



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
ANNEE : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude rétrospective d'une population de patients
atteints de la maladie d'Alzheimer sans altération
du métabolisme cérébral en TEP au 18F-FDG**

Présentée et soutenue publiquement le 10 novembre 2022 à 18h
au Pôle Recherche
par Diane VILLEMONTÉ DE LA CLERGERIE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Assesseurs :

Madame le Professeur Florence PASQUIER

Monsieur le Professeur Franck SEMAH

Monsieur le Professeur Thibaud LÉBOUVIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Florent HIVES

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACP : Atrophie Corticale Postérieure	HTA : Hypertension Artérielle
ADC : Apparent Diffusion Coefficient	IRM : Imagerie à Résonance Magnétique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et D'Evaluation de la Santé	MA : Maladie d'Alzheimer
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament	Mattis DRS : Mattis Demencia Rating Scale
APOE4 : Apolipoprotéine E4	MBq : Mégabecquerel
APP : Aphasie Primaire Progressive	MCI : Mild Cognitive Impairment
AVC : Accident Vasculaire Cérébral	MMSE : Mini-Mental State Examination
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique	MoCA : Montreal Cognitive Assessment
BREF : Batterie Rapide	mSV : milliSievert
CMRR : Centre de la Mémoire	NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
CRP : C-Reactive protein	PIB : Pittsburgh compound B
DCB : Dégénérescence Cortico-Basale	PL : Ponction Lombar
DCL : Démence Cortico-Basale	PSP : Paralyse Supra-Nucléaire
DLFT : Démence Lobaire Fronto-Temporale	PSEN : Préséniline
DT2 : Diabète de Type 2	ROI : Region Of Interest
EAN : European Academy of Neurology	SORL1 : Sortilin Related Receptor
EANM : European Association of Nuclear Medicine	SWI : Susceptibility Weighed Imaging
FDA : Food and Drug Association	TEP : Tomographie à Émission de Positron
FDG : Fluorodésoxyglucose	TSH : Thyroid Stimulating Hormon
GLUT : Glucose Transporter	T21 : Trisomie 21
HAS : Haute Autorité de Santé	

TABLE DES MATIÈRES

I – Introduction.....	12
A. Généralités sur la maladie d’Alzheimer.....	12
1. Définition.....	12
2. Histoire.....	13
2.1 Circuits de la mémoire.....	13
2.2 Maladie d’Alzheimer.....	14
3. Épidémiologie.....	15
4. Pronostic et traitement.....	16
B. Facteurs de risque et de protection.....	17
1. Facteurs de risque.....	17
2. Facteurs protecteurs.....	18
3. Réserve cognitive.....	19
C. Physiopathologie.....	22
1. Anatomie et fonctionnalité.....	22
1.1 Lobe frontal.....	22
1.2 Lobe temporal.....	23
1.3 Lobe pariétal.....	24
1.4 Système limbique.....	25
2. Anatomopathologie.....	26
3. Biomarqueurs.....	27
4. Génétique.....	28
D. Clinique.....	29
1. Stades de la maladie.....	29
2. Phénotypes.....	30
3. Bilan neuropsychologique.....	31
E. Nouveaux critères diagnostiques.....	34
1. Probabilité diagnostique.....	34
2. Diagnostics différentiels.....	36
II – Imagerie de la maladie d’Alzheimer.	38
A. IRM cérébrale.....	38
1. Diagnostics différentiels.....	38
2. Morphologie cérébrale.....	39
2.1 Degré d’atrophie.....	39
2.2 Gradient d’atrophie.....	41
2.3 Atteinte vasculaire.....	41
2.4 Très haut champ magnétique.....	41
B. TEP cérébrale.....	42
1. TEP au 18F-FDG.....	43
1.1 Principes.....	44
a) Fonctionnement.....	44

b) Évaluation du métabolisme cérébral.....	45
c) Déroulement de l'examen.....	46
1.2 Indications dans les troubles cognitifs.....	47
1.3 Interprétation.....	48
1.4 Analyse.....	53
2. TEP-amyloïde.....	53
2.1 Généralités.....	53
2.2 Indications.....	54
2.3 Interprétation.....	54
2.4 Limites.....	55
3. TEP-TAU.....	55
III – Étude.....	57
A) Objectifs.....	57
B) Méthodologie.....	58
1. Population.....	58
2. Données clinico-biologiques.....	59
3. TEP cérébrales.....	60
3.1 Visuel.....	61
3.2 Quantitatif.....	62
4. IRM cérébrales.....	62
C) Résultats.....	65
1. Étude visuelle initiale.....	65
2. Étude quantitative initiale.....	66
2.1 Population totale.....	66
2.2 Sous-groupes.....	72
3. Étude visuelle évolutive.....	74
4. Étude de la population.....	76
5. Étude quantitative de l'évolution des TEP normales.....	77
6. IRM.....	79
7. Caractéristiques des patients à TEP initiale normale.....	80
D) Discussion.....	84
1. Résultats de l'étude.....	84
1.1 TEP initiales.....	84
1.2 Évolution des TEP.....	87
1.3 IRM cérébrales.....	88
1.4 Population.....	89
2. Limites de l'étude.....	90
IV - Conclusion.....	91
Annexes.....	93
Bibliographie.....	95
Résumé.....	101

I - INTRODUCTION

Tout comme Marcel Proust en avait l'intuition il y a cela plus d'un siècle, « (...) *la mémoire se situe au cœur de notre psychisme : elle permet cette rencontre intime avec soi et avec l'autre* » (1).

Lorsque nous oublions nos souvenirs au fur et à mesure, nous ne perdons ainsi pas seulement la mémoire, mais nous perdons aussi progressivement tout contact avec la réalité et les personnes qui nous entourent.

C'est ce qu'illustre tristement bien le film oscarisé « *Still Alice* » (de Richard Glatzer et Wash Westmoreland, 2014), qui met en scène une professeure de linguistique atteinte d'une maladie d'Alzheimer du sujet jeune et qui nous montre la longue descente aux enfers vécue par Alice et sa famille...

Les mécanismes exacts à l'origine de la maladie d'Alzheimer ne sont pas à ce jour entièrement connus, et il nous est parfois difficile de poser avec certitude le diagnostic - notamment en cas de discordances entre les examens.

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux TEP cérébrales normales chez des patients diagnostiqués maladie d'Alzheimer, afin d'essayer de mieux comprendre ces discordances.

A) GENERALITES

1. DEFINITION

La maladie d'Alzheimer est un **trouble neurocognitif majeur** (anciennement appelé démence), qui entraîne une altération durable des fonctions cognitives à l'origine d'une perte d'autonomie dans la vie quotidienne, et qui ne peut être expliquée par une dépression ou des troubles psychotiques (2).

La *Haute Autorité de Santé* publiait en 2018 le guide de parcours de soins pour tous les patients atteints de troubles neurocognitifs, dont celui de la maladie d'Alzheimer (3).

Tout patient consultant en médecine générale pour une suspicion de trouble neurocognitif devrait avoir un bilan adapté, et être adressé en consultation mémoire dans les situations suivantes : un âge inférieur à 70 ans, des antécédents familiaux de troubles cognitifs, ou une atypie clinique (signes neurologiques, troubles du comportement...).

L'objectif principal de ce bilan est de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du patient. Nous rappelons que ces investigations ne peuvent avoir lieu qu'avec son accord.

2. HISTOIRE

2.1 Circuits de la mémoire

Dès 1894, le célèbre neuroanatomiste espagnol Santiago Ramon y Cajal s'était intéressé aux circuits de la mémoire et avait émis l'hypothèse suivante : « *la modification des protubérances neuronales serait responsable de l'apprentissage et de la mémorisation* ». C'est ce que détaille le physicien Serge Laroche dans son article paru dans la « *revue pour l'histoire du CNRS* » (4).

C'est en 1960 que le psychologue James Olds (à l'origine également de la découverte des circuits du plaisir) découvre que l'hippocampe joue un rôle important dans la mémorisation.

Enfin depuis 2014, les chercheurs continuent à faire de nouvelles découvertes sur le rôle précis du cortex entorhinal (au sein du lobe temporal médian) dans la mémorisation, comme l'équipe du Professeur Menno Witter à l'Institut Kavli de neurosciences des systèmes (*Université norvégienne de sciences et de technologie*)(5)

– ce qui pourrait nous aider à mieux comprendre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

2.2. Maladie d'Alzheimer

Nous n'allons pas retracer ici toute l'histoire de la découverte de la maladie d'Alzheimer, bien que celle-ci soit passionnante... Nous nous contenterons simplement de redonner quelques dates clés afin de mieux contextualiser ce travail universitaire, comme le résume bien le site de la Fondation Alzheimer(6).

En effet, cela fait plus d'un siècle que nous cherchons à comprendre les mécanismes à l'origine de cette pathologie, et cela continue encore aujourd'hui !

En 1901, le neuro-psychiatre allemand **Aloïs Alzheimer** découvre chez une de ses patientes de moins de 50 ans (la fameuse *Auguste Deter*), des signes de démences particulièrement sévères pour son âge, à type de troubles mnésiques et du langage, ainsi que des troubles du comportement (7).

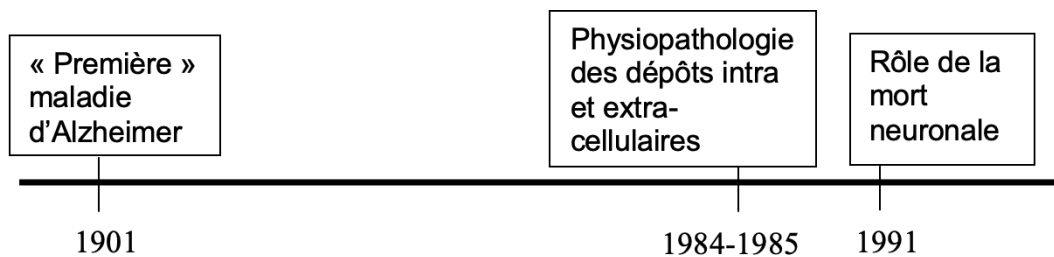
Au décès de la patiente à l'âge de 53 ans, celui-ci a pu réaliser une autopsie cérébrale et mettre en évidence les signes pathognomoniques bien connus de nos jours, à savoir des dépôts extra-cellulaires (plaques séniles) et des dépôts intra-cellulaires (dégénérescences neurofibrillaires) en coloration argentique (8).

C'est seulement en 1910 que le psychiatre Emil Kraepelin baptise cette démence « la maladie d'Alzheimer ».

En 1984 et 1985, des chercheurs - dont le neuropathologiste Jean-Pierre Brion - découvrent à la fois que les dégénérescences neurofibrillaires proviennent des protéines TAU et que les plaques séniles sont formées à partir de peptides amyloïdes (dont nous parlerons plus loin)(9).

Enfin, en 1991, une équipe du Royaume-Uni – dirigée par le Pr. Michael Goedert - émet la première hypothèse concernant les mécanismes d'apparition de la maladie

d'Alzheimer : l'accumulation de ces dépôts intra et extra-cellulaires provoquerait la mort neuronale, elle-même responsable des symptômes... ! (10)



- Frise chronologique résumant les dates-clés dans la découverte de la maladie d'Alzheimer -

3. EPIDEMIOLOGIE

Première pathologie neurodégénérative en France et dans le monde, la maladie d'Alzheimer est devenue un véritable enjeu de santé publique, comme publié sur le site de l'Inserm (11).

Près de **15% de la population âgée de plus de 80 ans** serait atteinte par la pathologie, dont 2/3 de femmes.

En 2015, la prévalence mondiale était de **35 millions** de personnes - dont 6,8 millions en Europe (la maladie d'Alzheimer représente 70% des maladies neurodégénératives).

La prévalence en France en 2020 était de plus d'**1 million de personnes** contre 900 000 en 2015.

Et les prévisions actuelles estiment que ces chiffres devraient doubler tous les 20 ans dans les pays les moins industrialisés ; probablement en raison du vieillissement de la population ainsi que du faible niveau de prévention des risques cardio-vasculaires.

En 2008, le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche a lancé un « **Plan National Alzheimer 2008-2012** » (12) permettant le financement de nombreux

projets de recherche, ainsi que la création de la « *Fondation Alzheimer* », aujourd'hui au cœur de la recherche française dans ce domaine(13).

Cependant, le « Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire » de *Santé Publique France* paru en septembre 2016 démontre une **baisse de l'incidence de la maladie depuis 10 à 20 ans** (14)- en particulier chez les femmes qui, nous le rappelons, étaient préférentiellement touchées jusqu'à présent (probablement grâce à un meilleur accès aux études supérieures, comme nous le reverrons plus loin).

Ainsi, la prévention des risques cardio-vasculaires et l'amélioration de l'hygiène de vie dans les pays industrialisés pourraient être à l'origine d'une baisse de l'incidence de la maladie, et ce malgré un rallongement de l'espérance de vie (15).

4. PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Actuellement il n'existe aucun traitement permettant de stopper, voire seulement de ralentir, la dégénérescence neuronale.

Les traitements inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase (*Rivastigmine*, *Galantamine*, *Donépezil*) ainsi que les antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate (*Mémantine*) ne sont plus remboursés depuis 2018, en raison de l'absence d'efficacité significative(16).

La prise en charge actuelle se résume donc principalement à un suivi médical et paramédical (orthophonie, kinésithérapie, etc), afin de prévenir au mieux les complications de la maladie et soutenir l'entourage des malades.

Il existe cependant plusieurs pistes médicamenteuses prometteuses, comme **l'immunothérapie** qui pourrait ralentir le cours de la maladie d'Alzheimer grâce à des anticorps monoclonaux anti-amyloïdes.

Malgré l'échec des évaluations de phase 3 pour *l'Aducanumab* (17), les laboratoires *Biogen* et *Eisai* ont annoncé récemment que le *Lecanemab* avait montré en phase 3

une réduction significative du déclin cognitif chez des patients atteints de MA débutante (18).

Les dernières découvertes nous laissent donc espérer l'arrivée dans un futur proche d'un traitement capable de ralentir la progression de la maladie.

Qui sait, le XXI^e siècle nous apportera-t-il des solutions efficaces pour lutter contre la maladie d'Alzheimer... ?

B. FACTEURS DE RISQUE ET PROTECTEURS

1. FACTEURS DE RISQUE

Nous venons de voir qu'une meilleure compréhension des facteurs de risque et de protection nous aiderait très probablement à mieux prévenir la maladie. Ceci est primordial car nous ne connaissons à ce jour aucun traitement efficace pour ralentir le déclin cognitif.

L'âge est évidemment le premier facteur de risque, avec une prévalence doublant tous les 5 ans à **partir de 65 ans(19)**.

Le risque surajouté pour les porteurs homozygotes (ou hétérozygotes) de l'**allèle e4 sur l'Apolipoprotéine E** est également bien connu(20).

Mais ces deux facteurs de risque ne sont évidemment pas accessibles à la prévention...

De plus en plus d'études essayent donc d'identifier les facteurs de risques modifiables ainsi que les facteurs protecteurs éventuels, afin de pouvoir influencer directement sur l'évolution, voire même le délai d'apparition de la maladie.

Il faut cependant rester vigilant face à ces études qui peuvent comporter des biais, notamment sur les liens de cause à effet.

En effet, il pourrait s'agir dans certains cas de symptômes pré-cliniques qui seraient la conséquence de la maladie, et non la cause – telle que la dépression ou l'anxiété(21). De plus, l'odds-ratio est parfois assez faible, et les résultats sont quelques fois contradictoires d'une étude à une autre(22).

Une grande étude très récente résume les principaux facteurs de risque et de protection connus à ce jour(23).

Nous avons présenté dans le tableau ci-dessous les facteurs qui y sont les plus fréquemment cités :

Facteurs de risque	Facteurs protecteurs
<ul style="list-style-type: none"> • Facteurs de risque cardio-vasculaires : DT2, HTA, dyslipidémie, obésité en milieu de vie, tabac • Traumatismes crâniens (notamment à répétition dans certains sports) • La dépression, l'anxiété • Troubles du sommeil • Baisse de l'audition... 	<ul style="list-style-type: none"> • Haut niveau d'éducation • Bilinguisme • Vie sociale active • Activité physique • Régime méditerranéen • Consommation d'alcool modérée...

2. FACTEURS PROTECTEURS

Concernant les facteurs protecteurs, seuls le **niveau d'éducation** et l'**activité physique** ont véritablement fait l'objet de preuves scientifiques, dans des grandes cohortes randomisées comme celle dans l'étude publiée par Emma L. Anderson dans « *Int J Epidemiol* » en 2020 sur l'impact de l'éducation et de l'intelligence (24), et dans la méta-analyse publiée par Chris B. Guure en 2016 sur l'impact de l'activité physique sur le déclin cognitif(25).

Les facteurs nutritifs par exemple semblent jouer un rôle dans l'apparition de la maladie, sans qu'il y ait pour l'instant de preuve formelle.

Deux études récentes publiées par Catherine Féart et Cecilia Samieri montrent un surrisque de développer la maladie chez les personnes âgées, carencées à la fois en vitamine D, en caroténoïdes et en acides gras polyinsaturés(26).

Une étude lilloise est également en train d'étudier un éventuel effet protecteur de la caféine qui pourrait réduire la neuro-inflammation et empêcher la protéine TAU de se modifier, retardant ainsi l'apparition de la maladie et réduisant la sévérité des symptômes(27).

En résumé, ces études nous incitent à faire davantage attention à notre mode de vie pour essayer de nous protéger au mieux de la maladie. Il s'agit là probablement de pistes à ne pas négliger...

3. RESERVE COGNITIVE

Nous distinguons la réserve cognitive du reste, car il s'agit d'une notion particulièrement importante qui est étudiée avec attention depuis une dizaine d'années environ.

Plus communément appelée « capital cerveau », notamment par la Fondation Alzheimer(28), il s'agit d'un concept qui permet d'expliquer à la fois l'impact du niveau d'études et de l'entretien des fonctions cognitives sur le développement de la maladie.

Il en existe plusieurs définitions que nous ne résumerons pas toutes ici. Nous nous concentrerons sur celle parue en 2012 dans le *Lancet Neurology* qui regroupe à la fois la réserve cérébrale et la réserve cognitive(29).

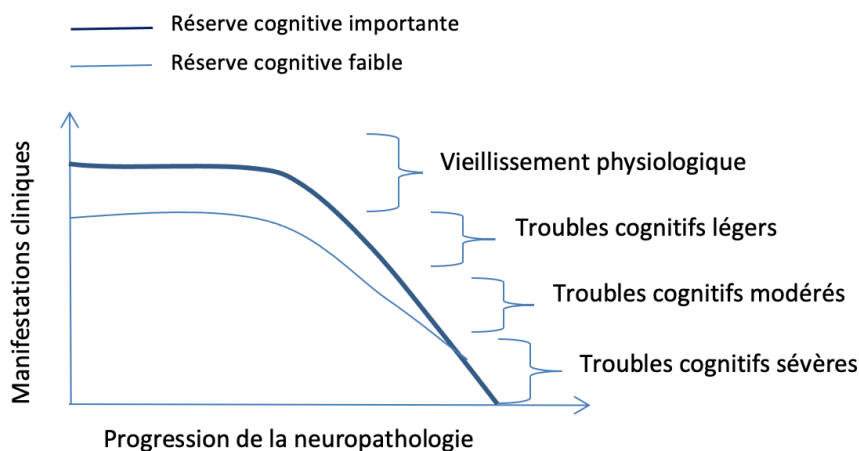
En effet, la réserve cérébrale serait liée au nombre de connexions neuronales qui peuvent évoluer tout au long de la vie grâce à la **plasticité cérébrale**.

Et la **réserve cognitive**, plutôt qualitative, dépendrait avant tout du niveau d'éducation et des stimulations intellectuelles qui permettraient à une personne de disposer de plus de « ressources » face à une maladie neurodégénérative.

L'étude a suggéré qu'un patient ayant une **réserve cognitive élevée** développerait les premiers symptômes beaucoup plus tardivement qu'un patient avec une réserve cognitive plus faible, ce qui témoignerait de l'existence de phénomènes **compensateurs** puissants.

En revanche, une fois les premiers symptômes installés et les phénomènes de compensation dépassés, la **progression serait alors beaucoup plus rapide** chez les patients avec une plus grande réserve cognitive, pour atteindre finalement le même stade de sévérité.

Ce phénomène peut s'illustrer de la façon suivante :



*Évolution de la réserve cognitive liée au vieillissement
(schéma inspiré de l'Université de Montréal, 2010)*

Tout ceci expliquerait également pourquoi les femmes sont de moins en moins touchées par la maladie. En effet, celles-ci ont accès depuis plusieurs dizaines d'années à un niveau d'études bien plus élevé qu'au début du siècle dernier.

Elles ont certainement pu donc développer une **meilleure réserve cognitive** que les générations précédentes, et être ainsi mieux protégées, comme l'explique très bien Séverine Sabia dans son étude parue dans le *Lancet Public Health* communiquée récemment par *l'Inserm*(30).

Enfin, nous nous intéressons tout particulièrement à la réserve cognitive dans le cadre de ce travail, car cela pourrait avoir un impact direct sur l'interprétation des TEP cérébrales.

Comme nous le reverrons plus loin, nous étudions en TEP le métabolisme cérébral et plus précisément les régions associatives, où le métabolisme est diminué précocement dans la maladie d'Alzheimer par rapport à l'apparition des premiers symptômes.

Or, nous pouvons supposer qu'un patient possédant un état cognitif élevé maintiendra plus longtemps une activité cognitive relativement correcte, au moins jusqu'à ce que les premiers symptômes cliniques apparaissent, bien que son métabolisme cérébral soit significativement diminué.

Une fois que les phénomènes compensateurs seraient dépassés, il y aurait alors un effondrement de leur métabolisme cérébral en TEP.

De cette hypothèse découle donc deux éventualités importantes chez les patients possédant une réserve cognitive élevée :

- D'une part, une TEP cérébrale présentant un hypométabolisme dans les années précédant les premiers symptômes cliniques (donc une baisse significative du métabolisme avec des résultats globalement normaux aux tests neuropsychologiques).
- D'autre part, une atteinte particulièrement sévère en TEP cérébrale dès l'apparition des premiers signes cliniques (donc un métabolisme cérébral effondré par rapport à des résultats aux tests neuropsychologiques modérément diminués).

Nous prendrons donc cela en compte lors de l'analyse des résultats de notre étude, car cela impliquerait que les **patients ayant une réserve cognitive élevée et qui montreraient les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer ne pourraient pas avoir une TEP cérébrale normale** (a contrario des patients ayant une faible réserve cognitive...).

C - PHYSIOPATHOLOGIE

1. ANATOMIE ET FONCTIONNALITE

Avant de poursuivre, il paraît primordial de rappeler les différentes régions anatomiques qui seront étudiées tout au long de ce travail. En effet, la maladie d'Alzheimer atteint principalement les lobes frontaux, temporaux et pariétaux (et dans une moindre mesure la région occipitale), comme le détaille Gaël Chételat dans un article paru en 2011 (31).

Nous allons donc brièvement rappeler leur situation anatomique ainsi que leurs principales fonctions.

1.1 Lobe frontal

Le lobe frontal se situe en avant du sillon central (qui le délimite du lobe pariétal) et au-dessus du sillon latéral (qui le sépare du lobe temporal).

Sur le plan anatomique, il comprend trois grandes régions : le cortex moteur, le cortex pré-moteur, et enfin celui qui nous intéresse ici, le cortex préfrontal.

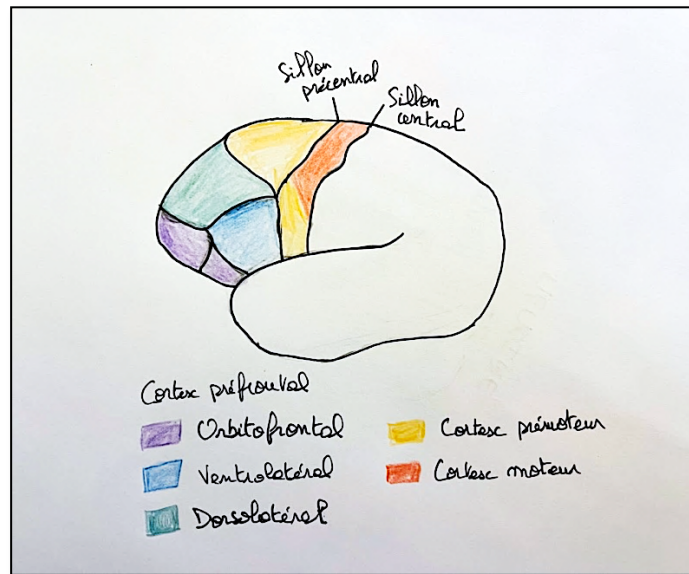
Au sein même du cortex préfrontal, nous pouvons distinguer trois sous-régions :

- Le cortex préfrontal dorsolatéral (celui majoritairement atteint dans la maladie d'Alzheimer),
- Le cortex préfrontal mésial,
- Le cortex orbito-frontal.

Le rôle principal du **cortex pré-frontal dorsolatéral** est de contrôler les **fonctions exécutives**, tandis que celui du cortex pré-frontal mésial est de réguler le comportement(32).

Ci-dessous, un schéma du cortex frontal : cortex préfrontal, cortex prémoteur et cortex moteur (inspiré de « *THES, Lafortune, Stéphanie, 2013/03/01, Le rôle de l'inhibition dans la capacité à surmonter des interférences intuitives en sciences 10.13140/RG.2.2.26424.65287* »).

- Schéma du cortex frontal (préfrontal, prémoteur et moteur) -



1.2 Lobe temporal

Comme détaillé dans la « *Lettre du Neurologue* » de L. Tatu (33), le lobe temporal est constitué de trois sous-régions :

- Le lobe temporal médian - celui auquel nous allons nous intéresser -
- Le pôle temporal,
- Le cortex inféro-temporal.

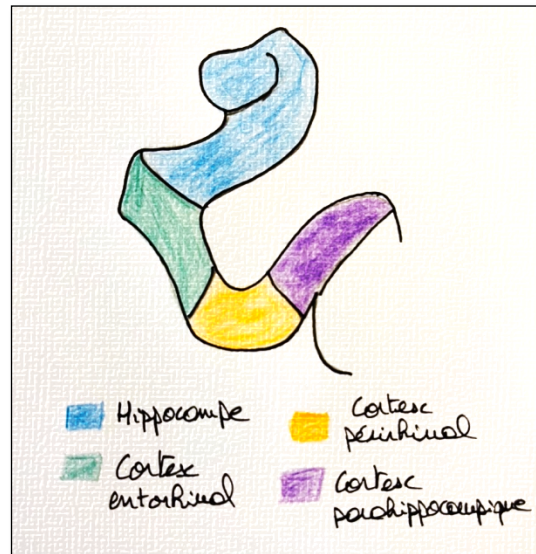
Au sein du **lobe temporal médian** nous pouvons distinguer :

- Le gyrus parahippocampique, lui-même composé par
 - Le cortex enthorinal,
 - Le cortex périrhinal
 - Le cortex postrhinal
- La région hippocampique, elle-même composée du gyrus denté, de l'hippocampe et du subiculum.

Bien que la fonction exacte de chaque structure ne soit pas encore déterminée, il est certain que le lobe temporal médian joue un rôle dans la mémoire, et tout particulièrement dans la **mémoire épisodique** que nous reverrons plus loin.

Ci-dessous un schéma du lobe temporal médian (inspiré de « *THES, Horn, Mathilde, 2017/07/04, Etude du sentiment de familiarité chez les patients atteints de schizophrénie, impact sur le risque de comportements violents* ») :

- Schéma du lobe temporal médian (hippocampe et cortex parahippocampique, entorhinal et périrhinal) –



1.3 Lobe pariétal

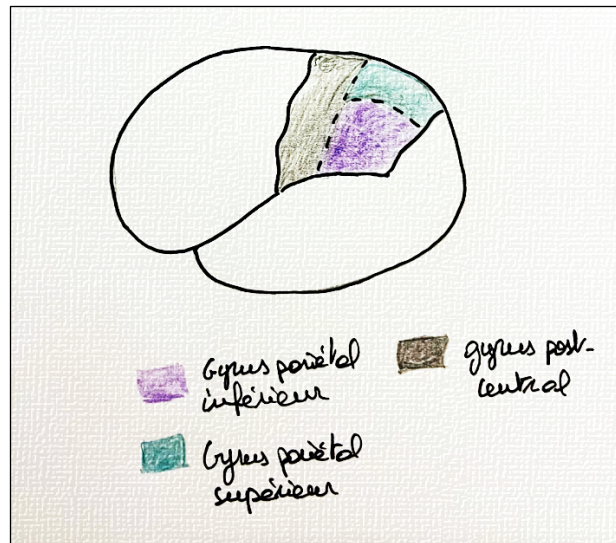
Le lobe pariétal est délimité dans sa partie antérieure par la fissure centrale, dans sa partie postérieure par la fissure pariéto-occipitale et dans sa limite inférieure par le sillon latéral(34), comme expliqué grâce à l'IRM cérébrale sur ce site de radiologie (34).

Son anatomie étant un peu complexe, nous décrivons simplement les sous-régions qui nous intéressent dans cette thèse :

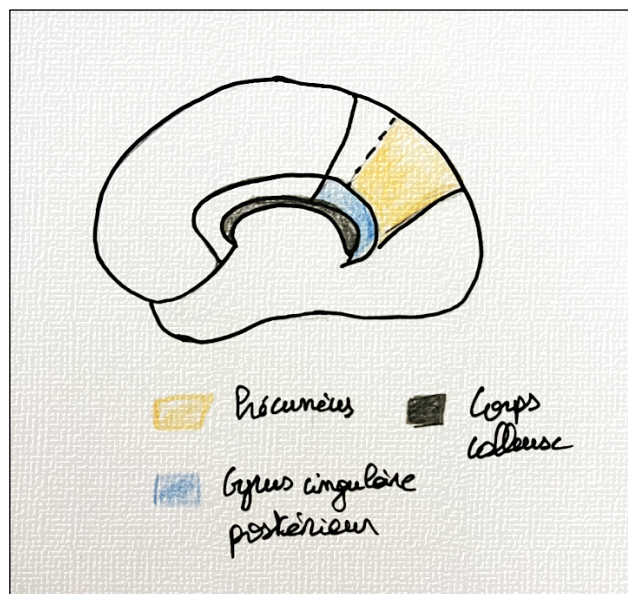
- Le gyrus pariétal supérieur,
- Le précunéus,
- Le gyrus cingulaire postérieur.

Le lobe pariétal possède de multiples fonctions, dont celui de la perception et de la sommation spatiale (essentielle à l'intégration du mouvement) (35).

- Schéma du cortex pariétal (inspiré de la *Fédération pour la Recherche sur le Cerveau* (36)) -



- Schéma : vue médiale du lobe pariétal (inspiré de *Brain-Inter-Atlas* (37)) -



1.4 Système limbique

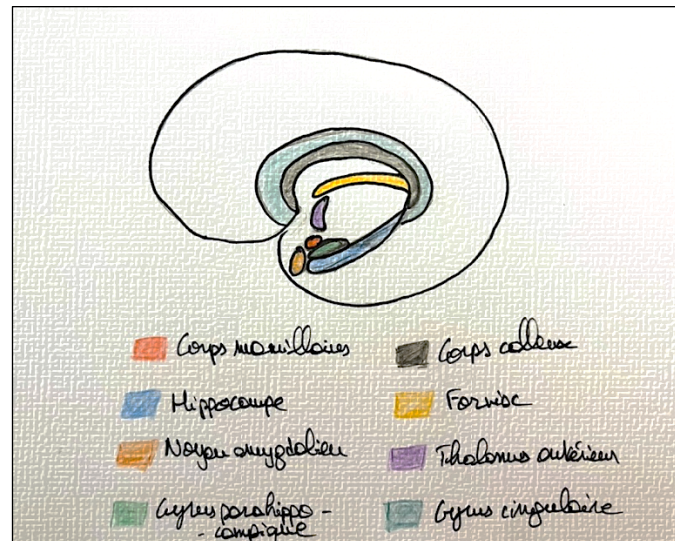
Le système limbique est un ensemble de régions anatomiques impliquées dans la mémorisation, et notamment celle à long terme (38).

Comme illustré ci-dessous, ce système comprend :

- L'hippocampe, les corps mamillaires et le thalamus (impliqués dans le Circuit de Papez),
- Le gyrus cingulaire,

- Le gyrus parahippocampique,
- L'amygdale,
- Le fornix.

- Schéma du système limbique (inspiré d'« Anatomie Humaine »(39)) -



2. ANATOMOPATHOLOGIE

La maladie d'Alzheimer fait à la fois partie de la famille des **taupathies** (qui comprend notamment la PSP et la DCB), et à la fois des **amyloïdopathies**, telle que l'angiopathie amyloïde (40).

Sur le plan anatomopathologique, celle-ci est caractérisée par deux anomalies pathognomoniques (41):

- L'accumulation de protéines **bêta amyloïdes A β -42** en amas extra-cellulaires, appelées aussi plaques amyloïdes - situées dans le cortex associatif,
- L'accumulation de **protéines TAU anormalement phosphorylées** dans les prolongements neuronaux (appelées dégénérescences neuro-fibrillaires), au sein des régions temporales internes et notamment de l'hippocampe.

Nous rappelons que la protéine **TAU** joue un rôle physiologique important dans la structure des neurones (pour la stabilité du cytosquelette et la croissance axonale), ainsi que dans leur réseau de transport interne.

Quant au peptide **A β -42**, il s'agit d'un acide aminé qui n'est habituellement pas retrouvé dans le cerveau et qui provient d'une erreur de clivage de la protéine APP (Amyloid Protein Precursor).

En effet, chez les sujets sains le clivage de la protéine APP se fait correctement grâce à la « bonne » sécrétase et donne ainsi des peptides solubles, non pourvoyeurs de plaques amyloïdes.

Lorsque d'autres sécrétases interviennent, des peptides moins stables se forment et finissent par s'agréger pour former des plaques séniles (42).

Ces anomalies touchant les protéines Ab42 et TAU sont responsables d'une perte neuronale à l'origine d'une **atrophie cérébrale**.

La dégénérescence neuro-fibrillaire est classiquement illustrée par les **stades de Braak** comme ci-dessous (41):

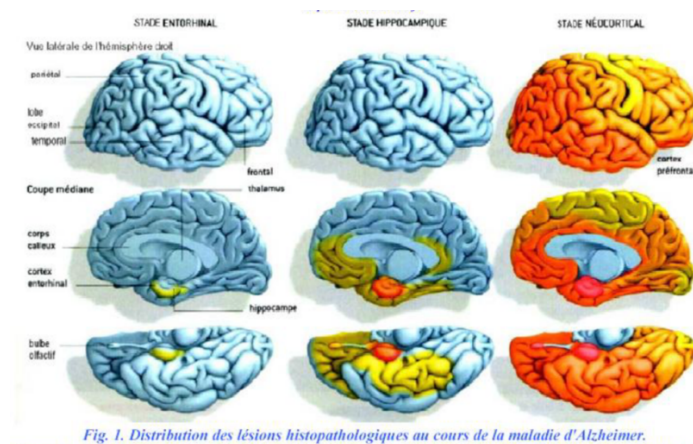


Fig. 1. Distribution des lésions histopathologiques au cours de la maladie d'Alzheimer.

Les stades I et II (à gauche de l'image) correspondent à l'atteinte isolée de la région hippocampique, au stade asymptotique.

Les stades III et IV (au milieu) montrent l'extension aux régions temporales.

Et les derniers **stades V et VI** (à droite) correspondent à la progression dans les régions associatives du cortex cérébral.

Image issue de « Neuroinflammation - Alzheimer : Lipidomique Localisée de Cerveaux de Patients atteints De la Maladie d'Alzheimer en Imagerie par Spectrométrie de Masse. » Anne Héron, 2009, hal-01613986

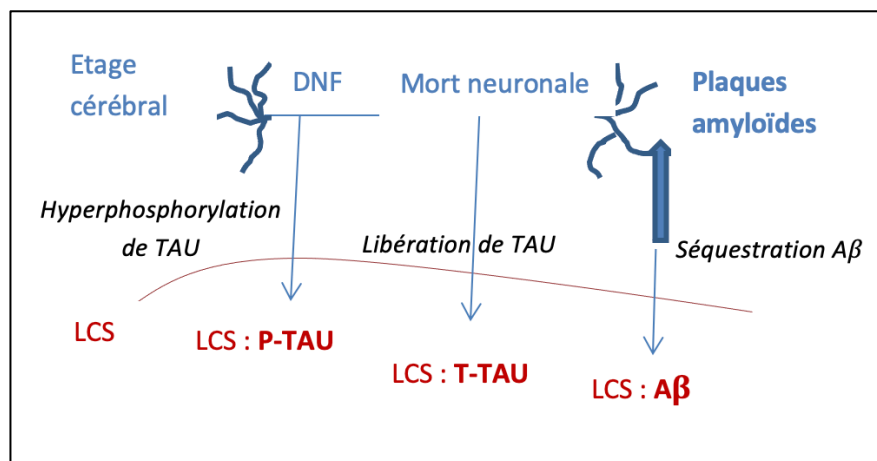
3. **BIOMARQUEURS**

Comme nous le reverrons plus loin, un des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer est le dosage des biomarqueurs dans le liquide céphalo-spinal(43).

Le profil typique d'une ponction lombaire pathologique est le suivant (les normes pouvant changer d'un laboratoire à l'autre, nous ne précisons pas de seuil exact)(44) :

- Une **baisse de la protéine A β -42**,
- L'augmentation de la **protéine TAU totale et de la protéine TAU phosphorylée**,
- Un index **IATI** (Innotest Amyloid Tau Index) abaissé.

La variation des biomarqueurs dans le LCS peut être schématisée de la façon suivante (inspirée des « *Biomarqueurs dans le LCS : de nouveaux critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer* » du Dr. Schraen (44)) :



LCS : Liquide Céphalo-Spinal ; DNF : dégénérescences neurofibrillaires

4. GENETIQUE

Les cas de maladie d'Alzheimer d'origine génétique sont **très rares** (environ 1 à 2% des cas)(45).

Il s'agit généralement de formes **sporadiques** touchant les gènes *APOE4* ou *SORL1*.

Il existe également quelques formes **familiales** dues à des mutations monogéniques autosomiques dominantes, comme la *mutation de PSEN1* qui est corrélée à un syndrome mnésique (mais aussi à des troubles du comportement, des myoclonies, une paraplégie spastique...), ou la *mutation du gène de l'APP sur le chromosome 21* qui entraîne un syndrome mnésique pouvant être associé à une angiopathie amyloïde.

Une consultation neurogénétique peut ainsi être proposée chez les patients débutants une maladie d'Alzheimer avant l'âge de 50 ans, ou ayant deux parents proches atteints de la pathologie avant l'âge de 65 ans, faisant suspecter une forme familiale(46).

D) CLINIQUE

1. STADES DE LA MALADIE

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui progresse généralement sur une dizaine d'années et qui peut être classée en trois stades (2) :

1/ La **phase prodromale** (pendant les trois premières années environ), caractérisée par un trouble de la consolidation de la mémoire épisodique. Celui-ci se traduit cliniquement par une plainte mnésique à type « d'oubli à mesure », rapportée parfois par le patient et le plus souvent par son entourage.

2/ La **phase de démence**, du stade léger à sévère, comportant une atteinte instrumentale, un syndrome aphaso-apraxo-agnosique ainsi qu'une atteinte des fonctions exécutives.

3/ La **phase très sévère** qui survient en moyenne après 7 à 8 ans d'évolution, avec une perte totale d'autonomie et des troubles du comportement pouvant être particulièrement handicapants.

Il s'agit là évidemment de l'évolution typique, mais il faut garder en mémoire – sans mauvais jeu de mot – qu'il peut exister d'autres présentations cliniques de la maladie, comme nous le reverrons dans la section « *Phénotypes* ».

Dans la maladie d'Alzheimer du **sujet jeune** par exemple (avant 65 ans selon l'OMS), les troubles du comportement apparaissent de manière très précoce, parfois même avant la plainte mnésique, ce qui peut conduire à une errance diagnostique de plusieurs années... !(47)

2. PHENOTYPES

Comme nous l'avons décrit précédemment, la maladie d'Alzheimer débute typiquement par une plainte mnésique, suivie d'une atteinte progressive des fonctions exécutives et instrumentales jusqu'à la perte totale d'autonomie.

Il existe cependant d'autres présentations cliniques à ne pas méconnaître en raison de leurs signes atypiques à l'imagerie que nous reverrons plus loin.

En effet, la maladie d'Alzheimer peut aussi se présenter sous les formes suivantes (48) :

- **Frontale** : troubles du comportement prédominants (apathie, désinhibition, hyperoralité, agressivité...), comme c'est le plus souvent le cas dans la maladie d'Alzheimer du sujet jeune,
- **Mnésique pure** : plainte mnésique isolée,
- **Atrophie cortico-postérieure (ACP)** : atteinte visuo-spatiale (troubles visuels complexes et apraxie),
- **Aphasie primaire progressive (APP)** :
 - **Logopénique** : anomie et compréhension altérée pour les phrases (atteinte de la boucle phonologique),
 - **Sémantique** : anomie et troubles de la compréhension sémantique,
 - **Non fluente (ou agrammatique)** : baisse de la fluence et agrammatisme,
- **Apraxie primaire progressive** : atteinte majoritairement apraxique,
- **Cortico-basale** : syndrome parkinsonien, apraxie et main malhabile.

Les nouveaux critères diagnostiques de 2021 distinguent les phénotypes cliniques communs et peu communs, détaillés par l'*International Working Group* (49). Nous les avons résumés dans le tableau ci-dessous.

- *Phénotypes cliniques communs et peu communs de la maladie d'Alzheimer* –

PHENOTYPES COMMUNS	PHENOTYPES PEU COMMUNS
<ul style="list-style-type: none">• Amnésique progressif « hippocampique »• ACP• APP logopénique	<ul style="list-style-type: none">• Dysexécutif comportemental• Syndrome cortico-basal• APP sémantique ou non fluente

Nous reverrons toutes ces formes lors de la description des différents phénotypes en TEP cérébrale.

3. TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES

Les tests neuropsychologiques permettent à la fois d'**objectiver la plainte** du patient et d'orienter le diagnostic, en étudiant notamment la mémoire, les fonctions exécutives et instrumentales, ainsi que l'attention.

Avant de continuer, nous rappelons que la mémoire n'est pas une entité unique mais qu'elle est composée de « plusieurs mémoires » expliquées par le *Collège des Enseignants de Neurologie* (50) :

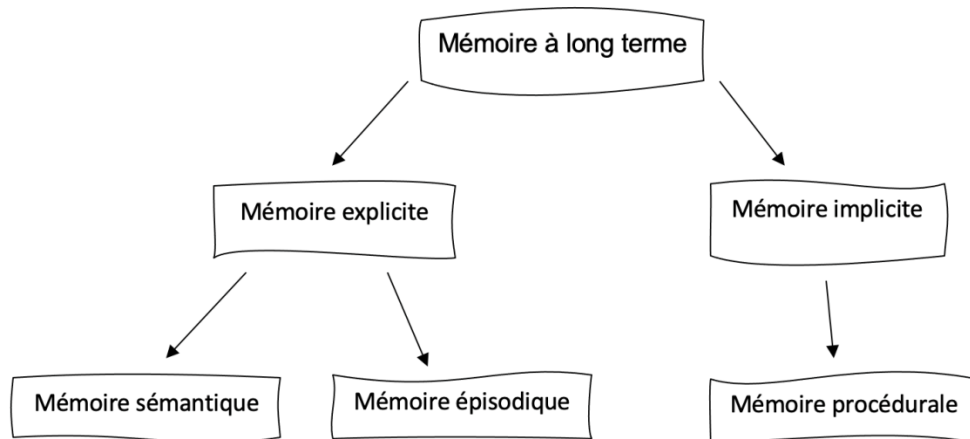
- La **mémoire de travail** qui fonctionne à court terme,
- La **mémoire sémantique** qui nous permet retenir des concepts et des connaissances (sans qu'il y ait de notion temporelle),
- La **mémoire épisodique** qui nous permet de retenir des souvenirs liés à des évènements précis et qui est majoritairement touchée dans la maladie d'Alzheimer puisqu'elle dépend de la région temporale interne,
- Et enfin la **mémoire procédurale**, très utile pour l'apprentissage.

Les troubles mnésiques liés à la maladie d'Alzheimer atteignent la mémoire antérograde, qui dépend essentiellement du Circuit de Papez (trajet hippocampique-mamillo-thalamo-cingulaire).

Ce circuit passe par trois étapes :

1. L'encodage (grâce à la mémoire de travail),
2. Le stockage (dans l'hippocampe),
3. La récupération (grâce aux fonctions exécutives).

De manière schématique, nous pouvons représenter la mémoire à long terme de la façon suivante (telle que le propose Gouzi, Noria de l'Université d'Adrar dans ses travaux (51) :



Nous rappelons que les fonctions exécutives regroupent :

- L'action,
- La planification,
- L'anticipation,
- Le raisonnement,
- La résolution de problèmes.

Nous rappelons également que les fonctions instrumentales sont composées par :

- Le langage (expression et compréhension),
- Le geste et le schéma corporel,
- Le calcul,
- Et les capacités visuo-spatiales.

Le GRECO (*Groupe de réflexion sur les Evaluations Cognitives*) est la référence dans le domaine des tests neuropsychologiques. Nous nous sommes inspirés de leur site pour détailler les principaux tests utilisés dans le bilan de la maladie d'Alzheimer(52).

Pour évaluer des troubles neurocognitifs, la première étape consiste généralement à effectuer au patient un test d'efficience global.

Le test recommandé - anciennement par l'ANAES (*Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé*) ou actuellement par la HAS - est le **MMSE** (*Mini-Mental Status Examination*). Celui-ci permet de tester à la fois l'orientation temporelle et spatiale, l'encodage, l'attention, le langage mais aussi la praxie visuo-constructive (*cf Annexes*).

Le score est noté sur 30, mais doit être adapté en fonction du niveau socio-culturel de chaque patient. Il est admis qu'un score **inférieur à 24** est anormal tout niveau confondu, et la baisse est jugée sévère lorsqu'il est inférieur à 10.

Le test du **MoCA** peut aussi être utilisé à la place du MMSE (53).

Pour évaluer la maladie d'Alzheimer en phase précoce, les neurologues se servent notamment du « **MATTIS Dementia rating scale** ». Ce test évalue à la fois l'attention, l'initiation/ la persévération, la construction, la conceptualisation ainsi que la mémoire. Le nombre maximum de points est de 144.

Ensuite, la mémoire peut être testée plus finement à l'aide du « **Rappel libre / Rappel indicé en 16 items selon le paradigme de Grober & Buschke** » qui est un test de mémorisation verbale et qui permet de distinguer les patients MA des autres troubles cognitifs. En effet, leurs scores au rappel indicé et surtout au rappel libre sont particulièrement bas, ce qui les différencie des patients atteints de DFT ou de maladie de Parkinson par exemple.

L'épreuve des 5 mots de Dubois, plus rapide, permet également de tester l'encodage avec la phase de rappel immédiat dite « d'apprentissage » et le rappel libre/rappel indicé.

Pour une évaluation rapide des fonctions exécutives, il est possible aussi d'utiliser le **BREF** (*Batterie Rapide d'Évaluation Frontale*) ou encore le test de l'horloge, beaucoup plus ancien.

Enfin, les fonctions instrumentales peuvent être analysées par des tests comme la **Fluence verbale catégorielle et lexicale** ou encore **la figure complexe de Rey**.

Les tests neuropsychologiques sont ainsi très utiles dans la démarche diagnostique, car ils permettent une analyse fine et relativement précoce des troubles neurocognitifs (54).

E) NOUVEAUX CRITERES DIAGNOSTIQUES

1. PROBABILITE DIAGNOSTIQUE

Bien que le clinicien dispose aujourd'hui d'un faisceau d'arguments pour établir une probabilité diagnostique - clinique, neuropsychologique, biologique et à l'imagerie – le diagnostic de certitude ne peut être établi que par l'anatomopathologie (en post-mortem), comme le rappelle la Fondation Vaincre Alzheimer (55).

L'un des enjeux principaux est donc d'établir des critères diagnostiques qui soient les plus fiables possibles du vivant du patient. Ces critères font ainsi l'objet d'un consensus international et sont régulièrement révisés par différents comités d'experts.

L'International Working Group est à l'origine des dernières recommandations « *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : recommendations of the International Working Group* » publiées en juin 2021 dans la revue *Lancet Neurology* (56).

Nous les avons résumées ci-dessous, en nous aidant de la traduction du Dr. Nicolas Villain (49).

NOUVEAUX CRITÈRES DIAGNOSTICS *International Working Group, 2021*

PHÉNOTYPES	BIOMARQUEURS	PROBABILITÉ
COMMUNS (<i>variante amnésique, APP logopénique et ACP</i>)	B-amyloïde positif + TAU positif	Établie
	B-amyloïde positif + TAU négatif / inconnu	Probable
	B-amyloïde négatif + TAU positif	Possible
	B-amyloïde négatif + TAU inconnu (ou inversement)	Peu probable
	B-amyloïde négatif + TAU négatif	Hautement improbable
PEU COMMUNS (<i>APP non fluente et sémantique, syndrome cortico-basal, variante dysexécutive ou comportementale</i>)	B-amyloïde positif + TAU positif	Probable
	B-amyloïde positif + TAU négatif / inconnu	Possible
	B-amyloïde négatif + TAU positif	Peu probable
	B-amyloïde négatif + TAU inconnu (ou inversement)	Hautement improbable
	B-amyloïde négatif + TAU négatif	Hautement improbable

Traduction des recommandations parues dans The Lancet par le Dr. Nicolas Villain (Neurologies, décembre 2021)

Notons que la mesure des biomarqueurs peut se faire sur la ponction lombaire (sur un faible taux d'Ab42 et/ou un taux élevé de protéine TAU phosphorylée comme nous l'avons vu précédemment), ou en TEP cérébrale selon les pays (TEP amyloïde et TEP TAU).

L'**IWG** a également proposé une stratification du risque de développer une maladie d'Alzheimer chez les personnes asymptomatiques, telle que détaillée dans l'article du Dr. Nicolas Villain (« *Traduction des recommandations parues dans The Lancet* » Neurologies, décembre 2021) :

	FACTEURS DE RISQUE
Risque absolu	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation autosomique dominante (<i>APP, PSEN1, PSEN2, T21</i>)
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> • Homozygotie APOE 4 • TEP TAU positive aux stades V et VI de Braak • Biomarqueurs positifs b-amyloïde + TAU (LCS ou TEP)

Risque indéfini	<ul style="list-style-type: none"> • Biomarqueurs incomplets (B-amyloïde ou TAU positifs) • Selon les facteurs modulateurs pouvant augmenter ou diminuer le risque*
-----------------	---

**l'article cite de nombreux facteurs susceptibles d'augmenter le risque (tels qu'un statut APOE4 hétérozygote ou une plainte de mémoire subjective), et deux facteurs pouvant protéger (une réserve cognitive importante et des gènes dits « protecteurs »).*

Enfin, les dernières recommandations de la HAS de 2018 préconisent la réalisation d'un **bilan biologique** complémentaire, afin d'éliminer d'éventuelles causes curables de démence (57).

Le bilan complet comprend la TSH, un hémogramme, une CRP, une natrémie, une calcémie, une glycémie, une albuminémie et un bilan rénal.

Selon le contexte clinique, il est possible de rajouter la vitamine B12, les folates, un bilan hépatique, ou des sérologies (Lyme, VIH, syphilis).

2. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Face à un syndrome démentiel comportant des troubles mnésiques associés à des troubles du comportement et d'éventuels troubles du langage, la maladie d'Alzheimer n'est pas le seul diagnostic à évoquer (*Neurologies, décembre 2021*).

Il est important de rechercher d'autres symptômes comme des mouvements anormaux, des hallucinations, des troubles du langage prédominants etc....

Nous avons résumé dans le tableau ci-dessous les différents diagnostics différentiels (résumés par le Dr. Nicolas Villain dans son article cité précédemment) ainsi que leurs principales caractéristiques (détaillées par le *Collège des Enseignants de Neurologie* pour les syndromes parkinsoniens (58) et la DFLT (59), l'Inserm pour la maladie à Prion (60), l'Université du Kentucky à l'origine de la découverte de la démence de LATE(61)).

LATE (Limbic Age related TDP-43 encephalopathy)	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome mnésique • Apparition tardive (moyenne d'âge 80 ans)
DLFT	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles du comportement au premier plan • Troubles du langage au premier plan
DCL	<ul style="list-style-type: none"> • Hallucinations • Syndrome parkinsonien
PRION	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome démentiel rapidement progressif (< 6 mois) • Symptômes psychiatriques • Autres signes neurologiques : myoclonies, troubles de l'équilibre...
PARKINSON	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome parkinsonien • Syndrome mnésique tardif
PSP	<ul style="list-style-type: none"> • Paralyse oculomotrice
DCB	<ul style="list-style-type: none"> • « Main maladroite » • Dystonie • Apraxie bucco-faciale et motrice
HUNTINGTON	<ul style="list-style-type: none"> • Origine génétique • Début précoce entre 30 et 50 ans • Mouvements choréiques, dystoniques, bradykinésie.

De nombreuses pathologies neurologiques peuvent ainsi mimer les mêmes symptômes que la maladie d'Alzheimer, notamment à un stade précoce, comme expliqué par l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (62).

Il est donc important de pouvoir les distinguer le plus tôt possible, car le pronostic et la prise en charge thérapeutique peuvent être parfois radicalement différents.

II – IMAGERIE

D'après les recommandations de 2011 de la HAS, une imagerie cérébrale est recommandée chez toute personne présentant un trouble cognitif de découverte récente (63).

La neuro-imagerie est également très utile dans le cadre de la recherche clinique, afin d'évaluer la réponse thérapeutique aux nouvelles molécules en cours de développement.

Il s'agit donc d'une pierre angulaire dans la prise en charge des patients suivis pour des troubles neurocognitifs.

A) IRM CEREBRALE

1. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

L'**IRM cérébrale sans injection** est recommandée en première intention dans l'évaluation des troubles neurocognitifs. C'est un examen qui permet à la fois d'étudier la morphologie cérébrale et d'éliminer aussi les diagnostics différentiels pouvant mimer un syndrome démentiel (63).

En cas de contre-indication à l'IRM (claustrophobie, Pacemaker non compatible...), il est recommandé d'effectuer un scanner cérébral sans injection avec des coupes coronales centrées sur les hippocampes.

Les quatre séquences IRM qui ont été validées dans cette indication sont les suivantes (64):

- **La séquence FLAIR** : pour l'étude de la substance blanche (leucopathie...),
- **La séquence T2*** ou **SWI** : pour l'atteinte hémorragique (la séquence SWI permet de détecter plus finement microbleeds),
- **La séquence 3D-T1 écho de gradient** pour l'étude de la morphologie cérébrale, avec des coupes coronales centrées sur les hippocampes (2D ou 3D

- **La séquence diffusion avec cartographie ADC** : détection d'une éventuelle maladie de Creutzfeld-Jakob ou caractérisation d'une tumeur.

L'IRM cérébrale permet avant tout d'éliminer les **principaux diagnostics différentiels de la maladie d'Alzheimer**, en particulier les causes réversibles de troubles cognitifs résumées dans le tableau ci-contre (*Osborn Brain, 3rd Edition, 2016*).

- *Principaux diagnostics différentiels de la maladie d'Alzheimer en IRM cérébrale* –

Causes réversibles	Encéphalopathies	Neuro-dégénératif	Autres
<ul style="list-style-type: none"> • Alcoolisme chronique • Endocrinopathie • Carence en vitamine B12 • Hydrocéphalie à pression normale • Syndrome de masse : hématome sous-dural, tumeur... 	<ul style="list-style-type: none"> • Creutzfeld-Jakob • Encéphalite limbique paranéoplasique • Encéphalopathie métabolique • Encéphalopathie infectieuse • Gayet-Wernicke 	<ul style="list-style-type: none"> • DLFT • DCL • Vasculaire* • DCB 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiopathie amyloïde • Vieillesse physiologique

*Lorsque l'IRM montre des signes compatibles avec une maladie d'Alzheimer associés à une atteinte vasculaire, le diagnostic posé est celui de « **démence mixte** ».

2. MORPHOLOGIE CEREBRALE

2.1 Degré d'atrophie cérébrale

L'IRM permet également d'évaluer le **degré d'atrophie cérébrale** qui est relativement symétrique dans la maladie d'Alzheimer, avec une évolution de 4% par an environ (contre 1% chez des sujets sains).(65)

Cette atrophie segmentaire se situe préférentiellement dans les régions :

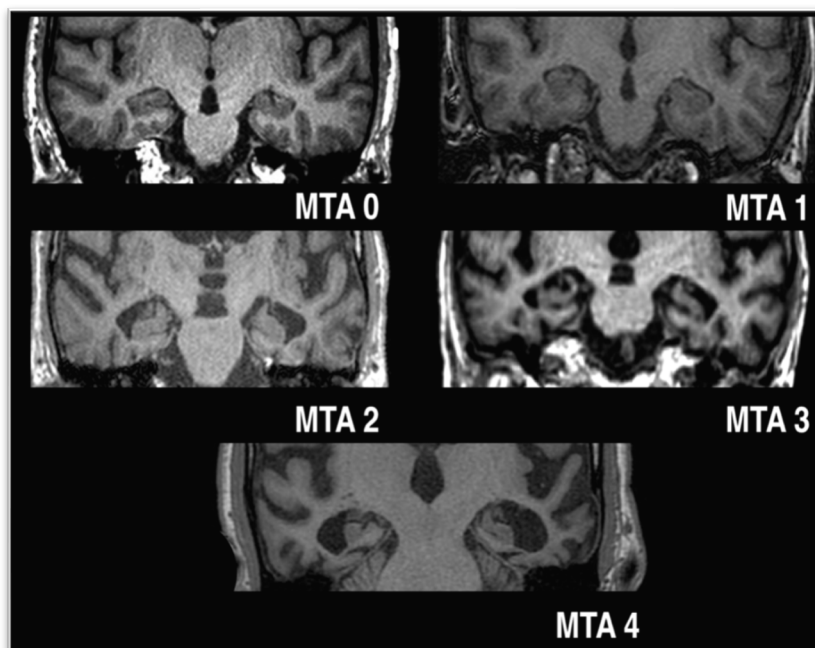
- Temporales mésiales (hippocampe et cortex entorhinal),
- Temporo-pariétales et pariétales (surtout chez le sujet jeune),
- Du précunéus ainsi que du gyrus cingulaire.

L'atrophie temporale interne pourrait être évaluée en mesurant la diminution de masse volumique des régions hippocampiques et parahippocampiques, mais en pratique l'évaluation de fait de manière indirecte grâce au visuel, en étudiant l'élargissement des sillons(66).

Différents scores sont utilisés afin de coter visuellement le degré d'atrophie.

Le score le plus connu est celui de **Scheltens** qui permet d'évaluer l'atrophie hippocampique à partir de coupes coronales en séquence T1 morphologique. Celui-ci prend en compte la largeur de la fissure choroïdienne et de la corne temporale, ainsi que la hauteur de la formation hippocampique :

- Un score 0 ou 1 est jugé normal.
- Un score ≥ 2 est considéré comme pathologique (le stade 4 correspondant au stade le plus sévère d'atrophie).



Merci au Dr Bruno Di Muzio pour l'image (Radiopaedia.org, rID: 42027).

Il existe également d'autres scores, et notamment *ERICA* pour coter le degré d'atrophie du cortex entorhinal, également atteint dans la maladie d'Alzheimer (67).

2.2 Le gradient d'atrophie cérébrale

Il est aussi indispensable d'étudier le **gradient de l'atrophie** cérébrale qui diffère en fonction des pathologies.

Dans la maladie d'Alzheimer, le gradient est généralement **postéro-antérieur** (68). Les régions préférentiellement atteintes sont d'abord pariétales, puis s'étendent dans un second temps aux régions frontales.

En revanche, une atrophie asymétrique qui prédominerait en région frontale avec un gradient antéro-postérieur devrait faire évoquer en première intention une DLFT (69).

2.3 Atteinte vasculaire

Enfin, l'IRM permet de quantifier l'**atteinte vasculaire** (en fonction du diamètre des vaisseaux), souvent associée à la maladie d'Alzheimer (70).

- S'il s'agit d'une atteinte des petits vaisseaux, nous pourrions observer une leucopathie vasculaire (évaluée par le score de FAZEKAS), des lacunes, et des microsaignements.
- S'il s'agit d'une atteinte des gros vaisseaux, alors nous trouverons de l'athérome intra-crânien et/ou des séquelles d'AVC.

Notons qu'il est possible de trouver également des signes de micro-angiopathie en séquence T2* en cas d'**angiopathie amyloïde** associée (micro-hémorragies sous-corticales, sidérose méningée et hématomes lobaires).

2.4 IRM à très haut champ magnétique

Depuis 2021, le centre Neurospin (à Saclay) s'est doté de la plus puissante IRM au monde - à 11,7 Tesla – qui permet d'obtenir une résolution spatiale de l'ordre de 150 µm (contre 300 µm pour une IRM à 7T et 1 mm pour une IRM à 3T) (71).

Cette précision inégalée pourrait nous permettre notamment de mieux comprendre la maladie d'Alzheimer, en étudiant avec beaucoup plus de précision la région hippocampique dont l'anatomie reste encore mal connue (« *Face à face avec son cerveau* », Stanislas Dehaene, septembre 2012).

B) TEP

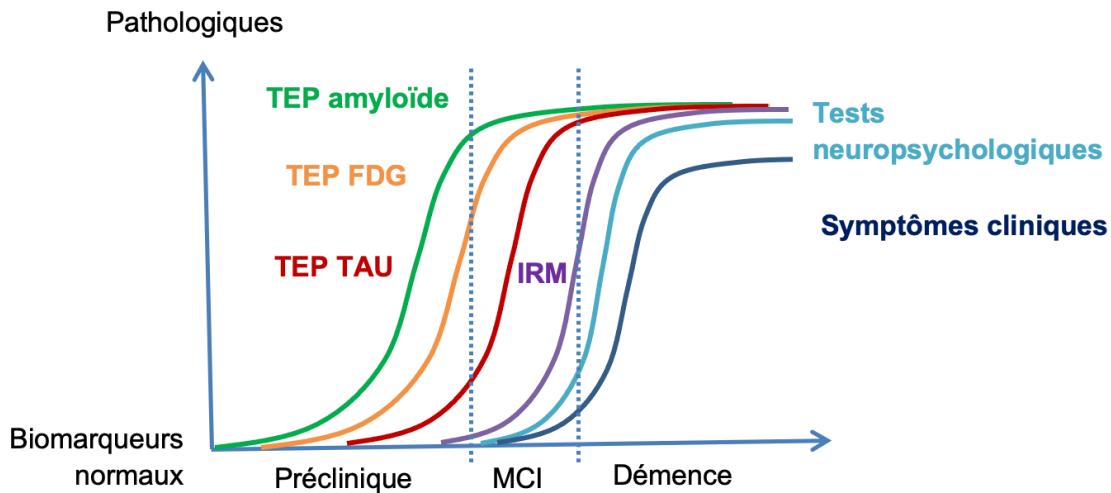
Dans les recommandations actuelles, l'imagerie métabolique doit intervenir en cas d'atypie ou de doute avec une autre maladie neuro-dégénérative (63).

En France, c'est la TEP cérébrale au 18F-FDG qui est utilisée à visée diagnostique. Il existe également la TEP amyloïde et la TEP-TAU qui sont essentiellement réservées à la recherche clinique, comme nous le détaillerons un peu plus loin.

La baisse du métabolisme cérébral est en effet plus précoce que l'apparition de l'atrophie en IRM cérébrale, comme l'illustre le schéma ci-dessous. L'avantage principal est donc de pouvoir détecter les patients au stade de MCI, avant qu'il n'y ait eu une perte neuronale significative (72).

Cela permet également de faire la différence précocement avec d'autres pathologies neuro-dégénératives telle que la DFT, ce qui a un impact sur la prise en charge du patient et son entourage, car le pronostic et les comorbidités ne sont pas du tout les mêmes.

Ci-dessous un schéma résumant l'évolution des biomarqueurs au cours de la maladie d'Alzheimer (inspiré d'un rapport publié en 2022 par l'Académie de Médecine et rédigé par *F. Chollet, B. Bioulac et B. Dubois* résumant l'apport des marqueurs de neuro-imagerie par rapport à l'évolution clinique (73)) :



1. TEP AU 18F-FDG

Son excellente sensibilité et sa très bonne spécificité en font un examen de choix pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, comme le montre cette méta-analyse publiée en 2011 (74). Le tableau ci-dessous résume les résultats de l'étude concernant la sensibilité et la spécificité de la TEP au 18-FDG dans le diagnostic de maladie d'Alzheimer par rapport à des sujets témoins et des patients atteints de diagnostics différentiels :

	MA versus Témoins	MCI-MA versus Autres démences
Sensibilité	0,90	0,92
Spécificité	0,89	0,78

1.1 PRINCIPE ET REALISATION

a) *Comment fonctionne la TEP au 18F-FDG ?*

Le 18F-FDG est composé d'un radio-isotope produit au moyen d'un cyclotron, le **Fluor-18** (qui possède une demi-vie de 110 minutes), et d'un ligand analogue du glucose, le **FDG** (fluorodésoxyglucose) (75).

Il s'agit d'un produit **radiopharmaceutique** qui possède une AMM et qui, à ce titre, peut être injecté à des patients.

Nous pouvons distinguer 4 grandes étapes entre l'injection du produit et les images obtenues sur les consoles d'interprétation, comme le détaille Irène Buvat dans ses cours (76):

- 1^{ère} étape : le Fluor-18 se désintègre en Oxygène-18 par radioactivité β^+ (à 97 %) en émettant des positons de 643 keV chacun.
- 2^e étape : chaque positon ralenti et rencontre un électron dans la matière avec lequel il va s'annihiler, provoquant ainsi l'émission de deux photons gamma de direction opposée (de 511 keV chacun).
- 3^e étape : ces photons gamma sont ensuite détectés par la couronne de détecteurs de la TEP qui entoure le patient.
- 4^e étape : le signal détecté est ensuite traité et permet, après reconstructions tomographiques, d'obtenir des images avec une résolution spatiale de 4 à 5 mm environ.

Notons que les appareils de TEP sont couplés à des tomodensitomètres afin de corriger le phénomène d'atténuation et d'améliorer la localisation du signal détecté.

b) *Comment cela nous permet-il d'évaluer le métabolisme cérébral ?*

Nous savons que le cerveau est un très grand consommateur de glucose. En effet, il ne représente que 2% du poids du corps, mais consomme plus de 20% du glucose disponible.

Or, le FDG est un analogue du glucose qui a pour particularité de ne pas être métabolisé par les cellules. Nous nous servons donc de cette propriété afin d'évaluer la consommation cérébrale de glucose.

Cela se déroule en trois grandes étapes :

- 1^{ère} étape : Le FDG traverse la BHE avant d'être capté par les cellules comme du glucose, à l'aide des transporteurs GLUT1 (au sein de la BHE) et GLUT3* (dans les neurones), et probablement aussi grâce aux synaptophysines dans les vésicules synaptiques.
- 2^e étape : Le FDG est transformé en 18F-6-Phosphate par un phénomène de glycolyse (point de départ du fameux cercle de Krebs...), tout comme le glucose. Mais à l'inverse de celui-ci, il n'est pas métabolisé par la cellule et reste ainsi bloqué à l'intérieur.
- 3^e étape : le produit finit par s'accumuler de façon proportionnelle à l'activité cellulaire, et s'élimine ensuite lentement par déphosphorylation.

L'activité métabolique est ainsi corrélée à l'activité synaptique, ce qui permet d'évaluer la dépense énergétique cérébrale. Ceci s'appelle également le « **signal du couplage entre le métabolisme énergétique et l'activité neuronale** ».

* Dans la maladie d'Alzheimer, il a été observé une diminution des transporteurs GLUT1 et GLUT3, qui pourrait possiblement être corrélée au degré de sévérité de la

pathologie. Cela est décrit notamment dans un article paru en 2013 dans *Progress in Neurobiology* (77).

c) *Comment se déroule en pratique un examen de TEP cérébrale au 18F-FDG ?*

La première étape est celle de la préparation du patient (78). Celui-ci doit se présenter à jeun depuis au moins 4 à 6h (eau, thé ou café sans sucre sont autorisés, notamment pour prendre les médicaments habituels). Cette étape est primordiale pour la qualité des images (et donc la justesse d'interprétation, comme nous l'expliquons un peu plus loin).

- En ce qui concerne les patients diabétiques, l'idéal est d'avoir une glycémie inférieure à 2 g/L.
- Au-dessus de 2g/L, il est impératif d'attendre que la glycémie baisse pour obtenir des images correctement interprétables, voire d'injecter de l'insuline IV lorsque l'examen ne peut être reporté (79).

La deuxième étape est l'installation du patient. Celui-ci doit être allongé dans une pièce au calme et faiblement éclairée afin d'éviter un maximum de stimuli, puis le produit est injecté par voie intra-veineuse. La quantité de produit injecté varie en fonction du poids du patient, du type de caméra et du mode d'acquisition, et se situe généralement entre 100 et 400 MBq dans une population adulte.

La troisième étape consiste à faire attendre au repos le patient après l'injection, pendant environ 30 à 40 minutes (si possible sans lire ni parler).

Enfin pour la dernière étape, le patient est installé sur la table de TEP-scanner avec une têtère, afin de lui maintenir la tête immobile. L'examen en lui-même dure une dizaine de minutes.

Le patient peut quitter ensuite le service lorsque l'examen est terminé, sans prendre de précautions particulières par rapport à son entourage (la dose injectée étant extrêmement faible).

1.2 INDICATIONS ET LIMITES DE L'EXAMEN

a) *Quelles sont les indications de la TEP cérébrale dans le cadre du bilan de troubles cognitifs ?*

Les trois indications reconnues dans l'exploration des troubles neurocognitifs sont les suivantes (79):

- Chez les patients ayant un risque élevé de MA (*cf chapitre clinique*),
- Chez les patients présentant des troubles cognitifs modérés (MCI), afin d'orienter le diagnostic précocement sur une MA ou autre,
- En cas de doute diagnostique entre une MA, une DFT ou une DCL, ou bien encore pour confirmer l'absence de maladie neurodégénérative.

b) *Quelles sont les contre-indications de l'examen ?*

Les principales contre-indications à la TEP au 18F-FDG sont la **grossesse et l'allaitement** (il est donc assez rare qu'un examen soit contre-indiqué dans le cadre d'un bilan de troubles cognitifs...) (79).

La claustrophobie est quant à elle une contre-indication relative. Le scanner est en effet souvent mieux toléré par les patients que l'IRM (l'appareil est plus ouvert et silencieux), et une préparation adaptée peut faciliter la réalisation de l'examen (relaxation, hypnose, anxiolytique à faible dose etc..).

c) *Quels sont les interactions et les effets indésirables de l'examen ?*

Le nombre d'effets indésirables est assez limité (79). Il y a assez peu de risque lié à l'irradiation, car la dose de produit injectée est très faible (la dose efficace est de 7,6 mSv pour une activité maximale de 400 MBq). La dose reçue dépend majoritairement de celle liée au scanner (de l'ordre 2 mSv (80)).

Le produit s'élimine ensuite par les reins (20% d'excrétion rénale en 2h), ce qui nécessite une bonne hydratation du patient.

En revanche, le métabolisme peut être perturbé par des facteurs extérieurs exerçant une influence directe, tels que l'alimentation ou un diabète déséquilibré (81).

Lorsqu'il y a une cinétique de saturation – autrement dit une concurrence entre le métabolisme du glucose et celui du FDG - cela modifie les images et peut fausser l'interprétation (et donc avoir des conséquences néfastes pour les patients...).

L'European Journal of Nuclear Medicine rappelle aussi dans ses recommandations que les traitements médicamenteux peuvent également perturber les résultats en modifiant le métabolisme cérébral, comme les neuroleptiques ou les benzodiazépines (81).

1.3 INTERPRETATION

Comme nous l'avons vu précédemment, le FDG est un biomarqueur du métabolisme qui nous permet de repérer les régions cérébrales avec une atteinte lésionnelle.

Une fois que l'IRM a permis d'éliminer les diagnostics différentiels pouvant également modifier le métabolisme cérébral - telles que des lésions tumorales ou des séquelles d'AVC – il nous est possible de suspecter une atteinte neurodégénérative.

Nous rappelons que l'absence d'atrophie cérébrale à l'IRM n'élimine pas une atteinte neurodégénérative, qui peut encore être au stade débutant ou modérément avancé.

L'interprétation d'une TEP cérébrale à la recherche d'une maladie d'Alzheimer se fait selon deux grands axes :

- 1) Rechercher un hypométabolisme dans les régions préférentiellement atteintes par la maladie d'Alzheimer (et vérifier les aires régionales préservées dans la maladie d'Alzheimer (c'est-à-dire sans hypométabolisme significatif) (82),
- 2) Observer le gradient ainsi que le caractère symétrique ou non de sa répartition.

a) Régions hypométaboliques préférentiellement atteintes dans la maladie d'Alzheimer

Nous avons résumé dans le tableau ci-contre les régions hypométaboliques préférentiellement touchées dans la pathologie, ainsi que celles restant habituellement intactes.

Zones cérébrales préférentiellement atteintes dans la MA	Zones préservées dans la MA
<ul style="list-style-type: none">• Aires associatives postérieures :<ul style="list-style-type: none">- Carrefours temporo-pariéto-occipitaux- Cortex cingulaire postérieur• Précunéus• Région temporale interne et antérieure• Cortex préfrontal dorsolatéral	<ul style="list-style-type: none">• Aires motrices primaires• Aires visuelles• Cervelet• Noyaux gris centraux

b) Gradient d'asymétrie

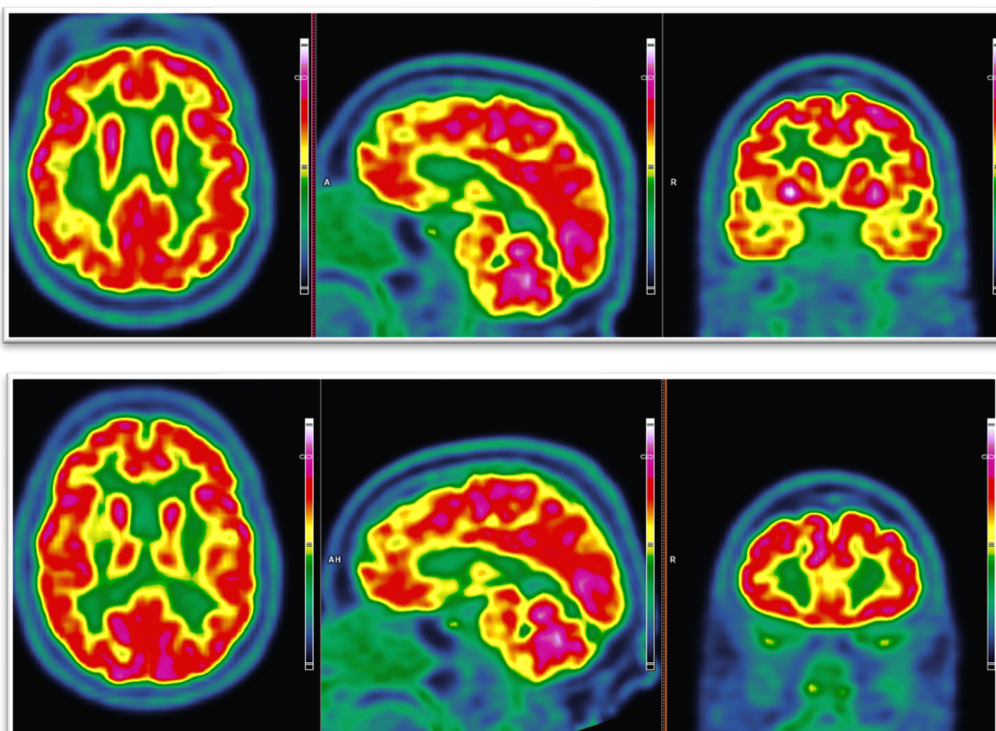
Dans la maladie d'Alzheimer, l'hypométabolisme débute classiquement par les régions postérieures et s'étend progressivement vers les régions frontales. Le gradient est donc généralement **postéro-antérieur**.

Toutefois, lorsque la pathologie se trouve à un stade avancé, les aires antérieures et postérieures peuvent être atteintes de manière équivalente, et il est parfois difficile de déterminer la chronologie avec laquelle les lésions se sont installées.

Il est alors utile de pouvoir comparer la TEP avec des examens antérieurs, afin de déterminer quelles étaient les premières régions touchées - ce qui peut nous permettre de faire la différence par exemple entre une maladie d'Alzheimer à forme frontale et une DLFT.

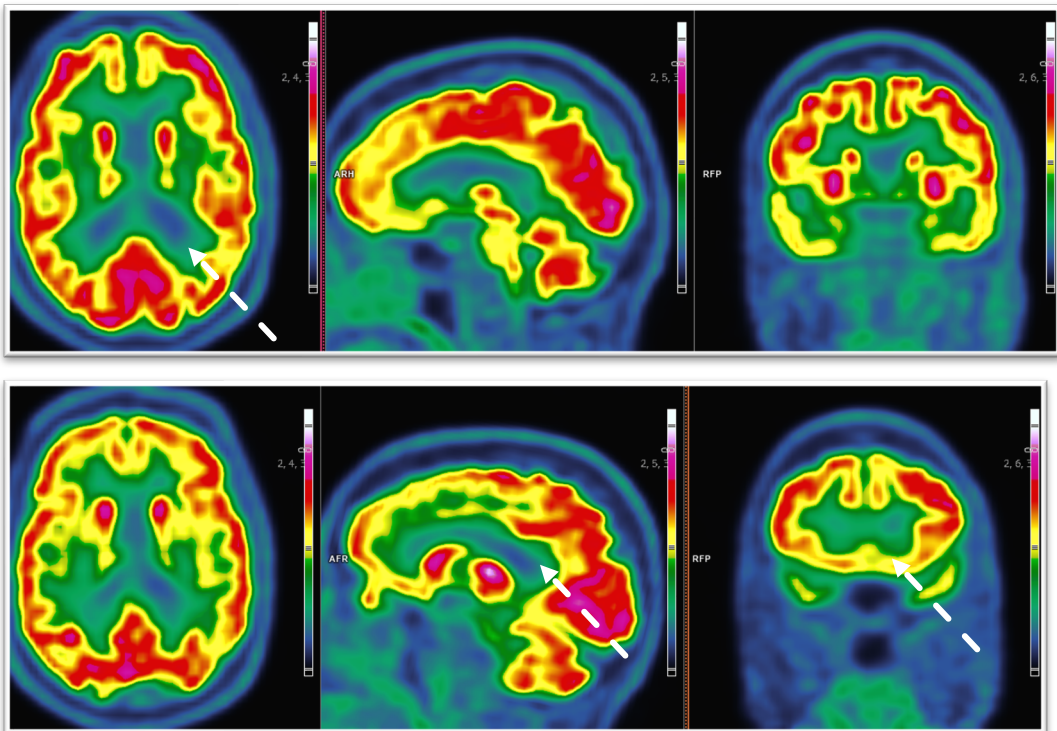
Il est important de noter également que l'atteinte se fait souvent de façon **symétrique**, mais qu'il peut arriver dans certains cas qu'elle soit **asymétrique (notamment au début)** de la pathologie).

Exemple de TEP-FDG cérébrale normale -



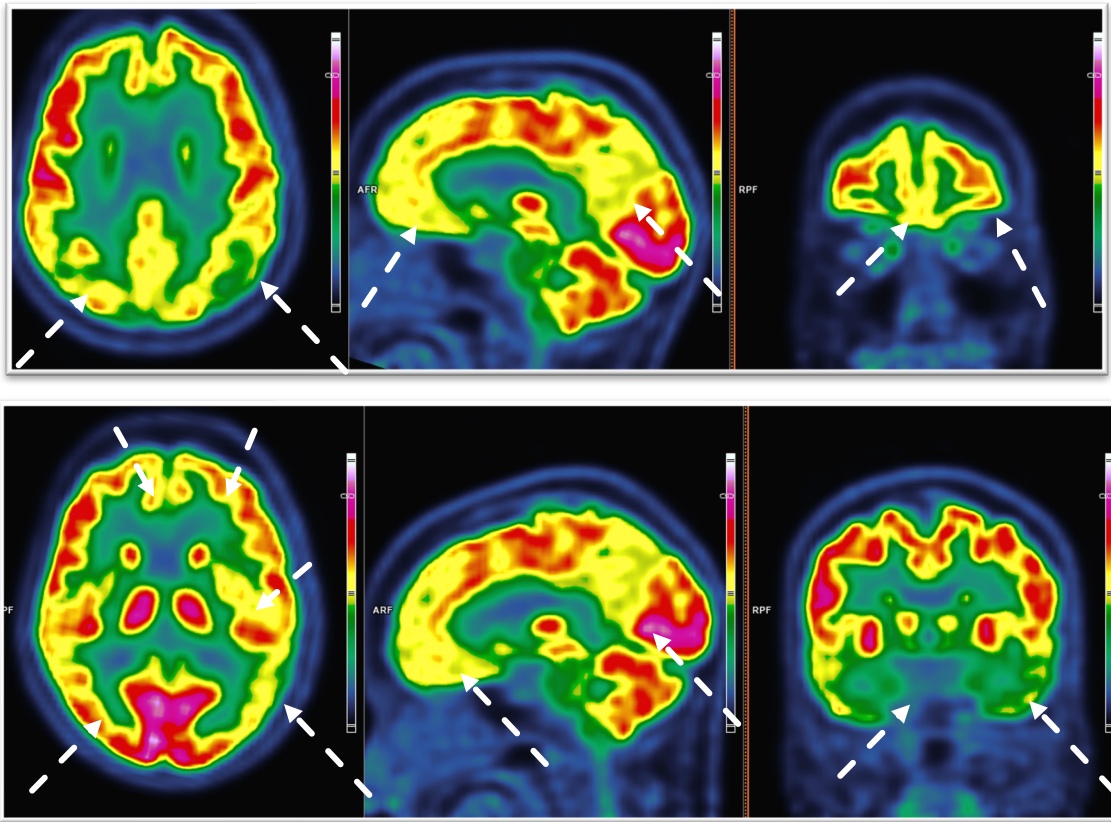
(Images issues de Syngo.via® - Siemens, hôpital Roger Salengro - CHRU de Lille)

Exemple de maladie d'Alzheimer débutante en TEP-FDG : hypométabolisme modéré frontal gauche, pariétal gauche et cingulaire postérieur gauche -



(Images issues de Syngo.via® - Siemens, hôpital Roger Salengro - CHRU de Lille)

Exemple de maladie d'Alzheimer à un stade avancé en TEP-FDG : hypométabolisme diffus bilatéral asymétrique avec une prédominance gauche dans les aires frontales, temporales, pariétales et occipitales -



(Images issues de Syngo.via® - Siemens, hôpital Roger Salengro - CHRU de Lille)

Il existe également des variantes comme nous l'avons vu dans le chapitre « Clinique », où les régions préférentiellement atteintes peuvent être modifiées.

Nous avons résumé ces différentes situations dans le tableau ci-dessous :

Mnésique pur	<ul style="list-style-type: none"> • Région temporale interne (antérieure et hippocampique)
APP logopénique	<ul style="list-style-type: none"> • Péri-sylvienne gauche
ACP	<ul style="list-style-type: none"> • Occipito-pariétale droite
Frontale / dysexécutive	<ul style="list-style-type: none"> • Frontale dorso-latérale
Apraxique	<ul style="list-style-type: none"> • Pariétale asymétrique

1.4 Analyse

Il existe différentes méthodes pour analyser les aires hypométaboliques cérébrales en TEP-FDG telles que détaillées dans la *Revue Médicale Suisse* dans l'article de Sara Trombella (83).

Tout d'abord via l'**analyse visuelle**, qui se fonde sur l'étude des régions classiquement atteintes dans la maladie d'Alzheimer ; méthode la plus communément utilisée en pratique.

Ensuite par la **méthode des ROI**, fondée sur la fusion de la TEP et de l'IRM cérébrale. La valeur de l'activité métabolique moyenne d'une région est en fait mesurée par rapport à une région de référence (censée être saine). Mais il s'agit d'une évaluation assez chronophage et dont la fiabilité dépend avant tout des régions d'intérêt choisies.

Enfin, à l'aide de la **méthode voxel-à-voxel**, qui permet de prendre en compte l'ensemble des voxels de l'image pour détecter le moindre changement de signal par rapport à une base de données de référence. Nous obtenons ainsi une carte statistique, où chaque voxel est situé par rapport à une déviation de la norme.

2. TEP AMYLOÏDE

2.1 Généralités

En France, trois produits marqués au Fluor-18 sont utilisés (ils possèdent tous une AMM européenne) : le 18F-AV45 (Florbétapir, Amyvid), le 18F-AV1 (Florbetapen, Neuraceq) et le 18F-PIB (Flumétamol).

Initialement le traceur du PIB était marqué au Carbone-11, mais son utilisation était limitée par sa durée de vie très courte (une vingtaine de minutes environ).

Le patient n'a pas besoin d'être à jeun avant l'examen (ce qui simplifie la procédure par rapport à la TEP au 18F-FDG), et la durée d'acquisition est assez similaire, entre

10 et 20 min selon les produits. Il n'y a que le délai post-injection qui soit rallongé, entre 50 et 90 min en fonction des radiotraceurs.

a. Indications

La TEP amyloïde est à ce jour en France utilisée à visée de **recherche** dans le cadre d'essais thérapeutiques, comme le souligne un article d'Éric Guedj paru en 2019 (84), afin d'essayer de mieux comprendre les mécanismes de la maladie d'Alzheimer et espérer trouver un jour un traitement efficace.

Cependant son utilité en pratique clinique est aujourd'hui discutée (84), car c'est un examen qui se positive de manière très précoce (jusqu'à 15 ans avant l'apparition des premiers symptômes) et qui pourrait représenter une alternative à la ponction lombaire pour la recherche des biomarqueurs.

De plus, l'arrivée probable de molécules efficaces dans un avenir proche pourrait également être un argument supplémentaire, car cela permettrait aux patients de bénéficier le plus tôt possible d'un traitement adapté afin de lutter au mieux contre la maladie, comme expliqué dans l'article « *Diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des autres démences, apport des traceurs de la plaque amyloïde et de la protéine TAU* » (Neurologies 2017, Pr. Florence Le Jeune et Pr. Franck Semah).

b. Interprétation

La TEP amyloïde est un examen **extrêmement sensible** pour détecter une atteinte précoce dans la maladie, comme l'a mis notamment en évidence un comité d'experts dans une étude parue en 2020 dans le Lancet (*Amyloid-PET and ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias*, Gaël Chételat, The Lancet, Novembre 2020). Les résultats de cette étude ont été résumés dans le tableau ci-dessous :

	LCS	TEP amyloïde
Sensibilité	0,80 - 0,96	0,91 - 0,98
Spécificité	0,72 - 0,82	0,87 - 100

Il a en effet été démontré que la **fixation du traceur de plaques amyloïdes in vivo était directement corrélée** à la présence de ces plaques (après vérification post-mortem par l'équipe de Pittsburgh (85)).

Les régions principalement touchées sont le cortex frontal, temporo-pariétal et occipital, de manière inversement proportionnelle au 18F-FDG (86).

En ce qui concerne l'interprétation des résultats, l'examen est considéré comme :

- **positif** lorsque la charge amyloïde corticale est modérée à importante,
- ou **négatif**, quand la densité de plaques est faible voire très faible.

c. Limites

La TEP amyloïde permet de détecter précocement la présence de plaques amyloïdes, mais elle ne permet pas d'en évaluer la progression de manière quantitative. Elle ne peut donc être utilisée pour évaluer l'efficacité des traitements.

En revanche, une TEP amyloïde positive serait un facteur prédictif d'évolution vers la MA chez les patients MCI, ce qui pourrait représenter une indication pertinente dans le suivi de ces patients (87).

L'examen est également limité par son **manque de spécificité** (88). En effet, les plaques B amyloïdes peuvent être aussi présentes dans d'autres pathologies (DCL, Parkinson...), voire de manière physiologique chez des sujets âgés parfaitement sains. Il est donc important de l'interpréter avec le reste du bilan et non de manière isolée comme le rappellent le Pr. Florence le Jeune et le Pr. Franck Semah dans leur article cité précédemment.

3. TEP TAU

Les deux premiers traceurs sélectifs de la protéine TAU sont le 18F-THK5105 et le 18F-THK5117 (88).

Tout comme la TEP amyloïde, la TEP-TAU est essentiellement indiquée pour la **recherche** dans la maladie d'Alzheimer.

Elle peut aussi être utilisée pour le **diagnostic précoce**, même si ce n'est pas encore le cas en France (88).

Et enfin, la TEP-TAU a pour particularité d'évoluer selon les stades de Braak (*cf Chapitre anatomopathologie*) - contrairement à l'imagerie amyloïde - ce qui est particulièrement utile dans le cadre d'une évaluation thérapeutique, car cela permet de juger de l'efficacité sous traitement. Les dépôts de protéine TAU permettent ainsi de **suivre la progression spatiale** de la pathologie. Ils se font d'abord dans les régions temporales, puis s'étendent vers les aires corticales.

Cependant, comme la TEP amyloïde, l'imagerie n'est **pas spécifique** de la maladie d'Alzheimer (88). Elle peut également être positive dans la DCP ou la PSP par exemple. Les dépôts se retrouvent aussi dans 50 % de la population des plus de 50 ans (indemnes de troubles cognitifs) et se retrouvent fréquemment chez les sujets sains de plus de 75 ans, comme le rappellent les Professeurs Florence Le Jeune et Franck Semah (88).

III – ETUDE

A) OBJECTIFS ET HYPOTHESES

Comme vu précédemment, la TEP cérébrale au 18F-FDG occupe une place majeure dans l'orientation diagnostique des patients atteints de troubles neurocognitifs.

Cependant, certains patients ne présentent pas d'anomalie du métabolisme cérébral, malgré le fait qu'ils aient un profil clinique et biologique tout à fait compatible avec celui d'une maladie d'Alzheimer.

Nous nous sommes donc interrogés sur les causes éventuelles de ces discordances avec l'imagerie métabolique. Et nous avons étudié quelles sont les caractéristiques de cette population, authentique maladie d'Alzheimer clinico-biologique, mais métaboliquement normale.

Cette étude avait donc pour objectif principal de rassembler tous les patients suivis au CMRR de Lille pour une maladie d'Alzheimer suspectée ou avérée, et ayant passé au moins une TEP cérébrale au FDG sans anomalie du métabolisme, puis d'étudier cette population.

Cette étude cherche ainsi à déterminer s'il s'agit d'un cas fréquent ou rare, et si cela touche une population particulière chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cette analyse a pour but également d'étudier les examens TEP afin de vérifier l'absence d'anomalie métabolique (et dans le cas contraire, de chercher à les quantifier).

B. METHODOLOGIE

1. POPULATION

Nous avons inclus dans l'étude l'ensemble des patients suivis au CMRR de Lille pour une suspicion de maladie d'Alzheimer et ayant eu au moins une TEP cérébrale sans anomalie significative du métabolisme cérébral.

Le recueil a été effectué de manière rétrospective entre janvier 2012 et mars 2022. La première étape fut de relire l'ensemble des comptes-rendus de TEP FDG cérébrales réalisées au CHU de Lille afin d'extraire les TEP sans anomalie décrite du métabolisme cérébral.

Nous avons eu accès à environ 3000 TEP avec leur compte-rendu.

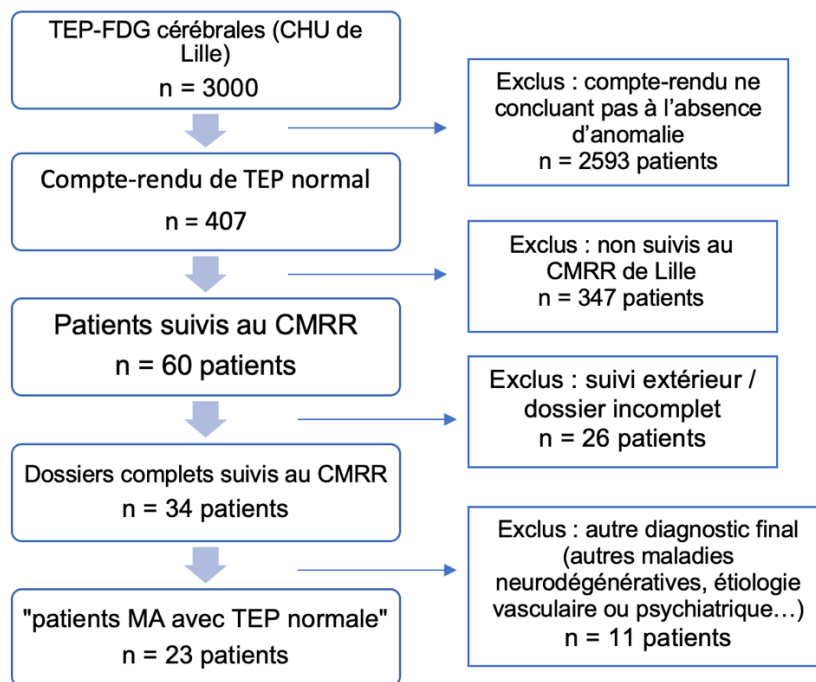
Seuls 407 patients présentaient une TEP sans anomalie dans le compte-rendu, et finalement parmi ces patients, 60 patients étaient suivis au CMRR pour une maladie d'Alzheimer suspectée ou avérée.

Nous avons d'abord exclu 15 patients n'ayant pas eu de ponction lombaire (contre-indication, refus du patient, programmée après l'étude) et 11 patients ayant plusieurs données manquantes (suivi extérieur ou pour une patiente suivie dans un centre pénitencier). La sélection de la population a été résumée dans la figure 1.

Nous avons ensuite demandé aux neurologues en charge des dossiers au CMRR de confirmer ou non le diagnostic de MA chez chacun des patients, et nous avons exclu tous les patients pour lesquels le diagnostic final retenu n'était pas celui de maladie d'Alzheimer (origine neurodégénérative autre, vasculaire, complications liées à l'alcool, psychiatrique...).

Le diagnostic final a été posé selon des critères cliniques, neuropsychologiques et biochimiques.

Figure 1 : Flowchart résumant la sélection de notre cohorte au sein du CMRR de Lille.



2. RECUEIL DES DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES

En plus des critères habituels (âge, sexe), nous avons recueilli :

- Les résultats aux scores neuropsychologiques : le score MMSE au moment de la première TEP cérébrale, et si possible les derniers scores MMSE et MATTIS recueillis au cours du suivi.
- Les résultats des biomarqueurs à la ponction lombaire que nous avons regroupé en trois groupes : « ponction lombaire typique », « ponction lombaire aspécifique » et « ponction lombaire non évocatrice de MA ». A noter qu'un seul patient n'a pas eu besoin d'avoir une ponction lombaire pour établir les critères diagnostiques de MA.
- Le niveau d'éducation que nous avons regroupé en 3 groupes : « niveau d'étude primaire ou inférieur » (jusqu'au brevet, CAP ou BEP), « niveau d'étude secondaire » (jusqu'au baccalauréat) et « niveau d'étude supérieur » (après le niveau baccalauréat). A noter qu'il nous manque le niveau d'éducation d'un seul patient.
- Le diagnostic final retenu par un neurologue spécialisé dans les troubles neurocognitifs qui est celui de maladie d'Alzheimer chez tous nos patients, en

tenant compte des derniers critères diagnostiques de 2021 (nous avons regroupé les patients MA, MA probable, MA prodromale, Mixte et MA du sujet jeune).

Les données démographiques de la population que nous avons étudiée (n = 23 patients) sont regroupées dans le tableau n°1.

Cette population est composée de femmes à 87%, avec une moyenne d'âge de 74,6 ans. Le niveau d'éducation majoritaire est le niveau primaire ou inférieur (à 48%), puis celui supérieur (à 26%) et enfin celui secondaire (à 22%).

Les biomarqueurs à la PL sont typiques dans 74 % des cas, avec un score MMSE initial à 24/30 en moyenne (contre 20/30 à la fin du suivi) et un score MATTIS à 120/144.

Tableau n°1 : Données démographiques de la population (n = 23)

	Moyenne (écart-types) ou n
Sexe :	
Masculin	3
Féminin	20
Âge (en année)	74,6 (5,62)
Score MMSE (sur 30)	
Initial	24,3 (4,28)
Dernier	20,05 (5,08)
Score MATTIS (sur 144)	
Dernier	119,91 (9,51)
Biomarqueurs à la PL :	
Typique	17
Aspécifique	4
Non évocatrice de MA	1
Aucune PL réalisée	1
Niveau d'éducation :	
Primaire ou inférieur	11
Secondaire	5
Supérieur	6
Non connu	1

3. TEP CEREBRALES AU 18F-FDG

Entre janvier 2012 et novembre 2015, les examens ont été réalisés sur un appareil GE Discovery RX® (General Electric Healthcare).

A partir de novembre 2015, les examens ont été réalisés sur un appareil Biograph mCTflow® (Siemens Healthineers).

Les acquisitions ont été réalisées selon notre protocole habituel.

Après leur admission, les patients sont placés en repos neurosensoriel environ 10 minutes avant l'injection IV de 185 MBq puis jusqu'à l'acquisition.

L'acquisition a été réalisée 30 minutes après l'injection, avec d'abord la réalisation d'une TDM de correction d'atténuation et de repérage, puis l'acquisition TEP d'un pas 3D de 10 minutes.

Les données TEP ont été reconstruites de manières itératives.

Sur les 23 patients, 11 ont passé plusieurs examens de TEP cérébrales au cours de leur suivi. Sur ces 11 patients, 1 patiente a passé 4 examens, 4 patients ont passé 3 examens et 5 patients ont passé 2 examens, ce qui a fait 39 TEP à analyser.

3.1 Étude visuelle

L'ensemble des TEP ont été relues sur le logiciel Siemens SyngoVia® (Siemens Molecular Imaging, Malvern, PA, USA). L'analyse a été réalisée en aveugle, afin de ne pouvoir identifier les TEP initiales des TEP de réévaluation.

Une double lecture a été effectuée, d'abord par un interne (DV) puis un médecin nucléaire expérimenté (FH). En cas de discordance, l'évaluation retenue était celle du médecin nucléaire expérimenté.

Les régions hypométaboliques ont été évaluées en fonction des critères suivants :

- Les régions classiquement atteintes dans la MA, en différenciant à chaque fois le côté droit et gauche, à savoir : les carrefours postérieurs, les précunéi, les aires cingulaires postérieures, les lobes temporaux, et les aires pré-frontales (et que nous avons coté : « pas d'hypométabolisme » = 0 ; « hypométabolisme hétérogène » = 1 ; « hypométabolisme modéré » = 2 ; « hypométabolisme sévère » = 3). Un hypométabolisme ≥ 2 était considéré comme significatif.
- L'aspect symétrique entre les hémisphères droit et gauche (symétrie = « oui » ; sinon « droite » ou « gauche »).

- La compatibilité ou non avec une MA que nous avons classé en trois sous-groupes : « MA » ; « autre » ou « normal ».

3.2 Étude quantitative

La quantification a été réalisée avec le logiciel Scenium® (Siemens Molecular Imaging, Malvern, PA, USA), permettant la comparaison à une base de sujet sains acquis selon les mêmes paramètres techniques.

L'âge des patients sujets sains était compris entre 44 et 77 ans. L'activité des TEP étudiées était normalisée sur le métabolisme encéphalique total.

Nous avons étudié les régions suivantes, car possiblement atteinte dans la maladie d'Alzheimer (en distinguant chaque fois l'hémisphère droit et gauche), en les classant en trois sous-groupes :

- Région frontale : les lobes frontaux, les gyri frontaux moyens, les régions frontales supérieures dorso-latérales,
- Région temporale : les amygdales, les hippocampes, les précunéi, les gyri pariétaux supérieurs, les gyri supra-marginaux, les lobes temporaux, et les gyri temporaux supérieurs, les aires temporaux mésiales, les gyri temporaux moyens, les régions parahippocampiques,
- Région pariétale : les gyri pariétaux inférieurs, les lobes pariétaux, les gyri cingulaires et paracingulaires postérieurs,
- Le lobe occipital.

4. IRM CÉRÉBRALES

Les IRM cérébrales des patients ont été recueillies dans la même période que la TEP cérébrale initiale. L'ensemble des IRM ont été relues par un neuroradiologue. Nous n'avons pu accéder à l'IRM de 3 patients de l'étude (inclus dans des protocoles de recherche).

Les IRM réalisées au CHU ont été réalisées sur les appareils suivants : Philips Ingenia 3T, Philips Ingenia 1.5T, Philips Achieva dStream 1.5T, Philips Achieva dStream 3T et Siemens MAGNETOM Sola fit 1.5T.

Les séquences IRM qui ont été utilisées sont les suivantes : Diffusion b1000 avec cartographie ADC, T2% ou SWI, FLAIR (2D ou 3D) et 3DT1 écho de gradient.

Pour les 20 patients restants, les critères suivants ont été étudiés :

- Le score de Scheltens pour évaluer le degré d'atrophie des hippocampes (0-4) en différenciant le côté droit et gauche.
- Le score de Fazekas (0-3) pour évaluer la leucopathie vasculaire péri-ventriculaire.
- La présence ou non d'une asymétrie droite/gauche (« absence d'asymétrie » cotée 0 et « asymétrie » cotée 1).
- Le gradient d'atrophie antéro-postérieur (« absent » coté à 0 et « présent » coté à 1).
- Et enfin l'orientation diagnostique globale regroupée en 3 groupes (« MA », « aspécifique », et « autre diagnostic »).

Les données des IRM cérébrales que nous avons étudiées (n = 20 patients) sont regroupées dans le tableau n°2.

L'orientation diagnostique est compatible dans 40% des cas avec une maladie d'Alzheimer (dans les 60% restant, 40% ne sont pas spécifiques 20% orientent vers une autre étiologie).

Les résultats au score de Scheltens sont en moyenne inférieurs à 2, à droite comme à gauche. Le gradient d'atrophie postérieur-antérieur est présent dans 85% des cas,

avec un aspect asymétrique droite/gauche dans 25% des cas. Le score Fazekas est en moyenne de 1,55.

Tableau n°2 : Données des IRM cérébrales (n = 20).

	Moyenne (écart-types) ou <i>n</i>
Score de Scheltens (sur 4) :	
Droit	1,2 (0,95)
Gauche	1,5 (1,10)
Score de Fazekas (sur 3)	1,55 (1,05)
Gradient d'atrophie postéro-antérieur :	
Présent	17
Absent	3
Asymétrie droite/gauche :	
Asymétrie	5
Absence	15
Orientation diagnostique :	
MA	8
Non spécifique	8
Autre	4
<i>Examens non accessibles (inclusion dans un protocole de recherche)</i>	3

C. RESULTATS

1. ETUDE VISUELLE DES TEP INITIALES – ANALYSE EN SOUS-GROUPE

Nous avons analysé les régions hypométaboliques déterminées par l'analyse visuelle en fonction de chaque sous-groupe et pour la totalité de la population, ainsi que l'aspect symétrique ou non des examens (tableau n°3).

Dans le groupe « MA », l'analyse visuelle retrouve un hypométabolisme des carrefours postérieurs et des lobes temporaux, avec une asymétrie droite ou gauche dans 80 % des cas.

Dans le groupe « Autre », l'analyse visuelle met en évidence un hypométabolisme des régions temporales et préfrontales, avec une prédominance pré-frontale gauche (30%) et un aspect symétrique dans 80% des cas.

Dans le groupe « Normale », aucun hypométabolisme significatif n'a pu être mis en évidence visuellement.

Tableau n°3 : Hypométabolisme significatif et aspect asymétrique des TEP initiales en analyse visuelle, en fonction des régions cérébrales et de chaque sous-groupe.

	MA (n = 5)		Autre (n = 9)		Normale (n = 9)		Total (n = 23)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hypométabolisme ≥ 2 :								
Carrefour postérieur D	2	40	0	0	0	0	2	8,7
Carrefour postérieur G	2	40	0	0	0	0	2	8,7
Précunéus D	0	0	0	0	0	0	0	0
Précunéus G	0	0	0	0	0	0	0	0
Cingulaire postérieur D	0	0	0	0	0	0	0	0
Cingulaire post G	0	0	0	0	0	0	0	0
Temporal D	1	20	1	11	0	0	2	8,7
Temporal G	1	20	1	11	0	0	2	8,7
Préfrontal D	0	0	1	11	0	0	1	4,3
Préfrontal G	0	0	3	33	0	0	3	13
Symétrie :								
Symétrie	1	20	7	77,8	9	100	17	73,9
Asymétrie D	2	40	0	0	0	0	2	8,7
Asymétrie G	2	40	2	22,2	0	0	4	17,4

2. ÉTUDE QUANTITATIVE DES TEP INITIALES

2.1 Analyse de la population totale

Les résultats de l'analyse quantitative des régions et sous-régions hypométaboliques ont été résumés dans le tableau suivant (moyenne et écart-type), en fonction de chaque sous-groupe et pour la totalité de la population (tableau n°4). Dans le groupe « MA », l'analyse quantitative retrouve un hypométabolisme diffus par rapport à la population totale : dans les lobes frontaux et notamment à droite (score moyen de - 3,22), dans les lobes pariétaux, et notamment des gyri pariétaux inférieurs

(moyenne de -2,86 et -2,90) et du gyrus supramarginal droit (moyenne de -2,34), dans les lobes temporaux avec une prédominance dans les gyris temporaux moyens (moyenne de - 2,22 à gauche et -2,26 à droite), ainsi que dans les lobes occipitaux (score moyen de -1,44 à droite comme à gauche).

Dans le groupe « Autre », l'analyse quantitative met en évidence un hypométabolisme significatif par rapport à la population totale du lobe frontal gauche (score moyen de -3,71), ainsi qu'une diminution plus modérée dans le lobe pariétal gauche (moyenne de -2,07) et le lobe temporal gauche (score moyen de -1,81).

Dans le groupe « Normale », l'analyse quantitative ne met pas en évidence d'hypométabolisme significatif par rapport à la population totale.

Tableau n°4 : Étude quantitative des TEP initiales en sous-groupe et population totale.

Région étudiée	Patients TEP Maladie d'Alzheimer (n=5)		Patients TEP autre (n=9)		Patients TEP normale (n=9)		Population totale (n=23)	
	G	D	G	D	G	D	G	D
Lobe frontal	-2,66 (1,18)	-3,22 (1,30)	-3,71 (2,10)	-2,35 (2,06)	-1,55 (1,16)	-1,95 (1,25)	-2,63 (1,81)	-2,38 (1,63)
-Sup Dorsolatérale	-1,18 (0,80)	-1,42 (0,70)	-1,74 (1,35)	-1,52 (1,80)	-0,40 (1,09)	-0,63 (0,95)	-1,09 (1,26)	-1,15 (1,33)
-Gy Frontal Moyen	-2,76 (0,76)	-2,76 (0,76)	-3,27 (1,84)	-2,23 (1,15)	-1,75 (1,09)	-1,67 (0,61)	-2,56 (1,50)	-2,13 (0,95)
Lobe pariétal	-3,24 (1,80)	-3,92 (0,96)	-2,07 (1,36)	-0,45 (1,73)	-1,37 (1,05)	-1,14 (1,30)	-2,05 (1,47)	-1,47 (1,92)
-Gy Inf	-2,86 (1,18)	-2,90 (0,51)	-2,07 (2,22)	-1,38 (1,32)	-1,43 (0,81)	-0,83 (1,23)	-1,99 (1,61)	-1,5 (1,36)
-Cingulaire- Paracingulaire Post	-0,94 (1,10)	-0,90 (0,94)	-1,67 (1,34)	-0,6 (1,40)	-0,86 (1,56)	-1,24 (0,91)	-1,2 (1,38)	-0,91 (1,12)
-Précunéus	-1,66 (1,31)	-1,42 (0,71)	-0,71 (1,32)	0,70 (1,46)	-0,82 (0,99)	-0,55 (0,76)	-0,96 (1,20)	-0,25 (1,34)
-Pariétal Sup	-0,16 (1,58)	-0,96 (1,99)	-0,5 (0,83)	0,3 (1,17)	-0,04 (0,90)	0,15 (1,10)	-0,24 (1,02)	-0,03 (1,38)
-Supramarginal	-1,26	- 2,34	-0,56	-1,03	-0,31	-0,78	-0,61	-1,22

	(1,09)	(0,85)	(1,03)	(1,23)	(0,65)	(1,28)	(0,94)	(1,28)
Lobe Temporal	-2,04 (1,75)	-2,26 (1,72)	-1,81 (1,24)	-0,92 (1,70)	-0,77 (0,92)	-0,3 (0,78)	-1,45 (1,32)	-0,96 (1,54)
-Amygdale	-0,54 (1,38)	0,20 (1,32)	0,21 (1,18)	1,72 (1,73)	0,06 (1,28)	0,94 (1,75)	-0,008 (1,243)	1,08 1,69
-Hippocampe	-0,44 (1,43)	-1,12 (1,58)	-1,28 (1,32)	-0,67 (1,35)	-0,3 (1,5)	0,05 (1,33)	-0,71 (1,43)	-0,48 (1,41)
-Parahippocampique	-0,38 (1,26)	-0,48 (1,44)	-0,64 (1,59)	0,20 (1,57)	-0,24 (1,28)	-0,13 (1,22)	-0,43 (1,36)	-0,07 (1,38)
-Gy Temporal Sup	0 (1,33)	-0,1 (0,87)	-0,5 (1,06)	0,13 (1,04)	0,81 (1,04)	-0,48 (0,64)	-0,51 (1,1)	-0,16 (0,87)
-Gy Temporal Moy	-2,22 (1,41)	-2,26 (1,48)	-1,54 (1,04)	-0,36 (1,66)	-0,70 (0,73)	-0,24 (0,75)	-1,36 (1,14)	-0,73 (1,51)
-Temporal Mésial	-0,52 (1,63)	-0,82 (1,74)	-1,08 (1,40)	-0,02 (1,19)	-0,28 (1,47)	0,06 (2,97)	-0,65 (1,46)	-0,16 (1,41)
Lobe occipital	1,44 (1,42)	1,44 (0,68)	0,32 (1,41)	1,13 (1,44)	0,48 (1,21)	0,82 (1,10)	0,63 (1,35)	1,07 (1,16)

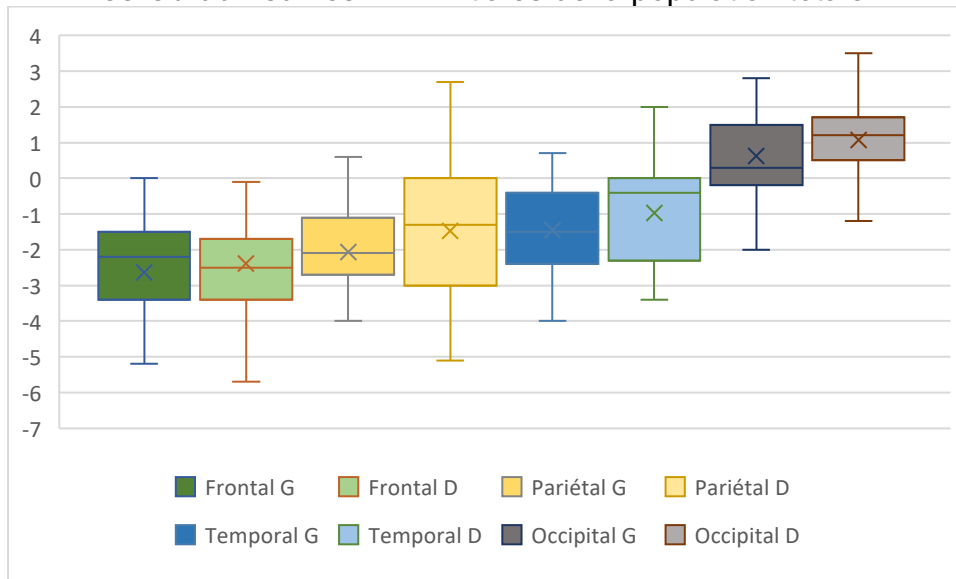
Résultats en moyenne (écart-type) des écarts-types par rapport à la population sujets sains réalisés à l'aide du logiciel Scenium®

G : gauche ; D : Droit ; Sup : Supérieur ; Inf : Inférieur ; Moy : Moyen ; Post : Postérieur ; Gy : Gyrus

En gras sont présentés les résultats considérés comme significatifs (écart-types \geq ou \leq à 2).

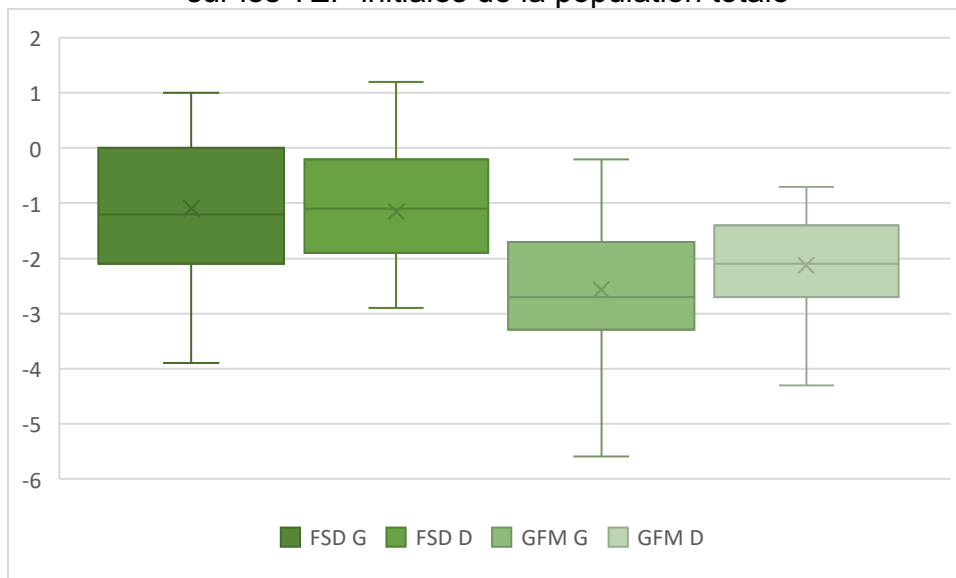
Les résultats de l'analyse quantitative initiale ont été ensuite regroupés sous forme de box-plot, d'abord pour l'ensemble des lobes, puis en détaillant l'atteinte au sein de chaque lobe, en distinguant les sous-groupes « MA », « Autre » et « Normale » (figures n°2, 3, 4 et 5).

Figure n°2 : Étude quantitative en box-plot du métabolisme cérébral des **lobes cérébraux** sur les TEP initiales de la population totale.



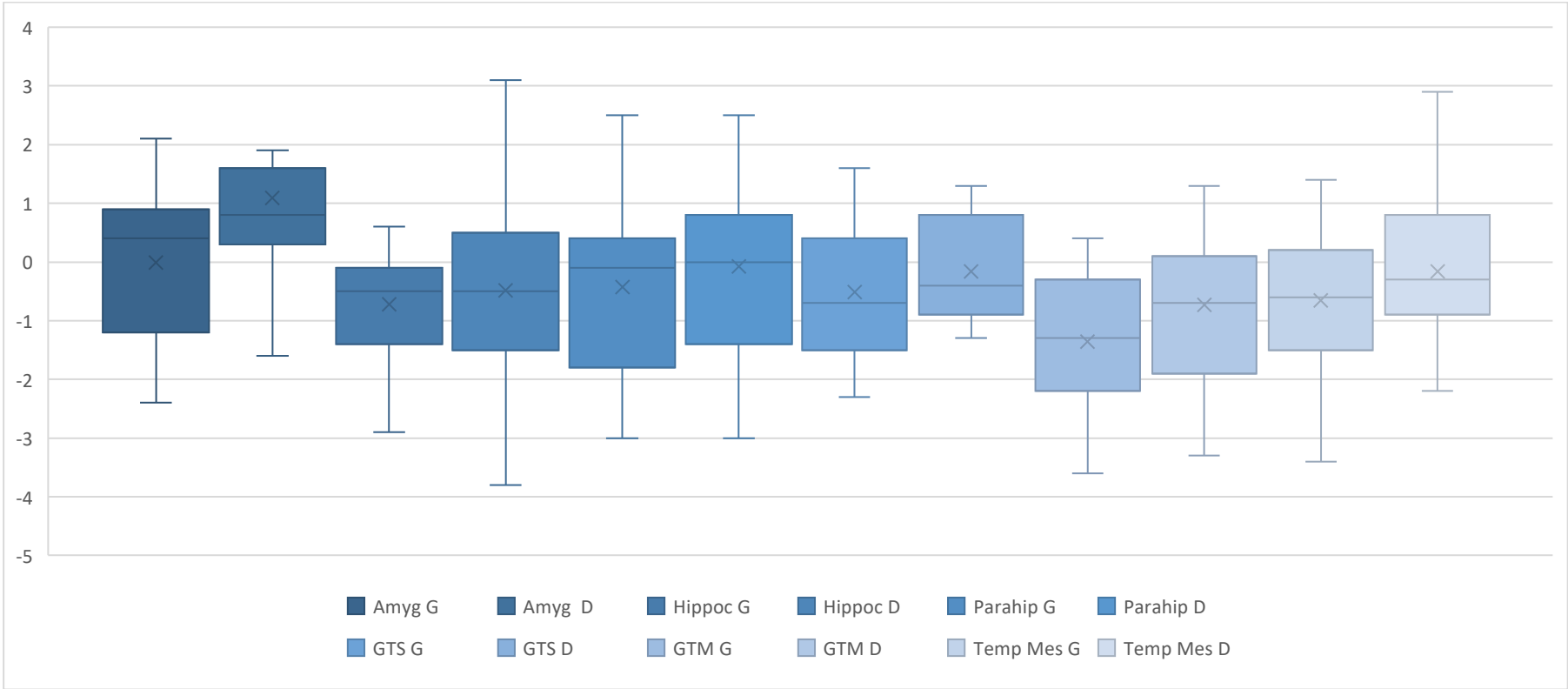
G : Gauche ; D : droit

Figure n°3 : Étude quantitative en box-plot du métabolisme cérébral du **lobe frontal** sur les TEP initiales de la population totale



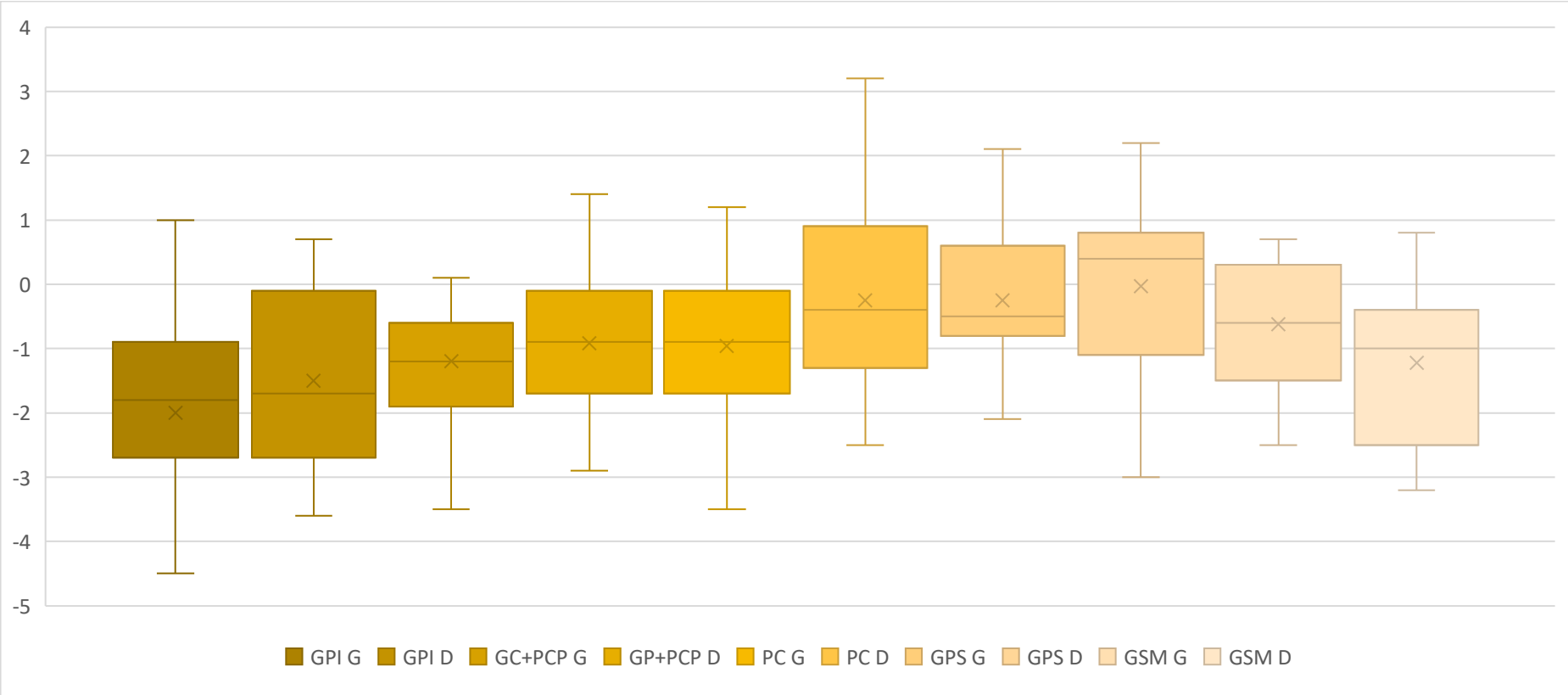
FSD : frontal dorsolatéral supérieur ; GFM : gyrus frontal moyen ; G : gauche ; D : droit

Figure n°4 : Étude quantitative en box-plot du métabolisme cérébral du **lobe temporal** sur les TEP initiales de la population totale



Amyg : amygdale ; Hippoc : hippocampe ; Parahip : parahippocampique ; GTS : gyrus temporal supérieur ; GTM : gyrus temporal moyen ; Temp Mes : temporal mésial ; G : gauche ; D : droit

Figure n°5 : Étude quantitative en box-plot du métabolisme cérébral du **lobe pariétal** sur les TEP initiales de la population totale.



GPI : gyrus pariétal inférieur ; GC+PCP : gyrus cingulaire + paracingulaire postérieur ; PC : précunéus ; GPS : gyrus pariétal supérieur ; GSM : gyrus supramarginal

2.2 Analyse des sous-groupes établis par l'analyse quantitative

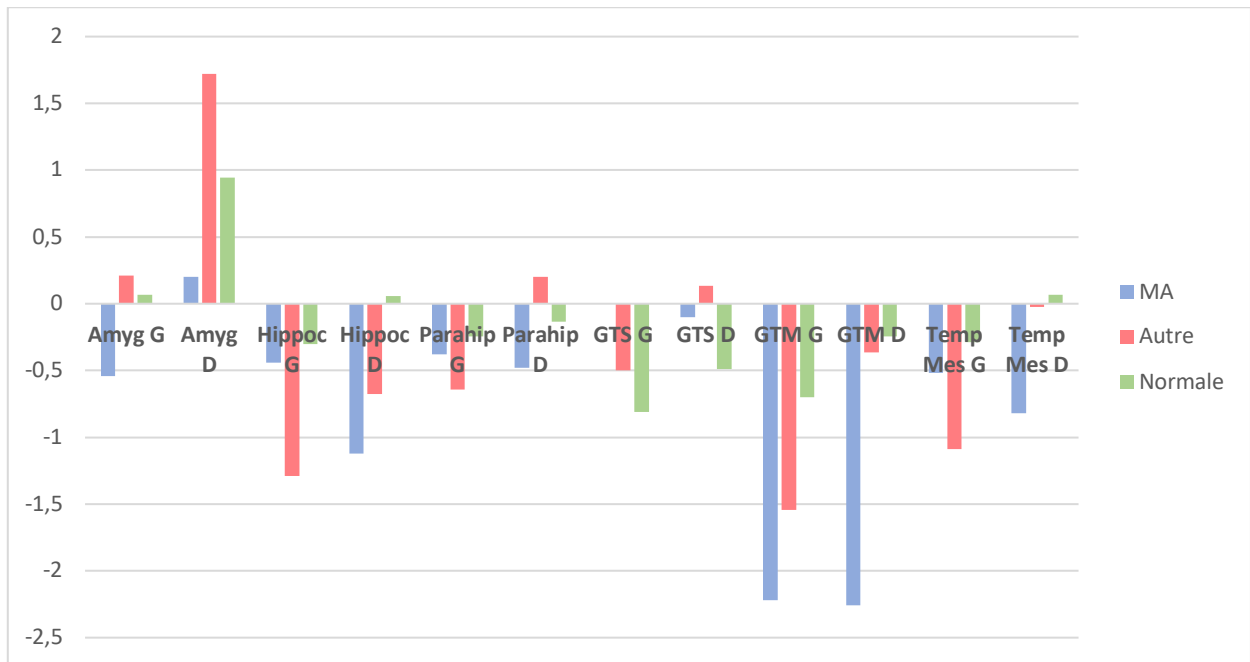
Les résultats de l'analyse visuelle ont été détaillées sous forme d'histogrammes pour chacun des lobes en fonction des sous-groupes.

Figure 6 : Moyenne des écarts types des sous-groupes de pathologie par rapport à une population de sujet sains (Scenium®) des **lobes cérébraux**



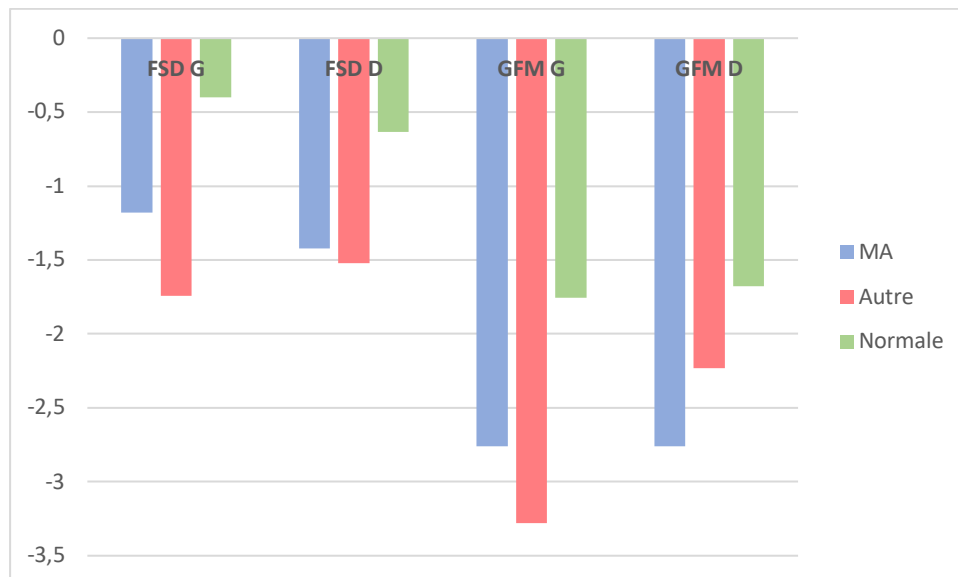
G : gauche ; D : droit

Figure 7 : Moyenne des écarts types des sous-groupes de pathologie par rapport à une population de sujet sains (Scenium®) des régions du **lobe temporal**.



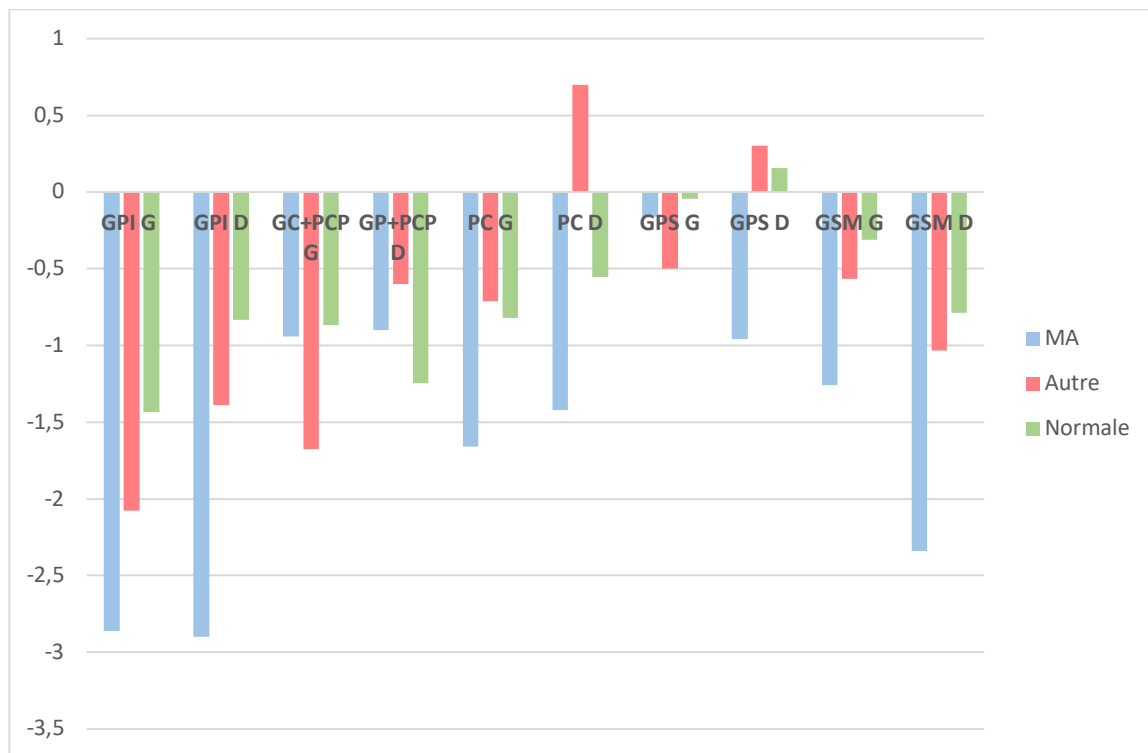
Amyg : amygdale ; Hippoc : hippocampe ; Parahip : parahippocampique ; GTS : gyrus temporal supérieur ; GTM : gyrus temporal moyen ; Temp Mes : temporal mésial ; G : gauche ; D : droit

Figure 8 : Moyenne des écarts types des sous-groupes de pathologie par rapport à une population de sujet sains (Scenium®) des régions du **lobe frontal**.



FSD : frontal supérieur dorsolatérale ; GFM : gyrus frontal moyen ; G : gauche ; D : droit

Figure 9 : Moyenne des écarts types des sous-groupes de pathologie par rapport à une population de sujet sains (Scenium®) des régions du **lobe pariétal**.



GPI : gyrus pariétal inférieur ; GC+PCP : gyrus cingulaire + paracingulaire postérieur ; PC : précunéus ; GPS : gyrus pariétal supérieur ; GSM : gyrus supramarginal ; G : gauche ; D : droit

3 ÉTUDE VISUELLE DE L'ÉVOLUTION DES TEP INITIALEMENT NORMALES

Parmi les 11 patients ayant eu des TEP cérébrales répétées, 10 d'entre eux ont eu de nouvelles TEP cérébrales au CHU de Lille. Nous les avons regroupés dans un tableau (cf tableau n°5), en détaillant la date de chaque examen et le diagnostic retenu à l'analyse visuelle. Parmi ces 10 patients, 4 d'entre eux avaient une TEP initiale normale qui a évolué dans 50% des cas vers une maladie d'Alzheimer, 25% des cas vers un autre diagnostic et 25% qui n'a pas évolué. Un patient avait une TEP initiale compatible avec une maladie d'Alzheimer réévaluée comme étant normale au 3^e examen.

Parmi les 5 patients « Autre », 60% ont évolué vers une maladie d'Alzheimer, 1 patient (20%) s'est normalisé au 2^e contrôle et 1 patient (20%) est resté compatible avec un diagnostic différentiel.

Tableau n°5 : Étude qualitative de l'évolution des TEP initialement normales.

Patient	TEP initiale	TEP n°2 Durée en mois depuis la TEP initiale	TEP n°3 Durée en mois depuis la TEP initiale
1	07/2012 Normale	09/2014 26 Autre	08/2016 49 Autre
3	05/2012 Normale	12/2015 31 MA	01/2017 44 MA
4	01/2016 Autre	05/2017 16 MA	
6	04/2016 Normale	06/2021 63 MA	03/2022 84 MA
11	01/2019 Autre	11/2021 34 MA	
13	04/2016 Autre	08/2019 40 MA	
14	03/2018 Autre	11/2019 20 Autre	
21	11/2019 MA	09/2020 10 MA	02/2022 27 Normale
22	07/2021 Normale	12/2021 5 Normale	
26	12/2015 Autre	09/2019 45 Normale	

L'évolutivité diagnostique des TEP « MA », « Autres » et « Normales » a été résumée dans le tableau suivant, en précisant la durée écoulée entre la TEP initiale et l'examen final (tableau n°6).

Dans le groupe « Normale », les TEP qui évoluent vers une maladie d'Alzheimer ou un autre diagnostic ont été réalisées à plus de 3 ans d'intervalle de la première, tandis que la TEP réévaluée normale a été contrôlée à 5 mois de la TEP initiale.

Dans le groupe « Autre », l'examen réévalué le plus précocement (à moins de deux ans d'intervalle) reste compatible avec un autre diagnostic, 3 des examens évoluent vers une maladie d'Alzheimer à plus de deux ans d'intervalle et l'examen reconstruit normal a été effectué à plus de 3 ans d'intervalle.

Dans le groupe « MA », le seul examen reconstruit a évolué visuellement vers une TEP normale, à 2 ans de la première TEP.

Tableau n°6 : Proportion des changements diagnostiques selon l'évolutivité de l'analyse visuelle en TEP

TEP initiales	Évolutivité diagnostique	Durée en mois (en moyenne si n > 1) entre les TEP initiale et finale
Normales (n=4)	Normale : 1/4	5
	Autre : 1/4	49
	MA : 2/4	47
Autres (n=5)	Normale : 1/5	45
	Autre : 1/5	20
	MA : 3/5	30
MA (n=1)	Normale : 1/1	27

4 ETUDE DE LA POPULATION EN SOUS-GROUPES

Nous avons analysé les données démographiques des 23 patients par sous-groupe (âge, sexe, niveau d'études), avec leurs résultats aux tests neuropsychologiques et leurs résultats de ponction lombaire.

La proportion de femmes est plus faible dans les groupes « Autre » et « Normale » (88,9 % et 77,8 %). La moyenne d'âge est plus élevée dans les groupes « Normale » et « Autre » (74,8 ans et 75,5 ans). Les résultats aux tests neuropsychologiques (MMSE initial et MATTIS) sont plus faibles dans le groupe « Normale ». Les derniers scores MMSE sont en revanche plus faibles dans le groupe « Autre ». La proportion de PL aspécifique est plus élevée dans les groupes « Autre » et « Normale » (22,2 % et 33,3 %). La proportion de patients ayant un niveau d'étude supérieur est plus importante dans le groupe « MA » (40 %), alors que la proportion de patients ayant un niveau d'études « primaire ou inférieur » est significativement plus élevée dans les groupes « Autre » et « Normale » (55,6 % et 44,4 %).

Tableau n°7 : Caractéristiques de la population en fonction du groupe « MA », « Autre » et « Normale ».

	MA (n = 5)		Autre (n = 9)		Normale (n = 9)	
	n	%*	n	%*	n	%*
Sexe :						
Homme	0	0	1	11,1	2	22,2
Femme	5	100	8	88,9	7	77,8
Âge (en années)	72,4 (5,41)		75,5 (6,72)		74,8 (4,78)	
Score MMSE (sur 30) :						
Initial	5	25,8	9	23,1	9	24,6
Dernier	3	22	8	18,75	8	20,6
Score MATTIS (sur 144) :						
Dernier	5	124,8	9	120,2	9	116,8
PL :						
Typique	4	80%	7	77,8	6	66,7
Aspécifique	0	0	2	22,2	3	33,3
Non évocatrice	0	0	0	0	0	0
<i>PL non indiquée</i>	1	0	0	0	0	0
Niveau d'études :						
Primaire ou inférieur	2	40	5	55,6	4	44,4
Secondaire	1	20	1	11,1	3	33,3
Supérieur	2	40	3	33,3	1	11,1
<i>Non connu</i>	0	0	0	0	1	11,1

*Ou moyenne (écart-types)

5 ÉTUDE QUANTITATIVE DE L'ÉVOLUTION DES TEP INITIALEMENT NORMALES

Les résultats de l'étude quantitative des TEP initialement classées « Autres » et « Normales » ont été résumés dans un tableau avec la moyenne et l'écart-type détaillé pour chaque région et sous-région (tableau n°8). Les régions où l'hypométabolisme a diminué de manière significative sont représentées en gras et en rouge.

Dans le groupe « Normale », l'hypométabolisme diminue principalement dans le lobe frontal (gyrus frontal moyen et notamment à gauche), le lobe pariétal (gyri pariétaux inférieurs et cingulaires postérieurs avec une prédominance gauche) et dans le lobe temporal (région parahippocampique droite et régions amygdalienne, hippocampique, temporale mésiale et temporale moyenne gauches).

Dans le groupe « Autre », l'hypométabolisme évolue principalement dans le lobe frontal (gyrus frontal moyen gauche) et dans le lobe pariétal gauche (gyrus pariétal inférieur) et dans une moindre mesure dans le lobe temporal gauche.

Tableau n°8 : évolution quantitative des écarts types par rapport à la base de sujets sains (Scenium®) entre les TEP initiales normales et TEP initiales autres et la dernière évaluation TEP

	TEP initiales normales (n=7)		TEP initiale autres (n=8)	
	Gauche	Droite	Gauche	Droite
Lobe Frontal	-4,06 (2,28)	-3,81 (2,38)	-4,97 (2,4)	-3,75 (1,30)
-Supérieur frontal dorsolatéral	-1,62 (1,29)	-1,97 (1,42)	-1,93 (1,59)	-2,0 (1,63)
-Gyrus frontal moyen	-3,11 (1,33)	-2,27 (1,12)	-4,26 (1,91)	-3,18 (1,03)
Lobe Pariétal	-3,64 (2,63)	-2,48 (1,49)	-2,55 (1,43)	-1,0 (1,63)
-Gyrus pariétal inférieur	-2,71 (1,94)	-1,47 (1,07)	-2,76 (1,97)	-2,17 (1,30)
-Cingulaire-paracingulaire postérieur	-2,64 (1,07)	-1,90 (0,75)	-1,25 (0,71)	-0,31 (0,47)
-Précunéus	1,94 (1,73)	-1,18 (1,29)	-0,58 (1,28)	0,5 (1,21)
-Pariétal supérieur	-0,37 (0,91)	0,01 (0,72)	-0,17 (0,83)	0,67 (1,40)
-Gyrus supramarginal	-1,65 (1,28)	-1,04 (0,52)	-1,16 (1,03)	-1,51 (1,50)
Lobe Temporal	-4,47 (2,69)	-2,22 (1,91)	-2,56 (1,36)	-1,22 (1,58)
-Amygdale	-2,28 (2,21)	-1,05 (2,86)	-0,06 (1,03)	0,95 (1,67)
-Hippocampe	-2,31 (0,89)	-1,92 (1,41)	0,95 (1,67)	-1,03 (1,04)
-Parahippocampique	-2,37 (1,51)	-4,47 (2,69)	-1,4 (1,23)	-0,57 (1,37)
-Gyrus temporal supérieur	-1,87 (1,44)	-1,54 (1,45)	-1,13 (1,26)	-0,50 (1,03)
-Gyrus temporal moyen	-3,71 (2,83)	-1,94 (1,38)	-1,88 (1,99)	-0,90 (1,31)

-Temporal mésial	-2,90 (1,50)	-1,94 (1,38)	-1,48 (1,10)	-0,72 (1,14)
Lobe Occipital	0,65 (1,46)	1,95 (0,65)	0,92 (1,08)	1,61 (1,60)

Résultats en moyenne (écart-type). En gras sont présentés les modifications de + ou – 2 écart-types. En rouge sont présentés les évolutions moyennes négatives, en bleu les évolutions moyennes positive.

6 Etude des IRM cérébrales en fonction des sous-groupes

Nous avons détaillé les résultats des IRM cérébrales (scores de Scheltens et de Fazekas, gradient antéro-postérieur) en fonction de chaque sous-groupe établi visuellement par la TEP (tableau n°9).

Dans le groupe « MA », 40% des IRM sont compatibles avec une maladie d'Alzheimer et 60% sont aspécifiques, avec un score de Scheltens moyen plus élevé que dans les deux autres groupes (1,6 à gauche comme à droite), un gradient antéro-postérieur dans 80% des cas et un score de Fazekas moyen le plus bas des trois groupes (à 0,80).

Dans le groupe « Autre », 14% des IRM sont également compatibles avec un autre diagnostic, 43% ne sont pas spécifiques, et 43% sont évocatrices d'une maladie d'Alzheimer, un score de Scheltens moyen le plus faible des trois groupes (1,42 à gauche et 0,71 à droite), un gradient antéro-postérieur moins présent que dans les deux autres groupes (à 71%) et un score de Fazekas moyen de 1,28.

Dans le groupe « Normale », 37,5% des IRM ne sont pas spécifiques, 37,5% évoquent une maladie d'Alzheimer et les 25% restants sont compatibles avec un autre diagnostic. Le score de Scheltens est en moyenne de 1,5 à gauche et 1,37 à droite, avec un taux de gradient postéro-antérieur le plus élevé des trois groupes (87,5 %) et un score de Fazekas moyen plus élevé que dans les deux autres groupes (à 2,25).

Tableau n°9 : Résultats des IRM en fonctions des sous-groupes établis par l'analyse visuelle en TEP

Résultats de la TEP	Résultats des IRM	Scheltens moyenne (écart-type) G/D		Fazekas Moyenne (écart-type)	Présence d'un gradient postéro-antérieur	
		G	D		n	%
MA (n=5)	MA : 2/5 Non spécifique : 3/5 Autre : 0/5	1,60 (1,14)	1,60 (1,14)	0,80 (0,83)	4	80
Autre (n=7) <i>2 IRM non disponibles</i>	MA : 3/7 Non spécifique : 3/7 Autre : 1/7	1,42 (0,97)	0,71 (0,95)	1,28 (1,11)	5	71
Normale (n=8) <i>1 IRM non disponible</i>	MA : 3/8 Non spécifique : 3/8 Autre : 2/8	1,50 (1,30)	1,37 (0,74)	2,25 (0,70)	7	87,5

7 ANALYSE DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A TEP INITIALE NORMALE

Dans le dernier tableau (le n°10), nous avons résumé l'ensemble des caractéristiques (âge, MMSE, niveau d'éducation et PL) des 9 patients du groupe « Normale », ainsi que leurs résultats à l'IRM cérébrale et en TEP (analyse Scenium® et orientation diagnostique après réévaluation).

Parmi ces 9 patients, dont l'âge était compris entre 59 ans et 76 ans au moment de la TEP initiale, 44,4 % d'entre eux possèdent un niveau d'éducation primaire (ou inférieur), 33,3 % un niveau d'étude secondaire et 11,1 % un niveau d'étude supérieur (il y a un patient pour lequel nous ne connaissons pas le niveau d'étude). Le score au MMSE était compris entre 18/30 et 29/30, avec des biomarqueurs à la ponction lombaire compatibles avec une maladie d'Alzheimer dans 66,6% des cas et aspécifiques dans 33,3 % des cas.

L'IRM cérébrale était compatible avec une maladie d'Alzheimer ou une démence mixte dans 37,5 % des cas, n'étaient pas spécifiques dans 37,5 % des cas et étaient évocatrices d'un autre diagnostic dans 25 % des cas (il nous manquait l'accès à l'IRM d'un patient seulement), avec un gradient postéro-antérieur présent dans 87,5% des cas et un score de Scheltens bilatéral supérieur à 2 dans 37,5 % des cas.

Sur la TEP initiale, l'analyse quantitative a mis en évidence un hypométabolisme dans la région frontale dans 66,6% des cas, dans la région pariétale dans 55,5% des cas, et dans la région temporale dans 33,3% des cas.

Parmi les TEP initiales normales qui ont été réévaluées, 60% ont progressé vers une maladie d'Alzheimer, 20% ont évolué vers un autre diagnostic et 20% n'ont pas évolué.

Tableau n°10 : Résumé des données de données démographiques, TEP, d'IRM, de PL et des patients à TEP visuellement normale lors de l'évaluation initiale.

Patient	Age lors de TEP en année	MMSE lors de la TEP (sur 30)	Niveau d'éducation	Régions avec diminution quantitative du métabolisme en TEP (≤ 2)	Scheltens en IRM G/D	Gradient postéro-antérieur en IRM	Diagnostic en IRM	Résultat de la PL	Réévaluation en TEP
1	59	27	Primaire	0				Aspécifique	Autre
2	71	29	Primaire	Gyrus temporal sup G Gyrus pariétal inf G Gyrus cingulaire post D	3 / 2	Oui	MA	MA	MA
3	71	28	Secondaire	Gyrus para-cingulaire post G Gyrus frontal moy G	3 / 2	Oui	Vasculaire	Aspécifique	MA
6	63	28	Primaire	Amygdale D Hippocampe G Parahippocampique D Temporal mésial G/D Frontal sup dorsolatéral D Gyri frontaux moy G/D	1 / 2	Oui	MA	MA	MA
10	76	28	Supérieur	Gyri pariétaux inf G/D Précunéus G Gyri frontaux moy G/D	1 / 1	Non	Non spécifique	Aspécifique	

12	71	21	Primaire	Gyri cingulaires post G/D Gyrus pariétal sup D Gyrus supramarginal D	0 / 1	Oui	Non spécifique	MA	
20	72	27	Secondaire	Gyrus pariétal inf D Gyrus supramarginal D Gyrus frontal moy D	1 / 1	Oui	Non spécifique	MA	
22	72	23	Secondaire	Gyrus frontal moy G	3 / 2	Oui	Mixte	MA	Normale
32	71	18	<i>Non connu</i>	Gyrus temporal sup G Gyrus frontal moy G	0 / 0	Oui	Vasculaire	MA	

Inf : inférieur ; sup : supérieur ; moy : moyen ; post : postérieur ; G : gauche ; D : droit

D. DISCUSSION

1. RESULTATS DE L'ETUDE

Notre objectif était d'étudier les patients suivis pour une MA au CMRR de Lille ayant eu au moins une TEP cérébrale au 18F-FDG concluant à l'absence d'hypométabolisme cérébral. A notre connaissance, il s'agit de la première étude sur ce sujet.

Nous avons sélectionné 23 patients dont 11 d'entre eux avaient au moins eu 2 TEP cérébrales normales au cours de leur suivi. Pour chacun de ces patients, nous avons relevé leur âge, leur sexe, leurs scores MMSE et MATTIS, leur niveau d'études, et leurs résultats de ponction lombaire. Les IRM cérébrales disponibles ont été relues par un neuroradiologue (pour les patients hors protocole) et nous avons effectué une double relecture en aveugle des TEP cérébrales par un médecin expert ainsi qu'un interne.

1.1 TEP initiales

Parmi les 23 TEP initiales, 5 d'entre elles étaient évocatrices de maladie d'Alzheimer à la relecture, ce qui nous montre l'importance d'une relecture spécialisée. Une étude rétrospective portant sur 6000 PET-scanner a d'ailleurs montré que la relecture des images permettait de corriger au moins 20% des erreurs commises dans les comptes-rendus (89).

Il pourrait donc être intéressant de proposer à titre systématique une relecture des TEP cérébrales par un expert, et a fortiori en cas de discordance des résultats avec la clinique.

A l'analyse visuelle, les 18 TEP restantes ont été réparties en deux autres groupes : une moitié évoquant un diagnostic différentiel et l'autre moitié ne présentant pas d'anomalie significative du métabolisme.

Pour les TEP « Autre » (cf tableau n°4), l'analyse quantitative a permis de mettre en évidence principalement des anomalies du métabolisme dans les lobes frontaux

bilatéraux (gyrus frontal moyen) et dans le lobe pariétal gauche (gyrus pariétal inférieur gauche).

L'analyse visuelle (cf tableau n°3) a mis en évidence également des anomalies modérées dans les lobes temporaux, notamment à gauche (gyrus temporal moyen). D'autres régions sont également atteintes de manière plus discrète (par rapport à la population totale), notamment les régions frontales supérieures dorsolatérales et le gyrus cingulaire et paracingulaire postérieur gauche (figures 8 et 9).

Pour certains des patients, les TEP n'étaient pas strictement normales, mais les anomalies n'étaient pas évocatrices d'une MA ; ces TEP ont donc été classées comme autre (n=9). Pour ces 9 TEP, les hypométabolismes touchaient de manière exclusive les lobes temporaux et les aires pré-frontales en épargnant le cortex associatif antérieur.

L'ensemble des résultats du groupe « Autre » nous permet d'évoquer plusieurs diagnostics différentiels de la MA comme autres hypothèses diagnostiques pour ces patients. L'EANM et l'EAN ont publié des recommandations en juin 2018 sur l'utilité de la TEP cérébrale au FDG pour distinguer les différentes atteintes cognitives, et notamment distinguer la MA d'autres atteintes dégénératives (82).

Nous pouvons d'abord en effet évoquer celui de DFLT caractérisée par une atteinte prédominant majoritairement dans le lobe frontal.

Nous pouvons évoquer également une origine vasculaire, caractérisée par une atteinte du métabolisme assez diffuse, et s'étendant en dehors des régions préférentiellement touchées dans la MA.

Nous aurions pu aussi évoquer d'autres diagnostics différentiels tel que celui de LATE (Limbic-predominant Age-related TDP 43 Encephalopathy), qui est une pathologie de découverte récente ayant fait l'objet d'un consensus en 2019 (paru dans Brain) (90). Cette protéinopathie serait en effet responsable d'un syndrome mnésique et d'un hypométabolisme temporal interne en TEP-FDG. Mais cette pathologie semble toucher préférentiellement les personnes âgées de plus de 80 ans (dans 20 à 50% des cas), ce qui n'est pas le cas de nos patients qui ont tous passé leur TEP initiale

avant l'âge de 80 ans (la moyenne d'âge du sous-groupe « Normal » est de 74 ans - cf tableau n°7).

Dans les autres diagnostics différentiels, il est possible aussi d'évoquer les formes de MA atypiques (comme mentionnées dans la partie II), qui ont fait l'objet d'une publication récente dans le *Lancet Neurology* (91) :

- La variante apraxique avec une atteinte pariétale asymétrique – dans le cas où la clinique concorderait (la figure 5 montre une asymétrie du métabolisme pariétal au dépend du côté droit),
- La variante APP logopénique temporo-pariétale gauche à un stade débutant (non différentiable de la MA) en cas de troubles phasiques associés (cf tableau 5 qui montre une atteinte pariétale et temporale prédominant à gauche),
- Ou bien encore éventuellement la forme frontale en cas de symptômes évocateurs pour le clinicien (cf tableau 4 – atteinte frontale significative par rapport à la population totale).

La forme ACP paraît peu probable, car elle atteint en priorité les régions occipitales et pariétales droites (très peu touchées parmi nos patients – cf tableau 4).

Il est important de noter dans toutes les situations citées précédemment que l'imagerie est orientée avant tout par le contexte clinique. En conséquence, la TEP cérébrale ne devrait être interprétée sans les hypothèses diagnostiques du clinicien.

Enfin, une étiologie psychiatrique ne peut être formellement exclue dans le cas d'une atteinte frontale. En effet, certaines pathologies comme la dépression ou la schizophrénie pourraient être à l'origine d'un hypométabolisme des régions frontales et notamment du cortex préfrontal comme le suggère cet article de *Kim et al.* publié en octobre 2020 (92).

Nous pouvons en déduire qu'un hypométabolisme des régions frontales peut se retrouver dans des pathologies variées d'origine neurologique et psychiatrique - de manière isolée ou associée à d'autres régions cérébrales - et qu'il s'agit donc d'une atteinte très peu spécifique.

Il est impossible de conclure formellement sur l'origine de l'hypométabolisme des régions frontales retrouvé chez nos patients (cf figure 3), qui pourrait tout aussi bien

être lié à une maladie neurodégénérative (MA frontale ou DFLT par exemple) qu'à une comorbidité psychiatrique (dépression...).

Notons que l'analyse quantitative de l'évolution des TEP initiales montre une augmentation de manière significative des anomalies frontales au cours du temps, aussi bien pour les TEP initiales « normales » que les TEP initiales « autres », confortant une origine neurodégénérative.

Concernant les TEP initiales normales, il est possible de remarquer à l'analyse quantitative une discrète atteinte temporelle droite et gauche (par rapport à la population totale - cf tableau 5), non détectée en analyse visuelle (cf tableau 3).

1.2 Evolution des TEP

En analysant l'évolution des TEP normales, nous remarquons que :

- Deux d'entre elles évoluent vers une MA (à 3 et 5 ans d'intervalle de la TEP initiale),
- Une est réévaluée comme étant normale (mais à seulement 5 mois d'intervalle...)
- Et une est réévaluée comme « autre ».

Dans ce dernier cas, nous pouvions observer sur la première TEP de contrôle (à 2 ans d'intervalle par rapport à la TEP initiale) grâce à l'analyse quantitative l'apparition d'anomalies significatives dans la région temporelle gauche (gyrus temporal moyen et hippocampe), puis sur la 2^e TEP de contrôle (à 4 ans) l'apparition d'un hypométabolisme ≤ -2 au niveau des gyri cingulaires postérieurs bilatéraux. Ces atteintes restent potentiellement compatibles avec une maladie d'Alzheimer, bien que comme non spécifique par l'analyse visuelle.

Nous pouvons donc retenir de ces résultats qu'un contrôle de la TEP-FDG est indiqué à distance lors d'un premier examen non concluant, comme appuyé dans cet article paru en 2017 dans *Neurobiol Aging* (93).

Il paraît en revanche peu utile de renouveler un examen de TEP à seulement quelques mois d'intervalle de la première, sauf en cas d'erreur technique par exemple ou de

défaut de préparation du patient avant l'examen qui gênerait l'interprétation (cf partie II). Dans notre cas (patient 6), aucun problème ou altération de la qualité d'image n'explique la réévaluation aussi précoce.

1.3 IRM cérébrales

L'analyse des IRM par sous-groupe nous apprend :

- Pour le groupe « MA », que les IRM sont toutes compatibles avec une MA ou non spécifiques, avec un score de Scheltens bilatéral plus élevé que dans les deux autres sous-groupes, et un gradient postéro-antérieur dans la quasi-totalité des cas.
- Pour le groupe « Autre », qu'il existe une discordance avec la TEP dans 42% des cas (3 examens sur 7 compatibles avec une MA).
- Pour le groupe « Normal » : plus de la moitié des examens sont discordants avec la TEP, dont 37% compatibles avec une MA (avec un gradient postéro-antérieur retrouvé dans la majorité des cas) et 25% compatible avec un autre diagnostic (score de Fazekas plus élevé que dans les sous-groupes MA et Autre, pour lequel nous n'avons pas d'explication).

Concernant les résultats discordants entre TEP et IRM, notre principale hypothèse est la différence de délai entre la TEP initiale et l'IRM cérébrale positive pour la MA. En effet, 2 des IRM compatibles avec une maladie d'Alzheimer dans le groupe « Normal » et 1 dans le groupe « Autre » ont été réalisées à la même période que le contrôle à distance de la TEP cérébrale initiale, également évocatrice de maladie d'Alzheimer.

Nous rappelons aussi que l'IRM cérébrale est aspécifique dans 40 à 60% des cas en fonction des groupes, ce qui peut s'expliquer par le délai d'apparition de l'atrophie au cours au stade de MCI par rapport l'imagerie métabolique, comme le publiait en 2011 par Frisoni *et al.* (94).

Enfin, nous pouvons mentionner le phénomène de « paradoxe hippocampique » paru dans un article de Gaël Chételat *et al.* en 2011 (31), mettant en évidence la discordance parfois retrouvée entre une atrophie précoce de l'hippocampe à l'IRM cérébrale et une atteinte très modérée du métabolisme à ce niveau en TEP cérébrale. Ou à contrario un hypométabolisme marqué dans les régions associatives postérieures sans franc gradient d'atrophie à l'IRM. Une des explications serait la plasticité de l'hippocampe qui mettrait en place des mécanismes de compensation afin de limiter l'atteinte fonctionnelle. Ce qui n'est pas sans rappeler l'hypothèse sur la

réserve cognitive élevée et les potentiels phénomènes compensateurs à l'origine d'un délai d'apparition des symptômes...

1.4 Population « Normale »

En analysant les données de la population du sous-groupe « Normal » (cf tableau n°3), nous remarquons que la proportion de femmes par rapport aux hommes est plus faible que dans les groupes « MA » et « Autre » (77,8% de femmes contre 88,9% et 100%). La moyenne d'âge est quant à elle discrètement plus élevée que dans le groupe MA (74,8 ans contre 72,4 ans).

Il existe donc une prédominance féminine au sein de tous nos groupes, ce qui est cohérent avec les données épidémiologiques françaises actuelles (95).

Un article de Rebecca A. Nebel paru en 2018 dans *Alzheimers Dement.* (96) répertorie toutes les hypothèses pouvant expliquer ce déséquilibre homme/femme, notamment en raison des facteurs de risque (possible rôle du système hormonal) ainsi que d'une susceptibilité accrue aux biomarqueurs et aux mutations du gène APOE4 (qui serait responsable d'une apparition plus précoce des symptômes).

Le score MMSE initial est discrètement diminué par rapport au groupe MA, tout comme le score final. Le score MATTIS est en revanche diminué de manière significative dans le groupe Normal.

Le taux de PL typique est aussi plus faible que dans les groupes MA et autre (66% contre 77% et 80%). Nous observons ainsi un taux de biomarqueurs positifs relativement élevé dans les 3 groupes, y compris lorsque la TEP-FDG tarde à se positiver. Ceci peut se justifier par le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer - comme l'expliquait *Jack et al* en 2018 (97) - car la maladie débute après l'accumulation de plaques amyloïdes et l'apparition de dégénérescences neurofibrillaires (dont les biomarqueurs sont les premiers témoins).

Il est intéressant de noter dans cette population que le niveau d'étude prédominant est le niveau primaire (ou inférieur), suivi du niveau secondaire, car cela implique qu'il s'agit probablement de patients ayant une réserve cognitive plus faible que les deux autres sous-groupes. Ceci est donc tout à fait compatible avec notre hypothèse émise dans la partie « *Réserve cognitive* » expliquée dans la partie I.

2. LIMITES ET BIAIS DE L'ETUDE

Cette étude a plusieurs limites, notamment celle d'avoir recruté des patients « normaux » en relisant leurs comptes-rendus d'examen et non les images elles-mêmes. Mais cela nous aurait demandé de relire plus de 2000 TEP cérébrales, ce qui aurait pris énormément de temps.

Ensuite, nous avons relu les 39 TEP en sachant que les patients étaient suivis pour une MA, ce qui a sûrement dû influencer notre interprétation. Ceci pourrait expliquer pourquoi un patient a eu d'abord 2 TEP « MA / non spécifique » puis la dernière TEP « Normale ».

D'autre part, nous avons effectué l'analyse quantitative avec le logiciel Scenium® qui utilise des régions prédéfinies ne donnant que des écart-types par rapport à une population de sujets sains fournie par le constructeur (Siemens Healthinners).

Un prélèvement artériel aurait été nécessaire si nous avions voulu obtenir une quantification qui soit la plus fiable possible, afin d'obtenir une mesure précise de la concentration plasmatique en 18F-FDG et de la glycémie, comme recommandé par l'EANM. (81)

Par ailleurs, nous ne pouvions utiliser la méthode par VBM, car nous n'avions pas à disposition des TEP cérébrales de sujets sains acquises avec les mêmes paramètres techniques que nos conditions d'utilisation.

Enfin, la taille de notre population étant très réduite, nous n'avons pu effectuer de véritable analyse statistique. Il s'agit d'une limite à laquelle nous nous attendions, car cela concerne évidemment très peu de patients.

IV - CONCLUSION

La TEP-FDG cérébrale est un outil régulièrement utilisé par les cliniciens afin d'orienter le plus précocement possible la prise en charge des patients atteints de troubles neurocognitifs, notamment en cas d'atypie clinique ou d'IRM cérébrale non contributive.

Il était donc intéressant d'étudier les quelques TEP cérébrales « normales » chez les patients suivis au centre mémoire pour une maladie d'Alzheimer, afin de mieux comprendre ce phénomène et avoir une idée de la conduite à tenir dans ces situations.

Notre étude a permis d'une part de relever l'importance d'une relecture des TEP cérébrales par un médecin expert, surtout en cas de discordance avec les arguments cliniques et/ou biologiques et avec l'IRM cérébrale.

D'autre part, notre étude suggère l'utilité d'un contrôle de la TEP à distance en cas d'examen non concluant (au moins deux ans), notamment chez les patients ayant une réserve cognitive plus faible, avec des scores aux tests neuropsychologiques significativement abaissés et des biomarqueurs aspécifiques à la ponction lombaire. Enfin, nous avons noté que certains patients ne présentaient que des anomalies frontales dont la spécificité est très faible, car possiblement présentes de manière isolée chez des patients MA en plus d'autres pathologies neurodégénératives ou psychiatriques.

Bien que nous ayons pu proposer plusieurs explications aux TEP cérébrales normales chez les patients MA, comme une erreur d'interprétation, un délai trop précoce ou un diagnostic différentiel, cela n'explique pas intégralement les discordances parfois retrouvées avec la clinique et l'imagerie morphologique.

Ces différences nous font alors réfléchir à l'hypothèse de phénomènes compensateurs du métabolisme cérébral qui « fausseraient » la TEP, en particulier au début de l'évolution de la maladie.

Une des pistes serait donc d'explorer plus précisément le lien entre la réserve cognitive et le fonctionnement métabolique des aires préférentiellement atteintes dans la

maladie d'Alzheimer, en particulier de la région hippocampique restant encore aujourd'hui mystérieuse.

Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

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.

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
- (si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et".....
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*
Prenez cette feuille de papier avec la main droite
26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

29. "Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit*
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?"

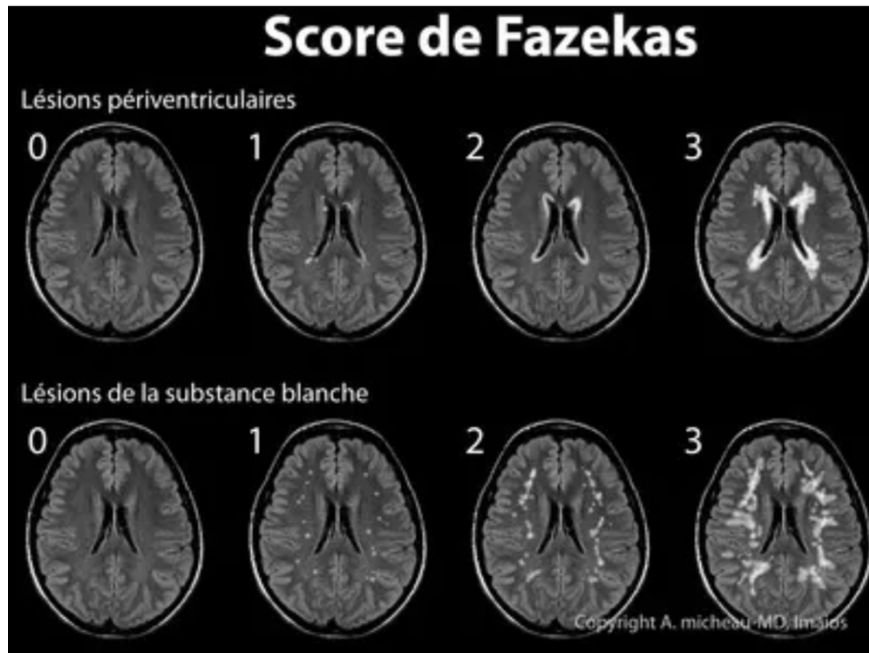
Compter 1 point pour chaque bonne réponse.
SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Presse Méd. 1999;28:1141-8.

Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitreneau J. Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. Rev Neuropsychol 2003 ;13(2) :209-36.

Merci à la HAS pour le score MMSE (98).

- Score de Fazekas (leucopathie vasculaire) –



Merci à IMAIOS pour la classification de Fazekas (99).

BIBLIOGRAPHIE

1. L'hippocampe de Proust. Le Monde.fr [Internet]. 14 juill 2008 [cité 6 oct 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2008/07/14/metamorphoses-de-la-memoire-1-6-l-hippocampe-de-proust_1073179_3244.html
2. Confusion, troubles cognitifs et démence [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/confusion-troubles-cognitifs-d%C3%A9mence>
3. Isabelle LP. Haute Autorité de santé. 2018;35.
4. Laroche S. De mémoire de neurone. La revue pour l'histoire du CNRS [Internet]. 3 juill 2008 [cité 6 oct 2022];(21). Disponible sur: <https://journals.openedition.org/histoire-cnrs/7333>
5. Doctorat honoris causa 2021-2022 [Internet]. UCLouvain. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://uclouvain.be/fr/instituts-recherche/ions/actualites/doctorat-honoris-causa-2021-2022.html>
6. Marion. Les dates clés de la recherche sur la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation Alzheimer. 2019 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-alzheimer.org/les-dates-cles-de-la-recherche-sur-la-maladie-dalzheimer/>
7. Auguste Deter, première patiente d'Aloïs Alzheimer | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/loisirs/auguste-deter-premiere-patiente-dalois-alzheimer>
8. Alzheimer — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer>
9. Les dates clés de la recherche sur la maladie d'Alzheimer - Fondation Alzheimer [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-alzheimer.org/les-dates-cles-de-la-recherche-sur-la-maladie-dalzheimer/>
10. Les tauopathies : des agrégats dans les neurones | Pour la Science [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.pourlascience.fr/sd/neurosciences/les-tauopathies-des-agregats-dans-les-neurones-7365.php>
11. Maladie d'Alzheimer · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>
12. Le plan contre les maladies neuro-dégénératives 2014-2019 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-contre-les-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019>
13. Soutenir la recherche sur Alzheimer [Internet]. Fondation Alzheimer. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-alzheimer.org/fondation-alzheimer/la-fondation/>
14. SPF. Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 20 septembre 2016, n°28-29 Maladie d'Alzheimer et démences apparentées [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-20-septembre-2016-n-28-29maladie-d-alzheimer-et-demences-apparentees>
15. Causes et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation Recherche Alzheimer. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/facteurs-de-risques/>
16. Les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation Recherche Alzheimer. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/prise-charge-traitements/medicamenteux/>
17. Neveu C. Aducanumab : suite et fin [Internet]. Fédération des Centres Mémoire. 2022 [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.centres-memoire.fr/aducanumab-suite-et-fin/>
18. Bientôt un traitement contre Alzheimer ? Une étude aux résultats positifs [Internet].

- Fondation Recherche Alzheimer. 2022 [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/17949/traitement-alzheimer-etude-bonne-nouvelle/>
19. La maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer>
 20. Chen Y, Strickland MR, Soranno A, Holtzman DM. Apolipoprotein E: Structural Insights and links to Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Neuron*. 20 janv 2021;109(2):205-21.
 21. Singh-Manoux A, Sabia S. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : approche parcours de vie. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. mars 2020;204(3):217-23.
 22. Nedelec T, Couvy-Duchesne B, Monnet F, Daly T, Ansart M, Gantzer L, et al. Identifying health conditions associated with Alzheimer's disease up to 15 years before diagnosis: an agnostic study of French and British health records. *The Lancet Digital Health*. mars 2022;4(3):e169-78.
 23. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimers Dis*. 1 juill 2021;8(3):313-21.
 24. Education, intelligence and Alzheimer's disease: evidence from a multivariable two-sample Mendelian randomization study | *International Journal of Epidemiology* | Oxford Academic [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ije/article/49/4/1163/5719343?login=false>
 25. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed Research International*. 7 févr 2017;2017:e9016924.
 26. Fearf C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues J, et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimer's & Dementia*. nov 2017;13(11):1207-16.
 27. #. Caféine et maladie d'Alzheimer : un lien avec la protéine Tau [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2014 [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/cafeine-et-maladie-dalzheimer-un-lien-avec-la-proteine-tau/12117/>
 28. Marion. Prévention Alzheimer : la réserve cognitive [Internet]. Fondation Alzheimer. 2018 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-alzheimer.org/reserve-cognitive-prevention-alzheimer/>
 29. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease - *The Lancet Neurology* [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(12\)70191-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(12)70191-6/fulltext)
 30. Un meilleur accès à l'éducation réduit les différences de capacités cognitives entre hommes et femmes | Salle de presse | Inserm [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-meilleur-acces-a-leducation-reduit-les-differences-de-capacites-cognitives-entre-hommes-et-femmes/42000/>
 31. Chételat G. La neuro-imagerie au service de la maladie d'Alzheimer: Imagerie et cognition (3). *Med Sci (Paris)*. févr 2011;27(2):193-8.
 32. Volle E, Levy R. Rôle du cortex préfrontal dans l'adaptation comportementale chez l'homme. *Med Sci (Paris)*. févr 2014;30(2):179-85.
 33. Tatu L. Anatomie du cortex cérébral : lobe temporal (2e partie). :2.
 34. Lobe pariétal: aspect IRM [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.info-radiologie.ch/lobe-parietal.php>
 35. Larousse É. lobe pariétal - LAROUSSE [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/lobe_pari%C3%A9tal/185996
 36. Le cerveau [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 24 oct

- 2022]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-cerveau/>
37. Configuration externe | Brain-inter-atlas [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://sites.uclouvain.be/braininteratlas/fr/chapitre/configuration-externe-3>
 38. La Mémoire, le circuit de Papez, le Système limbique et l'IRM. [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.info-radiologie.ch/memoire-limbique.php>
 39. Le Cerveau (3) [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.anatomie-humaine.com/Le-Cerveau-3.html>
 40. Tauopathie_et_synucleopathies.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: https://www.cen-neurologie.fr/files/files/enseignement/cours-seminaires/grandouest/Tauopathie_et_synucleopathies.pdf
 41. Les lésions de la maladie d'Alzheimer. Perspectives thérapeutiques ? – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/les-lesions-de-la-maladie-dalzheimer-perspectives-therapeutiques/>
 42. Les plaques amyloïdes — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-palques>
 43. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans la maladie d'Alzheimer en pratique clinique courante [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-515/les-biomarqueurs-du-liquide-cephalo-rachidien-dans-la-maladie-d-alzheimer-en-pratique-clinique-courante>
 44. Schraen DS. Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et Aβ1-42 dans le Liquide Céphalospinal : de nouveaux critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. :3.
 45. La maladie d'Alzheimer est-elle héréditaire ? [Internet]. Fondation Recherche Alzheimer. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-dalzheimer-est-elle-hereditaire/>
 46. Quand proposer un diagnostic moléculaire ? [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/outils-pratiques/criteres-diagnostic-moleculaire-alzheimer>
 47. Chapitre-29-Malades-jeunes-Traite-neurologie-2016.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.centre-alzheimer-jeunes.fr/wp-content/uploads/2017/02/Chapitre-29-Malades-jeunes-Traite-neurologie-2016.pdf>
 48. Koric L, Ceccaldi M. Formes atypiques de la maladie d'Alzheimer. MISE AU POINT. :5.
 49. Pedon L. Diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer: recommandations de l'International Working Group [Internet]. Neurologies. 2022 [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://neurologies.fr/diagnostic-clinique-de-la-maladie-dalzheimer-recommandations-de-linternational-working-group/>
 50. Sémiologie des fonctions cognitives [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-4>
 51. Adrar U, Gouzi N. L'apport de la carte conceptuelle dans l'évaluation à la compréhension : de la mémorisation à l'oralité et à la réécriture Cas d'étude : les apprenants de 3As/Sc.Ex du lycée Hakoumi Laid Adrar République Algérienne Démocratique Et Populaire. 2020.
 52. Edition S. Site-Greco - Groupe de réflexion sur les Evaluations Cognitives [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.site-greco.net/?pageID=sommaire_accueil

53. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for the classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging. *Alzheimers Dement.* sept 2013;9(5):529-37.
54. Consortium for the Early Identification of Alzheimer's disease-Quebec, Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HTV, Croteau J. Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's type dementia in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* déc 2017;27(4):328-53.
55. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer | Vaincre Alzheimer [Internet]. Fondation Vaincre Alzheimer. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/diagnostic/>
56. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology.* 1 juin 2021;20(6):484-96.
57. [recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf) [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf
58. Maladie de Parkinson [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/maladie-parkinson>
59. Syndrome démentiel | Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/syndrome-myogène-myopathique-9>
60. Maladies à prions / Maladie de Creutzfeldt-Jakob · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-prions-maladie-creutzfeldt-jakob/>
61. UK Begins 1st Clinical Trial in the World for Newly Discovered Form of Dementia [Internet]. UKNow. 2022 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://uknow.uky.edu/uk-healthcare/uk-begins-1st-clinical-trial-world-newly-discovered-form-dementia>
62. Pourquoi un diagnostic précoce ? [Internet]. Institut de la mémoire et de la Maladie d'Alzheimer. 2017 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://institut-memoire.aphp.fr/diagnostic-precoce-alzheimer/>
63. { https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf }.
64. Imagerie cérébrale de la maladie d'Alzheimer : état de l'art et perspectives pour le clinicien [Internet]. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-515/imagerie-cerebrale-de-la-maladie-d-alzheimer-etat-de-l-art-et-perspectives-pour-le-clinicien>
65. Risacher S, Shen L, West J, Kim S, McDonald B, Beckett L, et al. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: Relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging.* août 2010;31(8):1401-18.
66. L'atrophie du lobe temporal mésial détectée par IRM en tant que biomarqueur de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-620/l-atrophie-du-lobe-temporal-mesial-detecree-par-irm-en-tant-que-biomarqueur-de-la-maladie-d-alzheimer>
67. Enkirch SJ, Träschütz A, Müller A, Widmann CN, Gielen GH, Heneka MT, et al. The ERICA Score: An MR Imaging-based Visual Scoring System for the Assessment

- of Entorhinal Cortex Atrophy in Alzheimer Disease. *Radiology*. juill 2018;288(1):226-333.
68. Toepper M. Dissociating Normal Aging from Alzheimer's Disease: A View from Cognitive Neuroscience. *J Alzheimers Dis*. 57(2):331-52.
 69. De la maladie de Pick aux démences fronto-temporales – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/de-la-maladie-de-pick-aux-demences-fronto-temporales/>
 70. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 3 mars 2020;75(8):942-51.
 71. CEA. 11,7 teslas, record mondial de champ magnétique pour un aimant d'IRM du corps humain [Internet]. CEA/Espace Presse. CEA; 2019 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.cea.fr/presse/Pages/actualites-communiques/sante-sciences-du-vivant/iseult-IRM-record-11-7-teslas.aspx>
 72. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. janv 2010;9(1):119.
 73. Chollet F, Bioulac B, Dubois (rapporteurs) B, Hauw JJ, Léger JM. Rapport 22-06. Maladies neurodégénératives : marqueurs biologiques et de neuroimagerie. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. juin 2022;206(6):708-18.
 74. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and Meta-Analysis of Biomarkers and Diagnostic Imaging in Alzheimer's Disease. *JAD*. 4 oct 2011;26(4):627-45.
 75. IRSN-fiche_Fluor18.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/professionnels_sante/documentation/Documents/IRSN-fiche_Fluor18.pdf
 76. MN3_2018.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: http://irene.guillemet.org/coursem/MN3_2018.pdf
 77. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0301008213000531?token=8AFAD246D2BD22D7D3D6D9C3F50DB0076A50839DD260AE1B9623DDA00AF40E939E3A0CFE24D5737976A9BE25C2A328C1&originRegion=eu-west-1&originCreation=20221018192527>
 78. European Nuclear Medicine Guide [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nucmed-guide.app#!/chapter/291>
 79. Résumé des caractéristiques du produit - METATRACE FDG, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67244392&typedoc=R>
 80. irsn-rapport-dosimetrie-patient-2010-12.pdf [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/fr/expertise/rapports_expertise/documents/radioprotection/irsn-rapport-dosimetrie-patient-2010-12.pdf
 81. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1 janv 2022;49(2):632-51.
 82. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *European Journal of Neurology*. 2018;25(10):1201-17.
 83. Imagerie cérébrale de la maladie d'Alzheimer : état de l'art et perspectives pour le clinicien [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 9 oct 2022]. Disponible sur:

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2016/revue-medicale-suisse-515/imagerie-cerebrale-de-la-maladie-d-alzheimer-etat-de-l-art-et-perspectives-pour-le-clinicien>

84. Guedj É, Ceccaldi M. L'imagerie TEP-amyloïde : quelles perspectives pour une utilisation en pratique clinique ? 2019;5.
85. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*. 2004;55(3):306-19.
86. Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, Tai YF, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: An [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology*. 13 févr 2007;68(7):501-8.
87. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*. 1 oct 2008;29(10):1456-65.
88. Semah PF. Une histoire sans fin ou comment la HAS impose ses décisions à l'ANSM. :7.
89. Patel H, King C, Mehta D, Kempf J. PET/CT Report Addenda: A Review of Over 6,000 PET Studies-A Quality Improvement Project: What Can We Learn? *Journal of Nuclear Medicine*. 1 mai 2018;59(supplement 1):1179-1179.
90. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. juin 2019;142(6):1503-27.
91. Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC, et al. New Insights into Atypical Alzheimer's Disease in the Era of Biomarkers. *Lancet Neurol*. mars 2021;20(3):222-34.
92. Kim JH, Marton J, Ametamey SM, Cumming P. A Review of Molecular Imaging of Glutamate Receptors. *Molecules*. 16 oct 2020;25(20):4749.
93. Knopman DS, Jack CR, Lundt ES, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Evolution of Neurodegeneration Imaging Biomarkers from Clinically Normal to Dementia in the Alzheimer Disease Spectrum. *Neurobiol Aging*. oct 2016;46:32-42.
94. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. févr 2010;6(2):67-77.
95. Maladie d'Alzheimer et autres démences [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences>
96. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's & Dementia*. sept 2018;14(9):1171-83.
97. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. avr 2018;14(4):535-62.
98. mmse.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/mmse.pdf>
99. Classification de Fazekas pour la leucoaraiose (ARWMC) [Internet]. IMAIOS. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.imaios.com/fr/e-Cases/Chaines/Radiologie/Classifications/Classification-de-Fazekas-pour-la-leucoaraiose-ARWMC>

AUTEURE : Nom : VILLEMONTÉ DE LA CLERGERIE **Prénom :** DIANE

Date de soutenance : 10/11/2022

Titre de la thèse : Étude rétrospective d'une population de patients atteints de maladie d'Alzheimer sans altération du métabolisme cérébral en TEP au 18F-FDG

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : médecine nucléaire

DES + FST/option : médecine nucléaire

Mots-clés : TEP cérébrale au 18F-FDG ; maladie d'Alzheimer ; orientation diagnostique

Résumé : Introduction : La maladie d'Alzheimer est un trouble neurocognitif fréquent dont le diagnostic n'est pas toujours évident à établir. Les cliniciens peuvent alors avoir recours à l'imagerie métabolique – dont la sensibilité et la spécificité ont été démontrées pour orienter précocement le diagnostic. Il arrive néanmoins que les TEP cérébrales au 18F-FDG concluent à l'absence d'anomalie du métabolisme cérébral, chez des patients ayant pourtant un profil clinico-biologique compatible avec celui de maladie d'Alzheimer.

Les caractéristiques de ces patients et leurs imageries cérébrales ont ainsi été relues, afin d'essayer de mieux comprendre ces discordances.

Matériels et méthode : 23 patients suivis pour une maladie d'Alzheimer ont été sélectionnés au CMRR de Lille car ne présentant d'altération du métabolisme cérébral décrit sur le compte-rendu de leur TEP au 18F-FDG. Les TEP ont été relues afin d'obtenir un diagnostic visuel. Les données suivantes ont été recueillies : sexe, âge, niveau d'études, résultats aux tests neuropsychologiques (MMSE et MATTIS), biomarqueurs à la ponction lombaire et IRM cérébrales (qui ont été relues).

Résultats : L'analyse visuelle des TEP a permis de classer les patients en MA (n= 5), autre (n= 9) et normal (n=9). Dans le groupe « normal », les données clinico-biologiques ont montré des patients majoritairement au niveau socio-éducatif primaire et secondaire (n=7/8 et 1 non connu) et une PL dans 33,3% des cas aspécifique (n=3/9). Toujours dans ce groupe « normal », 4 ont bénéficié d'une TEP de réévaluation dont l'analyse visuelle a évolué dans 75% des cas : en MA (n=2), autre (n=1).

Conclusion : Les résultats de l'étude ont montré d'abord qu'il était important de faire relire les TEP cérébrales par un expert, notamment en cas de discordances avec le tableau clinique. Notre étude a également montré l'utilité de reconstrôler la TEP cérébrale en cas d'examen non concluant à distance de la TEP initiale

Enfin, ce travail soulève la question d'éventuels phénomènes compensateurs à l'origine d'un métabolisme cérébral « faussement » conservé, nécessitant davantage d'explorations.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr. Damien HUGLO

Assesseeurs : Madame le Pr. Florence PASQUIER, Monsieur le Pr. Franck SEMAH, Monsieur le Dr. Thibaud LÉBOUVIER

Directeur de thèse : Monsieur le Dr. Florent HIVES

