9. Techniques de médecine nucléaire

9.1. Tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose $^{(18F)}$ (TEP-FDG)

Dans la TEP-FDG, le métabolisme du glucose de la région du cerveau est représenté en images et comparé avec des valeurs normales. La TEP-FDG est la technique d'imagerie de médecine nucléaire la plus utilisée dans le diagnostic des cas de démence. Les indications recommandées de la TEP-FDG sont résumées dans le tableau 1.

Indications recommandées pour une TEP du cerveau au traceur ^{18}F-FDG en cas de déficits cognitifs.	
En cas de symptômes de MCI avec suspicion clinique d'un début de démence neurodégénérative	*Pour le dépistage et le diagnostic différentiel de démence neurodégénérative*
En cas de démence clinique avérée d'étiologie indéfinie	*Pour la différentiation des formes de démence à l'aide de schémas de TEP métaboliques spécifiques*
En cas de déficits cognitifs d'origine non définie, y compris lorsqu'une cause non neurodégénérative est envisagée (p. ex. en cas de syndrome de démence lié à une dépression)	*Afin d'exclure ou de mettre en évidence une neurodégénérescence à l'aide d'une TEP-FDG normale ou pathologique*

Tableau 1

Une application clinique fréquente de la TEP-FDG du cerveau concerne le dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer (MA), qui constitue la forme de démence la plus fréquente. Pour cette indication, la TEP-FDG offre un degré de fiabilité diagnostique élevé parmi les processus non invasifs. En effet, l'introduction d'une analyse statistique basée sur les voxels a permis d'augmenter sensiblement la précision diagnostique (Herholz, Salmon et al. 2002). Aujourd'hui, un logiciel d'évaluation correspondant est proposé dans le commerce par différents fabricants et l'évaluation statistique basée sur les voxels du PET Scan est considérée comme l'élément essentiel du diagnostic TEP actuel des cas de démence.

La TEP-FDG présente une sensibilité supérieure pour la mise en évidence de modifications fonctionnelles comme organiques (neurodégénératives) du traitement cortical des informations et convient parfaitement au dépistage précoce dans le cadre du diagnostic des déficits cognitifs, par exemple lorsque des cas de troubles cognitifs sont déjà objectivables mais ne correspondent pas entièrement aux critères formels de démence. Dans une méta-analyse, une sensibilité moyenne très élevée et une spécificité pour la saisie de la MA a été calculée (Patwardhan, McCrory et al. 2004). Les pronostics concernant la probabilité qu'un trouble cognitif léger (MCI) se transforme en MA peuvent être calculés avec une très forte fiabilité à l'aide de la TEP-FDG (Drzezga, Lautenschlager et al. 2003; Pagani, De Carli et al. 2014). Le classement topique des aires présentant un dysfonctionnement permet par ailleurs dans de nombreux cas de différencier les chevauchements cliniques de symptômes éventuels évoquant une neurodégénérescence précoce d'un état de pseudodémence syndrome démentiel fonctionnel (« pseudo-démence » [une conception controversée] mimant une démence) fonctionnelle et de troubles cognitifs d'une autre origine (p. ex.

encéphalite limbique). Le schéma topique des aires au métabolisme moins actif dans la TEP-FDG correspond au phénotype clinique de la MA (p. ex. trouble mnésique, sémantique ou visuo-spatial prédominant) (Laforce, Tosun et al. 2014).

Outre la MA, il existe également des schémas métaboliques typiques pour un grand nombre de démences neurodégénératives moins fréquentes pouvant être différenciées grâce à la TEP-FDG. Cela concerne notamment la démence à corps de Lewy (DCL) et diverses formes de dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) (Mosconi, Tsui et al. 2008), mais aussi diverses formes moins fréquentes d'aphasie primaire progressive (APP), à savoir la forme sémantique, non fluente et logopénique, ainsi que l'atrophie corticale postérieure (ACP).

Pour résumer, la TEP-FDG dans le diagnostic des démences neurodégénératives est l'imagerie moléculaire de premier choix. Elle est aujourd'hui associée à la TEP/CT avec une tomodensitométrie (CT) effectuée selon une technique low-dose où la CT sert à l'orientation anatomique et à corriger les atténuations de la TEP. Il n'est généralement pas nécessaire d'effectuer une imagerie morphologique préalable (CT avec produit de contraste, tomographie par résonance magnétique nucléaire RMN) et elle peut être effectuée indépendamment de la TEP-FDG. La toute dernière technologie de pointe associant la TEP/IRM est techniquement disponible. Ici, la RMN diagnostique peut être effectuée en même temps que la TEP-FDG.

En cas de démences vasculaires ou non dégénératives, la TEP-FDG n'est pas la seule méthode d'imagerie adaptée. En cas de suspicion d'une telle maladie, la procédure doit toujours être effectuée en association avec une RMN.

Conditions pour la prise en charge des coûts d'une TEP-FDG

Selon l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS), les coûts de la TEP-FDG sont pris en charge à condition que:

1. elle soit prescrite pour la TEP par un spécialiste en gériatrie, psychiatrie ou neurologie,
2. le patient ait moins de 80 ans,
3. le début de la démence ne remonte pas à plus de 5 ans,
4. la valeur obtenue dans l'examen de l'état cognitif du patient (Mini Mental-State Examination – MMSE) ne soit pas inférieure à 10 points et
5. qu'aucune autre TEP ou SPECT n'ait encore été effectuée.

Normes de réalisation de la TEP-FDG

- Réalisation dans les centres TEP satisfaisant aux directives administratives du 20 juin 2008 de la Société suisse de médecine nucléaire (SSMN) (OPAS, annexe 1, chiffre 9.2).
- Normalisation spatiale du PET Scan sur un atlas standardisé du cerveau et analyse statistique basée sur les voxels du métabolisme du glucose de la région du cerveau par rapport à un collectif normal.
- Intégration de l'analyse statistique dans la documentation d'imagerie et le texte du résultat de la TEP.

L'utilisation de la technique alternative, moins récente de SPECT cérébrale (single photon computed tomography - tomographie par émission de simples photons) recourant à un traceur de perfusion comme par exemple le ^{99m}Tc-Exametazim (Ceretec®) est ici déconseillée en raison des divers inconvénients qu'elle présente, notamment en raison de la faible résolution locale de la SPECT par rapport à la TEP et de la quantification des résultats souvent non standardisée.

9.2 SPECT visant à déterminer la densité du transporteur de la dopamine au niveau du striatum à l'aide du marqueur ^{123}I-Ioflupane (DaTSCAN®)

La SPECT cérébrale au ^{123}I-Ioflupane (DaTSCAN®) est un examen de médecine nucléaire visant à déterminer l'intégrité des terminaisons nerveuses dopaminergiques dans le striatum. Typiquement, en cas de syndromes parkinsoniens, on constate ici un résultat pathologique avec carence en dopamine. Les coûts d'une SPECT cérébrale au DaTSCAN® sont remboursés conformément à la liste des spécialités avec limitation de l'OFSP dans certains cas en vue de différencier le tremblement essentiel des syndromes parkinsoniens.

Les preuves attestant que la SPECT réalisée au marqueur ^{123}I-Ioflupane permet de distinguer avec une très grande fiabilité le type de démence à corps de Lewy (DCL) (avec résultat pathologique de la SPECT concernant le transporteur de la dopamine) des formes de démences sans corps de Lewy (en particulier la MA avec résultat normal de la SPECT concernant le transporteur de la dopamine) sont de plus en plus nombreuses (Papathanasiou, Boutsiadis et al. 2012). Même chose pour la TEP utilisant le traceur 18F-Fluorodopa (18F-DOPA-PET), méthode équivalente voire supérieure pour la détermination de la disponibilité cérébrale en dopamine (Klein, Eggers et al. 2010).

Il serait judicieux de préciser la limitation pour la TEP-FDG «pas de scintigraphie SPECT préalable» en «pas de scintigraphie SPECT de perfusion cérébrale préalable ni de TEP de perfusion» afin de pouvoir recourir à la SPECT cérébrale au DaTSCAN® (ou 18F-DOPA-PET) dans certains cas de démence, en particulier si les critères cliniques et la TEP-FDG ne permettent pas de différencier avec certitude une MA d'une DCL.

9.3 TEP amyloïde

La TEP amyloïde permet de mettre en évidence la présence ou l'absence de plaques bêta-amyloïdes dans le cerveau. L'examen est réalisé à l'aide de différents marqueurs qui se lient à ces plaques. Actuellement, en Suisse, l'Amyvid™ (florbétapir) et le Vizamyl™ (flutémétamol) sont autorisés. Les caisses-maladie ne sont toutefois pas soumises à l'obligation de prestation. Neuraceq™(florbetaben) est un autre traceur ^{18}F déjà autorisé par les autorités américaines (FDA) et européennes (EMA) alors que le traceur Fluselenamyl à haute sensibilité et aux propriétés spécifiquement liantes n'est encore qu'au stade de la recherche.

À l'heure actuelle, cet examen est principalement réservé aux investigations scientifiques, en particulier dans le cadre de la recherche de processus pathologiques et en tant qu'examen d'inclusion pour des études médicamenteuses. Un autre domaine d'application clinique se dessine dans le cadre de la disponibilité de nouveaux médicaments.

L'indication d'une TEP amyloïde doit être définie par un clinicien expert spécialiste de l'utilisation de cette méthode dans le diagnostic de démences.

Les recommandations actuelles s'appuient sur les recommandations de la Task Force Amyloid Imaging «Appropriate Use Criteria» for Amyloid-Imaging (Johnson, Minoshima et al. 2013). Elles diffèrent toutefois sur différents points et se rapportent explicitement à l'utilisation clinique dans le cadre de la prise en charge de patients et non pas à l'utilisation dans le cadre de la recherche.

Conditions de base pour l'utilisation clinique

Il convient de remplir les conditions de base suivantes pour une utilisation clinique adaptée:

a) L'examen TEP amyloïde doit être réalisé par un clinicien chevronné, expert en matière de diagnostic de démence.

b) Le patient ou ses proches font état de pertes cognitives perceptibles ayant été objectivées par un examen.
c) Une malade d'Alzheimer peut être envisagée comme cause des troubles mais le diagnostic ne peut être clairement posé, ce même après une anamnèse complète par le clinicien expert en démences.
d) La mise en évidence de la présence ou de l'absence de plaques d'amyloïdes dans le cerveau permet d'augmenter la fiabilité du diagnostic et a une conséquence thérapeutique.
e) Cet examen procure un avantage au patient.
Ce critère est rempli s'il est répondu oui à la question numéro 1 et non à la question numéro 2: 1. Le patient tire-t-il un bénéfice de cet examen?
2. D'autres méthodes, comme p. ex. les examens de l'évolution de la maladie, sont-elles mieux adaptées?
f) Avant de prescrire une TEP amyloïde, le patient et ses proches doivent avoir un entretien conseil concernant la valeur et la fiabilité de la méthode et les conséquences éventuelles découlant du résultat.

Situations d'une utilisation adéquate
Si les conditions de base de a à f sont clairement remplies, le recours à cette méthode peut également s'avérer judicieux en dehors des situations décrites. À l'inverse, si les conditions de base ne sont pas remplies, le recours peut ne pas être pertinent dans les situations décrites ci-après. Le recours est pertinent dans les situations suivantes:

1. Patients présentant de légers troubles cognitifs persistants ou évolutifs.
La faible spécificité concernant la prédiction de la maladie d'Alzheimer au stade de trouble cognitif léger doit être prise en compte.
2. Les patients remplissant les critères d'une éventuelle maladie d'Alzheimer présentant toutefois une progression clinique atypique ou chez lesquels on suspecte une MA de forme mixte associée à une autre pathologie.
3. Les patients présentant une démence évolutive ayant débuté avant 65 ans.
4. Présentations atypiques de la maladie d'Alzheimer conformément aux critères du GTI-2(Dubois, Feldman et al. 2014).

Situations d'une utilisation inadéquate
L'imagerie amyloïde est considérée comme inadaptée dans les situations suivantes:

1. Patients souffrant probablement de la maladie d'Alzheimer, présentant un tableau clinique typique et un âge correspondant à la maladie.
2. Afin de déterminer le degré de sévérité de la démence
3. En se basant sur une anamnèse familiale anormale ou la présence de l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E.
4. Patients présentant des troubles cognitifs ne pouvant cependant pas être objectivés lors de l'examen.
5. À la place du génotypage chez les porteurs d'une mutation autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer.
6. Chez les patients asymptomatiques
7. Utilisation non médicale (p. ex.: dans le cadre d'une assurance vie, d'une embauche ou pour déterminer une aptitude à la conduite)

Documentation et collaboration avec un spécialiste en médecine nucléaire
L'affectation à un examen de médecine nucléaire doit comporter les renseignements suivants:

- Poids et taille
- Âge du patient et début des problèmes cognitifs
- Syndrome clinique neurocognitif
- Résultats d'une imagerie cérébrale précédente
- Résultats pertinents de l'examen neuropsychologique
- Diagnostic de suspicion et diagnostics différentiels possibles.

- Données médicales pouvant s’avérer pertinentes pour la sécurité du patient dans le cadre de l’examen.

Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(8):1104-13.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13(6):614-29. (**Erratum in:** *Lancet Neurol* 2014;13(8):757)

Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002;17(1):302-16.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med* 2013;54(3):476-90.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement* 2013;9(1):e-1-16.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM; Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Alzheimers Dement* 2013;9(4):e106-9.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *J Nucl Med* 2013;54(7):1011-3.

Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S, Baudrexel S, Diederich NJ, Heiss WD, Hilker R. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010;74(11):885-92.

Laforce R Jr, Tosun D, Ghosh P, Lehmann M, Madison CM, Weiner MW, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD. Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology. *Neuroimage Clin* 2014;4:508-16.

Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(4):805-15.

Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, Reiman EM, Holthoff V, Kalbe E, Sorbi S, Diehl-Schmid J, Perneczky R, Clerici F, Caselli R, Beuthien-Baumann B, Kurz A, Minoshima S, de Leon MJ. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008;49(3):390-8.

Pagani M, De Carli F, Morbelli S, Öberg J, Chincarini A, Frisoni GB, Galluzzi S, Perneczky R, Drzezga A, van Berckel BN, Ossenkoppele R, Didic M, Guedj E, Brugnolo A, Picco A, Arnaldi D, Ferrara M, Buschiazzo A, Sambuceti G, Nobili F. Volume of interest-based [18F]fluorodeoxyglucose PET discriminates MCI converting to Alzheimer's disease from healthy controls. A European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) study. *Neuroimage Clin* 2014;7:34-42.

Papathanasiou ND1, Boutsiadis A, Dickson J, Bomanji JB. Diagnostic accuracy of ^{123}I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(3):225-9.

Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology* 2004;231(1):73-80.

Auteurs

Dan Georgescu (co-responsable), Egemen Savaskan (co-responsable), Matthias Brühlmeier, Anton Gietl, Freimut Jüngling, Paul Unschuld.