résultats

DFT < MA

Mise en évidence des défauts de perfusion spécifiques de la DFT : au niveau frontal

Seuil: FDR 0.05



# Exemple 1

## Affichage des résultats

MA < DFT

Mise en évidence des défauts de perfusion spécifiques de la MA : au niveau pariéto-temporal

Seuil: FDR 0.05

