



NB bien que cela aille de soi : ce support constitue une synthèse des notions clés abordées, en aucun cas un substitut à l'exposé oral donné lors du cours.

VOIES METABOLIQUES

L'imagerie moléculaire consiste à employer des traceurs marqués au moyen d'isotopes radioactifs à des fins d'imagerie diagnostique.

Les isotopes sont soit émetteurs gamma (l'acronyme anglais SPECT pour *single photon emission computerized tomography* est plus volontiers employé que son équivalent français TEMP pour tomographie d'émission mono-photonique), soit émetteurs beta + (imagerie TEP : tomographie par émission de positons).

Ces traceurs permettent entre autre d'explorer des voies métaboliques, en particulier à l'étage cérébral. On citera par exemple :

- ^{18}F -FDG, analogue du glucose, traceur du métabolisme glucidique en TEP.
- ^{18}F -FLT (fluoro-thymidine), traceur de la synthèse des acides nucléiques en TEP. En neuro-oncologie, la captation tumorale est corrélée l'agressivité de la tumeur (indice Ki67).
- ^{18}F -FET (fluoro-éthyl-tyrosine) et ^{11}C -MET (méthionine), traceurs de la synthèse protéique en TEP. En neuro-oncologie, leur captation est corrélée à la densité et à la prolifération cellulaire, ainsi qu'aux phénomènes de néo-angiogénèse.
- ^{18}F -choline, traceur du métabolisme lipidique et de la synthèse membranaire en TEP.
- ^{18}F -MISO (fluoro-misonidazole), traceur de l'hypoxie cellulaire en TEP. En neuro-oncologie, les portions hypoxiques d'une lésion sont moins radiosensibles que les portions normoxiques.
- Le ^{201}Tl (thallium), et le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (sestamibi) en SPECT, ainsi que les chélates de gadolinium en IRM, sont captés dans le parenchyme cérébral en cas de lésion de la barrière hémato-encéphalique.
- Traceurs de la perfusion cérébrale : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD et $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO en SPECT, ^{15}O - H_2O , ^{13}N - NH_3 en TEP.
- Le ^{15}O -CO, du fait de l'affinité très élevée du monoxyde de carbone pour l'hémoglobine (200 fois supérieure à l' O_2), est un traceur du compartiment vasculaire, et donc du volume sanguin cérébral.
- L' ^{15}O - O_2 est un traceur de la consommation cérébrale d'oxygène en TEP.
- Le ^{11}C -PIB (Pittsburgh Compound B), le ^{18}F -florbetapir sont des traceurs de la plaque amyloïde en TEP.
- Le ^{18}F -AV145 est un traceur TEP de la tauopathie.
- Imagerie des récepteurs / transporteurs membranaires : ^{123}I -datscan pour les transporteurs DaT de la dopamine en SPECT, ^{11}C -raclopride pour les récepteurs D2 de la dopamine en TEP, les ^{68}Ga -DOTA-peptides pour les récepteurs de la somatostatine en TEP.
- Le ^{18}F -DPA714 est un traceur de la neuro-inflammation (activation microgliale) avec des applications potentielles dans le bilan de l'AVC ischémique, en neuro-oncologie, ou en psychiatrie.

METABOLISME GLUCIDIQUE : ^{18}F -FDG

Le FDG (fluoro-désoxy-glucose) est un analogue du glucose dans lequel un groupement hydroxyle a été substitué par un atome de fluor. Le FDG est capté par les cellules via les mêmes transporteurs que le glucose, GLUT1 (ubiquitaire), GLUT2 (hépatocytes, cellules pancréatiques beta, cellules tubulaires rénales), GLUT3 (neurones), GLUT4 (tissu musculaire et adipocytes). En intra-cellulaire, il subit une phosphorylation en FDG-6-phosphate par l'hexokinase. A ce stade, le FDG-6-phosphate n'est pas reconnu comme substrat par les enzymes suivantes de la glycolyse aérobie ou anaérobie. Le FDG est donc quasiment séquestré en intra-cellulaire, puisque son taux de déphosphorylation par la glucose-6-phosphatase est très faible voire négligeable.

On modélise la pharamaco-cinétique du FDG au moyen d'un modèle à deux compartiments défini par les constantes d'échange suivantes :

- K_1 est le taux de captation plasma \rightarrow tissu. K_1 s'exprime en min^{-1} . Le nombre de molécules de FDG passant du plasma vers la cellule par minute est égal à K_1 fois la concentration plasmatique.
- K_2 est le taux de *wash-out* tissu \rightarrow plasma (aussi en min^{-1}).
- K_3 est le taux de phosphorylation du FDG intra-cellulaire (min^{-1}).

Le paramètre métabolique pertinent est la consommation de glucose cérébrale que l'on note CMR_{glu} (pour *cerebral metabolic rate of glucose*). On l'exprime en μmol de glucose par gramme de parenchyme et par minute ($\sim 0.2 \mu\text{mol/g/min}$ pour la matière blanche, $\sim 0.3 \mu\text{mol/g/min}$ pour la matière grise). Si l'on connaît les constantes cinétiques K_1 , K_2 , et K_3 , on peut en déduire la consommation de glucose :

$$\text{CMR}_{\text{glu}} = \text{glycémie} \times K_i \quad \text{où} \quad K_i = K_1 K_3 / (K_2 + K_3)$$

K_i est calculé comme le produit de K_1 (captation cellulaire) par $K_3 / (K_2 + K_3)$ qui représente, pour une molécule de FDG intra-cellulaire, la probabilité d'être phosphorylée.

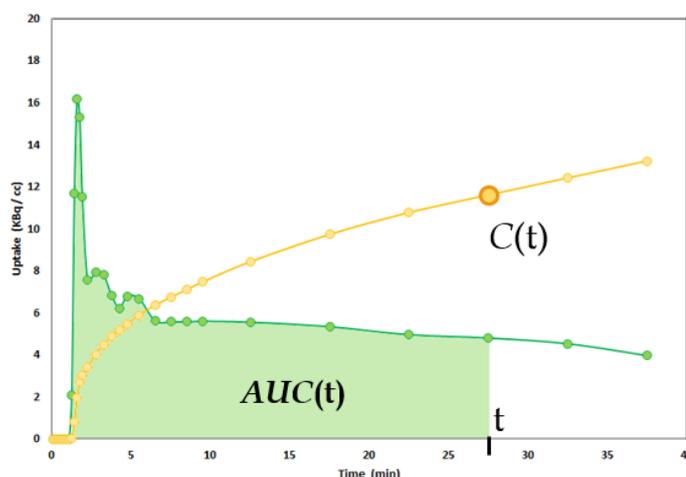
L'estimation des paramètres cinétiques à partir de données d'imagerie nécessite de réaliser des acquisitions que l'on qualifie de dynamique. Il s'agit d'enregistrer des données TEP de la distribution du ^{18}F FDG durant une durée d'environ une heure. L'enregistrement est débuté au moment de l'injection IV du traceur. Ces données permettent de reconstruire une séquence d'images 3D sur laquelle on visualisa le passage du traceur dans le compartiment sanguin (carotides puis retour veineux), puis sa captation progressive par le parenchyme cérébral.

On mesure alors sur les images l'évolution temporelle de la concentration du ^{18}F FDG d'une part dans le compartiment plasmatique (courbe verte) et d'autre part dans le tissu cortical (courbe orange).

Il existe une relation simple entre la concentration corticale à un instant t et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique jusqu'à ce même instant t :

$$C(t) = K_i \times \text{AUC}(t) + \dots$$

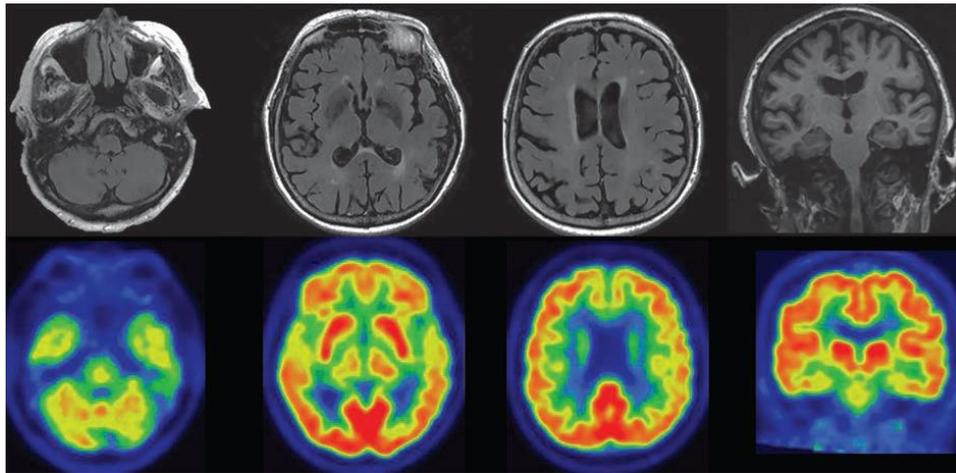
où le second terme ne sera pas détaillé.



Connaissant les deux courbes, le paramètre K_i et donc la consommation corticale de glucose peut être calculée au moyen d'une simple régression linéaire.

Cette méthode de mesure du métabolisme glucidique au moyen d'une acquisition dynamique est réalisée lorsqu'une quantification exacte du CMR_{glu} est nécessaire dans un contexte de recherche. Toutefois, elle se prête mal à une réalisation en routine clinique.

En pratique, les examens de TEP FDG cérébrale sont réalisées au moyen d'une acquisition que l'on qualifie de statique (une seule image est reconstruite) qui est réalisée durant une dizaine de minutes environ 30 minutes après l'injection IV du traceur. La cartographie du métabolisme glucidique obtenue est alors qualitative et relative. Les images examinées sont affichées au moyen d'une échelle de couleurs qui traduit la fixation relative du FDG 30 minutes après l'injection. L'aspect normal est le suivant :



La principale indication de la TEP FDG cérébrale est le diagnostic positif et différentiel de la pathologie neurodégénérative. Un hypométabolisme cortical en TEP FDG est un indicateur sensible de dysfonction synaptique. Du fait de sa haute sensibilité (95%) associée à une spécificité modérée (~75%), une imagerie TEP FDG normale permet en principe d'exclure le diagnostic de maladie neurodégénérative. Il a été démontré que la TEP FDG était fortement corrélée au statut cognitif et qu'elle était prédictive de l'évolution vers une démence chez les patients présentant un trouble cognitif débutant. Le motif des anomalies métaboliques (hypométabolisme = hypofixation) permet d'orienter le diagnostic vers :

- Une démence de type Alzheimer (DTA) en cas d'hypométabolisme des aires associatives postérieures (carrefours temporo-pariétaux), pouvant s'étendre au cortex frontal en cas de maladie évoluée. Il existe un respect des aires primaires motrices et visuelles, des noyaux gris centraux et du cervelet. L'atteinte est volontiers asymétrique au stade précoce.
- Une démence fronto-temporale (DFT) en cas d'hypométabolisme fronto-temporal avec gradient de fixation antéro-postérieur.
- Une démence à corps de Lewy (DCL) en cas d'hypométabolisme diffus s'étendant au cortex occipital.
- Une démence vasculaire en cas d'hypométabolisme focal systématisé à un territoire vasculaire et correspondant à une séquelle ischémique sur l'imagerie morphologique (hypodensité en TDM, hypersignal FLAIR en IRM).

La TEP cérébrale eu FDG trouve également une indication dans le diagnostic différentiel entre reprise évolutive et séquelle post-radique (radionécrose) en cas d'apparition d'anomalies IRM (prise de contraste, hypersignal FLAIR) sur une lésion cérébrale primitive ou secondaire traitée par radiothérapie externe. Le métabolisme glucidique apparaît augmenté en cas de progression tumorale, et normal ou diminué en cas de radionécrose.

AMYLOIDOPATHIE – TAUOPATHIE

La maladie d'Alzheimer (MA) est liée à l'accumulation de protéines amyloïde beta ($A\beta$) et tau anormalement repliées. La relation de causalité entre le développement de plaques amyloïdes et de dégénérescences neuro-fibrillaires et les processus neurodégénératifs cérébraux a été démontrée. Cependant, les études épidémiologiques et physiopathologiques ont mis en évidence l'immense complexité et le caractère multifactoriel de la pathologie démentielle.

De manière schématique, on peut synthétiser la physiopathologie de la MA de la manière suivante. L'accumulation d' $A\beta$ résulte d'une production accrue, d'une diminution de l'activité enzymatique ou du transport à travers la barrière hémato-encéphalique. Les oligomères $A\beta$ induisent une dysfonction synaptique, ils interagissent avec les récepteurs membranaires et interfèrent dans la transduction du signal, conduisant à la libération de médiateurs neurotoxiques par la microglie. Les anomalies vasculaires altèrent l'apport de nutriments et l'élimination des déchets métaboliques, causant des micro-infarctus et stimulant l'activation de la microglie. L'ApoE4 majore la production d' $A\beta$ et diminue sa clairance. Les fragments neurotoxiques résultant du clivage d'ApoE4 déstabilisent le cytosquelette et retentissent sur la fonction mitochondriale. Enfin, les protéines tau et α -synucléine s'assemblent en oligomères et en agrégats lésant les organites cellulaires

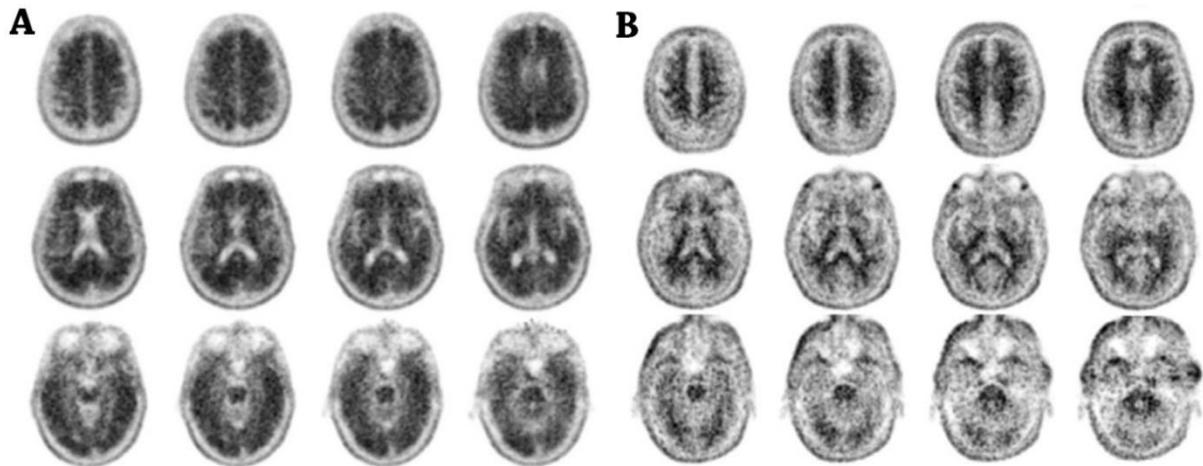
Les différentes étapes de l'histoire naturelle de la maladie et les moyens diagnostiques pertinents qui leurs sont associés peuvent être résumés de la manière suivante, tout en gardant à l'esprit que bien que ces étapes se succèdent chronologiquement elles peuvent se recouper assez largement.

- Dépôts amyloïdes extra-cellulaires. Il existe une charge amyloïde élevée sur l'imagerie de la plaque amyloïde en TEP, ainsi qu'une diminution de la concentration du peptide $A\beta$ dans le LCR.
- Lésions neuronales médiées par la dégénérescence neuro-fibrillaire (protéine tau) induisant une dysfonction synaptique. Il existe un hypométabolisme des régions atteintes en TEP FDG, ainsi qu'une augmentation des protéines tau et tau phosphorylée dans le LCR. Eventuellement, on pourra mettre en évidence une augmentation de la fixation en imagerie TEP au moyen de traceurs de la tauopathie.
- Anomalies structurales, avec en particulier une atrophie corticale prédominant dans les régions temporales internes (atrophie hippocampique mesurée par l'échelle de Scheltens en IRM).
- Plainte mnésique portant initialement sur la mémoire épisodique (trouble cognitif de profil hippocampique), évaluée par tests neuro-psychologiques tels le score MMS (mini mental state). En cas de plainte modérée, on parle de MCI (*mild cognitive impairment*).
- Dysfonction exécutive avec perte progressive d'autonomie.

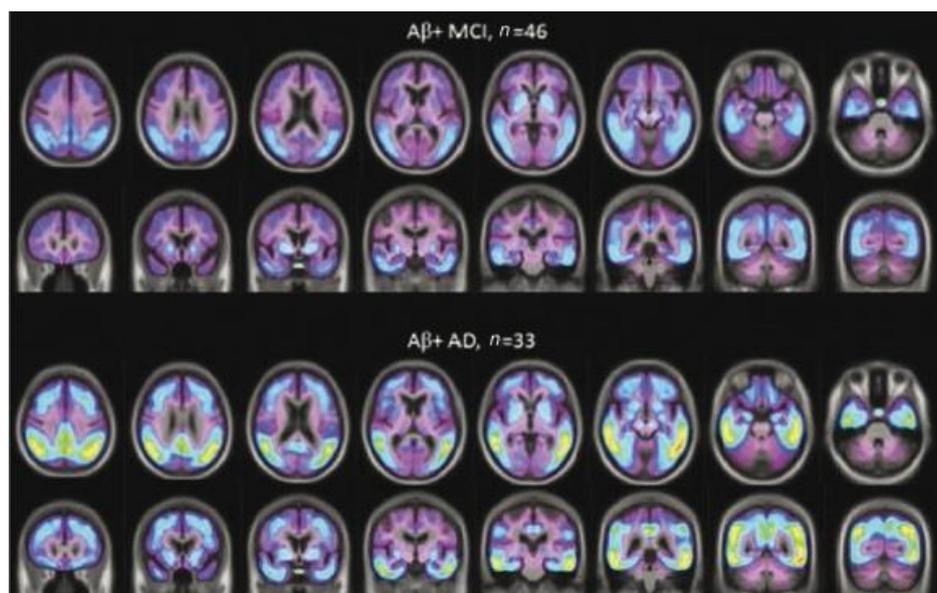
Il existe des traceurs fluorés (marqués au ^{18}F) de la plaque amyloïde exploitables dans un contexte de routine clinique. Ces traceurs ont montré des hautes sensibilité et spécificité vis-à-vis de la charge amyloïde sur des séries autopsiques et ont été inclus en tant que marqueurs physiopathologiques de la MA dans les derniers critères diagnostiques de l'IWG. Ces radio-pharmaceutiques ne sont actuellement pas remboursés en France. Leur exploitation reste donc du domaine de la recherche, en particulier pour sélectionner les patients et pour évaluer l'efficacité thérapeutique dans le cadre d'essais cliniques.

Les indications reconnues de la TEP amyloïde, telles que définies par la société américaine de médecine nucléaire, incluent la MA de présentation atypique, la démence à début précoce, et le MCI persistant ou progressif sans étiologie documentée.

Chez le patient indemne d'amyloïdopathie, la fixation du traceur reste cantonnée à la substance blanche où il existe physiologiquement une charge amyloïde aspécifique (figure B). En cas d'accumulation corticale de dépôts amyloïdes, la distribution du traceur est plus diffuse. Le contraste entre matière blanche et matière grise s'estompe, la zone de captation s'étendant vers la surface du cortex (figure A). Les anomalies de fixation tendent à être symétriques et de manière typique touchent plus particulièrement le cortex temporal externe, le cortex orbito-frontal, le cortex pariétal, les précunéus et le cingulum postérieur.



Des traceurs de la tauopathie sont en cours de développement. Ce sont de molécules marquées au ^{18}F qui ont une affinité pour les filaments de protéine tau hyper-phosphorylée. Les images TEP montrent des anomalies de fixation qui sont corrélées au stade de la maladie et à l'atteinte histo-pathologique définie par l'échelle de Braak. Les foyers d'hyperfixation traduisant la dégénérescence neuro-fibrillaire prédomine initialement dans les régions temporales internes, puis temporo-pariétales, pour s'étendre progressivement à l'ensemble du cortex.

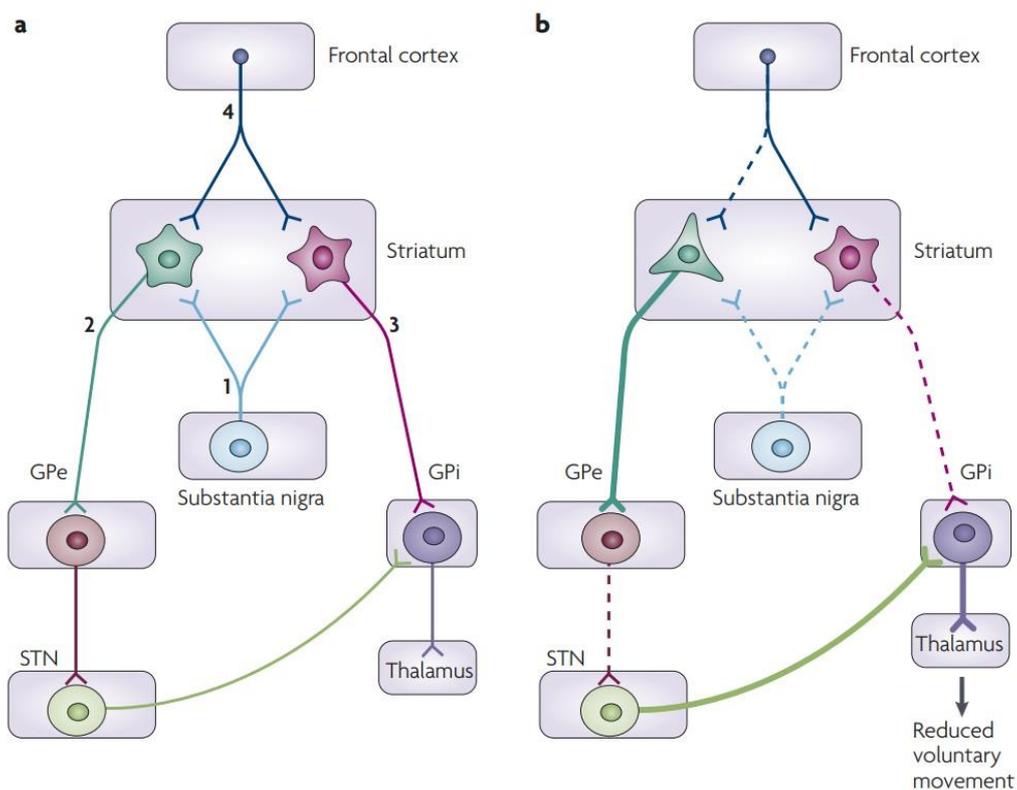


INNERVATION DOPAMINERGIQUE : ¹²³I-DATSCAN

La maladie de Parkinson est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques au niveau de la voie nigro-striée reliant la pars compacta de la substance noire située dans le tronc cérébral aux noyaux gris centraux (noyau caudé et putamen du striatum). La voie nigro-striée est impliquée dans la modulation du système extra-pyramidal.

Chez le patient sain (a), les neurones de la voie nigrostriée (1) ont une action dopaminergique inhibitrice (récepteurs D2) sur les neurones du striatum impliqués dans la voie directe du mouvement (2) et excitatrice (récepteurs D1) sur les neurones impliqués dans la voie indirecte (3). Ces deux voies sont des voies GABA-ergiques induisant une inhibition sur les neurones du globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi). Le GPi se projette sur le noyau ventro-latéral du thalamus (inhibition GABA). Le GPe inhibe (GABA) le noyau sous-thalamique (STN) qui à son tour excite (glutamate) le GPi. Le STN se projette enfin sur le cortex moteur et pré-moteur où il est impliqué dans la coordination et la planification du mouvement.

Chez le sujet parkinsonien (b), la perte des afférences de la substance noire vers le striatum induit un hyperfonctionnement de la voie indirecte et un hypofonctionnement de la voie directe. Il en résulte une inhibition du thalamus et une perte de la régulation du mouvement.



L'ioflupane marqué à ¹²³I (DaTscan) est un analogue de la cocaïne qui se fixe avec une haute affinité sur les transporteurs de la dopamine (*dopamine transporter*, DaT) situés sur le versant pré-synaptique de la synapse dopaminergique. Ces transporteurs sont responsables de la recapture du neurotransmetteur après sa libération dans l'espace synaptique. Dans la maladie de Parkinson, il existe une perte des neurones de la voie nigro-striée et donc une diminution de la concentration des transporteurs DaT.

L'iode 123 étant un émetteur γ , les images DaTscan sont obtenues en SPECT. Les indications de l'examen sont le diagnostic différentiel entre maladie de Parkinson et tremblement essentiel chez les patients présentant un syndrome parkinsonien atypique, et le diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et démence à corps de Lewy.

Dans les cas pathologiques, mes images mettent en évidence une dénervation dopaminergique pré-synaptique volontiers asymétrique et prédominant sur les putamens au début de la maladie. En cas de pathologie avancée, on peut constater une hypofixation marquée de l'ensemble des deux aires striatales.

L'examen peut enfin aider à faire la part entre un syndrome parkinsonien lié à une atteinte neurodégénérative (examen positif) ou d'origine iatrogène liée à la prise d'antagonistes dopaminergiques D2 tels la plupart des neuroleptiques (examen négatif).

