



Faculté de médecine

Année 2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État Par

Henri PASQUESOONE

Né le 23 avril 1992 à Croix (59)

TITRE

Analyse visuelle comparative de la densité des dépôts de la protéine Tau et de l'activité métabolique glucidique cortico-cérébrale par imagerie moléculaire chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Présentée et soutenue publiquement le <u>11 décembre 2020</u> devant un jury composé de :

<u>Président du Jury</u> : Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeure Maria-João SANTIAGO RIBEIRO, Médecine Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours.

Docteur Émilie BEAUFILS, Neurologie et Gériatrie, PH, CHU - Tours

<u>Directeur de thèse : Professeure Maria-João SANTIAGO RIBEIRO, Médecine</u> <u>Nucléaire, Faculté de Médecine – Tours</u>



UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie* Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales* Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université* Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale* Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue* Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966 Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962 Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972 Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994 Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004 Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON Pr Gilles BODY Pr Jacques CHANDENIER Pr Alain CHANTEPIE Pr Philippe COLOMBAT Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL Pr Pascal DUMONT Pr Dominique GOGA Pr Gérard LORETTE Pr Dominique PERROTIN Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hematologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pediatrie
LAFFON Marc	Anesthesiologie et reanimation chirurgicale, medecine d'urgence
LARIBI Salo	medecine d'urgence
LAKTIGUE Marie-Frederique	Bacteriologie-Virologie
LAURE BOIIS	omrungie maxillo-raciale et stomatologie
LECONTE THEIRY	Oto-rhino-larvadolarie
LINASSIED Claudo	Canaáralagia radiathárania
MACHET Laurent	Dermato vánáráologia
MAULIOT Francois	Médecine interne
MARCHAND_ADAM Subain	
MARCHAND-ADAM Sylvall	

MARRET Henri	.Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	.Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	.Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	.Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	.Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	.Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	.Rhumatologie
ODENT Thierry	.Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	.Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	.Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	.Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire.
PERROTIN Franck	.Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	.Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	.Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence.
ROINGEARD Philippe	.Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	.Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	.Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé.
SALAME Ephrem	.Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	.Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire.
THOMAS-CASTELNAU Pierre	.Pédiatrie
TOUTAIN Annick	.Génétique
VAILLANT Loïc	.Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	.Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire.
WATIER Hervé	.Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	.Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	.Médecine interne
BARBIER Louise	.Chirurgie digestive
BINET Aurélien	.Chirurgie infantile
BRUNAULT Paul	.Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	.Cardiologie
DENIS Frédéric	.Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	.Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	.Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques.
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	.Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention.

HOARAU Cyrille	.Immunologie
IVANES Fabrice	.Physiologie
LE GUELLEC Chantal	.Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	.Pédiatrie
LEGRAS Antoine	.Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques.
MOREL Baptiste	.Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	.Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	.Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	.Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences NICOGLOU AntoninePhilosophie - histoire des sciences et des techniques PATIENT Romuald......Biologie cellulaire RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine	Générale
RUIZ Christophe	Médecine	Générale
SAMKO Boris	Médecine	Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	.Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	.Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	.Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	.Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	.Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	.Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	.Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	.Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	.Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	.Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	.Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Pour l'Eco	le a'Orthoptie		
MAJZOUB	SamuelPr	aticien	Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE	Béatrice	Praticien.	Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

REMERCIEMENTS

À mon Président,

Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER,

Professeur des universités de Radiologie et d'Imagerie Médicale Praticien hospitalier Chef de service Je vous suis reconnaissant de l'honneur que vous me faites de présider mon jury de thèse. Je souhaite vous témoigner mes respectueuses considérations. Je vous remercie de la façon dont vous transmettez au quotidien votre passion pour la Radiologie.

À ma Directrice de thèse et à mes Juges,

Madame la Professeure Maria-João SANTIAGO RIBEIRO, ma directrice de thèse,

Professeure des universités de Médecine Nucléaire et Biophysique

Praticien hospitalier

Chef de service

Je vous remercie pour le temps que vous avez passé sur la réalisation de ce travail. Vous avez su m'accompagner et me soutenir dans les moments de doutes grâce à vos précieux conseils et votre bienveillance. Je vous remercie pour votre compagnonnage dans ma formation en médecine nucléaire. Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame Émilie BEAUFILS,

Praticien hospitalier Chef de service Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À ma famille,

À mes parents, Hervé et Caroline qui ont toujours été présents pour me soutenir dans les bons comme les mauvais moments. Merci d'avoir tout fait pour que j'en sois arrivé là aujourd'hui et merci à vous deux pour ces longues heures de relecture de ma thèse !!

À mon frère Charles et à ma belle-sœur Camille, qui savent me changer les idées et qui ont su me rassurer quand j'en avais besoin.

À ma sœur Louise qui me sert d'exemple et à mon nouveau beau-frère Benjamin avec qui je peux enfin parler d'autre chose que de médecine !!

A mes nièces, *Margaux*, *Jeanne et Céleste*, *qui me donnent le sourire au quotidien et qui sont surement très contentes pour « tonton Riton »*.

À mes grands-parents, Josette, Thérèse, Michel (dixit Panou) qui je l'espère sont fiers de moi ; et à Jean-Claude (dixit Daddy) parti trop tôt durant mes études et avec qui j'aurais aimé partager ce moment.

À mon parrain *Emmanuel, à Marine et à leurs enfants Georges, Gaspard et Achille qui m'ont chouchoutés comme jamais lors de mes semestres Orléanais.*

À mes cousins Thibault et Diane avec qui j'ai partagé mon externat à Lille et à mes nombreux autres cousins que j'espère revoir vite.

À ma marraine Catherine, et mes autres oncles et tantes qui ont toujours été d'une immense aide et qui font des réunions de famille un moment toujours inoubliable.

À Denis et Thérèse, qui m'ont permis de profiter de mes rares moments de répit cet été.

À mon ancien chat Pomme, qui a partagé la PACES avec moi sur mon bureau et qui m'a été d'un grand soutien.

À mes amis,

À mes amis Lillois avec qui j'ai partagé l'externat et tous les plaisirs de cette époque, Maco, Héloïse, Guillaume, Philippine, Corentin, Benjamin, Maxime, Maxence, Jaja, Sebastien, Charlotte, Claire, Clément, Violaine, Maelle, Léa, Flavia, Pierre, Florine et bien d'autres encore. Que de souvenirs inoubliables. J'espère pouvoir vous voir plus souvent à l'avenir !!

À mes amis Tourangeaux du début sans qui l'internat n'aurait pas la même saveur, Guillaume, Stan, Florence, et plus particulièrement Romaine qui a dû me supporter pendant notre premier semestre de « clinique » et qui, à ma grande surprise me supporte encore. Que de rigolades et de soirées épiques !

À tous mes autres amis qu'ils soient d'ici, du « Chnord » ou que je retrouve tous les ans sur notre « petite plage » de St Aygulf, Maureen, Alex, Guillaume, Bienvenu, Pernelle, Pauline, Alizée, Alexandre, Isabelle, Marine, Camille, Agathe, etc.. et avec lesquels beaucoup de très bons moments sont encore à venir.

À mes co-internes et amis de médecine nucléaire Bastien, Frédérique, Quentin, Abbrar, Aurélien avec qui la solidarité fait foi. Merci de rendre les stages encore plus agréables et de me faire progresser au quotidien.

A tous les autres que j'ai rencontrés à Saclay et qui me font dire qu'on ne rencontre que des gens bien en médecine nucléaire ! J'espère vous revoir vite à Serre-Chevalier.

À tous les autres internes que j'ai rencontrés au fil des stages et avec qui qui j'ai affronté tous types de situation pour le pire ou le meilleur !!

Au service de médecine nucléaire de Tours et d'Orléans,

Aux Praticiens Hospitaliers de Tours, *Maxime, Yann et Benoit pour leur gentillesse, leur accessibilité et leur enseignement. J'espère travailler et apprendre le plus longtemps possible à vos côtés.*

Aux Praticiens Hospitaliers d'Orléans, Matthieu, Hélène, Gilles, Sofiane, Sabine qui m'ont tant appris durant mon année dans leur service et avec qui venir en stage est un vrai plaisir.

Aux équipes de manipulateurs, ASH, préparateurs en pharmacie, radiopharmaciens, secrétaires, physiciens médicaux, merci de m'avoir accueilli avec bienveillance dans vos services. C'est un plaisir de travailler avec vous !

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui comptent pour moi.

RÉSUMÉ

Introduction : Dans la maladie d'Alzheimer (MA), les dépôts amyloïdes cérébraux sont diffus et ne diffèrent pas entre les formes typiques et atypiques de la maladie. En revanche, les lésions de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) composées d'agrégats de protéine tau semblent corrélées à la de la MA symptomatologie et permettent classer stades en neuropathologiques. Ces dernières années, des radioligands spécifiques de la protéine tau ont vu le jour et permettent de réaliser une imagerie in vivo de la distribution et de la densité des lésions de DNF.

Matériels et méthodes : 8 patients avec une MA typique et un patient avec un syndrome de Benson ont été inclus par le CMRR de Tours. Leurs MMS étaient compris entre 15 et 25. Tous les patients ont bénéficié de deux imageries TEP cérébrales, l'une avec le [¹⁸F]-FDG et l'autre avec un radiotraceur tau, le [¹⁸F]-T807. Une analyse visuelle comparative des images TEP a été effectuée à l'aide du logiciel Syngo.via. L'intensité de fixation du [¹⁸F]-T807 et l'hypométabolisme (en [¹⁸F]-FDG) ont été quantifiées visuellement en cinq niveaux pour chaque région du cortex cérébral.

Résultats : 4 sujets (3 avec une MA typique et le sujet présentant un syndrome de Benson) avaient un tableau hypométabolique confortant leur diagnostic, et qui par ailleurs concordait avec la distribution de la DNF. Parmi 4 autres sujets diagnostiqués cliniquement MA, 2 ne présentaient ni hypométabolisme ni DNF significative, et les 2 autres présentaient un hypométabolisme prédominant dans le cortex fronto-temporal sans lésion significative de DNF. Le 9ème sujet présentait un déficit métabolique cérébral diffus, avec des lésions de DNF en limite de significativité.

Conclusion : Malgré un nombre limité de sujets, les résultats semblent confirmer le lien étroit entre la présence des lésions de DNF visibles en imagerie TEP tau et la neurodégénérescence dans la MA.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, [¹⁸F]-T807, flortaucipir, [¹⁸F]-FDG, tomographie par émission de positon, protéine tau, dégénérescence neurofibrillaire.

ABSTRACT

Introduction : In Alzheimer's disease (AD), the amyloid deposits in the brain are diffuse and do not differ between typical and atypical forms of the disease. In contrast, lesions of neurofibrillary degeneration (NFD) composed of tau protein aggregates appear to be correlate with symptomatology and allow AD to be classified into neuropathological stages. In recent years, specific radioligands for tau protein have emerged and allow *in vivo* imaging of the distribution and density of NFD lesions.

Materials and methods : 8 patients with typical AD and one patient with Benson's syndrome were included by the CMRR in Tours. Their MMS were between 15 and 25. All patients underwent two brain PET scans, one with [¹⁸F]-FDG and the other with a tau radiotracer, [¹⁸F]-T807. A visual comparative analysis of PET images was performed using Syngo.via software. [¹⁸F]-T807 binding intensity and hypometabolism (in [¹⁸F]-FDG) were visually quantified in five levels for each region of the cerebral cortex.

Results : 4 subjects (3 with typical AD and the subject with Benson's syndrome) had a hypometabolic picture supporting their diagnosis, and which, moreover, was consistent with the distribution of NFD. Among 4 other subjects clinically diagnosed with AD, 2 presented neither hypometabolism nor significant NFD, and the other 2 presented a predominant hypometabolism in the frontotemporal cortex without significant lesion of NFD. The 9th subject presented a diffuse cerebral metabolic deficit, with lesions of NFD at the limit of significance.

Conclusion : Despite a limited number of subjects, results seem to confirm the close link between the presence of the NFD lesions visible on tau PET imaging and neurodegeneration in AD.

Keywords : Alzheimer's disease, $[^{18}F]$ -T807, flortaucipir, $[^{18}F]$ -FDG, positron emission tomography, tau protein, neurofibrillary degeneration.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
АроЕ	Apolipoprotéine E
APP	Amyloid precursor protein
AVC	Accident vasculaire cérébral
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CERRP	Centre d'Etudes et de Recherches sur les RadioPharmaceutiques
CMRglc	Cerebral metabolic rate of glucose consumption
CMRR	Centre Mémoire Ressources et Recherche
DMSO	Dimethyl sulfoxide
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
ECD	Ethyl-cystéine-dimère
EOB	End of bombardement
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluorodésoxyglucose
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
HMPAO	Hexa-méthyl-propyl-amineoxime
HLPC	High pressure liquide chromatography
HTA	Hypertension artérielle
IADL	Instrumental activities of daily living
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KeV	Kilo-électron-volt
Kd	Constante de dissociation
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LSO	Orthosilicate de lutétium
MA	Maladie d'Alzheimer
MAO	Monoamine oxydase
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE	Mini-mental state examination
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke
OSEM	Ordered subset expectation maximization
RAMLA	Row action maximum likelihood algorithm
SUV	Standard uptake value
ТА	Tension artérielle
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positon
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
YSO	Oxyorthosilicate d'yttrium

Table des matières

HAPITRE I : NOTIONS PRÉALABLES I. La maladie d'Alzheimer (MA) 11. Epidémiologie 12. Formes génétiques. 12.1. Formes génétiques. 12.2. Facteurs de risque nom modifiables. 13. Physiopathologie. 13. Physiopathologie. 13. Physiopathologie. 13. Physiopathologie. 14. Évolution de la maladie d'Alzheimer. 14. Évolution de la maladie d'Alzheimer. 14. Maladie d'Alzheimer à la phase préclinique. 14.3. Maladie d'Alzheimer atypique 15.4. Critères cliniques NNCDS-ADRDA 15.2. Critères de Dubois et al de 2007. 15.3. Maladie d'Alzheimer préclinique 15.4. Critères cliniques NNCDS-ADRDA 15.2. Critères de Dubois et al de 2007. 15.3. Maladie d'Alzheimer préclinique 15.4. Critères cliniques NNCDS-ADRDA 15.2. Critères de Dubois et al de 2007. 15.3. Maladie d'Alzheimer préclinique 15.4. Vers um définition biologique de la MA. 16. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) 17. L'IRM II. Imagerie moléculaire dans la maladie d'Alzheimer II.1. Principe de la détection en TEP-TDM. II.1.2. Flour 18 (^{ne} F). II.1.2. Leu ^{(ne} F)-FDG <th></th> <th></th>		
 La maladie d'Alzheimer (MA)	HAPITRE I : NOTIONS PRÉALABLES	1
 1.1 Epidémiologie 1.2 Etiologie 1.2.1 Formes génétiques. 1.2.2 Facteurs de risque modifiables 1.2.3 Facteurs de risque non modifiables. 1.3.1 Plaques amyloides. 1.3.1 Plaques amyloides. 1.3.2 Dégénérescence neurofibrillaire 1.4 Évolution de la maladie d'Alzheimer. 1.4.1 Madaié d'Alzheimer à labase préclinique. 1.4.2 Mild Cognitive Impairment (MCI) et MA prodromale. 1.4.3 Maladie d'Alzheimer au stade de démence. 1.4.4 Maladie d'Alzheimer au stade de démence. 1.4.4 Maladie d'Alzheimer au stade de démence. 1.4.4 Maladie d'Alzheimer au stade de démence. 1.5.1 Critères cliniques NINCDS-ADRDA 1.5.2 Critères de Dubois et al de 2007. 1.5.3 Maladie d'Alzheimer précinique 1.5.4 Vers une définition biologique de la MA. 1.6 Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR). 1.7 L'IRM. 11.1 Engerie moléculaire dans la maladie d'Alzheimer	I. La maladie d'Alzheimer (MA)	1
 1.2. Etiologie	L1. Epidémiologie	
 1.2.1. Formes génétiques. 1.2.1. Formes génétiques. 1.2.3. Facteurs de risque modifiables. 1.3. Physiopathologie 1.3.1. Plaques amyloides. 1.4. Évolution de la maladie d'Alzheimer. 1.4. Évolution de la maladie d'Alzheimer. 1.4. Évolution de la maladie d'Alzheimer. 1.4.2. Mild Cognitive Impairment (MCI) et MA prodromale. 1.4.3. Maladie d'Alzheimer ai tade de démence. 1.4.4. Maladie d'Alzheimer autode de démence. 1.5. Diagnostic de maladie d'Alzheimer. 1.5. Diagnostic de maladie d'Alzheimer. 1.5.1. Critères cliniques NINCDS-ADRDA. 1.5.2. Critères de Dubois et al de 2007. 1.5.3. Maladie d'Alzheimer préclinique. 1.5.4. Vers une définition biologique de la MA. 1.6. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR). 1.7. L'IRM. II. Imagerie moléculaire dans la maladie d'Alzheimer	L 2 Etiologie	1
 1.2.2. Facteurs de risque modifiables 1.3. Physiopathologie 1.3. Physiopathologie 1.3. Plaques anyloides 1.3. Plaques anyloides 1.3. Dégénérescence neurofibrillaire 1.4. Évolution de la maladie d' Alzheimer. 1.4.1. Maladie d' Alzheimer à la phase préclinique. 1.4.2. Mild Cognitive Impairment (MCI) et MA prodromale. 1.4.3. Maladie d' Alzheimer au stade de démence 1.4.4. Maladie d' Alzheimer au stade de démence 1.4.4. Maladie d' Alzheimer au stade de démence 1.4.4. Maladie d' Alzheimer au stade de démence 1.5. Diagnostic de maladie d' Alzheimer 1.5. Diagnostic de maladie d' Alzheimer 1.5. Diagnostic de maladie d' Alzheimer 1.5. Diadadie d' Alzheimer préclinique 1.5. A Vers une définition biologique de la MA. 1.6. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR). 1.7. L'IRM. 1. Imagerie moléculaire dans la maladie d' Alzheimer	121 Formes vénétiques	1
 1.2.3. Facteurs de risque non modifiables	I 2 2 Facteurs de risaue modifiables	1
 1.3. Physiopathologie	<i>I.2.3. Facteurs de risque non modifiables</i>	
 1.3.1. Plaques amyloides	I 3 Physiopathologie	2
 1.3.2. Dégénérescence neurofibrillaire	I.3.1. Plaques amvloïdes	2
 1.4. Évolution de la maladie d'Alzheimer	I.3.2. Dégénérescence neurofibrillaire	
 1.4.1. Maladie d' Alzheimer à la phase préclinique	I 4 Évolution de la maladie d'Alzheimer	2
 1.4.2. Mild Cognitive Impairment (MCI) et MA prodromale	I 4 1 Maladie d'Alzheimer à la phase préclinique	2
 1.4.3. Maladie d'Alzheimer au stade de démence. 1.4.4. Maladie d'Alzheimer atypique. 1.5. Diagnostic de maladie d'Alzheimer 1.5.1. Critères cliniques NINCDS-ADRDA. 1.5.2. Critères de Dubois et al de 2007. 1.5.3. Maladie d'Alzheimer préclinique. 1.5.4. Vers ume définition biologique de la MA. 1.6. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR). 1.7. L'IRM. 1. Frincipe de la Tomographie par Émission de Positon couplée au scanner (TEP/TDM). 11.1. Radioactivité β+ 11.2. Fluor 18 (⁴F). 11.3. Principe de la détection en TEP-TDM. 11.4. Corrections. 11.5. Quantification. 11.2. Les marqueurs topographiques. 11.2.1. Le (1^{se}F)-FDG. 11.2.2.3. Fixations physiologiques. 11.2.2.3. Fixations physiologiques. 11.2.2.4. [1^{se}F]-FDG et maladie d'Alzheimer. 11.3. Les marqueurs physiopathologiques. 11.3.1. Len TEMP. 11.3.2.1. Interprétation. 11.3.1. En TEMP. 11.3.2.1. Interprétation. 11.3.3.1. Radiotraceurs. 11.3.4. Radiotraceurs. 11.3.3.1. Radiotraceurs. 11.3.3.1.	I.4.2. Mild Cognitive Impairment (MCI) et MA prodromale.	
 <i>1.4.4. Maladie d'Alzheimer atypique</i>	I.4.3. Maladie d'Alzheimer au stade de démence	
 I.5. Diagnostic de maladie d'Alzheimer	I.4.4. Maladie d'Alzheimer atypique	
 1.5.1. Critères cliniques NINCDS-ADRDA	L5. Diagnostic de maladie d'Alzheimer.	
 1.5.2. Critères de Dubois et al de 2007	I.5.1. Critères cliniques NINCDS-ADRDA	2
 1.5.3. Maladie d'Alzheimer préclinique	I.5.2. Critères de Dubois et al de 2007	
 15.4. Vers une définition biologique de la MA	I.5.3. Maladie d'Alzheimer préclinique	
 I.6. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)	I.5.4. Vers une définition biologique de la MA	
I.7. L'IRM. I. Imagerie moléculaire dans la maladie d'Alzheimer. II.1. Principe de la Tomographie par Émission de Positon couplée au scanner (TEP/TDM). II.1. Radioactivité β+ II.1. Radiotraceurs II.2. Les marqueurs topographiques II.2. Les marqueurs topographiques II.2.2.1 Le [¹⁸ F]-FDG II.2.2.2 Protocole d'examen TEP au [¹⁸ F]-FDG II.2.2.3 Fixations physiologiques II.2.2.4 [¹⁸ F]-FDG et maladie d'Alzheimer II.3. Les marqueurs physiopathologiques II.3.1 En TEMP II.3.2.1 Radiotraceurs II.3.2.1 Interprétation II.3.3.1 Radiotraceurs II.3.3.1 Radiotraceurs II.3.3.1 Interprétation	I.6. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)	
 I. Imagerie moléculaire dans la maladie d'Alzheimer	L7. L'IRM	
 Imagerie moléculaire dans la maladie d'Alzheimer		_
 II.1. Principe de la Tomographie par Emission de Positon couplée au scanner (TEP/TDM)	l. Imagerie moléculaire dans la maladie d'Alzheimer	
(TEP/TDM)II.1.1. Radioactivité β +II.1.2. Fluor 18 (^{18}F)II.1.3. Principe de la détection en TEP-TDMII.1.4. CorrectionsII.1.5. QuantificationII.2. Les marqueurs topographiquesII.2.1. En imagerie TEMPII.2.2. TEP/TDM au [^{18}F]-FDGII.2.2.1. Le [^{18}F]-FDGII.2.2.2. Protocole d'examen TEP au [^{18}F]-FDGII.2.2.3. Fixations physiologiquesII.2.2.4. [^{18}F]-FDG et maladie d'AlzheimerII.3. Les marqueurs physiopathologiquesII.3.1. En TEMPII.3.2. InterprétationII.3.3.1. RadiotraceursII.3.3.1. RadiotraceursII.3.3.2. Interprétation	II.1. Principe de la Tomographie par Emission de Positon couplée	au scanner
 II.1.1. Radioactivité β+	(TEP/TDM)	
 II.1.2. Fluor 18 (¹⁸F) II.1.3. Principe de la détection en TEP-TDM	II.1.1. Radioactivité β +	
 II.1.3. Principe de la détection en TEP-TDM	II.1.2. Fluor 18 (¹⁸ F)	
 II.1.4. Corrections	II.1.3. Principe de la détection en TEP-TDM	
 II.1.5. Quantification II.2. Les marqueurs topographiques II.2.1. En imagerie TEMP II.2.2. TEP/TDM au [¹⁸F]-FDG II.2.2.1. Le [¹⁸F]-FDG II.2.2.2. Protocole d'examen TEP au [¹⁸F]-FDG II.2.2.3. Fixations physiologiques II.2.2.4. [¹⁸F]-FDG et maladie d'Alzheimer II.3. Les marqueurs physiopathologiques II.3.1. En TEMP II.3.2. TEP/TDM de la plaque amyloïde II.3.2.1. Radiotraceurs II.3.2.2. Interprétation II.3.3.1. Radiotraceurs II.3.3.1. Radiotraceurs II.3.3.2. Interprétation 	II.1.4. Corrections	
 II.2. Les marqueurs topographiques	II.1.5. Quantification	
 II.2.1. En imagerie TEMP II.2.2. TEP/TDM au [¹⁸F]-FDG	II.2. Les marqueurs topographiques	4
 <i>II.2.2. TEP/TDM au [¹⁸F]-FDG</i>	II.2.1. En imagerie TEMP	
 II.2.2.1. Le [¹⁸F]-FDG	$II.2.2. TEP/TDM au [^{18}F]-FDG.$	
 II.2.2.2. Protocole d'examen TEP au [¹⁸F]-FDG	II.2.2.1. Le [¹⁸ F]-FDG	
II.2.2.3. Fixations physiologiques. II.2.2.4. [¹⁸ F]-FDG et maladie d'Alzheimer. II.3. Les marqueurs physiopathologiques. <i>II.3.1. En TEMP</i> . <i>II.3.2. TEP/TDM de la plaque amyloïde</i> . II.3.2.1. Radiotraceurs. II.3.2.2. Interprétation. <i>II.3.3. TEP-TDM de la protéine tau</i> . II.3.3.1. Radiotraceurs. II.3.3.2. Interprétation. <i>II.3.3.2.</i> Interprétation.	II.2.2.2. Protocole d'examen TEP au [¹⁸ F]-FDG	
II.2.2.4. [¹⁶ F]-FDG et maladie d'Alzheimer II.3. Les marqueurs physiopathologiques <i>II.3.1. En TEMP</i> <i>II.3.2. TEP/TDM de la plaque amyloïde</i> II.3.2.1. Radiotraceurs. II.3.2.2. Interprétation <i>II.3.3. TEP-TDM de la protéine tau</i> II.3.3.1. Radiotraceurs. II.3.3.2. Interprétation	II.2.2.3. Fixations physiologiques.	
 II.3. Les marqueurs physiopathologiques	II.2.2.4. [¹⁶ F]-FDG et maladie d'Alzneimer	
 II.3.1. En TEMP II.3.2. TEP/TDM de la plaque amyloïde II.3.2.1. Radiotraceurs II.3.2.2. Interprétation II.3.3. TEP-TDM de la protéine tau II.3.3.1. Radiotraceurs II.3.3.2. Interprétation 	II.3. Les marqueurs physiopathologiques	4
II.3.2. TEP/TDM de la plaque amyloïde II.3.2.1. Radiotraceurs II.3.2.2. Interprétation II.3.3. TEP-TDM de la protéine tau II.3.3.1. Radiotraceurs II.3.3.2. Interprétation	11.3.1. En TEMP	
II.3.2.1. Radiotraceurs II.3.2.2. Interprétation II.3.3. TEP-TDM de la protéine tau II.3.3.1. Radiotraceurs II.3.3.2. Interprétation	II.3.2. TEP/TDM de la plaque amyloïde	
II.3.2.2. Interpretation <i>II.3.3. TEP-TDM de la protéine tau</i> II.3.3.1. Radiotraceurs II.3.3.2. Interprétation	II.3.2.1. Radiotraceurs.	
II.3.3.1. Radiotraceurs. II.3.3.2. Interprétation	11.5.2.2. Interpretation	
II.3.3.2. Interprétation	II.3.3. IEF-IDM ue u proteine uu	
nnexes	II.3.3.1. Naulou accuis II.3.3.2 Interprétation	ری
\nnexes	n.5.5.2. interpretation	
	Annexes	54

CHAPITRE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE	
1. Introduction	62
1.1. L'étude TEPTAU	
1.2. Le flortaucipir ou [¹⁸ F]-T807	
2. Matériel et Méthodes	
2.1. Le flortaucipir ou [¹⁸ F]-T807	
2.1.1. Radiosynthèse du flortaucipir ou [18F]-T807	
2.1.1. Contrôle de qualité radiopharmaceutique	
2.2. Sujets	
2.3. Acquisition des images	75
2.3.1. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	
2.3.2. Imagerie par tomographie par émission de positons (TEP)	
2.4. Analyse visuelle des images TEP	
3. Résultats	79
4. Discussion	
5. Conclusion	
Références	

CHAPITRE 1 : NOTIONS PRÉALABLES

Figure 1. Mécanisme de formation de la dégénérescence neurofibrillaire (8)	22
Figure 2. Stades d'évolution topographique de la DNF dans la MA selon (13)	23
Figure 3. Modèle des processus physiopathologiques de la MA utilisant les	
biomarqueurs selon (15)	24
Figure 4. Différents profils possibles d'évolution des biomarqueurs dans la	
physiopathologie de la MA (21)	25
Figure 5. Évolution des taux de Aβ42 et de tau dans le LCR en fonction des stades	
histologiques de Braak (35).	32
Figure 6. Formule de la radioactivité β+	35
Figure 7. Principal mode de désintégration du fluor 18.	36
Figure 8. Réaction d'annihilation entre un position et un électron	37
Figure 9. Molécule de [¹⁸ F]-FDG	42
Figure 10. Schéma de la voie métabolique du [¹⁸ F]-FDG (40)	42
Figure 11. Images TEP au [¹¹ C]-PIB de la charge amyloïde (44)	47
Figure 12. Défis du développement des radioligands de la protéine tau (56)	50
Figure 13. Principaux radiotraceurs TEP amyloïde et TEP tau (67)	53

CHAPITRE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE

Э
70
71
78
80
81
82
83

Tableau 1. Critères d'inclusion et de non inclusion	.74
Tableau 2. Caractéristiques démographiques des neuf sujets	.75
Tableau 3. Analyse visuelle des images TEP [¹⁸ F]-FDG et TEP [¹⁸ F]-T807.	.84

CHAPITRE I : NOTIONS PRÉALABLES

I. La maladie d'Alzheimer (MA)

I.1. Epidémiologie

Les pathologies démentielles se caractérisent par une détérioration progressive et un dysfonctionnement de fonctions cognitives comme la mémoire, le langage ou les fonctions exécutives.

Elles ont un impact majeur sur la santé mondiale avec une estimation d'au moins 50 millions de personnes atteintes. Leur prévalence a plus que doublé entre 1990 et 2016, avec une hausse de 148% des décès par démence, en raison du vieillissement et de la croissance de la population. Elles représentaient la cinquième cause de décès en population générale et la deuxième cause de décès chez les plus de 70 ans en 2016, avec une prédominance chez les femmes (1). On estime que d'ici 2050 le nombre de personnes atteintes de démences devrait être d'environ 135 millions d'individus selon l'OMS.

Elles sont responsables de nombreuses situations de handicap et d'incapacité, avec un retentissement social majeur sur l'entourage et un coût des soins conséquent dans des pays à revenus élevés comme la France.

C'est la maladie d'Alzheimer qui en représente la cause la plus fréquente, avec 60 à 70% des cas. En France, on estime qu'environ 900 000 personnes souffrent de la MA avec une incidence de 225 000 nouveaux cas par an. Sa prévalence augmente avec l'âge dans sa forme typique aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Ainsi on estime qu'en Europe il y a un doublement de la prévalence tous les cinq ans entre l'âge de 50 et 80 ans, avec un ralentissement aux âges plus avancés. En France, la prévalence de la MA est estimée à 2 % avant 65 ans, entre 2 et 4 % des personnes de plus de 65 ans et atteint environ 15% chez les patients de plus de 80 ans (2).

L'espérance de vie est en moyenne de 8,5 ans après l'apparition des premiers symptômes.

I.2. Etiologie

I.2.1. Formes génétiques

Certaines formes rares de la MA sont héréditaires en lien avec des mutations génétiques. Elles représentent moins de 1% des cas et conduisent de façon certaine à l'apparition de la maladie.

Ces formes surviennent souvent à un âge précoce, soit moins de 65ans, dont l'âge d'apparition dépend en général des antécédents familiaux du porteur.

Ces mutations concernent trois gênes principaux : les gènes codant pour l'APP (« *Amyloid Precursor Protein* », précurseur de la protéine amyloïde, en anglais) sur le chromosome 21, pour la préséniline 1 sur le chromosome 14 et pour la préséniline 2 sur le chromosome 1.

Les phénotypes cliniques présentés par les malades, hormis l'apparition des symptômes à un âge précoce, ne semblent pas différer des cas sporadiques (non héréditaires), y compris en ce qui concerne la vitesse du déclin cognitif. De même, aucune différence n'a été démontrée dans la densité des enchevêtrements neurofibrillaires et des plaques séniles par rapport aux formes sporadiques. Cela permet d'étudier de façon longitudinale les mécanismes de la MA et même d'évaluer l'efficacité de certains agents thérapeutiques agissant sur ces mécanismes (3).

I.2.2. Facteurs de risque modifiables

La MA dans sa forme sporadique est une maladie plurifactorielle complexe dont l'apparition dépend d'un ensemble de facteurs de susceptibilité génétique et de facteurs de risques personnels ou environnementaux.

En dehors de l'âge qui représente le facteur de risque principal, d'autres facteurs de risque ont été bien établis notamment le sexe féminin, le faible niveau d'instruction, les facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, AVC, hypercholestérolémie, diabète, IMC élevé), un volume hippocampique initial faible, la dépression, l'inactivité physique et certains facteurs environnementaux comme le tabagisme, l'alcoolisme, la pollution etc... (4).

D'autres sont moins bien documentés comme l'inflammation chronique (augmentation des leucocytes) ou les antécédents de traumatismes crâniens avec perte de connaissance supérieure à 5min).

I.2.3. Facteurs de risque non modifiables

Le principal facteur de susceptibilité génétique prédisposant à la MA est la variante $\varepsilon 4$ du gène codant pour l'apolipoproteine E (ApoE). Le gêne de l'ApoE existe sous trois allèles : $\varepsilon 2$ (7-8% de la population générale), $\varepsilon 3$ (75-80%) et $\varepsilon 4$ (environ 15%) (5). Les porteurs de formes hétérozygotes ($\varepsilon 3/\varepsilon 4$) ont un risque d'environ 3% de développer une MA, celui-ci atteindrait environ 10% pour les formes homozygotes ($\varepsilon 4/\varepsilon 4$), avec un âge de début de la maladie généralement avancé. Son rôle dans la pathogénèse de la MA est largement inconnu même si des preuves suggèrent que la variante $\varepsilon 4$ de l'ApoE induit une dérégulation microgliale et empêche la clairance de la protéine A β (*cf I.3.1.*) (6).

Les porteurs du variant ϵ^2 de l'ApoE ont quant à eux une tendance à la protection contre la MA.

I.3. Physiopathologie

La MA est une double protéinopathie. Deux lésions histologiques caractéristiques ont été mises en évidence comme jouant un rôle déterminant dans la pathogénie de la MA.

I.3.1. Plaques amyloïdes

Les plaques béta-amyloïdes (plaques amyloïdes) ou plaques séniles correspondent à un dépôt inter-neuronal de substance amyloïde insoluble constituée de fibrilles de peptides $A\beta_{1-42}$. Ce peptide est issue du clivage de la protéine transmembranaire «*Amyloid Precursor Protein* » (APP) par des enzymes β -sécrétases et γ -sécrétases, entraînant la libération de deux métabolites :

- le peptide A β de 40 acides aminés (peptide A β_{1-40}), majoritaire et non toxique,

- le peptide A β de 42 acides aminés (peptide A β_{1-42}) pouvant entraîner une neurotoxicité par agrégation.

Dans la maladie d'Alzheimer il existe une agrégation cérébrale anormalement élevée de protéine A β_{1-42} (A β 42) faisant en général suite à une surproduction ou à une diminution de la clairance des peptides A β_{1-42} .

La présence de plaques amyloïdes entourées d'une couronne de neurites en dégénérescence est appelée « plaque neuritique ».

Sur des études autopsiques, il a été démontré que la distribution et la densité des dépôts amyloïdes sont d'une importance limitée pour différencier les stades neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Il existe une mauvaise corrélation entre la dynamique spatiale et temporelle de la formation des plaques amyloïdes et la sévérité des déficits cognitifs observés, avec une répartition des plaques globalement diffuse quels que soient les stades de la maladie. Néanmoins, l'amylose cérébrale est nécessaire et obligatoire pour poser un diagnostic de MA.

En revanche, elle n'est pas suffisante pour prédire de manière fiable la progression vers un stade symptomatique de la maladie. Sur la base des preuves post-mortem, il existe une proportion significative d'individus avec une charge amyloïde cérébrale suffisante pour répondre aux critères de diagnostic neuropathologique qui ne présentent pas de preuve ante-mortem de maladie exprimée cliniquement (7).

I.3.2. Dégénérescence neurofibrillaire

Les lésions cérébrales de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) sont constituées d'inclusions intra-neuronales de paires de filaments hélicoïdaux de protéine tau (*« tubulin associated unit »*). Cette protéine, régulée par des mécanismes de phosphorylation, a un rôle physiologique dans le contrôle de la polymérisation des microtubules impliqués dans le transport axonal.

Dans la maladie d'Alzheimer, on observe une hyperphosphorylation anormale de la protéine tau qui empêche la stabilisation des microtubules, entraînant leur dissociation et responsable d'une dysfonction du transport. Ce mécanisme libère des protéines tau qui s'agrègent dans l'espace intracellulaire sous la forme d'enchevêtrements neurofibrillaires composés de paires de filaments hélicoïdaux de protéines tau hyperphosphorylées (8) (9) (*figure 1*).

Les données montrent que c'est la dégénérescence neurofibrillaire qui est étroitement liée au dysfonctionnement neuronal et aux troubles cognitifs associés (10).

Cependant, chez les individus cliniquement sains, des enchevêtrements neurofibrillaires peuvent être présents de façon limitée dans le lobe temporal mésial (cortex entorhinal,

hippocampe adjacent, amygdale) et à un moindre degré dans les régions temporales inférieures (11) (12).



Figure 1. Mécanisme de formation de la dégénérescence neurofibrillaire. (8)

La répartition des enchevêtrements neurofibrillaires a permis à *Braak et Braak* de différencier six étapes dans la physiopathologie de la MA (*figure 2*) :

- Le stade I est caractérisé par une atteinte du cortex transentorhinal,
- Dans le stade II l'accumulation se fait également dans le cortex entorhinal,
- Dans les stades limbiques III et IV, l'accumulation s'étend à l'amygdale et au néocortex temporal adjacent (stade III) puis dans le subiculum (stade IV),
- Dans les stades isocorticaux V et VI, la progression se poursuit au néocortex associatif (stade V) puis au néocortex sensoriel et moteur (stade VI).

La pathologie tau ou « tauopathie » n'est pas spécifique de la MA. Elle se retrouve dans d'autres démences comme la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la démence cortico-basale (DCB), la démence fronto-temporale (DFT) et l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC).



Figure 2. Stades d'évolution topographique de la DNF dans la maladie d'Alzheimer selon *Braak et Braak.* (13)

I.4. Évolution de la maladie d'Alzheimer

I.4.1. Maladie d'Alzheimer à la phase préclinique

Les études longitudinales évaluant les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer semblent montrer que les dépôts diffus de protéines A β 42 dans le cortex cérébral démarrent très précocement dans l'histoire physiopathologique de la maladie d'Alzheimer puis progressent jusqu'à former un plateau avant l'apparition des troubles cognitifs. Cette longue phase préclinique peut durer jusque 15 à 20 ans (14) (15).

Les lésions de dégénérescence neurofibrillaire semblent s'établir plus tardivement et se propager tout au long de la maladie en corrélation étroite avec la dysfonction neuronale et la progression des symptômes. Néanmoins, des modifications de concentration de la protéine tau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été mises en évidence jusqu'à 15 ans avant le début des signes cliniques ce qui suggère que les enchevêtrements neurofibrillaires commencent bien avant l'apparition des symptômes également (15) (16). Il existe une relation complexe entre les dépôts amyloïdes A β 42 et de protéines tau. Des hypothèses supposent que l'hyperphosphorylation de la protéine tau, responsable des

dépôts d'enchevêtrement neurofibrillaire, serait déclenchée une fois que la charge amyloïde atteint un seuil critique, c'est l'hypothèse de la « cascade amyloïde » (17). D'autres résultats supposent que le développement des pathologies amyloïde et tau commencent indépendamment mais que la présence d'une charge amyloïde cérébrale potentialise la propagation de la dégénérescence neurofibrillaire (18) (*figure 3*).



Figure 3. Modèle des processus physiopathologiques de la MA utilisant les biomarqueurs selon Jack et al (15). La modélisation des trajectoires des biomarqueurs sous forme de courbes décalées dans le temps les unes par rapport aux autres reflète l'idée que les différents processus physiopathologiques sous-jacents n'évoluent pas simultanément à des rythmes identiques mais plutôt de manière ordonnée dans le temps

Cependant, d'autres modèles ont montré une hétérogénéité des étapes nécessaires au développement des symptômes de MA avec parfois une hyperphosphorylation de la protéine tau et la présence de signes de dégénérescence corticale qui démarrent avant les anomalies amyloïdes (19). Cela suggère qu'il peut exister plusieurs combinaisons de physiopathologie entraînant la MA. Il pourrait y avoir des profils de biomarqueurs « amyloïdopathie première » et des profils « neurodégénérescence première » évoluant vers la MA préclinique (20) (*figure 4*). Ces modèles sont à nuancer du fait que la détection des biomarqueurs par des méthodes technologiques ne traduit pas forcément avec précision l'événement physiopathologique sous-jacent. Il est possible qu'un biomarqueur très sensible d'un processus physiopathologique apparaissant ultérieurement puisse être

détecté avant un biomarqueur plus précoce. De plus, la présence de signes de neurodégénérescence et de tauopathie pourrait également être la conséquence de pathologies comorbides dans ces modèles.



Figure 4. Différents profils possibles d'évolution des biomarqueurs dans la physiopathologie de la MA (21). Dans les schémas 2b et 2c, le terme de neurodégénérescence regroupe les anomalies du dosage de tau dans le LCR, les anomalies en IRM fonctionnelles et les anomalies et TEP/TDM au [¹⁸F]-FDG.

Le diagnostic de MA par identification de ses biomarqueurs spécifiques est rendu compliqué du fait qu'il existe probablement un chevauchement entre les altérations cérébrales liées au vieillissement normal et celles entraînant la MA. Ainsi il a été montré à la fois en imagerie TEP et en neuropathologie qu'il existe des lésions isolées de tauopathie ou d'amyloïdopathie dans le cerveau d'individus âgés cognitivement sains. Une méta-analyse évaluant la présence du biomarqueur A β dans le LCR et par imagerie TEP a retrouvé une prévalence de la positivité amyloïde estimée à 10,4% à l'âge de 50ans, augmentant de 3 à 5% tous les 5ans de vie pour atteindre 43,8% à 90ans. Cette positivité est étroitement corrélée avec la présence du variant ϵ 4 du gène de l'ApoE (22).

Il existe moins de données sur les sujets cognitivement sains présentant une positivité isolée du biomarqueur tau. Dans la plupart des cas, elle correspond à un vieillissement physiologique ou est en lien avec d'autres pathologies. Néanmoins, un pourcentage non négligeable de ces sujets évoluera vers une MA clinique (23).

En revanche, l'association simultanée d'une tauopathie et d'une amyloïdopathie cérébrale est corrélée à une progression rapide vers une MA symptomatologique et augmente de façon significative la spécificité pour le diagnostic d'un état préclinique asymptomatique de MA (24).

Des données montrent que la vitesse de progression de la MA est très variable d'un sujet à l'autre et pourrait dépendre en partie d'une certaine tolérance, parfois appelée « réserve cognitive » (25). La MA devient symptomatique lorsque les lésions neuronales ont dépassé un seuil de sensibilité de l'hôte, dépendant de ses facteurs de susceptibilité génétique, des facteurs de risque environnementaux et de la présence ou non d'autres lésions cérébrales associées.

Une intervention thérapeutique précoce sur l'amyloïdopathie ou la tauopathie offrirait probablement les meilleures chances de réussite en vue d'éviter une évolution vers la forme syndromique, même si la mesure dans laquelle ces biomarqueurs prédisent l'évolution clinique reste à clarifier. L'imagerie moléculaire *in vivo* pourrait avoir un rôle majeur dans ce contexte en permettant notamment une sélection des patients éligibles à recevoir ces traitements.

I.4.2. Mild Cognitive Impairment (MCI) et MA prodromale

Le MCI (*Mild Cognitive Impairment* ou troubles cognitifs légers) est un concept hétérogène défini cliniquement par une plainte d'une modification du fonctionnement cognitif émanant d'un patient, de son entourage ou d'un clinicien, associée à un déficit objectif des performances dans un ou plusieurs domaines cognitifs et avec une préservation globale de l'autonomie fonctionnelle (26). Les troubles cognitifs doivent être au mieux objectivés par un examen neuropsychologique complet et prendre en compte l'âge et le niveau culturel du patient (27).

Dans le MCI de forme amnésique, la plainte mnésique est au premier plan, parfois associée à une atteinte d'autres domaines cognitifs. C'est un trouble de la mémoire de type hippocampique c'est-à-dire épisodique, qui doit être retrouvé sur les tests neuropsychologiques.

Dans la plupart des cas, le MCI amnésique constitue soit le mode d'entrée dans une maladie d'Alzheimer avec des symptômes qui vont évoluer vers une forme démentielle, soit un symptôme de syndrome dépressif. Une méta-analyse robuste a montré que le taux annuel de conversion d'une MCI vers une démence était de 5 à 10% par an (28). Le test du rappels libres/rappels indicés de 16 items est considéré comme un facteur pronostique performant pour identifier les MCI mnésiques qui vont évoluer vers une maladie d'Alzheimer (29).

Le terme de MCI doit être privilégié lorsque le diagnostic de maladie d'Alzheimer n'a pas été corroboré par un marqueur physiopathologique ou lorsque celui-ci aura un résultat intermédiaire négatif. En revanche lorsque des éléments physiopathologiques sous-tendent l'hypothèse d'une MA on parle plutôt de MA prodromale (30).

I.4.3. Maladie d'Alzheimer au stade de démence

Au stade débutant, l'évolution symptomatologique de la MA typique est marquée par une altération progressive de la mémoire épisodique avec une incapacité de former de nouveaux souvenirs et un défaut de mémorisation au fur et à mesure. L'autonomie est relativement préservée à ce stade.

Au stade modéré, le patient va commencer à développer de nouveaux symptômes entravant sa vie quotidienne avec des difficultés pour s'orienter, pour communiquer, pour raisonner, pour utiliser des objets du quotidien ou encore pour gérer son budget. Au stade sévère, le tableau est celui d'un syndrome aphaso-apraxo-agnosique pouvant même aller jusqu'à des troubles moteurs et des troubles de la déglutition, avec l'apparition d'une dépendance totale.

Le retentissement sur les activités quotidiennes peut être mesuré à l'aide d'échelle comme le IADL (« Instrumental Activity of Daily Living » *cf annexes*).

L'un des instruments d'évaluation des fonctions cognitives le plus répandu est le MMSE (Mini-Mental State Examination ou MMS pour Mini-Mental State *cf annexes*). Il ne permet pas à lui seul de faire le diagnostic de démence ni d'en préciser le type et il ne peut pas remplacer un examen neuropsychologique. En revanche, il fournit une quantification des déficits cognitifs qui permet une comparaison entre les patients et, chez un même sujet, d'en suivre l'évolution. Il est donc utilisé dans le suivi des démences et permet de quantifier la dégradation des capacités cognitives au fil des consultations. Le Mini Mental State (MMS) comprend 30 questions et est évalué pour un score maximal de 30 points. Son interprétation nécessite de prendre en compte l'âge du sujet, son état affectif mais surtout son niveau culturel. Cependant, schématiquement, on peut considérer le degré de sévérité de la démence comme léger avec un score supérieur à 20, modéré entre 10 et 20, et sévère en dessous de 10.

I.4.4. Maladie d'Alzheimer atypique

La maladie d'Alzheimer est retrouvée dans différents syndromes cliniques où les troubles mnésiques ne sont pas au premier plan. Ces présentations atypiques sont relativement rares et contribuent à des difficultés diagnostiques notamment dans les premières phases de la maladie. Elles ont toutes comme spécificité d'avoir des lésions histologiques caractéristiques de la MA. Ainsi devant ces tableaux cliniques atypiques, le diagnostic est conforté par la présence des biomarqueurs spécifiques de la MA.

Les syndromes les mieux caractérisés sont les MA à prédominance visuo-spatiale ou atrophie corticale postérieure ou syndrome de Benson, les MA à prédominance langagière ou aphasie primaire progressive logopénique, et les MA à prédominance dysexécutive ou forme frontale.

I.5. Diagnostic de maladie d'Alzheimer

L'évolution de la maladie d'Alzheimer est marquée par un long continuum de processus biologiques débutant bien avant l'apparition des symptômes. Ainsi, le moment où un individu pourra être considéré comme atteint de la MA est encore discuté.

I.5.1. Critères cliniques NINCDS-ADRDA

Les critères de diagnostic clinique de la démence de type d'Alzheimer se fondent sur les critères NINCDS-ADRDA formulés en 1984 (*cf annexes*).

Ces critères sont établis sur les seules observations cliniques et les tests neuropsychologiques. Ils ne présentent qu'une faible précision diagnostique et ne permettent un diagnostic de MA « probable » qu'à un stade tardif de démence avérée avec perte d'autonomie. Leur sensibilité varie entre 71 et 87% et leur spécificité varie entre 44 et 71% (31). Jusqu'à 35% des patients avec une MA « cliniquement probable » n'ont pas réellement de MA en utilisant ces critères.

I.5.2. Critères de Dubois et al de 2007

Pour permettre un diagnostic plus précoce et plus spécifique, des critères révisés NINCDS-ADRDA ont été établis plus récemment en 2007 par *Dubois et al*. Ils ont la particularité de prendre en compte, en plus des critères cliniques, certains biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable y est défini par une perte de la mémoire épisodique précoce, progressive et depuis plus de 6 mois, retrouvée sur les tests neuropsychologiques, isolée ou associée à d'autres troubles cognitifs, avec la présence d'un des signes objectifs suivant :

- Une atrophie du lobe temporal interne à l'IRM,
- Des anomalies biologiques typiques dans le liquide céphalo-rachidien : valeurs basses de protéines Aβ42 et valeurs élevées de protéines tau et de protéines tau phosphorylées (p-tau),
- Un hypométabolisme glucidique temporo-pariétal sur une imagerie TEP au [¹⁸F]-FDG ou des anomalies typiques en imagerie TEP de la plaque amyloïde,
- Les mutations génétiques responsables de la maladie d'Alzheimer dans la famille proche.

I.5.3. Maladie d'Alzheimer préclinique

De nouveaux critères sont récemment apparus en essayant d'établir un diagnostic de maladie d'Alzheimer préclinique le plus précoce et spécifique possible. L'objectif est notamment d'identifier, à un stade asymptomatique, les patients qui développeront la maladie de façon quasi-certaine et qui pourront bénéficier des thérapeutiques futures.

Deux entités ont été distinguées par le groupe de travail international (« *International Working Group* ») (32) :

- La maladie d'Alzheimer pré-symptomatique, qui concerne les sujets porteurs d'une mutation monogénique autosomique dominante (*cf I.2.1.*), qui sont virtuellement destinés à développer une MA clinique et dont le diagnostic de MA préclinique peut être porté avec l'identification de la mutation.
- L'état asymptomatique à risque, qui concerne des sujets sans preuve clinique de MA prodromale mais qui présentent des facteurs de risque de développer une MA. Le groupe de travail international a proposé en 2016 une dichotomie basée sur la présence des biomarqueurs physiopathologiques de MA :
 - Les sujets présentant la co-occurrence d'une tauopathie et d'une amyloïdopathie mise en évidence par utilisation des biomarqueurs *in vivo* (dans le LCR ou par imagerie TEP), qui sont considérés comme ayant une MA préclinique (c'est-à-dire à risque particulièrement élevé),
 - Et les sujets présentant une amyloïdopathie ou une tauopathie isolée qui sont considérés comme présentant un facteur de risque de développer une MA.

Ces stades font la séparation entre une véritable maladie d'Alzheimer à sa phase présymptomatique d'une part, et un facteur de risque de la développer d'autre part.

Le groupe de travail a donc énoncé une nouvelle définition de la maladie d'Alzheimer en proposant que celle-ci désigne « l'état pathologique », sans que la présence de symptôme résultant de cet état pathologique ne soit requis.

I.5.4. Vers une définition biologique de la MA

Jusqu'à ce jour, c'est l'analyse tissulaire post-mortem du cerveau qui est considéré comme le « gold-standard » pour affirmer avec certitude le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Elle repose sur l'évaluation des caractéristiques pathologiques de la maladie d'Alzheimer : la présence d'une charge A β cérébrale diffuse, la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires basés sur les stades de Braak et l'évaluation de la localisation et de la densité des plaques neuritiques (33). L'apparition de l'imagerie moléculaire *in vivo* des lésions spécifiques de MA est une opportunité pour réaliser ce genre de procédure diagnostique au cours de la vie des patients.

De nouvelles définitions biologiques de maladie d'Alzheimer utilisant ces biomarqueurs sont actuellement évaluées (34).

I.6. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse du LCR permet de mettre en évidence de façon indirecte la présence d'une amyloïdopathie ou d'une tauopathie cérébrale. Un taux élevé de protéines tau est le témoin de la mort cellulaire, un taux élevé de protéines tau hyperphosphorylées (P-tau) est le témoin de la quantité de dégénérescence neurofibrillaire et un taux bas de protéine A β 42 traduit la présence de dépôts amyloïdes.

Plusieurs études ont montré que la combinaison de ces anomalies dans le LCR prédit la présence des caractéristiques neuropathologiques de la MA avec une grande précision (35). L'étude de *Tapiola and al* a en effet démontré que le niveau de protéines A β 42 dans le LCR est inversement corrélé à la charge amyloïde en protéine A β 42 dans le cerveau. De même, le niveau de protéines tau dans le LCR est corrélé à la présence de protéines tau hyperphosphorylée et à la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires néocorticaux suivant le modèle de Braak (*figure 5*).



Figure 5. Évolution des taux de Aβ42 et de tau dans le LCR en fonction des stades histologiques de Braak (35).

Les résultats de plusieurs études ont démontré que la valeur prédictive positive pour le diagnostic de MA est supérieure à 90%, même à un stade très précoce de la maladie, quand la combinaison de ces anomalies est présente (36) (37).

<u>I.7. L'IRM</u>

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale est recommandée chez tous les patients présentant des troubles cognitifs selon l'HAS 2010 et le guide de bon usage des examens d'imagerie.

Son premier intérêt est d'éliminer des diagnostics différentiels tel que des causes vasculaires ou tumorales et de ne pas méconnaître une cause curable. Elle doit donc comporter au minimum des séquences FLAIR et T2* pour rechercher des signes de leucoencéphalopathie vasculaire et une séquence de diffusion à la recherche de lésion ischémique récente ou d'argument pour une maladie de Creutzfeldt-Jakob. En cas de contre-indication à la réalisation d'une IRM, une TDM pourra être envisagée pour éliminer un diagnostic différentiel.

Son second intérêt est de détecter et de mesurer l'atrophie des régions hippocampiques, qui est considérée comme un marqueur topographique spécifique de MA. Elle doit donc comporter des séquences pondérées T1 et des coupes en T2 passant dans le plan perpendiculaire aux hippocampes pour évaluer le volume des structures amygdalohippocampiques. L'analyse est principalement effectuée à l'aide d'échelles visuelles établissant des degrés de sévérité de l'atrophie (38).

Il a été démontré que l'atrophie hippocampique et du cortex temporo-médial liée à la mort neuronale est statistiquement corrélée à la présence de maladie d'Alzheimer de façon assez précoce. Avec l'avancée des techniques, les anomalies de l'IRM structurelle deviennent clairement détectables avant les premiers signes cliniques de la maladie (39). Ces avancées suggèrent que l'IRM pourrait représenter un bon marqueur topographique de progression dès le stade préclinique de la maladie.

II. Imagerie moléculaire dans la maladie d'Alzheimer

L'imagerie moléculaire a pour but, grâce à l'utilisation de molécules radio-marquées spécifiques d'un processus biologique ou d'une cible moléculaire, et majoritairement administrées par injection intraveineuse à un patient, de réaliser une imagerie *in vivo* de différentes interactions biologiques présentes dans un organisme vivant.

Ces techniques d'imagerie de médecine nucléaire sont la tomographie par émission de positon (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP).

Le développement de l'imagerie des processus physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer est une opportunité pour étudier *in vivo* les lésions responsables de la maladie.

<u>II.1. Principe de la Tomographie par Émission de Positon couplée</u> <u>au scanner (TEP/TDM)</u>

<u>II.1.1. Radioactivité β +</u>

• Généralité sur la radioactivité

La radioactivité traduit la propriété d'un noyau atomique instable possédant un excès d'énergie à se transformer spontanément en émettant divers rayonnements emportant avec eux l'excédent d'énergie. Les principaux modes de désintégration et de désexcitation radioactives sont la radioactivité α , β +, β - et γ mais il existe d'autres modes de radioactivité mineurs comme la capture électronique. La radioactivité est un phénomène aléatoire qui est indépendant de l'âge du noyau ou de l'état physique ou chimique de son environnement.

Chaque nucléide radioactif est caractérisé par une probabilité de désintégration d'un noyau par unité de temps λ (s'exprime en s⁻¹) appelée constante radioactive, mais peut l'être également par sa période radioactive *T* appelée temps de demi-vie qui est définie comme le temps au bout duquel la moitié des noyaux initialement présents se sont désintégrés.

Une source radioactive, c'est-à-dire un grand nombre de noyaux radioactifs qui ne se désintègrent pas tous en même temps, possède une activité notée a(t) et est exprimée en Becquerel (Bq). Le Becquerel est le nombre de désintégrations par seconde, qui est égal au produit du nombre de noyaux radioactifs présents par leur constante radioactive.

En médecine nucléaire diagnostique, c'est la radioactivité β + qui est utilisée pour la TEP et la radioactivité γ pour la TEMP.

• Radioactivité β +

Dans l'émission β +, base de l'imagerie TEP, un proton du noyau atomique père va se transformer en neutron en produisant un rayonnement constitué d'un positon (également appelé positron) et d'un neutrino (*figure 6*).

 ${}^{A}_{Z}X_{N} \rightarrow {}^{A}_{Z-1}Y_{N+1} + e^{+} + \upsilon$

Figure 6. Formule de la radioactivité β+. *A* : nombre de nucléons ou nombre de masse, *Z* : nombre de protons (numéro atomique), *N* : nombre de neutrons, *X* : noyau atomique père, *Y* : noyau atomique fils, e⁺ : positon, v: neutrino.

C'est sous l'action de l'interaction nucléaire faible, imposée par tous les nucléons présents dans le noyau, que ce produit la désintégration β +. Elle survient lorsque le noyau de l'atome possède un excès de protons. Cette caractéristique est rare à l'état naturel, contrairement à l'excès de neutrons qui est beaucoup plus fréquent et constitue le point de départ de la radioactivité β -.

C'est grâce à la radioactivité artificielle et à la synthèse de radioéléments émetteurs β + par l'homme, découverte par Irène et Frédéric Joliot-Curie, que la radioactivité β + peut être utilisée à des fins scientifiques et médicales. L'ensemble des radioéléments émetteurs β + utilisés pour des applications médicales sont produits artificiellement comme c'est le cas du fluor 18.

II.1.2. Fluor 18 (¹⁸F)

L'isotope 18 du fluor est donc un émetteur β +. Il est produit dans des cyclotrons médicaux. Ces accélérateurs de particules utilisent la force magnétique pour accroître la vitesse de particules chargées en leur faisant décrire une trajectoire en spirale depuis le centre de l'enceinte jusqu'à ses bords. Les particules, des protons (p) dans le cas de la production du fluor 18, parcourent plusieurs tours avant d'être extraites de l'accélérateur puis projetées à très grande vitesse sur une cible. Pour la production du fluor 18, la cible la plus classiquement utilisée est constituée d'eau enrichie en oxygène 18 qui est un isotope stable mais coûteux en raison de sa rareté, ce qui impose sa récupération en fin de production. Il s'en suit une transmutation de ce dernier en fluor 18 avec émission d'un neutron (n) selon la réaction de transformation notée : ${}^{18}O(p,n){}^{18}F$.

Le fluor est le principal isotope radioactif utilisé pour l'imagerie TEP en routine clinique compte tenu de sa demi-vie suffisamment longue (T=109,8min) permettant l'acheminement du radiotraceur de son lieu de production jusqu'à son lieu d'utilisation, en limitant sa perte par décroissance radioactive (*figure 7*). Ce n'est pas le cas de la plupart des autres radionucléides émetteurs β + de demi-vies plus courtes (¹³N, ¹¹C, ¹⁵O) qui ne peuvent être utilisés que sur leur lieu de production.

$${}^{18}_9\text{F}_9 \rightarrow {}^{18}_9\text{O}_{10}^{+} \, e^+ + \upsilon$$

Figure 7. Principal mode de désintégration à 96,9% du fluor 18. e^+ : positon, v : neutrino

Le positon émis par la désintégration va parcourir une certaine distance dans les tissus qui dépend de son énergie cinétique. C'est seulement quand il aura perdu la totalité de son énergie cinétique qu'il va subir une réaction, dite d'annihilation avec un électron du milieu traversé. L'énergie cinétique maximale du positon du fluor 18 est de 634 keV et son énergie cinétique moyenne de 250 keV, ce qui est relativement faible en comparaison aux autres isotopes émetteurs β +. Cette énergie correspond à un parcours moyen d'environ 0,5 à 0,6 mm dans l'eau ou dans les tissus mous.

II.1.3. Principe de la détection en TEP-TDM

Une fois l'ensemble de son énergie cinétique perdue, le positon va donc interagir avec un électron de la matière environnante en suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules va se transformer en deux photons de 511 keV émis à 180° l'un de l'autre (*Figure 8*).


Figure 8. Émission des photons après la réaction d'annihilation entre un position et un électron. *Illustration issue du cours INSTN 2019.*

Détection en coïncidence : Le principe de l'imagerie TEP est de détecter ces deux photons en coïncidence, c'est-à-dire en quasi-simultanéité de part et d'autre d'une ligne de réponse en utilisant des détecteurs électroniques répartis en couronnes placées autour du patient. Pour chaque détection de photon, une fenêtre temporelle de coïncidence de quelques nanosecondes est ouverte et si un autre photon est enregistré sur le détecteur opposé pendant cet intervalle de temps, ils sont considérés comme provenant de la même annihilation par le calculateur. Le circuit de coïncidence répond donc à une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV afin de ne détecter que les photons issus de l'annihilation, et une fenêtre temporelle de 6 à 15 ns permettant de détecter les « vraies » coïncidences.

Détecteur : Le détecteur est constitué d'un cristal scintillateur et de photomultiplicateurs. Pour être détectés, les photons issus de l'annihilation doivent céder leur énergie au cristal soit par effet photoélectrique soit par effet Compton ce qui va générer un phénomène de scintillation, c'est-à-dire l'émissions de photons lumineux. Derrière le cristal, le photomultiplicateur va ensuite amplifier le signal par un jeu de dynodes successives afin de le rendre analysable. Avec ce système, le signal électrique émis sera proportionnel à l'énergie déposée dans le cristal. Le phénomène de scintillation empêche le cristal de détecter un nouvel événement durant une période appelé « temps mort ». La nature et les paramètres physiques du cristal détecteur ont une influence importante à la fois sur le pouvoir de détection du photon et sur le « temps mort ». Au CHU de Tours, le tomographe Ingenuity TF64 de Philips Medical Systems® (*cf Chapitre 2*) est doté d'un système « temps de vol » et utilise comme cristal du LYSO constitué d'YSO (oxyorthosilicate d'yttrium) couplé dans une certaine proportion au LSO (orthosilicate de lutétium).

« Temps de vol » : Seules les annihilations ayant lieu exactement au centre de la couronne de détection seront détectées simultanément. En dehors de cette localisation, l'écart de temps de détection des deux photons coïncidant, ceux-ci voyageant à la vitesse de la lumière, permet de localiser l'endroit où a eu lieu l'annihilation avec une précision dépendante de la résolution temporale des détecteurs, c'est la technique du « temps de vol ».

Enregistrement des données : Chez la plupart des machines TEP, les coïncidences enregistrées sont stockées individuellement au format *list-mode* contenant l'information sur l'énergie, la position et le temps de chacun des photons. Le comptage doit alors être rapide car un nombre important d'informations est obtenu à chaque instant. Ce système permet une analyse des données et des reconstructions *a posteriori*.

Reconstruction tomographique : Les signaux obtenus vont être positionnés dans des matrices appelées sinogrammes. Plusieurs méthodes de reconstructions tomographiques sont possibles à partir de ces sinogrammes. A l'heure actuelle, la grande majorité des machines TEP utilisent des méthodes de reconstructions itératives comme OSEM (Ordered Subset Expectation Maximisation) ou RAMLA (Row Action Maximum Likelihood Algorithm) « fully 3D ».

II.1.4. Corrections

Correction d'atténuation : Le corps humain est un milieu de densité inhomogène (os, parenchyme pulmonaire...) où chaque point possède son propre coefficient d'atténuation (noté μ et exprimé en cm⁻¹), c'est-à-dire la probabilité d'interaction avec un photon qui le traverse. Une grande partie des photons γ issues des réactions d'annihilations sont donc atténués par les tissus du patient, et n'atteignent pas la couronne de détection. Pour corriger cette atténuation, une Tomodensitométrie (TDM) est couplée à la TEP. Le principe même de la TDM est de calculer les densités des tissus, exprimées en unité Hounsfield (UH). La TDM permet de réaliser une cartographie des coefficients d'atténuation qui dépend de cette densité. Cette cartographie est ensuite utilisée lors de la reconstruction tomographique pour estimer les annihilations ayant eu lieu mais n'ayant pas été détectées, et ainsi corriger de l'atténuation les images TEP. Pour certaines indications de TEP-TDM, la TDM présente également un intérêt en termes de localisation des lésions hyperfixantes.

Coïncidences fortuites : Il est possible que deux photons soient détectés simultanément (selon la fenêtre temporelle) sur une même ligne de réponse alors qu'ils sont issus de deux annihilations différentes. C'est ce qu'on appelle des coïncidences fortuites. Ce phénomène augmente avec le carré de l'activité injectée. Il peut atteindre jusqu'à 20-30% des événements détectés en imagerie 3D cérébrale. L'utilisation d'une fenêtre temporelle la plus étroite possible permet de limiter leur importance. De plus, une estimation des coïncidences fortuites est calculée préalablement à la reconstruction et soustraite aux coïncidences détectées (ce qui est fait automatiquement sur la majorité des systèmes).

Coïncidences diffusées : Le phénomène de diffusion Compton induit une perte en énergie et un changement de direction des photons émis. Si des photons ayant subi une diffusion Compton sont détectés en coïncidence, alors cela va conduire à une erreur de localisation de l'annihilation et ainsi créer un bruit de fond indésirable et une perte de contraste dans l'image reconstruite. En appliquant une fenêtre en énergie étroite au détecteur, on limite leurs détections. Cependant, en raison de la résolution en énergie relativement médiocre des détecteurs TEP, environ 50% du total des photons diffusés se situent encore dans cette fenêtre. Pour s'en affranchir, une estimation de la distribution des photons diffusés est calculée puis soustraite aux données brutes, permettant ainsi une meilleure qualité d'image.

II.1.5. Quantification

L'outil le plus utilisé pour la quantification en TEP est la Standard Uptake Value (SUV) ou valeur de fixation normalisée en français. Elle permet la comparaison de l'intensité de fixation du radiotraceur d'un examen à l'autre et pour deux patients différents sous réserve que les examens aient été réalisés dans les mêmes conditions (même machine TEP avec paramètres identiques, même radiotraceur, images à même distance de l'injection, écarts de glycémies faibles pour le FDG, etc ...). Sa formule permet de s'affranchir des différences de poids et d'activité radioactive injectée entre les patients. En cas de répartition homogène du radiotraceur dans tout le corps, le SUV en tout point serait de 1, quel que soit le patient. La SUV répond à cette formule :

 $SUV = \frac{Concentration d'activité (kBq/ml)}{Activité injectée (kBq)*Masse du patient (g)} en considérant la masse volumique de l'homme de 1g/mL.$

Il peut exister une erreur de quantification pour les lésions qui sont inférieures à deux fois la résolution spatiale de la TEP, en lien avec l'effet de volume partiel. En effet, pour ces lésions de petite taille, une partie de l'activité va apparaître « au-delà » de la structure anatomique de la lésion. Il n'existe pas de correction automatique implantée sur les machines mais une correction peut être appliquée par des facteurs de recouvrement calculés à partir de tests réalisés sur des fantômes.

II.2. Les marqueurs topographiques

En opposition aux biomarqueurs physiopathologiques, les biomarqueurs topographiques ou de progression ne sont pas spécifiques d'une cible moléculaire en particulier.

Les pathologies neurodégénératives sont dues à un dysfonctionnement et/ou une perte neuronale. Ces lésions vont se traduire par une diminution des besoins énergétiques locaux, notamment en glucose et en oxygène, et entraîner une diminution du débit sanguin régional.

Elles sont visibles par imagerie TEP/TDM au [¹⁸F]-FDG (témoin de la consommation de glucose) et par TEMP au [^{99m}Tc]-ECD ou au [^{99m}Tc]-HMPAO (témoins du débit sanguin cérébrale) qui sont des examens de routine facilement accessibles. Ces examens sont principalement utilisés dans les présentations cliniques atypiques ou dans les troubles cognitifs débutants. Leur rôle est d'orienter vers la pathologie causale ou de prédire l'évolution vers une démence établie en cas de troubles cognitifs légers.

C'est grâce à la topographie des lésions, qui est propre à chaque pathologie neurodégénérative qu'ils vont permettre d'orienter vers un diagnostic en se basant sur l'anatomie fonctionnelle.

II.2.1. En imagerie TEMP

En tomographie par émission mono-photonique (TEMP), les médicaments radiopharmaceutiques utilisés en pratique dans les démences sont des traceurs de perfusion cérébrale marqués avec du technétium 99 métastable (^{99m}Tc). Les deux vecteurs ayant l'AMM en France sont l'ECD et l'HMPAO. Ce sont des molécules lipophiles de petit poids moléculaires diffusant passivement à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et restant piégées au niveau intracérébral en se transformant en substance hydrophile. Leur fixation est rapide pour atteindre un maximum en 1 à 2 minutes suivie d'une phase en plateau. Leur distribution intracérébrale reflète l'état de la perfusion régionale au moment de l'injection et est un témoin indirect de la dysfonction neuronale en cas d'hypofixation. ^{99m}Tc-ECD et ^{99m}Tc étant produit par un générateur directement sur place) et leurs longues périodes radioactives de 6h.

Cependant l'imagerie TEMP a une résolution spatiale de l'ordre de 10 à 15mm qui est bien inférieure à celle de la TEP qui est de 4 à 7mm en moyenne. Elles sont donc de moins en moins utilisées en pratique clinique, au profit de la TEP.

II.2.2. TEP/TDM au [¹⁸F]-FDG

II.2.2.1. Le [¹⁸F]-FDG

Le [¹⁸F]-FDG ou 2-désoxy-2[¹⁸F]fluoro-D-glucose ou [¹⁸F]-fluorodésoxyglucose, est un analogue radiopharmaceutique du glucose. C'est sans doute le médicament radiopharmaceutique le plus utilisé en médecine nucléaire notamment en pathologie oncologique, inflammatoire et infectieuse, mais également dans l'évaluation des pathologies cérébrales et plus particulièrement dans la maladie d'Alzheimer et ses apparentées. Il est généralement synthétisé chimiquement directement sur le lieu de production du fluor 18 à l'aide d'une réaction nucléophile consistant à remplacer le groupe

hydroxyle OH en position 2 sur le glucose par un atome de ¹⁸F (*figure 9*). Devant la demande accrue et pour des raisons de radioprotection, la production de [¹⁸F]-FDG s'est automatisée.

Après la production, de nombreux contrôles qualité sont effectués pour vérifier les puretés chimique, radiochimique, radionucléique et pharmaceutique.



Figure 9. Molécule de [¹⁸F]-FDG.

Le glucose est le seul substrat énergétique des cellules neuronales. Une fois injecté en intraveineuse au patient, le [¹⁸F]-FDG est extrait des artères et transporté vers le milieu intracellulaire par les transporteurs membranaires glucidiques GLUT-1 et GLUT-4 au niveau cérébral. Il va ensuite subir la première étape physiologique de la glycolyse et être phosphorylé en [¹⁸F]-FDG-6-P par une hexokinase tout comme les molécules de glucose. En revanche, contrairement au glucose, il ne subira pas la seconde étape de la glycolyse car la présence du ¹⁸F empêche l'isomérisation du [¹⁸F]-FDG-6-P en fructose-6-P et il restera piégé dans le milieu intracellulaire. Le [¹⁸F]-FDG-6-P intracellulaire va donc s'accumuler au cours du temps proportionnellement au métabolisme glucidique de la cellule (*figure 10*).



Figure 10. Schéma de la voie métabolique du [¹⁸F]-FDG. (40)

II.2.2.2. Protocole d'examen TEP au [¹⁸F]-FDG

Le patient doit être à jeun entre 4 à 6 h avant l'injection du [¹⁸F]-FDG pour éviter le pic d'insuline post-prandial qui ferait entrer le radiotraceur dans les cellules musculaires. Sa glycémie veineuse doit également être inférieure à 1,6 mg/ml pour éviter toute compétition entre le [¹⁸F]-FDG et le glucose.

L'injection IV est effectuée après une mise au repos neurosensoriel du patient pendant au moins 20 minutes, les yeux fermés, dans l'obscurité et sans parler pour éviter l'activation de zones cérébrales ce qui aurait pour conséquence une majoration de la consommation de glucose dans ces zones.

Une dose moyenne d'environ 2 MBq par kilogramme de [¹⁸F]-FDG est généralement administrée en fonction des centres. La réalisation des images est effectuée entre 30 et 60 minutes après l'injection. La tête du patient doit être bien centrée dans le champ de vue ou FOV (*field off view*), si possible dans l'axe orbito-méatal en fonction de son confort. La durée d'acquisition varie entre 5 et 15 minutes pour un total d'environ 100 millions de coups détectés.

Une TDM faible dose est également réalisée pour permettre la correction d'atténuation des images TEP.

II.2.2.3. Fixations physiologiques

Chez le sujet sain, la captation cérébrale du [¹⁸F]-FDG est symétrique dans les deux hémisphères. Elle présente un pattern de fixation corticale, au niveau des noyaux gris centraux et au niveau des thalamus.

Avec le vieillissement normal on observe une diminution de la fixation bilatérale sur les cortex frontaux supérieur et médial, le cortex moteur, les cortex cingulaires antérieur et moyen, les régions corticales pariétales bilatérales avec une prédominance du côté gauche. On observe aussi une diminution de fixation particulièrement marquée au niveau des pôles temporaux supérieurs s'étendant à l'insula et au cortex orbito-frontal. En revanche, les régions les plus préservées se situent au niveau de la partie médiale des lobes temporaux (comprenant les hippocampes, les amygdales et les gyri para-hippocampiques), les putamens, les pallidums, les noyaux thalamiques latéraux, le cortex cingulaire postérieur, les précunéus, le cortex occipito-temporal et le cervelet (41) (42).

II.2.2.4. [¹⁸F]-FDG et maladie d'Alzheimer

0 Intérêt

La TEP-TDM au [¹⁸F]-FDG utilisée en neurologie est un examen non invasif et peu irradiant. Il apporte des informations qualitatives et quantitatives sur la distribution de l'activité métabolique glucidique cérébrale qui est un témoin fiable du fonctionnement neuronal et synaptique cortical.

Un hypométabolisme glucidique est le signe d'une neurodégénérescence pouvant être liée à une perte neuronale, une dysfonction synaptique et/ou une diminution de la densité des terminaisons des cellules gliales péri-synaptiques.

La TEP-TDM au [¹⁸F]-FDG donne des informations sur la distribution des lésions, permettant de différencier des dégénérescences corticales diffuses ou lobaires entre-elles. Elle prend notamment sa valeur quand l'IRM est normale et qu'aucune altération n'est visible sur l'imagerie morphologique.

• Impact diagnostique

La TEP-TDM au [¹⁸F]-FDG possède de bonnes capacités diagnostiques avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 89% pour distinguer les patients Alzheimer des témoins, ainsi qu'une sensibilité de 92% et une spécificité de 78% pour distinguer les patients atteint d'une maladie Alzheimer des autres démences, y compris aux stades de troubles cognitifs débutants (43). Selon les recommandations, la TEP [¹⁸F]-FDG est recommandée dans le diagnostic précoce de MA au stade prodromal de la maladie, et en cas de présentation atypique de MA ou de doute diagnostique avec une dégénérescence fronto-temporale ou une autre atrophie lobaire. Elle peut également être utilisée pour le diagnostic de MA cliniquement probable mais n'est pas systématique au stade de démence.

o Interprétation

Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer typique, l'hypométabolisme est observé dans le cortex associatif tandis que les aires primaires sont préservées. L'atteinte est généralement bilatérale mais peut être asymétrique.

Au début de la maladie, l'indicateur le plus précoce et sensible de maladie d'Alzheimer est l'apparition d'un hypométabolisme du gyrus cingulaire postérieur s'étendant souvent au pré-cunéus. Puis l'atteinte se fait au niveau des cortex pariéto-temporaux incluant le gyrus angulaire. Avec l'évolution de la maladie, l'hypométabolisme tend à s'étendre à l'ensemble des aires associatives et à progressivement affecter les régions cortico-frontales.

Dans les régions hippocampiques et temporo-mésiales, comprenant le cortex entorhinal et l'amygdale, les diminutions d'activité du métabolisme glucidique peuvent être plus difficiles à mettre en évidence car ces régions ont un métabolisme glucidique physiologique inférieur aux autres régions.

\circ Limites

La TEP au [¹⁸F]-FDG ne peut pas différencier de manière fiable des lésions d'origine traumatique ou vasculaire par rapport à des lésions de démence. La TDM utilisée en association avec la TEP est dite à « très faible dose » et sert exclusivement à la correction d'atténuation des photons γ avec la voûte crânienne principalement. La qualité des images qui en résulte ne permet pas une évaluation du parenchyme cérébral.

II.3. Les marqueurs physiopathologiques

Les biomarqueurs diagnostiques ou physiopathologiques spécifiques d'une cible moléculaire traduisent un processus biologique sous-jacent.

II.3.1. En TEMP

Des radiotraceurs de TEMP peuvent être utilisés pour étudier la synapse dopaminergique et permettre d'orienter vers un type de démence en fonction de son atteinte ou non de la voie nigrostriée. Ceux utilisés en pratique clinique quotidienne sont des ligands des transporteurs dopaminergiques présynaptiques, comme le FP-CIT (ioflupane) marqué à l'iode 123 ou DaTSCAN[®]. Sa fixation dépend essentiellement de la densité des terminaisons neuronales dopaminergiques dans le striatum.

Son utilisation est indiquée, entre autres, pour aider au diagnostic différentiel entre une démence à corps de Lewy probable et la maladie d'Alzheimer, ou pour aider au diagnostic différentiel entre un tremblement essentiel et des syndromes parkinsoniens lié à une maladie de Parkinson idiopathique, une atrophie multisystématisée ou une paralysie supranucléaire progressive.

En cas d'absence d'anomalie de la voie nigro-striée, comme dans la MA, les images vont être caractérisées par deux aires de fixation symétriques en forme de croissant d'égale intensité au niveau des noyaux caudés et des putamens. A l'inverse, en cas de fixation asymétrique ou d'un aspect symétrique mais d'intensité inégale des striatum, c'est un témoin d'une dénervation dopaminergique présynaptique. L'analyse est visuelle et peut être complétée par une analyse semi-quantitative.

D'autres radiotraceurs existent mais sont peu utilisés en pratique, ils peuvent marquer les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques ou marquer la MAO (monoamine oxydase) par exemple.

II.3.2. TEP/TDM de la plaque amyloïde

II.3.2.1. Radiotraceurs

Depuis les années 2000, on observe un intérêt grandissant pour la recherche de cibles et la compréhension des mécanismes impliqués dans la MA. De nouveaux radiotraceurs TEP ont ainsi été développés, dont les premiers étaient des ligands spécifiques de la plaque amyloïde.

L'un des premier médicament radiopharmaceutique spécifique de l'amyloïdopathie dans la MA à avoir été développé est le composé PIB (N-méthyl-[¹¹C]2-(4'méthylaminophényl)-6-hydroxybenzo-thiazole) pour «*Pittsburgh Compound B*», un dérivé de la thioflavine T qui est utilisé comme fluorophore pour étudier l'agrégation du peptide A β . Il a été développé par *Klunk et coll* à Pittsburgh. Le PIB est marqué avec du carbone 11 ([¹¹C]-PIB) qui a une demi-vie courte de 20 minutes ne permettant pas son utilisation dans des centres de médecine nucléaire ne disposant pas d'un cyclotron sur place pour sa production.

Dans la MA, l'image TEP montre une rétention élevée du radiotraceur dans les cortex frontal, temporal, pariétal et occipital ainsi qu'une rétention basse dans le cervelet et le tronc cérébral, qui sont inversement corrélées aux images TEP au [¹⁸F]-FDG (44) (*figure 11*).



Figure 11. A gauche : sujet sain de 67 ans. A droite : sujet atteint de MA de 79ans. En haut : images SUV du radiotraceur PIB d'images réalisées sur 20min, à 40min post-injection. En bas : images de rCMRglc (µmol / min / 100 ml) de FDG.

Les images de valeur d'absorption standardisée de PIB (SUV) démontrent une différence marquée entre la rétention de PIB chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (« AD ») et les sujets témoins sains (« Control »). Le sujet sain présente une rétention de PIB dans toute la matière grise et une rétention non spécifique dans la substance blanche, avec une répartition cérébrale normale du FDG. Le sujet atteint de MA montre une rétention élevée du PIB dans les cortex frontal et temporo-pariétal et un schéma typique d'hypométabolisme glucidique présent dans le cortex temporo-pariétal avec un taux métabolique préservé dans le cortex frontal. Les TEP PIB et FDG ont été obtenues à 3 jours d'intervalle. (44)

D'autres ligands spécifiques de la plaque amyloïde pouvant être marqués avec du fluor 18 ont été développés pour faciliter leurs utilisations. Les principaux ayant l'AMM en France sont le Florbetapir ou AV-45, le Florbetapen et le Flutemetamol (*figure 13*). Ils ont tous montré une importante corrélation entre la densité des plaques amyloïdes visibles en TEP et celles retrouvées dans les études neuropathologiques autopsiques, avec une séquence des dépôts A β identique. La sensibilité et la spécificité de l'imagerie TEP amyloïde est supérieure à 90 % pour la détection de la pathologie amyloïde cérébrale pour tous ces radiotraceurs, et avec une corrélation entre l'analyse semi-quantitative TEP et le degré de charge amyloïde (45) (46). Plusieurs études montrent également une forte corrélation inverse entre la sévérité des dépôts amyloïdes cérébraux en TEP et la diminution du taux de peptide A β 42 dans le LCR (47).

Cependant les radiotraceurs TEP amyloïdes ne sont pas utilisés en pratique quotidienne en France car la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé que le service médical rendu était insuffisant et qu'ils n'avaient donc pas leur place dans la stratégie diagnostique des patients.

II.3.2.2. Interprétation

• Pattern de fixation

Chez les patients atteints d'une amyloïdopathie cérébrale, la rétention des radiotraceurs TEP amyloïdes est assez diffuse. Elle prédomine cependant dans les cortex temporolatéral, frontal, cingulaire, le pré-cunéus, le striatum et le cortex pariétal, tandis que les cortex occipital, sensitivomoteur et temporal mésial montrent une rétention moindre.

L'interprétation est visuelle. L'examen est considéré comme positif si le contraste de fixation entre la substance blanche, qui fixe les protéines amyloïdes de façon physiologique, et la substance grise est réduit ou absent. Un examen négatif montre l'absence de plaque ou la présence de plaques éparses, infirmant ainsi le diagnostic de MA. Des auteurs ont proposé l'utilisation de seuils diagnostiques à partir d'une méthode simplifiée dite du SUVr qui consiste à calculer le ratio de la SUV corticale moyenne sur la SUV moyenne du cervelet. Ces analyses sont encore difficilement utilisables en pratique quotidienne car la méthode est mal standardisée (les valeurs dépendent de la région d'intérêt du cortex qui a été choisie) et les seuils semblent différer pour chaque radiotraceur.

o Densité des dépôts

La densité de la charge amyloïde cérébrale n'est pas corrélée à la sévérité des troubles cognitifs et varie très peu entre les stades pré-symptomatiques et symptomatiques de la MA. En effet, il existe une corrélation faible entre les scores de mémoire épisodique et le taux de fixation du [¹¹C]-PIB chez les patients avec une MA ou un trouble cognitif débutant. Ainsi des études ont montré l'absence de modification de la rétention cérébrale de [¹¹C]-PIB à 2 ans d'intervalle alors que l'hypométabolisme et les troubles cognitifs s'aggravaient, ce qui suggère que la charge amyloïde atteint un plafond probablement dès le stade de MCI (48).

• Chez les sujets âgés cognitivement normaux

La TEP cérébrale de la plaque amyloïde est considérée positive chez environ 25 à 35 % des personnes âgées cognitivement saines qui n'ont pas de plainte mnésique et avec des performances normales aux tests cognitifs (49) (50). Cette proportion dépend de l'âge et du statut APoE qui sont directement associés avec la charge amyloïde mesurée en TEP

(51). Ainsi, un examen pathologique permet d'affirmer l'existence d'une densité corticale modérée à élevée de plaques séniles mais ne permet pas de confirmer le diagnostic de MA. Toutefois, cette positivité TEP est associée à un déclin cognitif et un taux de progression d'atrophie plus rapide que dans une population du même âge sans charge amyloïde (52).

• Troubles cognitifs légers

Chez les patients présentant des troubles cognitifs légers, une fixation corticale élevée de [¹¹C]-PIB est présente dans environ 50 % à 70% des cas et est associée avec un risque considérablement accru de déclin cognitif dans les années qui suivent. Chez ces patients, les troubles cognitifs doivent être considérés comme une forme prodromale de MA (53) (54).

0 Démences

L'imagerie TEP amyloïde peut aider à éliminer certains diagnostics différentiels. Elle peut notamment être utilisée pour différencier une MA d'une dégénérescence fronto-temporale où les dépôts de protéine Aβ ne sont pas une caractéristique pathologique.

En revanche l'hétérogénéité clinique de la MA ne se reflète pas dans les dépôts corticaux plutôt diffus de plaques A β amyloïdes. Ainsi, la répartition des dépôts amyloïdes ne diffèrent pas entre les formes typiques et atypiques de MA malgré leurs phénotypes cliniques et leurs patterns d'hypométabolisme glucidique très différents (55).

o Indication

Dans la pratique clinique, la TEP amyloïde devrait être réservée à des patients pour lesquels la ponction lombaire à la recherche des biomarqueurs de MA est indiquée (formes jeunes ou atypiques) mais qu'elle est contre-indiquée, impossible à réaliser ou non contributive.

Elle est également utile pour la sélection d'une population homogène dans les essais thérapeutiques, mais elle n'est pas un bon biomarqueur de suivi.

II.3.3. TEP-TDM de la protéine tau

II.3.3.1. Radiotraceurs

La protéine tau est une protéine complexe qui présente 6 isoformes et de nombreuses modifications post-traductionnelles, rendant compliqué le développement de radiotraceurs spécifiques. De plus, c'est une protéine intracellulaire et les radiotraceurs doivent donc franchir la barrière hémato-encéphalique et la membrane cellulaire pour s'y lier (56) (*figure 12*).

Les dépôts de protéines $A\beta$ et tau présentent tous deux des structures en feuillet bêta ayant tendance à fixer les mêmes radioligands polyaromatiques planaires. Ainsi, pour qu'un radiotraceur se lie spécifiquement à la protéine tau, l'affinité de fixation doit être au moins 10 fois plus élevée pour la protéine tau que pour la protéine $A\beta$.



Figure 12. Défis du développement de radioligand de la protéine tau. (A) les agrégats de tau sont intracellulaires. (B) Les 6 isoformes de tau sont différemment représentées dans les maladies distinctes présentant une tauopathie. (C) Les agrégats de tau sont présents dans la substance blanche. Ils se co-localisent également avec les dépôts A β et sont présents à des concentrations beaucoup plus faibles. (D) Diverses modifications post-traductionnelles de tau. (56)

Le premier radiotraceur permettant une imagerie de la protéine tau en TEP était le [¹⁸F]-FDDNP qui avait initialement été développé comme un marqueur amyloïde mais qui fixait à la fois les protéines tau et A β . Dans les suites, de multiples radioligands plus spécifiques de la protéine tau ont été créés. C'est le cas des composés THK (THK5351, THK5117, THK523, etc..) tous marqués au fluor 18, du [¹¹C]-PBB3, du [¹⁸F]-T808 ou du [¹⁸F]-T807 (également appelé [¹⁸F]-Flortaucipir ou [¹⁸F]-AV-1451) qui est le plus répandu des radiotraceurs TEP ciblant la protéine tau (*figure 13*).

Plus récemment encore, de nombreuses autres molécules « de seconde génération » possédant une encore plus grande spécificité ont vu le jour : [¹⁸F]-MK-6240, [¹⁸F]-RO-948, [¹⁸F]-RO69558948, [¹⁸F]-PI-2620, [¹⁸F]-GTP1, [¹⁸F]-PM-PBB3, [¹⁸F]-JNJ311 et son dérivé [¹⁸F]-JNJ-067, qui sont majoritairement fluorés (57).

Des études par autoradiographie post-mortem ont démontré une affinité et une sélectivité élevée de [¹⁸F]-T807 pour les agrégats cérébraux de tau hyperphosphorylée, sans liaison aux protéines A β et avec un taux faible de liaison non spécifique dans la substance blanche ou grise normale. Ses propriétés *in vivo* et sa stabilité métabolique sont également favorables, en faisant un radiotraceur de choix pour l'imagerie TEP de la tauopathie (58) (59).

II.3.3.2. Interprétation

• Chez le sujet cognitivement sain

Chez les sujets cognitivement sains sans charge amyloïde cérébrale, la rétention du [¹⁸F]-T807 se limite principalement au lobe temporal mésial (ainsi que dans les ganglions de la base et le fornix), c'est-à-dire au niveau des dépôts d'enchevêtrements neurofibrillaires physiologiques retrouvés dans le cerveau des sujets sains (*cf I.3.2*) (60). Cependant, une augmentation de la rétention du radiotraceur à ce niveau prédit de moins bonnes performances de la mémoire épisodique (61).

• Lien avec la charge amyloïde cérébrale

Chez les patients sans amyloïdopathie en TEP, il n'est pas observé de rétention significative des radiotraceurs tau dans le néocortex au-delà du lobe temporal mésial, y compris chez des patients présentant des troubles cognitifs légers. Cela suggère que la présence d'une charge amyloïde cérébrale élevée est un antécédent nécessaire à la propagation de la dégénérescence neurofibrillaire en dehors de cette région (61).

• Dans la maladie d'Alzheimer

La fixation en TEP tau imite étroitement les stades de Braak de la répartition des enchevêtrements neurofibrillaires au cours de la maladie d'Alzheimer (cfI.3.2) (62). Ainsi, on retrouve une rétention croissante et progressive du [¹⁸F]-T807 dans le lobe temporal latéral, le cortex associatif postérieur et enfin, le cortex frontal.

Il existe une augmentation quantitative de la charge globale du radiotraceur à travers les stades de la maladie, de la phase asymptomatique jusqu'à la démence, avec une corrélation inverse entre le taux de fixation et les performances cognitives évaluées par les tests. La TEP tau semble donc être un marqueur de progression dans la MA (62) (10).

Chez les patients qui présentent déjà un niveau élevé de fixation cérébrale, la densité de fixation semble de pas changer de manière substantielle dans le cortex temporal latéral et le cortex pariétal au cours du temps, suggérant la possibilité d'une phase de plateau dans ces régions. En revanche, la vitesse de propagation de la tauopathie est d'autant plus rapide que le patient est jeune et que la charge tau cérébrale est élevée (63) (34).

• Maladie d'Alzheimer atypique

Dans les formes atypiques de MA, la distribution de la fixation de [¹⁸F]-T807 semble bien corrélée au phénotype clinique. En effet, l'hyperfixation est principalement retrouvée dans les aires visuelles primaires et associatives postérieures chez les patients présentant une forme visuo-spatiale de MA ; principalement dans le cortex pariéto-temporal gauche chez les patients présentant une aphasie primaire progressive logopénique ; et principalement dans le cortex frontal chez les patients présentant une forme dysexécutive de MA (64).

• Autres tauopathies

Plusieurs autres pathologies neurodégénératives sont associées à des tauopathies : la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la dégénérescence cortico-basale (DCB), la maladie de Pick ou l'encéphalopathie chronique traumatique. D'un point de vue physiopathologique, elles peuvent se différencier par les isoformes de la protéine tau qui sont concernées.

Des preuves indiquent que le schéma régional de fixation du [¹⁸F]-T807 diffère entre ces tauopathies et la MA (65) (66).

• Indication

A l'heure actuelle en France, la TEP tau est uniquement utilisée dans le cadre de protocole de recherche.

Elle pourrait cependant être d'une grande aide diagnostique en facilitant l'identification d'une MA typique ou atypique, ou en établissant des diagnostics différentiels entre des démences à tauopathie et sans tauopathie. Elle pourrait également établir la stadification de la maladie et assurer le suivi de sa progression. De plus, elle permettrait une sélection homogène de patients pour des essais thérapeutiques luttant contre la dégénérescence neurofibrillaire ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement.



Figure 13. Schémas des principaux radiotraceurs TEP de la plaque amyloïde (à gauche) et de la protéine tau (à droite). (67)30/11/2020 09:48:00

Annexes

Annexe 1 : échelle IADL.

	Score		
I. Activités courantes			
1. Aptitude à utiliser le téléphone			
Se sert normalement du téléphone			
Compose quelques numéros très connus			
Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1		
N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0		
Incapable d'utiliser le téléphone	0		
2. Courses			
Fait des courses normalement	1		
Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats : trois au moins)	0		
Doit être accompagné pour faire des courses			
Complètement incapable de faire des courses			
3. Préparation des aliments			
Non applicable : n'a jamais préparé des repas			
Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1		
Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0		
Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de façon plus ou moins adéquate	0		
Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir	0		
4. Entretien ménager			
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères			
Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1		
Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits	1		
A besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménagers	1		
Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0		
5. Blanchisserie			
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères			
Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1		
Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas, etc.	1		
Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0		
6. Moyens de transport			
Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1		
Organise ses déplacements en taxi, mais autrement n'utilise aucun transport public	1		
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné	1		
Déplacement limité, en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0		
7. Responsable à l'égard de son traitement			
Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1		
Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance	0		
Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées	0		
8. Aptitude à manipuler l'argent			
Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent			
Gère ses finances de façon autonome (rédaction de chèques, budget, loyer, factures, opérations à la banque), recueille et ordonne ses revenus	1		
Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants	1		
Incapable de manipuler l'argent			
Total des points «Activités courantes»	/8		

Annexe 2 : Mini Mental State Examination (version consensuelle du GRECO)

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

Orientation				/ 10
Je vais vous poser quelq Les unes sont très simple Quelle est la date compl	ues questions pour appr es, les autres un peu mo bre d'aujourd'hui ?	récier comment fon sins. Vous devez réj	ctionne votre mémoire. pondre du mieux que vous pouvez.	
Quene est la une comps	ere a aspoura nur i			-
Si la réponse est incorre-	cte ou incomplete, pose	es les questions rest	tées sans réponse, dans l'ordre suiva	ot:
2. En quelle anice sommes-mous 7				H
2. En quell	e saison ?			H
4. Oracl iou	mots 2			B
5. Quel jou	r de la semaine ?			H
		1		
Je vais vous poser maint	chant quelques question	ns sur l'endroit ou n	ious trouvons.	
 Quer est te nom de l'hopital da nous sommes ?" T. Dans angle selle esterne 6.012. 				
 Lams quelle ville se trouve-t-il : Chad est la nom du désentantest dans largel au située este ulle "FF" 				
9 Dans au	elle province ou région	est située ce dénart	ement ?	H
10 A quel	élage sommes-nous ?	ess sicher er depaire	children :	H
Anorentissage	chige sections hours .			13
le vais vous dire trois m	ots : ie vous voudrais o	ue vous me les répé	tiez et que vous essaviez de les reter	ür.
car ie yous les redemand	lerai tout à l'heure.	ac rous an sea repe	that cright tony compared an inter	
11. Cigare		Citron	Fautenil	
12. Fleur		Clé	Tulipe	H
13. Porte		Ballon	Canard	E .
Répéter les 3 mots.				_
Attention et calcul				15
Voulez-yous 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, mêr Voulez-yous épeler le m	ne pour ceux qui ont ob ot MONDE à l'envers	enu la maximum d	le points, demander :	
Donnal				12
Rapper Bauer discourse	ale divisiont less 3 source au	in in cases of domina	die de minister of de retenir teat à l'he	13
LL Cieare	ers crateric ica 5 thous qu	Citron	Easteredi	
12. Flour		Clé	Tedine	H
13. Porte		Ballon	Canard	H
		a contraction of the second se		
Langage				18
Montrer un erayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*				
Montrer votre montre.	23. Quel est le nom	de cet objet ?**	IS DECLARDE DE ANA	H
24. Ecoute	z bien et répétez après i	mon : « PAS DE M/	AIS, DE SI, NI DE ET seas	
Poser une feuille de pap	ier sur le bureau, la mo	ntrer au sujet en lui	disant : « Ecoutez bien et faites ce e	que je vais.
vous dire :	25. Prenez cette feui	lle de papier avec w	otre main droite,	
	26. Pliez-la en deux,			
	27. Et jetez-la par ter	me. ×****		
Tendre au sujet une feui	lle de napier sur laquell	le est écrit en gros e	aractère : « FERMEZ LES YEUX »	et dire au
sujiet :	28. « Faites ce qui es	st écrit ».		
		×		
Tendre au sujer une feui	lle de papier et un style	, en disant :	and an analy man always and has a	-
29. « Vous	ex-vous m eenre une pi	mase, ce que vous v	ousez, mais une phrase entiere. »	
Praxies constructives	1			/1
Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :				
30. « Voub	ez-vous recopier ce des	Sim ? r-		



Annexe 3 : critères diagnostiques NINCDS-ADRDA

- 1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :
- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination,* le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs
- 2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :
- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien
 - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge
- 4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :
- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Références

1. Nichols E, Szoeke CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 1 janv 2019;18(1):88-106.

2. Fondation pour la Recherche Médicale. https://www.frm.org/recherches-maladiesneurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres

3. Holmes C, Lovestone S. The clinical phenotype of familial and sporadic late onset Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. févr 2002;17(2):146-9.

4. Imtiaz B, Tolppanen A-M, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. Biochem Pharmacol. 15 avr 2014;88(4):661-70.

5. Schipper HM. Apolipoprotein E: implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. Neurobiol Aging. mai 2011;32(5):778-90.

6. Huang Y-WA, Zhou B, Nabet AM, Wernig M, Südhof TC. Differential Signaling Mediated by ApoE2, ApoE3, and ApoE4 in Human Neurons Parallels Alzheimer's Disease Risk. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 11 2019;39(37):7408-27.

7. Delaère P, He Y, Fayet G, Duyckaerts C, Hauw JJ. Beta A4 deposits are constant in the brain of the oldest old: an immunocytochemical study of 20 French centenarians. Neurobiol Aging. avr 1993;14(2):191-4.

8. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 28 janv 2010;362(4):329-44.

9. Iqbal K, Liu F, Gong C-X, Alonso ADC, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. Acta Neuropathol (Berl). juill 2009;118(1):53-69.

10. Pontecorvo MJ, Devous MD, Navitsky M, Lu M, Salloway S, Schaerf FW, et al. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. Brain J Neurol. 1 mars 2017;140(3):748-63.

11. Bouras C, Hof PR, Giannakopoulos P, Michel JP, Morrison JH. Regional distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of elderly patients: a quantitative evaluation of a one-year autopsy population from a geriatric hospital. Cereb Cortex N Y N 1991. avr 1994;4(2):138-50.

12. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. J Neuropathol Exp Neurol. nov 2003;62(11):1087-95.

13. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol (Berl). 1991;82(4):239-59.

14. Jack CR. Alzheimer Disease: New Concepts on Its Neurobiology and the Clinical Role Imaging Will Play. Radiology. mai 2012;263(2):344-61.

15. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol. févr 2013;12(2):207-16.

16. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. N Engl J Med. 30 août 2012;367(9):795-804.

17. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science. 10 avr 1992;256(5054):184-5.

18. Nelson PT, Jicha GA, Schmitt FA, Liu H, Davis DG, Mendiondo MS, et al. Clinicopathologic correlations in a large Alzheimer disease center autopsy cohort: neuritic plaques and neurofibrillary tangles « do count » when staging disease severity. J Neuropathol Exp Neurol. déc 2007;66(12):1136-46.

19. Braak H, Zetterberg H, Del Tredici K, Blennow K. Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- β changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. Acta Neuropathol (Berl). nov 2013;126(5):631-41.

20. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe V, Vemuri P, et al. Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. Neurology. 12 nov 2013;81(20):1732-40.

21. Jack CR, Holtzman DM. Biomarker modeling of Alzheimer's disease. Neuron. 18 déc 2013;80(6):1347-58.

22. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. JAMA. 19 mai 2015;313(19):1924-38.

23. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. Lancet Neurol. oct 2013;12(10):957-65.

24. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser P-J, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid « Alzheimer profile »: easily said, but what does it mean? Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. nov 2014;10(6):713-723.e2.

25. Rentz DM, Locascio JJ, Becker JA, Moran EK, Eng E, Buckner RL, et al. Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. Ann Neurol. mars 2010;67(3):353-64.

26. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. mars 1999;56(3):303-8.

27. Lechevallier-Michel N, Fabrigoule C, Lafont S, Letenneur L, Dartigues J-F. [Normative data for the MMSE, the Benton visual retention test, the Isaacs's set test, the digit symbol substitution test and the Zazzo's cancellation task in subjects over the age 70: results from the PAQUID Study]. Rev Neurol (Paris). nov 2004;160(11):1059-70.

28. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. Acta Psychiatr Scand. avr 2009;119(4):252-65.

29. Wagner M, Wolf S, Reischies FM, Daerr M, Wolfsgruber S, Jessen F, et al. Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. Neurology. 7 févr 2012;78(6):379-86.

30. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. juin 2014;13(6):614-29.

31. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol. avr 2012;71(4):266-73.

32. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. mars 2016;12(3):292-323.

33. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. janv 2012;8(1):1-13.

34. 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. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2018;14(4):535-62.

35. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. Arch Neurol. mars 2009;66(3):382-9.

36. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. Lancet Neurol. oct 2003;2(10):605-13.

37. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. Lancet Neurol. mars 2006;5(3):228-34.

38. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in « probable » Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. J Neurol Neurosurg Psychiatry. oct 1992;55(10):967-72.

39. Martin SB, Smith CD, Collins HR, Schmitt FA, Gold BT. Evidence that volume of anterior medial temporal lobe is reduced in seniors destined for mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. juill 2010;31(7):1099-106.

40. de Vaugelade C, Mesguich C, Nubret K, Camou F, Greib C, Dournes G, et al. Infections in patients using ventricular-assist devices: Comparison of the diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT scan and leucocyte-labeled scintigraphy. J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2019;26(1):42-55.

41. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME. Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab. 1982;2(2):163-71.

42. Kalpouzos G, Chételat G, Baron J-C, Landeau B, Mevel K, Godeau C, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. Neurobiol Aging. janv 2009;30(1):112-24.

43. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis JAD. 2011;26(4):627-45.

44. 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. Ann Neurol. mars 2004;55(3):306-19.

45. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. Lancet Neurol. août 2012;11(8):669-78.

46. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. août 2015;11(8):964-74.

47. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid-β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2018;14(11):1470-81.

48. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year followup of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. Brain J Neurol. nov 2006;129(Pt 11):2856-66. 49. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. Neurology. 8 août 2006;67(3):446-52.

50. Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. Arch Neurol. nov 2008;65(11):1509-17.

51. Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 21 avr 2009;106(16):6820-5.

52. Resnick SM, Sojkova J. Amyloid imaging and memory change for prediction of cognitive impairment. Alzheimers Res Ther. 31 janv 2011;3(1):3.

53. 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. Neurobiol Aging. oct 2008;29(10):1456-65.

54. Lim YY, Maruff P, Pietrzak RH, Ames D, Ellis KA, Harrington K, et al. Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. Brain J Neurol. janv 2014;137(Pt 1):221-31.

55. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. Brain J Neurol. mars 2013;136(Pt 3):844-58.

56. Shah M, Catafau AM. Molecular Imaging Insights into Neurodegeneration: Focus on Tau PET Radiotracers. J Nucl Med. 1 juin 2014;55(6):871-4.

57. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg P-G, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies—still a challenge. Mol Psychiatry. 2019;24(8):1112-34.

58. Xia C-F, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, et al. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. nov 2013;9(6):666-76.

59. Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Walsh JC, Mu F, Su M-Y, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. J Alzheimers Dis JAD. 2013;34(2):457-68.

60. Ziontz J, Bilgel M, Shafer AT, Moghekar A, Elkins W, Helphrey J, et al. Tau pathology in cognitively normal older adults. Alzheimers Dement Amst Neth. déc 2019;11:637-45.

61. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, O'Neil JP, Janabi M, Ossenkoppele R, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. Neuron. 2 mars 2016;89(5):971-82.

62. Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, Shcherbinin S, Dickson J, Navitsky M, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. Brain J Neurol. 2016;139(Pt 5):1539-50.

63. Pontecorvo MJ, Devous MD, Kennedy I, Navitsky M, Lu M, Galante N, et al. A multicentre longitudinal study of flortaucipir (18F) in normal ageing, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia. Brain. juin 2019;142(6):1723-35.

64. Dronse J, Fliessbach K, Bischof GN, von Reutern B, Faber J, Hammes J, et al. In vivo Patterns of Tau Pathology, Amyloid- β Burden, and Neuronal Dysfunction in Clinical Variants of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 1 janv 2017;55(2):465-71.

65. Schonhaut DR, McMillan CT, Spina S, Dickerson BC, Siderowf A, Devous MD, et al. 18 Fflortaucipir tau positron emission tomography distinguishes established progressive supranuclear palsy from controls and Parkinson disease: A multicenter study. Ann Neurol. oct 2017;82(4):622-34.

66. Hammes J, Drzezga A, van Eimeren T. The Role of Tau Imaging in Parkinsonian Disorders. Curr Neurol Neurosci Rep. 06 2018;18(12):86.

67. Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. Nat Rev Neurol. 2018;14(4):225-36.

CHAPITRE 2 : ARTICLE SCIENTIFIQUE

Analyse visuelle comparative de la densité des dépôts de la protéine Tau et de l'activité métabolique cortico-cérébrale par imagerie moléculaire chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer

1. Introduction

1.1. L'étude TEPTAU

Les pathologies démentielles se caractérisent par une détérioration progressive et un dysfonctionnement de fonctions cognitives comme la mémoire, le langage ou les fonctions exécutives.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé. Dans le monde, on estime à au moins 50 millions le nombre de personnes atteintes de MA ou de pathologies démentielles apparentées. En France, la prévalence de la MA est estimée à 2 % avant 65 ans, entre 2 et 4 % chez les personnes de plus de 65 ans et double tous les 5 ans pour atteindre environ 15% chez les sujets de plus de 80 ans *(Fondation pour la Recherche Médicale)*.

Les deux lésions caractéristiques de la MA sont les plaques béta-amyloïdes (ou plaques séniles) constituées de dépôts inter-neuronaux de protéines A β et les lésions de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) constituées d'inclusions intra-neuronales de protéines tau hyperphosphorylées¹ (p-tau). L'association de ces deux lésions va être responsable d'un dysfonctionnement et d'une mort neuronale, semblant plus étroitement liée aux lésions de DNF qu'aux plaques amyloïdes. Ces lésions caractéristiques se développent bien en amont des premiers symptômes. On distingue ainsi différentes phases dans l'évolution de la symptomatologie de la MA avec une longue phase présymptomatique (préclinique), suivie d'une phase prodromale avec des troubles

¹ La protéine tau est une protéine impliquée dans la stabilisation des microtubules neuronales, et qui, en cas de phosphorylation excessive, ne va plus assurer son rôle et va s'agréger sous la forme d'enchevêtrements neurofibrillaires.

cognitifs légers, qui précède à son tour de quelques années le stade de démence. Dans la forme typique de MA, c'est généralement une plainte mnésique subjective et une atteinte de la mémoire épisodique hippocampique qui est le symptôme inaugural.

L'évolution de la maladie est progressive mais variable selon les sujets et certains patients présentent un déclin cognitif rapide qui est associé à un pronostic péjoratif en termes de dépendance et de mortalité. Le déclin cognitif annuel moyen, mesuré à l'aide du Mini-Mental State Examination (MMSE souvent désigné par MMS de Mini Mental State), est estimé de 2 à 3 points. Un déclin cognitif rapide est défini par une baisse du score MMSE de 3 points ou plus sur une période de 6 mois. Plusieurs études montrent qu'environ 10 à 30 % des cas de MA présentent un déclin cognitif rapide. La cause du déclin rapide chez certains sujets n'est pas formellement connue même si certaines caractéristiques démographiques, cliniques (comme l'association de signes extrapyramidaux, l'âge d'apparition de la maladie, etc.), génétiques ou vasculaires (leucoaraïose, lacunes, microsaignements, etc.) peuvent y être associées (*Soto et al, 2008 ; Schmidt et al, 2011 ; Pillai et al, 2018 ; Abu-Rumeileh 2018*).

Le diagnostic de MA est difficile, notamment du fait qu'il existe des formes cliniques atypiques où les troubles mnésiques ne sont pas au premier plan, mais qui présentent les mêmes lésions cérébrales caractéristiques. Les syndromes les mieux caractérisés sont les formes à prédominance langagière (ou aphasie primaire progressive logopénique), visuelle (ou atrophie corticale postérieure ou syndrome de Benson) et frontale (ou forme dysexécutive). Les outils diagnostiques manquent pour bien identifier ces formes atypiques. Ils permettraient pourtant d'adapter le traitement symptomatique ou de sélectionner des patients en vue d'éventuels essais thérapeutiques.

Le diagnostic MA exige une évaluation clinique précise associée à des preuves d'atteinte pathologique. En effet, la littérature rapporte que l'utilisation des seuls critères cliniques de diagnostic utilisés par des cliniciens experts montrent une sensibilité d'environ 80% et une spécificité faible d'environ 60% (*McKhann et al, 2011 ; Beach et al, 2012 ; Cummings, 2012*). L'utilisation de biomarqueurs constitue ainsi un outil indispensable pour améliorer la précision diagnostique. Ces biomarqueurs permettent de fournir soit des informations topographiques sur la viabilité du tissu neuronal, soit sur l'existence de mécanismes physiopathologiques sous-jacents (*Cummings and Jack CR*). L'imagerie en constitue une part importante, notamment avec les nouvelles techniques permettant de visualiser des anomalies neuronales *in vivo*.

Ainsi, différents biomarqueurs ont été développés et inclus dans les critères diagnostiques (*Dubois et al, 2007 ; McKhann et al, 2011 ; Jack et al, 2013*) : le dosage des protéines β -amyloïde, p-tau et tau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), la Tomographie par Émission de Positons (TEP) au fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 ([¹⁸F]-FDG) ou à l'aide des ligands de la plaque amyloïde ([¹¹C]-PiB ou les ligands fluorés tels que le Florbétapir, le Florbetaben ou le Flutémétamol), ou encore la volumétrie hippocampique par imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le [¹⁸F]-FDG est sans doute le radiopharmaceutique le plus utilisé en TEP, surtout en pathologie oncologique, mais également dans l'évaluation des pathologies cérébrales parmi lesquelles se trouvent la maladie d'Alzheimer et apparentées. Le glucose est l'unique substrat énergétique du cerveau. De ce fait, la consommation cérébrale de glucose est un témoin de l'activité métabolique neuronale et donc un bon indicateur du fonctionnement neuronal et synaptique. Une diminution de fixation du [¹⁸F]-FDG, et donc du métabolisme cérébral, est le témoin d'une dégénérescence neuronale. Le [18F]-FDG est ainsi utilisé comme un biomarqueur topographique de la dysfonction ou de la perte neuronale (*Boccardi et al, 2018 ; Arbizu et al, 2018 ; Nobili et al, 2018 ; Mosconi 2005*).

Chez le sujet sain, la captation cérébrale du [¹⁸F]-FDG est symétrique entre les deux hémisphères avec des patterns de fixation corticaux, des noyaux caudés et thalamiques relativement similaires (*Shivamurthy et al, 2015 ; Dumba et al, 2019*). Avec le vieillissement normal, sa fixation diminue de façon bilatérale sur les *gyri* frontaux supérieur et moyen, le cortex moteur, le cortex cingulaire antérieur et moyen, et aussi sur les *gyri* pariétaux (ceux-ci avec une discrète prédominance gauche). On observe aussi une diminution de fixation sur les *gyri* temporaux supérieurs rejoignant la région insulaire et le cortex orbitofrontal. Par contre, certaines structures sont relativement préservées telles que les putamens, le cortex cingulaire postérieur, la région précunéale, le cortex occipital ou les lobes cérébelleux (*Shivamurthy et al, 2015*).

Dans la MA typique, un indicateur précoce et sensible est la présence d'un hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur, qui s'étend le plus souvent vers le precuneus (*Herholz 2014*). Dans les suites, l'hypométabolisme va s'étendre (en plus du cortex cingulaire postérieur et de la région précunéale) dans le cortex associatif temporopariétal incluant le *gyrus* angulaire, réalisant l'aspect le plus typique de MA en TEP au [18F]-FDG. L'atteinte métabolique est en générale bilatérale mais souvent asymétrique. Il faut néanmoins être prudent car la présence d'une hypofixation corticale pariétale supérieure isolée peut également être due à une atrophie corticale non spécifique, amplifiée

par effet de volume partiel. Avec l'évolution de la maladie, l'hypométabolisme tend à s'étendre à l'ensemble des aires associatives et à progressivement affecter les régions cortico-frontales. Dans les régions hippocampiques, temporo-mésiales incluant le cortex entorhinal et l'amygdale, la diminution de l'activité métabolique peut être plus difficile à mettre en évidence car il s'agit de régions dont l'activité métabolique physiologique est déjà inférieure à celles des autres régions.

Malgré de bonnes capacités diagnostiques, la TEP au [¹⁸F]-FDG présente plusieurs limites. En effet, elle n'est pas spécifique du processus à l'origine de la neurodégénérescence et ne permet pas de différencier de manière fiable des lésions d'origine traumatique ou vasculaire par rapport à des lésions de démence. Elle ne permet pas non plus un diagnostic précis devant des tableaux cliniques atypiques.

Depuis le début des années 2000, différentes équipes ont montré un intérêt grandissant pour l'imagerie *in vivo* de cibles moléculaires impliquées dans la MA. Ainsi, des nouveaux radiotraceurs ont été développés, c'est notamment le cas des ligands spécifiques de la plaque amyloïde. Parmi eux, on peut citer le Florbétapir (ou [¹⁸F]-AV45) que le service de Médecine Nucléaire du CHU de Tours a été le premier à utiliser en Europe (*Camus et al, 2012*). Cette étude a montré que le Florbétapir est un biomarqueur sûr et approprié pour la MA qui peut être utilisé de façon routinière dans un environnement clinique. Depuis, de multiples études ont montré le rôle de ce radiotraceur dans sa capacité à identifier la MA chez des malades atteints de MCI, entre autres.

En revanche, d'autres études ont démontré que les dépôts amyloïdes sont diffus au sein de la substance grise et qu'ils ne diffèrent pas entre les formes typiques et atypiques de MA. Il apparaît donc intéressant de mieux documenter le rôle de la pathologie tau dans les différentes formes d'expression symptomatique de la maladie, d'autant plus que certaines études de neuropathologie ont montré une densité plus importante des lésions de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) dans les formes visuo-spatiales / visuo perceptives de MA en comparaison avec sa forme classique (*Mendez et al, 2002 ; Tang-Wai et al, 2004 ; Wolk, 2013 ; Renner et al, 2013*).

C'est ainsi que de nouveaux ligands ciblant les lésions tau ont vu le jour récemment. Les premiers radioligands n'étaient pas sélectifs, comme le [¹⁸F]-FDDNP² (*Shoghi-Jadid et al, 2002 ; Tauber et al, 2013*), fixant à la fois les lésions A β et les DNF. D'autres traceurs

² Le [¹⁸F]-FDDNP a été le premier traceur à cibler les lésions tau mais il avait une spécificité de liaison très faible.

fluorés ou carbonés dits de première génération, permettant de visualiser les lésions tau comme le [¹⁸F]-THK-5117, le [¹⁸F]-THK-5105, le[¹⁸F]-THK-5317, le [¹⁸F]-THK-5351, le [¹⁸F]-AV-1451 (ou [¹⁸F]-T807 ou flortaucipir³), le [¹⁸F]-T808 ou le [¹¹C]PBB3 ont entretemps été développés (*Dani 2016, Harada 2016, Lemoine 2017*). Les résultats des études réalisées à l'aide de ces radiotraceurs chez l'homme ont montré une augmentation quantitative de la fixation dans les régions pariétales, frontales et temporales à travers tous les stades de la MA (de la phase asymptomatique jusqu'à la démence), avec une corrélation inverse entre le taux de fixation et les performances cognitives évaluées par des tests (*Zhang et al, 2012 ; Chien et al, 2013 ; Xia et al, 2013 ; Johnson et al, 2016, Pontecorvo et al, 2017*).

Cependant, il a été démontré que le principal traceur utilisé, le [¹⁸F]-T807, présente aussi une affinité pour la neuromélanine, entraînant une fixation physiologique sur les neurones dopaminergiques de la *substantia nigra (Tago et al, 2019)*. Ainsi d'autres traceurs de plus grande spécificité ont été développés encore plus récemment, et de nouvelles molécules majoritairement fluorées (traceurs de « seconde génération ») comme : [¹⁸F]MK-6240, [¹⁸F]RO-948 ou [¹⁸F]RO69558948, [¹⁸F]PI-2620, [¹⁸F]GTP1, [¹⁸F]PM-PBB3, [¹⁸F]JNJ311 et son dérivé [¹⁸F]JNJ-067 (*Leuzy 2019*) sont apparus. Ceci témoigne du grand intérêt pour l'imagerie des agrégats tau. Toutefois, c'est le [¹⁸F]-T807 ou flortaucipir qui est resté jusqu'à présent le radioligand des agrégats tau le plus utilisé en recherche et son utilisation vient même d'être approuvée par la FDA en mai dernier⁴ (*Mattay et al, 2020 ; Koychev et al, 2020*).

Comme il a été mentionné, il existe une corrélation entre le déclin cognitif et la quantité de charge tau cérébrale évaluée par l'imagerie TEP. Cela suggère que l'imagerie TEP des radioligands des agrégats tau pourrait servir de marqueur de suivi et de progression de la MA. De même, comme la symptomatologie semble étroitement liée à la tauopathie, l'identification de la répartition spatiale des lésions tau pourrait possiblement améliorer le diagnostic des formes atypiques de MA.

³ La première étude chez l'homme avec le [¹⁸F]-AV-1451 ([¹⁸F]-T807 ou flortaucipir) a été publié en 2013 par *Chien et al.*

⁴ May 28, 2020: FDA approves First Drug to Image Tau Pathology in Patients Being Evaluated for Alzheimer's Disease: Tauvid[®].

La mise à disposition de radiopharmaceutiques spécifiques nous permet d'envisager une caractérisation *in vivo* de la pathologie tau et donc de fournir des données prometteuses pour comprendre la physiopathologie de la MA, d'identifier précocement les formes atypiques et d'accéder à une prise en charge adaptée notamment par les traitements spécifiques en développement.

Ainsi, nous avons proposé une étude dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de fixation (densité et distribution cérébrale) des agrégats tau à l'aide de la TEP au [¹⁸F]-AV-1451 ([¹⁸F]-T807 ou flortaucipir), dans la forme visuo-perceptive / visuospatiale de MA (également appelée syndrome de Benson ou atrophie corticale postérieure) et de le comparer à celui des formes typiques de MA⁵. Cette étude arborait également d'autres objectifs secondaires notamment :

1 - La comparaison de l'imagerie TEP au flortaucipir dans chaque groupe de malades, comparativement à un groupe de sujets sains. Les sujets sains permettent d'obtenir une valeur de référence par région d'intérêt.

2 – L'évaluation de la relation entre l'imagerie TEP avec le traceur tau flortaucipir (densité et distribution cérébrale) et le profil cognitif à l'inclusion pour chaque patient.

3 – L'évaluation de la relation entre la fixation cérébrale du traceur tau flortaucipir et la neurodégénérescence mesurée par IRM à l'inclusion pour tous les sujets, et par TEP au [¹⁸F]-FDG pour les patients.

Malheureusement, pour différentes raisons parmi lesquelles la difficulté à recruter des sujets présentant un syndrome de Benson, cette étude a été abrégée et nous n'avons pas pu constituer un groupe suffisant de patients.

Cependant, nous avons néanmoins réalisé une première analyse des résultats obtenus en comparant visuellement la distribution spatiale cortico-cérébrale du flortaucipir et l'activité métabolique cérébrale à l'aide du [¹⁸F]-FDG, en utilisant l'imagerie TEP.

⁵ Etude intitulée « Imagerie de la protéine TAU dans les formes typiques et atypiques de la maladie d'Alzheimer (MA) », PHAO 14-CH/TEPTAU, EudraCT : 2016-002223-28

1.2. Le flortaucipir ou [¹⁸F]-T807

Des études d'autoradiographie *in vitro post-mortem* sur des coupes de cerveau de malades atteints de maladie d'Alzheimer ou à partir d'agrégats tau purifiés obtenus à partir du cerveau de patients Alzheimer décédés, ont montré que le [¹⁸F]-T807 présente une excellente affinité de fixation *in vitro* pour les agrégats de protéine tau (Kd = 14,6/15 nM). Ces études ont également montré que sa sélectivité par rapport aux plaques amyloïdes est environ 29 fois supérieure. Ceci est d'une importance fondamentale car la concentration des agrégats tau dans le cerveau humain peut être 5 à 20 fois inférieure à celle des plaques beta amyloïdes (*Chien et al, 2013 ; Marquie et al 2015 et 2017 ; Lowe et al, 2016 ; Declercq et al, 2016*).

Les travaux précliniques ont permis de montrer non seulement que le [¹⁸F]-T807 traverse la barrière hémato encéphalique (BHE) chez le rongeur, mais aussi que sa pharmacocinétique *in vivo* est compatible avec une quantification cérébrale satisfaisante, caractérisée par une pénétration cérébrale rapide, avec une faible fixation non-spécifique dans la substance blanche et la substance grise. Des études réalisées chez la souris ont mis en évidence une élimination majoritairement rénale du [¹⁸F]-T807, ainsi qu'un métabolisme compatible avec son utilisation *in vivo (Declercq et al, 2016)*. Les études de toxicité précliniques réalisées avec le [¹⁹F]-AV-1451 chez le rat et le chien ont montré un profil de tolérance correct sans effet secondaire démontré à dose traceuse.

Dans les études réalisées chez l'homme, les effets secondaires rapportés ont été considérés de sévérité légère : dysgueusie, maux de tête, douleurs musculo-squelettiques et HTA qui ont été attribués non pas au produit mais à la procédure de la TEP en ellemême. Aucune modification des signes vitaux, données de laboratoire ou ECG n'ont été rapportées dans ces études. De plus, même si les études chez le chien n'ont pas montré d'allongement du QT, il est recommandé, compte tenu de l'absence de données suffisantes chez l'homme, d'exclure les sujets avec des facteurs de risque de torsades de pointes et les sujets ayant un traitement susceptible d'allonger le QT. Pour des raisons de radioprotection, les contre-indications à l'utilisation du produit sont la grossesse et la lactation.

Les premières études TEP réalisées chez l'homme avec le [¹⁹F]-AV-1451 ont montré une absorption rapide pour les régions corticales cérébrales (frontales, occipitales, latéro-pariétales, mesio-temporales et latéro-temporales) avec un maximum de captation qui est atteint dans les 10 minutes post-injection quels que soient les sujets, symptomatiques ou non. S'ensuit une lente phase de clairance (*Shcherbinin et al, 2016*). Au niveau du cervelet et du putamen, le maximum de captation est atteint dans les mêmes délais, mais le pic de fixation est plus élevé pour le cervelet, et encore plus important pour le putamen qui a une clairance plus lente (*Shcherbinin et al, 2016*).

Les résultats de cette étude montrent aussi que la clairance du [¹⁸F]-T807 au niveau des différentes régions corticales analysées, observée à l'aide des courbes activité-temps (ou courbes TAC), est différente en fonction des groupes de sujets étudiés (sujets sains, sujets avec MCI et sujets avec MA). Pour les sujets témoins normaux, jeunes (moins de 50 ans) ou âgés (plus de 50 ans), la diminution de la fixation corticale et cérébelleuse du [¹⁸F]-T807 est similaire dans le temps, à l'exception du cortex temporal mésial chez les sujets de plus de 50 ans où la clairance est plus lente. Cette fixation temporale reste néanmoins inférieure à celle observée chez des sujets MA ou MCI. Pour les sujets MCI, la décroissance de la fixation pour les régions temporales est plus lente que celle observée pour le cervelet. Pour les patients atteints de MA, toutes les régions corticales analysées présentent une clairance nettement ralentie par rapport au cervelet, traduisant ainsi une importante rétention corticale du [¹⁸F]-T807. De plus, une étude de *test-retest* réalisée chez des sujets sains, MA ou MCI, a conclu à une excellente reproductibilité des examens au [¹⁸F]-T807, avec un coefficient de corrélation intra-classe supérieure à 0,92 pour chaque groupe (*Devous et al, 2018*).

Ces dernières années, plusieurs équipes ont également utilisé le [18F]-T807 pour évaluer la densité des agrégats tau dans d'autres tauopathies. Parmi celles-ci on trouve évidemment la MA (figure 1) mais aussi la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la dégénérescence cortico-basale (DCB), le syndrome de Down, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy (DCLB) ou encore les encéphalopathies traumatiques chroniques (*Dani et al, 2016 ; Buckley et al, 2017, Leuzy et al, 2019 ; Hammes et al, 2020*). La majorité de ces travaux a également comparé la densité cérébrale des agrégats tau avec la densité et la distribution cérébrale des plaques bêta amyloïde.



Figure 1. Exemples d'images TEP [¹⁸F]-T807 chez un sujet sain (haut) et un patient atteint de maladie d'Alzheimer (bas). Coupes axiales, coronales et sagittales TEP+IRM. Absence de fixation corticale significative du [¹⁸F]-T807 pour le sujet sain et hyperfixation sur les régions cortico temporo-pariéto-occipitales pour le sujet malade (Service de Médecine Nucléaire, CHU Tours).

2. Matériel et Méthodes

2.1. Le flortaucipir ou [18F]-T807

2.1.1. Radiosynthèse du flortaucipir ou [¹⁸F]-T807

Le [¹⁸F]-T807 a été préparé au CERRP⁶ par l'équipe de radiochimistes de l'Université de Tours.

Après la fin du bombardement (EOB), les ions fluorures produits par le cyclotron sont transférés dans l'automate. Les ions fluorures [¹⁸F]KF sont piégés sur une cartouche échangeuse d'anions, Sep-Pak Accell Plus QMA Plus, pour éliminer l'eau enrichie [¹⁸O]H₂O. Les ions fluorures [¹⁸F]KF sont élués de la cartouche vers le réacteur à l'aide de 0,9 mL d'une solution aqueuse de Kryptofix (K_{2.2.2}, 7,2 mg), de carbonate de potassium

⁶ CERRP ou Centre d'Etudes et de Recherches sur les RadioPharmaceutiques né en 2007 du partenariat entre l'université François-Rabelais, l'Inserm, le CHRU de Tours et les laboratoires Cyclopharma, dans le cadre de l'unité mixte de recherche U930 Imagerie et Cerveau, actuellement U1253.

(K₂CO₃, 3,8 mg) dissous dans 715 μ L d'acétonitrile et dans 285 μ L d'eau. Les ions fluorures [¹⁸F]KF sont ensuite séchés afin d'éliminer les traces d'eau par distillation azéotropique sous flux d'hélium par chauffage à 100 °C (*figure 2*).



Figure 2. La radiosynthèse du flortaucipir ou [¹⁸F]-T807.

Après l'étape de séchage, le précurseur (1,5 mg) dissout dans 1,5 mL de DMSO anhydre est ajouté dans le réacteur et le tout est chauffé à 110°C pendant 5 minutes. Puis, le réacteur est refroidi à 50°C, le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (9 mL) et il est passé par une cartouche courte Sep-Pak tC18 Plus pour éliminer les ions fluorures qui n'ont pas réagi, ainsi que la plupart des composés polaires. Le mélange réactionnel brut [¹⁸F]-T807 est élué de la cartouche en utilisant de l'acétonitrille (1 mL) avant une purification HPLC semi-préparative. La fraction de [¹⁸F]-T807 est collectée à 8,5 minutes, diluée avec de l'eau (30 ml), puis la solution qui en résulte est passée au travers d'une cartouche Sep-Pak Alumina N Plus et d'une cartouche courte Sep-Pak tC18 Plus. Les cartouches sont rincées à l'eau stérile (5 mL) et le [¹⁸F]-T807 est élué avec de l'éthanol injectable (1,5 mL) dans le flacon du produit final. La formulation est complétée par l'ajout de 13,5 mL de solution saline (0,9%) (*Holt et al, 2016*).

2.1.1. Contrôle de qualité radiopharmaceutique

Une fois la préparation du [¹⁸F]-T807 réalisée, la qualité du radiopharmaceutique doit être contrôlée et doit répondre à certaines spécifications avant que celui-ci soit injecté aux patients :

- *Caractères organoleptiques* : le liquide contenant le [¹⁸F]-T807 doit être limpide et incolore.

– La pureté radiochimique : ce contrôle permet de qualifier et de quantifier des éventuelles impuretés radiochimiques survenues lors du radiomarquage. Ce contrôle est réalisé par deux systèmes chromatographiques, la CCM et l'HPLC. L'HPLC ou chromatographie liquide haute performance est munie d'un détecteur de radioactivité et d'un détecteur UV en série. Cette méthode permet de séparer le pic radio-UV correspondant au [¹⁸F]-T807 des éventuels pics liés aux différentes impuretés. Un logiciel dédié permet ensuite de quantifier les pics les uns par rapport aux autres. La pureté radiochimique du [¹⁸F]-T807 doit être supérieure à 95%.

- *L'activité spécifique* : elle est déterminée en divisant la radioactivité volumique du [¹⁸F]-T807 (MBq / mL à la fin de la synthèse) par la concentration massique de la molécule froide de T807 mesurée par HPLC-UV (µmole / mL). Elle doit être supérieure à 10 GBq / µmol.

Le pH : il est mesuré à l'aide de bandelette papier pH et doit être compris entre 5 et 8, ce qui est compatible avec une injection IV.

- La teneur résiduelle en Kryptofix : cette macromolécule qui sert à catalyser le radiomarquage avec du Fluor-18, est toxique pour l'homme. Elle ne peut être injectée à l'homme que si sa teneur dans le produit final est inférieure à 220 μ g / ml. Une réaction colorimétrique avec du permanganate de potassium et un système CCM (chromatographie sur couche mince) permet de déterminer sa teneur de façon semi-quantitative.

- La pureté radionucléidique : ce contrôle permet de savoir si le produit final ne contient que du Fluor-18 mais pas de radioéléments secondaires à demi-vie longue qui pourraient irradier inutilement le patient. Pour cela, un aliquote du produit final est passé dans un spectromètre qui nous indique quels sont les radioéléments présents dans la solution.

- *Test de stérilité et recherche d'endotoxine* : ces deux contrôles permettent de garantir la stérilité du produit final et son innocuité pour le patient. La recherche d'endotoxine se fait avant l'injection du produit grâce à un système dédié l'Endosafe[®], alors que le teste de stérilité se fait à postériori de l'injection et permet davantage de qualifier d'un point de vue « hygiène » le procès de préparation du produit.

- *Test d'intégrité du filtre stérilisant* : à la fin du radiomarquage, la solution de [¹⁸F]-T807 passe au travers d'un filtre stérilisant 0.22 μ m. Après le radiomarquage, on augmente la pression à travers le filtre via une arrivée d'air médical ou d'azote, le filtre ne doit pas se déchirer avant que cette pression n'ait atteint 2,5 bars. Ce contrôle permet de garantir l'intégrité de ce filtre et donc le caractère « propre » de la radiosynthèse.
2.2. Sujets

Dans cette l'étude de phase II, monocentrique, et dont le CHU de Tours était le promoteur (PHAO14-CH / TEPTAU, N° EudraCT 2016-002223-28), nous avons inclus neuf malades suivis par le Centre Mémoire Ressources et Recherche (CMRR) du CHU de Tours. Tous ont donné leur accord de participation par écrit après avoir reçu une information éclairée.

Les patients ont été inclus par les médecins du CMRR qui ont vérifié et validé les critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans le tableau 1.

Neuf patients, 5 femmes et 4 hommes, d'âge moyen \pm écart-type (ED) 72,4 \pm 9,2 ans, présentant un tableau typique ou atypique de maladie d'Alzheimer ont été étudiés par imagerie métabolique TEP (tableau 2). Tous ont bénéficié de deux examens TEP, un après injection de [¹⁸F]-FDG et un autre après injection de [¹⁸F]-T807 ou flortaucipir. Ils ont aussi bénéficié d'une imagerie cérébrale par résonance magnétique.

Critères d'Inclusion	Critères d'exclusion
 Pour tous les sujets Âge ≥ 50 ans Langue maternelle : français Niveau d'étude ≥ 7 ans (considérant comme point de départ la première année des études primaires) Capacités sensorielles correctes (appareillage auditif accepté) pour réaliser les tests Affiliation à un régime de sécurité sociale Consentement éclairé Pour le groupe de patients atteints de MA MA forme amnésique débutante définie selon les critères NINCDS-ADRDA : MA au stade léger à modéré défini par un 15≤MMS≤ 25 (test récent, maximum 2 mois avant) Pour le groupe de patients atteints de trouble visuo-spatial / visuo-perceptif progressif ou atrophie corticale postérieure ou syndrome de Benson : Critères de Mendez et al. (2002) et Tang Wai et al. (2004) Début insidieux et évolution progressive Plainte visuelle en l'absence de cause ophtalmologique Mémoire épisodique, fluence verbale et personnalité relativement préservées Signes visuels pouvant inclure une agnosie visuelle, une simultagnosie, une ataxie optique, une apraxie du regard, des troubles praxiques Exclusion par l'imagerie d'une atteinte spécifique (AVC, tumeur) Signes associés tels : alexie, apraxie idéo-motrice, agraphie, caclculie ; atrophie, hypométabolisme ou hypoperfusion des régions corticales postérieures en imagerie 	 Antécédent de pathologie pouvant avoir des conséquences sur le fonctionnement cognitif : tumeur, AVC constitué, traumatisme crânien (avec séquelles cliniques ou parenchymateuses objectivées sur l'imagerie cérébrale), chirurgie au niveau de l'encéphale Prise chronique d'alcool ou de drogues Anomalies à l'examen neurologique (déficit focal) ne figurant pas dans les symptômes classiques Contre-indication à la réalisation d'une IRM cérébrale : pace maker, défibrillateur cardiaque, neurostimulateur, clips homéostatiques des anévrismes intracérébraux ou des artères carotides, implants cochléaires, corps étrangers métalliques intra oculaire Contre-indication à la réalisation d'une TEP avec le [¹⁸F]-T807 : allongement de l'intervalle QT ou prise de médicament pouvant entraîner des torsades de pointe Claustrophobie Majeur protégé Période d'exclusion d'une autre recherche impliquant la personne humaine (notamment période d'exclusion de tout examen irradiant du fait d'une participation à une étude précédente) et participation en cours à une autre recherche impliquant la personne humaine (RIPH) Femme enceinte ou en période d'allaitement ou en capacité de procréer sans méthode contraceptive efficace

Tableau 1. Critères d'inclusion et de non inclusion.

Sujet	Sexe	Age	Statut	MMS ⁷	[¹⁸ F]-FDG	[¹⁸ F]-T807
			clinique			(flortaucipir)
01-05	F	84	MA	15/30	01/12/2017	15/11/2017
01-06	М	77	MA	23/30	01/12/2017	17/03/2017
01-07	М	58	MA	23/30	09/11/2018	07/11/2018
01-11	М	58	Benson	22/30	19/04/2019	22/05/2019
01-13	F	69	MA	18/30	07/06/2019	05/06/2019
01-14	F	76	MA	25/30	07/06/2019	05/06/2019
01-15	F	78	MA	22/30	07/06/2019	05/06/2019
01-16	М	79	MA	25/30	28/06/2019	16/10/2019
			atypique8			
01-17	F	73	MA	24/30	17/02/2016	16/10/2019
			atypique9			

Tableau 2. Caractéristiques démographiques des neuf sujets.

2.3. Acquisition des images

2.3.1. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Tous les examens d'IRM cérébrale ont été réalisés en utilisant un système 3 Tesla (Siemens Healthineers). Les images IRM pondérées en T2 permettaient de déceler d'éventuelles lésions cérébrales ou des anomalies du signal et les images T1 3D ont été utilisées pour obtenir des images de fusion TEP/IRM.

2.3.2. Imagerie par tomographie par émission de positons (TEP)

Les examens TEP ont été réalisés à l'aide d'un tomographe Ingenuity TF64, (Philips Medical Systems) doté de la technologie temps de vol. Pour la correction de l'atténuation des photons, et juste avant l'acquisition TEP, une tomodensitométrie (TDM) à basse dose (80 keV, 40 mAs, délivrant une dose d'irradiation d'environ 40 mGy.cm) a été réalisée. Les sinogrammes TEP ont été corrigés de l'atténuation, mais aussi de la

⁷ MMS : Le Mini Mental State (MMS) comprend 30 questions et est évalué pour un score maximal de 30 points. Le degré de sévérité de la démence est considéré comme léger avec un score supérieur à 20, modéré entre 10 et 20, alors qu'en dessous de 10, la démence est considérée comme sévère.

⁸ Trouble isolé de la mémoire épisodique s'accentuant progressivement

⁹ MA avec un syndrome amnésique isolé très stable

décroissance, de la diffusion et des coïncidences fortuites, puis ils ont été reconstruits à l'aide d'un algorithme RAMLA itératif 3D en voxels de 2×2×2 mm³, à l'aide du paquet standard de reconstruction livré avec le système TEP/TDM (PET view software-Philips Medical Systems).

Toutes les acquisitions TEP ont été réalisées en *list mode*. Les images TEP [¹⁸F]-FDG ont été acquises 30 minutes après l'injection IV de 114,9 ± 11,5 MBq de [¹⁸F]-FDG, pendant une durée de 15 minutes. Les acquisitions TEP [¹⁸F]-T807 ont été réalisées 80 minutes après l'injection IV de 274,2 ± 61,7 MBq de [¹⁸F]-T807, pendant une durée de 20 minutes.

Pour tous les sujets, la glycémie avant injection du [¹⁸F]-FDG a été vérifiée et sa valeur n'a pas dépassé 1,13 g/l (de 0,83 à 1,13 g/l).

Concernant les TEP [¹⁸F]-T807, les signaux vitaux, la TA et la fréquence cardiaque ont été contrôlés pour tous les patients, avant injection du radiopharmaceutique, 10 minutes post-injection et à la fin de l'examen tomographique. Aucune modification significative n'a été observée. Les patients ont également été contactés téléphoniquement dans les 24 heures après l'examen TEP au [¹⁸F]-T807 et aucun n'a rapporté d'effet secondaire significatif.

2.4. Analyse visuelle des images TEP

Pour l'analyse visuelle des images tomographiques obtenues, et pour les deux études TEP de chaque sujet, nous avons utilisé la station de travail Syngo.via de Siemens Healthineers. Afin de pouvoir comparer toutes les images TEP obtenues avec les deux radiopharmaceutiques, un algorithme d'alignement rigide par rapport à une image de référence (ou template), proposé par Siemens, a été utilisé. Cette méthode utilise l'image TDM associée à chaque TEP pour l'alignement avec le template et ensuite, la matrice d'alignement obtenue est appliquée à l'image TEP correspondante.

Utilisant les logiciels proposés par Siemens, nous avons aussi obtenu des images de projection stéréotaxique de surface traduisant la captation de chaque radiopharmaceutique. Ces images permettent une comparaison simple de la fixation corticale du [¹⁸F]-FDG et du [¹⁸F]-T807.

Les images TEP [¹⁸F]-T807 ont été classées comme positives ou négatives suivant les indications de l'autorisation du Tauvid® par la FDA (Mattay VS et al, 2020) (figure 3).

Image positive : augmentation de la fixation neocorticale du [¹⁸F]-T807 dans la ou les régions temporales postéro-latérales, occipitales ou pariétales/précunéale, avec ou sans fixation frontale associée. Un examen considéré comme positif est fortement suspect d'un processus neurodégénératif supérieur ou égal au stade V de Braak (*Braak and Braak*).

Image négative : pas de captation du [¹⁸F]-T807 par les régions du neocortex, ou discrète fixation isolée sur les régions méso-temporale, antérolatérale temporale et/ou frontale.



Figure 3. Exemple d'images TEP au [¹⁸F]-T807. Adapté de la FDA, 2020. *https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212123s000lbl.pdf*

Gauche : Images négatives : absence de fixation significative du [¹⁸F]-T807

- Ligne 1 : pas d'augmentation de la fixation néocorticale (l'activité est similaire en intensité à l'activité cérébelleuse considérée comme région de référence)
- Ligne 2 : renforcement de la captation par la région temporale mesiale
- Ligne 3 : hyperfixation isolée au niveau du lobe frontal
- Ligne 4 : petits foyers non contigus dans les régions temporales latérale postérieure (flèches pleines) et latérale antérieure (flèches pointillées).

Ce schéma de fixation isolée peut également être observé dans les régions occipitale ou pariétale

Droite : Images positives : hyperfixation du [18F]-T807 sur les régions du néocortex.

- Ligne 1 : hyperfixation sur la région temporale latérale postérieure
- Ligne 2 : hyperfixation sur les régions temporale latérale postérieure et occipitale
- Lignes 3 et 4 : hyperfixation des régions temporales postérieures, du lobe occipital (flèches pleines) et du *precuneus* (flèches pointillées) (ligne 3 : au niveau des lobes temporaux, ligne 4 : au niveau pariétal/précunéal)
- Ligne 5 : hyperfixation sur les régions préfrontales médiale et latérale, temporale latérale postérieure, pariétale, occipitale et précunéale

Nous avons aussi apprécié visuellement le degré d'hyperfixation du [¹⁸F]-T807 et le degré d'hypofixation du [¹⁸F]-FDG (hypométabolisme) pour les six régions corticales cibles de la MA : frontale, temporale, pariétale, occipitale, cingulaire et précunéale. Cette évaluation est basée sur la classification proposée par Dronse et al. (*Dronse et al, 2017*) en quatre niveaux différents d'intensité de fixation.

Nous avons ajouté un cinquième niveau pour les régions qui présentaient un très sévère hypométabolisme ou qui arboraient une très importante hyperfixation du [¹⁸F]-T807. Pour le [¹⁸F]-FDG, les images ont été classées comme négatives (-) si pas d'anomalie significative de l'activité métabolique corticale, (+) discret hypométabolisme, (++) hypométabolisme modéré, (+++) hypométabolisme sévère et un cinquième niveau pour les régions avec hypométabolisme très sévère (++++). Les images [¹⁸F]-T807 ont été classées en négatives (-) si pas de fixation significative, (+) faible fixation, (++) hyperfixation modérée, (+++) intense hyperfixation et très intense hyperfixation (++++).

3. Résultats

Aucune modification des signes vitaux n'a été détectée après injection du [¹⁸F]-T807 ou flortaucipir, y compris dans les 24 heures suivant l'examen, ce qui confirme l'absence de toxicité du radiotraceur.

Parmi les 9 sujets, un seul présentait un tableau typique de syndrome de Benson ou atrophie corticale postérieure. Les 8 autres étaient atteints de maladie d'Alzheimer même si 2 sur les 8 arboraient des formes d'évolution particulière : le patient 01-16 présentait un trouble isolé de la mémoire épisodique d'accentuation progressive et, le patient 01-17, une MA avec un syndrome amnésique isolé très stable, d'évolution supérieure à 15 ans. Pour sept des neuf malades, le MMS était supérieur à 20 et donc ils étaient atteints d'une forme légère de démence. Les deux autres sujets présentaient des MMS de 15 et 18 (tableau démentiel modéré).

La figure 4 présente des coupes tomographiques montrant la fixation cérébrale de chaque radiotraceur ([¹⁸F]-FDG et [¹⁸F]-T807) pour chacun des 9 sujets étudiés. Pour chaque sujet, nous montrons la coupe axiale la plus représentative du déficit d'activité métabolique corticale et l'image correspondante de la distribution cérébrale du [¹⁸F]-T807.



Figure 4. Coupes axiales les plus représentatives de l'hypométabolisme (gauche) et de l'augmentation de la densité des agrégats tau (droite) pour chacun des 9 sujets étudiés.

De l'analyse de ces images nous observons que les régions corticales hypométaboliques varient entre les sujets. De même en ce qui concerne la fixation du [¹⁸F]-T807.

Les figures 5 à 7 présentent des exemples d'images de projection stéréotaxique de surface traduisant la captation de chaque radiopharmaceutique pour les patients 01-05 (maladie d'Alzheimer typique), 01-11 (syndrome de Benson) et 01-17 (maladie d'Alzheimer d'évolution très lente caractérisée par un syndrome amnésique isolé très stable).

Le tableau 3 présente, pour les neuf sujets, le résultat de l'analyse visuelle des images TEP avec chacun des deux radiotraceurs, en utilisant le classement de Dronse *et al*, modifié (de – à ++++).





Figure 5. Images de projection stéréotaxique de surface traduisant l'activité métabolique cérébrale ([¹⁸F]-FDG) (haut) et la densité cérébrale de la protéine tau ([¹⁸F]-T807 ou flortaucipir) (bas) obtenues pour le patient 01-05. Ce patient présente un tableau de MA typique. Ces images montrent que l'hypométabolisme est le plus sévère pour les régions cortico temporales de façon bilatérale mais à prédominance droite. Ces mêmes régions présentent une densité d'agrégats tau plus élevée.





Figure 6. Images de projection stéréotaxique de surface traduisant l'activité métabolique cérébrale ([¹⁸F]-FDG) (haut) et la densité cérébrale de la protéine tau ([¹⁸F]-T807 ou flortaucipir) (bas) obtenues pour le patient 01-11. Le patient 01-11 présente cliniquement un profil de syndrome de Benson. Les images de projection de surface obtenues pour ce sujet montrent que les régions corticales les plus hypométaboliques sont celles où la densité d'agrégats tau est la plus élevée (cortex pariéto-occipital droit et région précunéale).





Figure 7. Images de projection stéréotaxique de surface traduisant l'activité métabolique cérébrale ([¹⁸F]-FDG) (haut) et la densité cérébrale de la protéine tau ([¹⁸F]-T807 ou flortaucipir) (bas) obtenues pour le patient 01-17. Ce patient présente un tableau clinique de MA avec un syndrome amnésique isolé très stable. Les images de TEP [¹⁸F]-FDG montrent un métabolisme cortical relativement préservé. Par contre, on observe une très discrète augmentation de la captation [¹⁸F]-T807 par les gyri temporaux droits.

Sujet	Région	$[^{18}F]$ -	FDG	[¹⁸ F]-T807	
		Hypométabolisme		Hyperfixation	
N°		Gauche	Droite	Gauche	Droit
01-05	Frontale	++	++	+	+++
	Temporale	++	++++	++	++++
	Pariétale	++	+++	++	+++
	Occipitale	-	-	++	++
	Cingulaire	-	+++	++	++++
	Précunéale	-	++	++	++
01-06	Frontale	++	+	+	-
	Temporale	++	+	-	-
	Pariétale	++	+	++	+
	Occipitale	++	+	-	+
	Cingulaire	++	++	-	+
	Précunéale	++	+	+	-
01-07	Frontale	-	+	++	++
01 07	Temporale	+++	_	++++	+++
	Pariétale	++++	+++	+++	+++
	Occinitale	+	_	++++	++
	Cingulaire	+	-	++	 +
	Drégunéale	+++	++	+++	, +++++
01 11	Frontalo	111			
01-11	Tomporalo	-	-	-	-
	Deriótele	т 1.1			
	Parietale		+++	+++	++++
	Circophale	+	+++	+++	++++
	Dućenu ćele	-	-	-	
01 12	Precuneale	-	++	++++	++++
01-13	Frontale	+	-	-	
	Temporale	++	+++	+++	++++
	Parietale	-	+	+	++
	Occipitale	-	-	++	+++
	Cingulaire	++	++	-	-
	Précunéale	-	-	+	+
01-14	Frontale	+++	++	-	-
	Temporale	+	-	-	+
	Pariétale	+	-	-	-
	Occipitale	-	-	-	-
	Cingulaire	++	+	-	-
	Précunéale	-	+	-	-
01-15	Frontale	+++	+	+	+
	Temporale	+++	++	+	+
	Pariétale	-	-	+	+
	Occipitale	-	-	+	+
	Cingulaire	++	+	+	+
	Précunéale	-	-	+	+
01-16	Frontale	++	+	-	-
01 10	Temporale	++	+	-	-
	Pariétale	+	-	-	-
	Occipitale	-	-	-	-
	Cingulaire	++	+	-	-
	Précunéale	-	-	-	-
01-17	Frontale	+	-	-	-
/	Temporale	_	+	-	+
	Pariétale	-	-	+	+
	Occipitale	+	-	_	-
	Cingulaire	-	-	-	-
	Cinguiune				-

Tableau 3. Analyse visu	elle individuelle des images	TEP [¹⁸ F]-FDG et TEP	¹⁸ F]-T807.
-------------------------	------------------------------	-----------------------------------	------------------------

Hypométabolisme cortical ([¹⁸F]-FDG)

On observe que pour les sujets 01-16 et 01-17 présentant des formes d'évolution cliniques relativement atypiques, l'activité métabolique cortico-cérébrale reste assez préservée en dehors d'une discrète diminution en région corticale fronto-temporale pour le sujet 01-16.

Les sujets 01-05, 01-06 et 01-07, au tableau clinique de MA typique, présentent un tableau hypométabolique cortico-temporo-pariétal ou cortico-temporo-pariétooccipital, avec atteinte du cortex frontal pour deux d'entre eux.

Par contre, des hypométabolismes cortico-frontal isolé ou cortico fronto-temporal sont constatés pour les sujets 01-13, 01-14 et 01-15, présentant également un tableau clinique de MA assez typique.

Finalement, le seul sujet avec un syndrome de Benson (01-11) présente un déficit métabolique prédominant dans les régions corticales postérieures, plus marqué en pariétal droit.

Hyperdensité corticale des agrégats tau ou DNF ([¹⁸F]-T807 ou flortaucipir)

Nous observons que les sujets 01-16 et 01-17 ne présentent pas de fixation significative du [¹⁸F]-T807, ce qui *a priori* traduit l'absence d'accumulation d'agrégats de protéine tau.

Les sujets 01-15 et 01-14, qui arboraient un tableau hypométabolique assez modéré, présentent une faible fixation corticale du [¹⁸F]-T807 pour le premier et une fixation très discrète pour le second.

Concernant les sujets 01-05, 01-07 et 01-13, on observe que les régions corticales, où l'hyperfixation du [¹⁸F]-T807 est la plus élevée, sont aussi celles où l'hypométabolisme est le plus accentué. Par contre, pour le sujet 01-06, l'hypométabolisme cortical est plus étendu que l'hyperfixation du [¹⁸F]-T807.

Pour le patient 01-11 avec un syndrome de Benson, l'hyperfixation du [¹⁸F]-T807 et l'hypométabolisme atteignent les mêmes régions corticales postérieures.

Hypométabolisme cortical ([¹⁸F]-FDG) et hyperdensité corticale des agrégats tau ([¹⁸F]-T807) chez les huit patients MA de forme mnésique versus score MMS

Pour le sujet 01-05 avec le plus bas MMS (MMS à 15), les régions hypométaboliques sont assez superposables aux régions hyperfixantes en [18F]-T807. Pour le sujet 01-13 (MMS à 18), l'hyperfixation du [¹⁸F]-T807 est plus intense et plus étendue que l'hypométabolisme. Par exemple, le cortex occipital présente un métabolisme glucidique préservé avec une hyperfixation du [¹⁸F]-T807.

D'autre part, les sujets 01-06 et 01-07 avec des MMS qui les classent dans un stade léger de MA, présentent un sévère degré de déficit métabolique mais, si pour le premier malade, l'hyperfixation corticale du [¹⁸F]-T807 est considérée comme augmentée uniquement pour la région cortico pariéto-occipitale gauche, pour le second on observe une importante hyperfixation du [¹⁸F]-T807 sur l'ensemble des régions corticales analysées.

Les quatre autres sujets classés comme MA en stade léger présentent un métabolisme cortical préservé, diminué de façon discrète à modérée et une faible fixation voire même une absence de captation du [¹⁸F]-T807.

4. Discussion

Dans cette première analyse des résultats de l'étude TEPTAU, nous avons souhaité comparer, uniquement de façon visuelle, l'hypométabolisme glucidique cortico-cérébral avec la densité et la distribution cérébrale des agrégats de protéine tau à l'aide d'un radiotraceur spécifique le [¹⁸F]-T807 ou flortaucipir. De cette analyse il en résulte plusieurs constats.

Premièrement, les 9 sujets considérés cliniquement dans un stade léger à modéré de MA (MMS entre 15 et 25), présentent des profils cortico métaboliques assez différents. Pour deux d'entre eux, l'activité métabolique cortico-cérébrale peut même être considérée comme préservée (01-16 et 01-17). Il s'agit de deux malades avec des tableaux cliniques de MA d'évolution atypique : un associé à un trouble isolé de la mémoire épisodique et

l'autre avec un syndrome amnésique très stable¹⁰. Curieusement, pour les deux, les images en TEP tau sont considérées comme négatives, sans charge significative de DNF. On peut probablement suggérer que ces patients ne présentent pas de MA.

Pour le patient 01-11, le seul avec un diagnostic clinique de syndrome de Benson ou atrophie corticale postérieure, les résultats des deux examens sont cohérents. En effet, les régions corticales hypométaboliques sont aussi celles où la densité d'agrégats tau, soit de DNF, est la plus élevée. Ces résultats sont concordants avec ceux des équipes de *Dronse et al, 2017 Nasrallah et al, 2018 et Tetzloff et al, 2018.*

La majorité des études réalisées montrent un chevauchement entre les régions cérébrales hypométaboliques et l'hyperdensité d'agrégats tau intracellulaires dans la MA ce qui n'est pas notre cas (*Sintini et al, 2019 ; Lu et al, 2020*).

Parmi les 6 malades avec une évolution clinique typique de MA, trois (01-05, 01-07 et 01-13) présentent une distribution spatiale des dégénérescences neurofibrillaires globalement superposable aux zones hypométaboliques. Toutefois les lésions de DNF sont légèrement plus étendues et semblent plus marquées en intensité que le tableau hypométabolique. Pour deux autres sujets (01-06 et 01-14), le déficit métabolique est nettement plus marqué que la DNF, qui peut même être considérée comme non significatif. Pour le sixième (01-15) le déficit métabolique cortical fronto-temporal plutôt gauche n'est pas corrélé à la DNF, celle-ci apparaissant plus diffuse et n'étant pas considérée comme significative.

Chez les sujets 01-05, 01-07 et 01-13, on observe une franche corrélation entre les lésions de DNF et l'hypométabolisme cérébral, pouvant suggérer un lien de causalité direct entre les agrégats cérébraux de tau et la neurodégénérescence. Les lésions de DNF semblent cependant plus marquées que l'hypométabolisme sur l'évaluation visuelle. Cela pourrait peut-être être expliqué par un délai entre le développement d'un tableau hypométabolique mesurable avec le [¹⁸F]-FDG et la progression de la DNF, ce qui serait notamment le cas en cas de phénomènes compensatoires des neurones fonctionnels. D'autre part, la réalisation du TEP au [¹⁸F]-FDG requiert un repos neurosensoriel avant l'injection, qui, si il n'est pas bien respecté, peut accroitre le métabolisme cérébrale dans certaines régions et fausser l'interprétation des images.

¹⁰ Ces deux malades ont participé à d'autres études et ont pu bénéficier d'examens TEP β-amyloïde et si pour le premier sujet cet examen a été considéré comme négatif, le second présentait un renforcement très modéré de la charge β-amyloïde dans les régions cortico fronto-pariétales droites.

On pourrait envisager que la présence d'un déficit d'activité métabolique plus marqué que la DNF, présenté par les sujets 01-06 et 01-14, pourrait avoir un rapport avec une éventuelle hyperglycémie plasmatique. En effet, certains auteurs ont montré que l'hyperglycémie peut influencer la distribution cérébrale du [¹⁸F]-FDG et donc la qualité des images TEP, conduisant à un profil typique de MA avec une hypofixation du cortex cingulaire postérieur et des régions corticales associatives (*Kawasaki et al, 2008*). Cependant aucun de nos 9 sujets ne présentaient une hyperglycémie avant l'injection IV du [¹⁸F]-FDG (aucune valeur supérieure à 1,13 g/l).

D'autre part, on voit que pour les sujets 01-14 et 01-15, le déficit d'activité métabolique se situe essentiellement au niveau du cortex fronto-temporal, avec une prédominance en frontal pour le sujet 01-14. Ces sujets n'ont pas de captation corticale significative du [¹⁸F]-T807. En effet, la discrète captation corticale diffuse présentée par le sujet 01-15 reste aspécifique. Ils n'ont donc pas une imagerie moléculaire caractéristique de tauopathie. Ces déficits métaboliques évoquent plutôt une démence fronto-temporale (DFT), sachant qu'environ 50% des DFT ne sont pas considérées comme des tauopathies (*Tsai et al, 2019*).

Certaines études ont montré que la densité régionale de la captation des radioligands de la protéine tau varie avec le phénotype clinique (*Ossenkoppele et al, 2016 ; Charil et al, 2019*). Mais dans cette étude nous n'avons pas d'information précise sur le phénotype clinique de nos sujets.

Plusieurs études ont montré que la distribution et la densité de la fixation corticale des radioligands tels le [¹⁸F]-T807 reflètent de façon fiable la distribution des dépôts intracellulaires des agrégats tau (*Schwarz AJ et al, 2016 et 2018 ; Fleisher et al ; 2020 ; et al, Koychev 2020*). Ces auteurs ont montré que l'imagerie moléculaire TEP tau fournit des informations *in vivo* sur la progression topographique de la dégénérescence neurofibrillaire selon les stades de Braak, ce qui confère à ce type d'imagerie un rôle fondamental dans le diagnostic, mais aussi dans le pronostic de la maladie d'Alzheimer.

En effet, les travaux de Heiko et Eva Braak publiés en 1991 (*Braak and Braak, 1991*) décrivent la progression de la DNF dans la MA et sa valeur prédictive. Ils ont décrit plusieurs stades qui traduisent la propagation des DNF, caractérisés par leur localisation et leur densité cérébrale. Dans les phases initiales, les agrégats tau sont observés dans la région temporale médiane antérieure engageant le cortex transentorhinal (stade I) et le cortex entorhinal adjacent (stade II), ces stades sont connus comme transentorhinaux (B1). Ils sont considérés comme faisant partie du processus associé au vieillissement

physiologique. Les stades suivants (III et IV), sont définis comme les stades limbiques (B2), avec une progression des DNF vers les structures limbiques telles que l'amygdale et l'hippocampe, suivi d'une atteinte thalamique. Ils sont associés à l'apparition des premiers signes de trouble des fonctions cognitives. Les stades isocorticaux V (régions corticales associatives) et VI (cortex moteur, visuel et aires corticales sensorielles) correspondent aux phases avancées de MA et sont accompagnés de sévères atrophies corticales (B3).

L'avis favorable accordé par la FDA pour l'utilisation du flortaucipir dans l'estimation par la TEP de la densité et de la distribution spatiale des agrégats tau, chez des malades présentant des troubles cognitifs et avec une suspicion de maladie d'Alzheimer, est basé sur les résultats de deux études cliniques (NCT02516046 et NCT03901092). La première concernait l'évaluation de l'efficacité du flortaucipir pour estimer la densité et de la distribution des DNF dans le cerveau de patients atteints de MA en phase terminale. Les patients ont subi un examen TEP au flortaucipir *in vivo* et ont été suivis jusqu'à leur décès où une étude *post-mortem* de leur cerveau a été effectuée. Les résultats des examens TEP *premortem* ont été comparés aux résultats neuropathologiques *postmortem*. Les conclusions de cette étude montrent que les examens TEP négatifs correspondaient à des stades Braak inférieurs au stade V (ou B3). Les examens TEP positifs coïncidaient avec un stade Braak supérieur ou égal à V (ou B3), c'est-à-dire lorsque la DNF atteint au néocortex (*Mattey et al, 2020*).

Ainsi, la TEP au [¹⁸F]-T807 ou flortaucipir permettrait de différencier des malades de stade 0 à IV (B1 et B2) de ceux en stade supérieur ou égal à V (B3), avec une sensibilité de 92 à 100% (*Schwarz et al, 2016 ; Mattay et al, 2020*). Elle permettrait aussi de distinguer *in vivo* les différentes formes de MA, ou de faire la distinction entre une pathologie neurodégénérative lié à une MA d'une autre. Nous pouvons ainsi supposer que nos malades ne se trouvent pas dans les mêmes phases d'évolution de dégénérescence neurofibrillaire ou qu'ils présentent différentes formes de MA.

Ces premiers résultats, très préliminaires, seront complétés par la comparaison entre la fixation du flortaucipir chez notre groupe de neuf malades et celle observée pour un groupe de sujets témoins volontaires qui ont participé à cette étude TEPTAU, avec l'objectif de déterminer un index *cutoff* qui nous permettrait de séparer les sujets normaux de ceux avec une tauopathie. Nous procéderons aussi à l'évaluation de la relation entre la fixation cérébrale du flortaucipir et l'atrophie corticale mesurée par IRM pour les deux groupes de sujets.

5. Conclusion

Malgré un nombre limité de sujets, les résultats de notre étude TEP au [¹⁸F]-T807 sont similaires à ceux publiés récemment dans la littérature. Ils indiquent que le [¹⁸F]-T807 ou flortaucipir pourra être utilisé comme un biomarqueur spécifique en imagerie moléculaire par TEP des agrégats tau et pourrait donc faciliter la réalisation d'essai clinique en vue de développer de futurs traitements dans la MA ou d'autres tauopathies. Par ailleurs, la combinaison de deux imageries TEP, métabolisme glucidique versus tau ou versus plaque bêta--amyloïde, pourrait aider à mieux différencier par exemple une DFT d'une maladie d'Alzheimer de forme frontale.

Références

Abu-Rumeileh S, Capellari S, Parchi P. Rapidly Progressive Alzheimer's Disease: Contributions to Clinical-Pathological Definition and Diagnosis. J Alzheimers Dis. 2018;63:887-897

Alzheimer's disease: facts & figures. BrightFocus Foundation website. https://www.brightfocus.org/alzheimers/article/alzheimers-disease-facts-figures. PublishedMarch 5, 2019. Accessed August 6, 2020

Arbizu J, Festari C, Altomare D, Walker Z, Bouwman F, et al. Clinical utility of FDG-PET for the clinical diagnosis in MCI. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:1497-1508

Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on aging Alzheimer disease centers, 2005-2010. J Neuropathol Exp Neurol 2012; 71:266–273

Boccardi M, Festari C, Altomare D, Gandolfo F, Orini S, et al. Assessing FDG-PET diagnostic accuracy studies to develop recommendations for clinical use in dementia Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:1470-1486

Braak H and Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991;82:239-59.

Buckley RF, Hanseeuw B, Schultz AP, Vannini P, Aghjayan SL, et al. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global β-Amyloid Burden. JAMA Neurol. 2017;74:1455-1463

Camus V, Payoux P, Barré L, Desgranges B, Voisin T, et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:621-31.

Charil A, Shcherbinin S, Southekal S, Devous MD, Mintun M, et al. Tau Subtypes of Alzheimer's Disease Determined in vivo Using Flortaucipir PET Imaging. J Alzheimers Dis. 2019;71:1037-1048.

Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Walsh JC, Mu F et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. J Alzheimers Dis. 2013;34:457-466

Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, Walsh JC, Mu F et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. J Alzheimers Dis. 2014;38:171-184

Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. Alzheimers Dement 2017;3:367–384

Cummings J. Alzheimer's Disease diagnostic criteria: practical applications. Alzheimers Res Ther 2012;4:35

Dani M, Brooks DJ, Edison P. Tau imaging in neurodegenerative diseases. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016;43:1139-50

Declercq L, Celen S, Lecina J, Ahamed M, Tousseyn T, et al. Comparison of New Tau PET-Tracer Candidates With [18F]T808 and [18F]T807. Mol Imaging 2006; 15:1-15

Devous MD Sr, Joshi AD, Navitsky M, Southekal S, Pontecorvo MJ, et al. Test-Retest Reproducibility for the Tau PET Imaging Agent Flortaucipir F 18. J Nucl Med. 2018;59:937-943

Dronse J, Fliessbach K, Bischof GN, von Reutern B, Faber J, et al. In vivo Patterns of Tau Pathology, Amyloid-β Burden, and Neuronal Dysfunction in Clinical Variants of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2017;55:465-471. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P. et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol.2007;6:734–746

Dumba M, Khan S, Patel N, Perry L, Malhotra P, et al. Clinical ¹⁸ F-FDG and amyloid brain positron emission tomography/CT in the investigation of cognitive impairment: where are we now? Br J Radiol. 2019 Sep;92(1101)

Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, Lu M, Arora AK, et al. Positron Emission Tomography Imaging With [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. JAMA Neurol. 2020;77:829-839

Fondation pour la Recherche Médicale. https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al.; International Psychogeriatic Association Expert Conference on Mild Cognitive Impairment. Mild cognitive impairment. Lancet 2006;367:1262–1270

Hammes J, Bischof GN, Bohn KP, Onur O, Schneider A, et al. One stop shop: Flortaucipir PET differentiates amyloid positive and negative forms of neurodegenerative diseases. J Nucl Med. 2020 Jul 3:jnumed.120.244061

Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yanai K, et al. Characteristics of Tau and Its Ligands in PET Imaging. Biomolecules. 2016;6:7

Herholz K. Guidance for reading FDG PET scans in dementia patients. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2014;58:332-43.

Herholz K. Guidance for reading FDG PET scans in dementia patients. Q J Nucl Med Mol Imaging 2014;58:332-343

Holt, Daniel P.; Ravert, Hayden T.; Dannals, Robert F. Synthesis and quality control of [18F]T807 for tau PET imaging. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals. 2016;59:411-416

Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol;2010.9:119–128

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. . Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. Lancet Neurol 2013;12:207–216

Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. Ann Neurol. 2016;79:110-9.

Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, et al. Influence of mild hyperglycemia on cerebral FDG distribution patterns calculated by statistical parametric mapping. Ann Nucl Med. 2008;22:191-200

Koychev I, Hofer M, Friedman N. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Staging with Amyloid and Tau Scintigraphic Imaging Biomarkers. J Nucl Med. 2020;61:1413-1418.

Lemoine L, Gillberg PG, Svedberg M, Stepanov V, Jia Z, et al. Comparative binding properties of the tau PET tracers THK5117, THK5351, PBB3, and T807 in postmortem Alzheimer brains. Alzheimers Res Ther 2017;9:96.

Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg PG, Almkvist O, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge.Mol Psychiatry. 2019;24:1112-1134

Lowe VJ, Curran G, Fang P, Liesinger AM, Josephs KA, et al. An autoradiographic evaluation of AV-1451 Tau PET in dementia. Acta Neuropathol Commun. 2016;4:58

Lu J, Bao W, Li M, Li L, Zhang Z, et al. Associations of [¹⁸F]-APN-1607 Tau PET Binding in the Brain of Alzheimer's Disease Patients With Cognition and Glucose Metabolism. Front Neurosci. 2020;14:604

Marquié M, Normandin MD, Vanderburg CR, Costantino IM, Bien EA et al. Validating novel tau positron emission tomography tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue. Ann Neurol. 2015;78:787-800

Marquié M, Siao Tick Chong M, Antón-Fernández A, Verwer EE, Sáez-Calveras N et al. [F-18]-AV-1451 binding correlates with postmortem neurofibrillary tangle Braak staging. Acta Neuropathol. 2017;134:619-628

Mattay VS, Fotenos AF, Ganley CJ, Marzella L. Brain Tau Imaging: Food and Drug Administration Approval of ¹⁸F-Flortaucipir Injection. J Nucl Med. 2020;61:1411-1412

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7:263–269

Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2002;14:33-40

Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005;32:486-510.

Nasrallah IM, Chen YJ, Hsieh MK, Phillips JS, Ternes K, et al. ¹⁸F-Flortaucipir PET/MRI Correlations in Nonamnestic and Amnestic Variants of Alzheimer Disease. J Nucl Med. 2018;59:299-306

Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. Eur J Neurol. 2018;25:1201-1217.

Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. Brain. 2016;139:1551-1567

Pillai JA, Appleby BS, Safar J, Leverenz JB. Rapidly Progressive Alzheimer's Disease in Two Distinct Autopsy Cohorts. J Alzheimers Dis. 2018;64:973-980

Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M et al. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. Neurology. 2004;63:1175-1180

Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Rapidly progressive Alzheimer disease. Arch. Neurol. 2011;68:1124–1130

Schwarz AJ, Shcherbinin S, Slieker LJ, Risacher SL, Charil A, et al. Topographic staging of tau positron emission tomography images. Alzheimers Dement (Amst). 2018;10:221-231

Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, Shcherbinin S, Dickson J, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. Brain. 2016;139:1539-50

Shcherbinin S, Schwarz AJ, Joshi A, Navitsky M, Flitter M, et al. Kinetics of the Tau PET Tracer 18F-AV-1451 (T807) in Subjects with Normal Cognitive Function, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease. J Nucl Med. 2016;57:1535-1542

Shivamurthy VK, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. Brain FDG PET and diagnosis of dementia. AJR Am J Roentgenol. 2015;204:W76-85

Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2002;10:24-35.

Sintini I, Schwarz CG, Martin PR, Graff-Radford J, Machulda MM, et al. Regional multimodal relationships between tau, hypometabolism, atrophy, and fractional anisotropy in atypical Alzheimer's disease Hum Brain Mapp. 2019;40:1618-1631

Soto ME, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. J Nutr Health Aging.2008;12:703-13

Tago T, Toyohara J, Harada R, Furumoto S, Okamura N, Kudo Y, Takahashi-Fujigasaki J, Murayama S, Ishii K. Characterization of the binding of tau imaging ligands to melanin-containing cells: putative off-target-binding site. Ann Nucl Med. 2019;33:375-382

Tang-Wai DF, Graff-Radford N, Boeve B, Dickson D, Parisi J, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. Neurology. 2004;63:1168–1174.

Tauber C, Beaufils E, Hommet C, Ribeiro MJ, Vercouillie J, Vierron E, Mondon K, Cottier JP, Gissot V, Guilloteau D, Camus V. Brain [18F]FDDNP binding and glucose metabolism in advanced elderly healthy subjects and Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis. 2013;36:311-20.

Tetzloff KA, Graff-Radford J, Martin PR, Tosakulwong N, Machulda MM, et al. Regional Distribution, Asymmetry, and Clinical Correlates of Tau Uptake on [18F]AV-1451 PET in Atypical Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2018;62:1713-1724.

Tsai RM, Bejanin A, Lesman-Segev O, LaJoie R, Visani A, et al. ¹⁸F-flortaucipir (AV-1451) tau PET infrontotemporal dementia syndromes. Alzheimers Res Ther. 2019;11:13

Veeresh K. N. Shivamurthy VKN, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. Brain FDG PET and the Diagnosis of Dementia . AJR 2015;204:76-85

Wolk DA. Amyloid imaging in atypical presentations of Alzheimer's disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013;13:412

Xia CF, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, et al. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2013;9:666-676

Zhang W, Arteaga J, Cashion DK, Chen G, Gangadharmath U et al. A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies. J. Alzheimers Dis. J Alzheimers Dis. 2012;31:601-612

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen De la Faculté de Médecine de Tours Tours, le



Faculté de médecine

Pasquesoone Henri

97 pages – 20 figures – 3 tableaux – 3 annexes.

<u>Résumé</u> :

Introduction : Dans la maladie d'Alzheimer (MA), les dépôts amyloïdes cérébraux sont diffus et ne diffèrent pas entre les formes typiques et atypiques de la maladie. En revanche, les lésions de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) composées d'agrégats de protéine tau semblent corrélées à la symptomatologie et permettent de classer la MA en stades neuropathologiques. Ces dernières années, des radioligands spécifiques de la protéine tau ont vu le jour et permettent de réaliser une imagerie in vivo de la distribution et de la densité des lésions de DNF.

Matériels et méthodes : 8 patients avec une MA typique et un patient avec un syndrome de Benson ont été inclus par le CMRR de Tours. Leurs MMS étaient compris entre 15 et 25. Tous les patients ont bénéficié de deux imageries TEP cérébrales, l'une avec le [18F]-FDG et l'autre avec un radiotraceur tau, le [¹⁸F]-T807. Une analyse visuelle comparative des images TEP a été effectuée à l'aide du logiciel Syngo.via. L'intensité de fixation du [¹⁸F]-T807 et l'hypométabolisme (en [¹⁸F]-FDG) ont été quantifiées visuellement en cinq niveaux pour chaque région du cortex cérébral.

Résultats : 4 sujets (3 avec une MA typique et le sujet présentant un syndrome de Benson) avaient un tableau hypométabolique confortant leur diagnostic, et qui par ailleurs concordait avec la distribution de la DNF. Parmi 4 autres sujets diagnostiqués cliniquement MA, 2 ne présentaient ni hypométabolisme ni DNF significative, et les 2 autres présentaient un hypométabolisme prédominant dans le cortex fronto-temporal sans lésion significative de DNF. Le 9ème sujet présentait un déficit métabolique cérébral diffus, avec des lésions de DNF en limite de significativité.

Conclusion : Malgré un nombre limité de sujets, les résultats semblent confirmer le lien étroit entre la présence des lésions de DNF visibles en imagerie TEP tau et la neurodégénérescence dans la MA.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, [¹⁸F]-T807, flortaucipir, [¹⁸F]-FDG, tomographie par émission de positon, protéine tau, dégénérescence neurofibrillaire.

<u>Jury :</u>

Président du Jury :	Professeur Jean-Philippe COTTIER
Directeur de thèse :	Professeure Maria-João SANTIAGO RIBEIRO
Membres du Jury :	Docteur Émilie BEAUFILS

Date de soutenance : 11 décembre 2020.