



HAL
open science

Intérêt d'une deuxième imagerie dopaminergique dans les maladies neurodégénératives

Sanubar Karimova

► **To cite this version:**

Sanubar Karimova. Intérêt d'une deuxième imagerie dopaminergique dans les maladies neurodégénératives. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03115428

HAL Id: dumas-03115428

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03115428v1>

Submitted on 19 Jan 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CÔTE D'AZUR
FACULTE DE MEDECINE

INTERET D'UNE DEUXIEME IMAGERIE
DOPAMINERGIQUE DANS
LES MALADIES NEURODEGENERATIVES

Thèse d'exercice en médecine

Présentée et soutenue publiquement
A la faculté de Médecine de Nice
le 16/12/2020

En vue de l'obtention du Diplôme d'État de
DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Sanubar KARIMOVA
Née le 17.06.1989 à Bakou (Azerbaïdjan)

Directeur de these

Madame le Docteur Sandrine LOUCHART DE LA CHAPELLE

Président du jury

Pr. Philippe ROBERT

Assesseurs

Pr. Brigitte MONNIER
Pr. Sabrina SACCONI

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie

Pr. ALUNNI Véronique

Recherche

Pr DELLAMONICA Jean

Étudiants

M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
MME	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.0)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)
M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES
ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)
M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GASTAUD Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Laina	M. THYSS Antoine
	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine interne Option
M. CHEVALLIER Daniel	Gériatrie
MME FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Urologie
M. JAMBOU Patrick	Médecine Physique et
M. LEBOEUF Mathieu	Réadaptation
Mme NADEAU Geneviève	Coordination prélèvements
M. ODIN Guillaume	d'organes
M. PEYRADE Frédéric	Gynécologie-Obstétrique
M. PICCARD Bertrand	Uro-gynécologie
M. QUARANTA Jean-François	Chirurgie maxillo-faciale
	Onco-hématologie
	Psychiatrie
	Santé Publique

REMERCIEMENTS	11
I. INTRODUCTION	15
II. RAPPELS	18
A. Classification selon le DSM 5	18
a. Mémoire : englobe différents composants :	19
b. Fonctions instrumentales	19
c. Fonctions exécutives et attention	19
B. Maladies neurodégénératives.....	21
a. Maladie d'Alzheimer (MA)	21
b. Maladie de Parkinson (MP)	28
c. Maladie à corps de Lewy (MCL).....	31
d. Atrophie Multi Systématisée (AMS)	36
e. Paralyse Supranucléaire Progressive(PSP)	38
f. Dégénérescence cortico basale (DCB).....	40
g. Dégénérescence lobaire fronto-temporale.(DLFT).....	44
C. Imagerie fonctionnelle dopaminergique : DAT Scanner	47
D. Eye Tracking – Video oculographie	50
a. Les mouvements étudiés en Video-oculographie	50
b. Aspect des troubles oculomoteurs détectés par l'Eye Tracking dans les différentes maladies neurodégénératives.....	53
i. Maladie de Parkinson.....	53
ii. Maladie d'Alzheimer	54
iii. Maladie à corps de Lewy	54
iv. Paralyse Supranucléaire Progressive.....	54
v. Atrophie multisystématisée.....	55
vi. Dégénérescence cortico-basale	55
vii. Dégénérescence fronto-temporale lobaire.....	55
III.OBJECTIFS.....	57
IV.MATERIELS ET METHODES.....	58
A. Sélection des patients	58
B. Matériel :	59
a. Imagerie dopaminergique : DAT Scanner et TEP 18 F DOPA	59
b. Eye tracking – video oculographie	60
c. Méthodes : recueils de données	61
V.RESULTATS.....	63
A. Description de la population.....	63
B. Diagnostic après la première imagerie dopaminergique.....	64
C. Diagnostic après la deuxième imagerie dopaminergique	65
D. Intervalle de temps entre deux imageries dopaminergiques	66
E. Utilité d'une deuxième imagerie dopaminergique.....	68
a. Répartition en sous-groupes des patients pour lesquels la deuxième imagerie dopaminergique a été considérée comme utile.	69
b. Répartition en sous-groupes des patients pour lesquels la deuxième imagerie dopaminergique a été considérée comme inutile.	70
c. Utilité de réaliser la deuxième imagerie dopaminergique en fonction des pathologies	72
F. Intervalle de temps entre chaque imagerie dopaminergique dans deux groupes	74

	10
G. Intervalle de temps entre ET et les imageries dopaminergiques.....	75
H. Concordance entre eye tracking – Video-oculographie et le résultat de deuxième imagerie dopaminergique.....	77
VI.CAS ILLUSTRATIFS.....	80
VII.DISCUSSION	88
VIII. CONCLUSION.....	92
BIBLIOGRAPHIE	94
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	105

REMERCIEMENTS

1. A ma directrice de thèse, Madame Dr. Sandrine LOUCHART DE LA CHAPELLE, Chef de service de Gériatrie Clinique et Centre Mémoire de Rainier 3.

Je suis très reconnaissante pour le temps conséquent que vous m'avez accordé pendant ce travail de thèse. Je vous remercie beaucoup, pour votre gentillesse, votre patience et pour vos conseils. Cela a été un plaisir et un honneur de travailler avec vous.

2. A mon Président du jury, Monsieur Pr. Philippe ROBERT,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance

3. A Madame Professeur Brigitte MONNIER

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

4. A Madame Professeur Sabrina SACCONI

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Veuillez recevoir ma sincère gratitude.

5. L'équipe de Centre Rainier 3

Tout d'abord je voudrais remercier le Pr. Alain PESCE qui m'a permis de connaître et travailler avec son équipe si formidable, pédagogique et accueillante. C'était le meilleur stage de mon internat

Je suis très reconnaissante envers le Dr. Benoit KULLMAN grâce à qui je me suis intéressée au sujet si vaste et intéressant des maladies neurodégénératives.

J'exprime ma gratitude au Dr. Stephanie ROTH, qui m'a enrichie par ses expériences pédagogiques pendant mon stage au sein de Centre Rainier 3.

Je tiens aussi a remercier Monsieur Kevin POLLET et Madame Solange HESSE pour leurs conseils si précieux surtout sur le sujet Eye tracking et leurs relectures .

6. A ma famille

Je te remercie beaucoup ,maman, pour ton amour immense qui m'a accompagnée pendant tous ces années d'études ,malgré la distance , qui m'a donné et me donne la force de continuer.

Je te remercie ,papa, pour tous ce que tu as fait pour moi et pour ton soutien

Abu , mon frère unique , tu étais et tu es toujours a mes cotés , tu m'as épaulé pendant toutes ces années d'internat .Je t'en suis vraiment très reconnaissante.

Shab , ma meilleure amie , ma psychologue préférée ,merci d'être avec nous

LISTE DES ABREVIATIONS

AMS : Atrophie Multi Systématisée

APOE : Apolipoprotéine E

APP : Aphasie Primaire Progressive

DAT Scanner : Dopamine acetyltransferase

DCB : Dégénérescence cortico-basale

DLFT : Dégénérescence lobaire Fronto-Temporale

DSM V : Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders – V

ET : Eye Tracking

GRN : Progranuline Protein

IBZM : Idobenzamide

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MAPT : Microtubule Associated Protéine Tau

MCL : Maladie à Corps de Lewy

MIBG : méta iodo benzyl guanidine MMS : Mini Mental State Examination

MND : Maladie Neurodégénérative

MP : Maladie de Parkinson

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

OPEPS : Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé

PARK1 : gène Parkine

Protéine A β 1-42 : Peptide Béta Amyloïde 1-42

PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive

SN : Substantia nigra

SNDS : Systeme National des Données de Santé

TCM : Trouble cognitif Majeur

TCSP: Trouble du comportement en sommeil paradoxal

TDP 43 : Transactive Response DNA Binding Protein 43

TEP 18 F DOPA : tomographie par émission de positons au 18 (Fluor) DOPA

TEP 18 FDG : Tomographie par émission de positons au 18 F Fluorodésoxyglucose

TNC : Trouble neurocognitif

TNC p : Trouble neurocognitif d'origine psychiatrique.

VMAT2 : Vesicular Monoamine Transporter 2

I. INTRODUCTION

Les troubles neurocognitifs majeurs sont considérés par l'OMS comme l'un des enjeux de Santé Publique majeur du XXI ème siècle. La recherche biomédicale s'intéresse aux mécanismes physiopathologiques de ces maladies ainsi qu'à leurs tableaux cliniques afin d'élaborer des outils diagnostiques et des pistes thérapeutiques.

L'augmentation de l'espérance de vie et du nombre de sujets âgés entraînent une augmentation de la prévalence des pathologies neurodégénératives, troubles neurocognitifs.

Qu'est-ce qu'une maladie neurodégénérative ? Comme le terme « neurodégénératif » l'indique, il s'agit d'un groupe de maladies caractérisées par une perte neuronale, que l'on appelle également dégénérescence neuronale.

Certains facteurs de risque de ces maladies sont connus : facteurs génétiques, environnementaux, éducatifs ; la liste n'est pas exhaustive. On peut catégoriser les facteurs de risque en 3 parties : âge, prédisposition génétique, environnement et mode de vie (fig. 1). Certains facteurs de risque peuvent être classés comme des facteurs de risques modifiables (par exemple l'alcool, le tabac, équilibre diabétique, dyslipidémie, HTA, obésité, ...). D'autres sont des facteurs de risque non modifiables comme la prédisposition génétique, l'âge, ... (2, 3)

Certains facteurs sont connus comme étant des facteurs protecteurs : l'activité physique régulière, l'activité mentale et sociale régulière, ... D'où l'importance de traitements non médicamenteux qui permettent la stimulation cognitive comme les ateliers de mémoire, l'activité sociale, ... (2, 3)

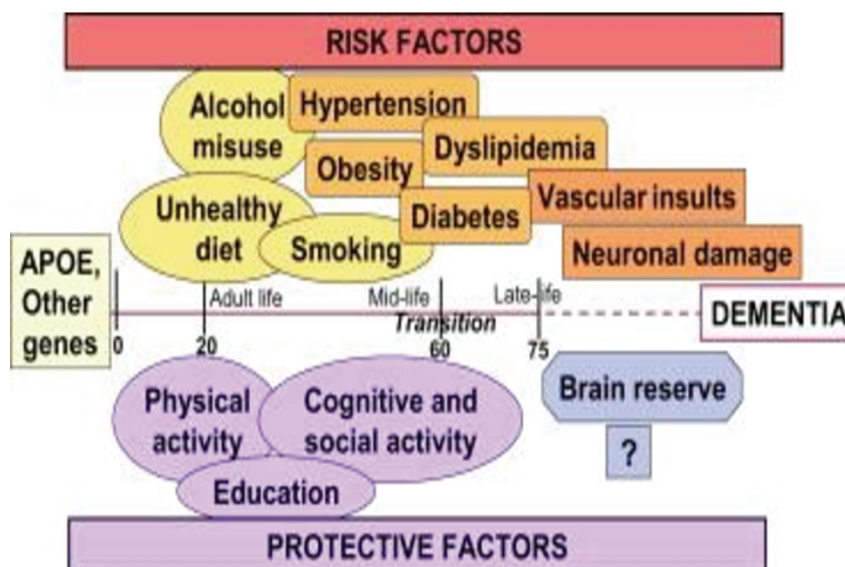


Figure 1: Dementia Risk Factors. Source : Kivipelto et al (2013). (1)

Le médecin général est le pivot de la prise en charge et de la coordination des soins du patient. Il travaille en collaboration avec les médecins spécialistes comme les gériatres, neurologues, psychiatres pour élaboration d'un diagnostic et la mise en place d'une prise en charge optimale et adaptée. Donc, plus le diagnostic est précoce et précis, plus les prises en charges seront rapides et adaptées. Les patients et leurs aidants pourront alors bénéficier d'une prise en charge optimale dès le début de la maladie. Les médecins généralistes étant consultés en première intention, dès l'apparition des premiers symptômes, il est de leur rôle d'être vigilants sur les symptômes de la maladie, de surveiller l'état général et la dégradation possible du patient afin de les orienter vers des centres spécialisés dans la prise en charge des pathologies neurodégénératives.

Je me suis intéressée au vaste domaine des maladies neurodégénératives afin d'approfondir mes connaissances en la matière, pour pouvoir être vigilante envers tous les signes d'alerte de ces maladies : trouble de l'équilibre, trouble de la mémoire, troubles psychiatriques de novo... Tous ces symptômes doivent alerter le médecin généraliste sur un début de maladie neurodégénérative.

La thèse du Docteur VINCENT Camille (Vincent, 2017) (4) réalisée sur l'évaluation de l'intérêt d'un deuxième TEP TDM au 18 FDG dans les maladies neurodégénératives m'a donné envie

de m'intéresser à l'intérêt de pratiquer un deuxième DAT scan dans le processus de diagnostic de ces maladies.

J'ai également porté mon intérêt sur la technique de l'Eye Tracking (video-oculographie) utilisée de façon fréquente au Centre Rainier III pour tenter de repérer précocement des maladies neurodégénératives chez des patients présentant des signes cliniques comme des troubles de la marche avec chutes, des troubles visuels. C'est une technique innovante, non invasive, peu coûteuse, facilement réalisable et peu contraignante, ce qui la rend en tout point intéressante.

Dans cette étude, nous nous intéresserons aux maladies neurodégénératives ayant des conséquences cognitives au premier plan.

II. RAPPELS

A. Classification selon le DSM 5

Dans la classification du DSM 5 (5), le terme de « Syndrome démentiel » a été remplacé par « troubles cognitifs » avec une nuance de sévérité « trouble cognitif majeur » et « trouble cognitif mineur ».

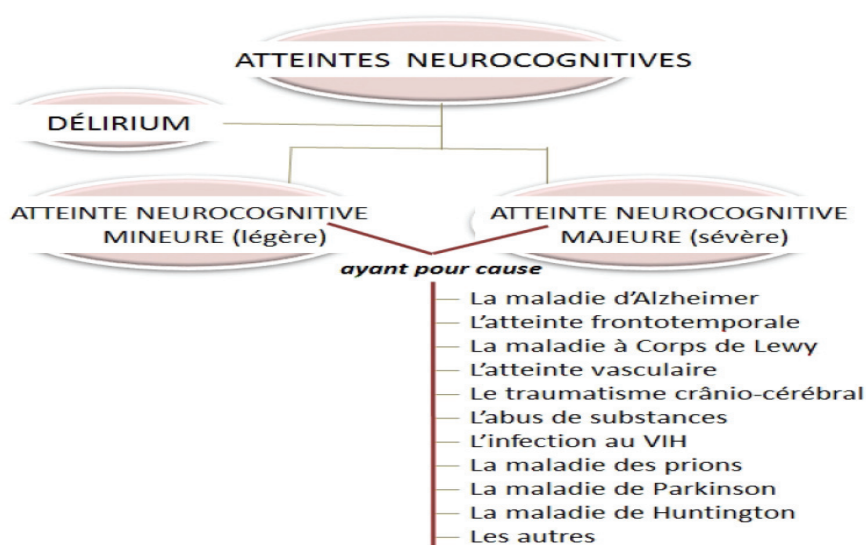


Figure 2: Classification des troubles cognitifs selon le DSM 5

On peut tenter de systématiser les fonctions cognitives dont les degrés d'atteintes seront plus ou moins importants en fonction de la pathologie neurodégénérative sous-jacente.

Les fonctions cognitives (parfois encore dites « supérieures ») recouvrent un ensemble de fonctions cérébrales qui participent à l'acquisition et à l'utilisation des connaissances.

a. Mémoire : englobe différents composants :

1. Mémoire sensorielle - dure entre 200 millisecondes à 3 secondes
2. Mémoire à court terme ou mémoire de travail
3. Mémoire à long terme avec un composant :
 - Explicite :
 - Mémoire épisodique
 - Mémoire sémantique
 - Implicite : mémoire procédurale

b. Fonctions instrumentales

4. Langage (expression et compréhension)
5. Praxies
6. Gnosies (identification perceptive)
7. Calcul
8. Capacités visuo-spatiales

c. Fonctions exécutives et attention

Elles exercent des fonctions de contrôle et permettent l'exécution :

9. D'action
10. De résolution de problèmes
11. De planification
12. D'inhibition d'actions routinières
13. D'anticipation

De raisonnement

14. De prise de décision

La sémiologie propre à chacune de ces maladies est le reflet d'une atteinte lésionnelle de réseaux neuronaux. Les lésions peuvent être diffuses ou limitées à certaines zones du système

nerveux. Les mécanismes sont multiples mais l'agrégation intra ou extracellulaire de protéines est une caractéristique commune (6).

L'approche de ces maladies neurodégénératives et de leurs classifications a beaucoup évolué ces dernières années : elle intègre la présentation clinique ou syndromique, le profil neuroanatomique ou profil de neuro-imagerie cérébrale, les données neuropathologiques obtenues par les biomarqueurs protéiniques et enfin les données génétiques propres à certaines pathologies.

Les différents phénotypes de maladies neurodégénératives		
Phénotype biologique	Phénotype topographique	Phénotype clinique
Agrégats de protéines β -amyloïde : pathologie d'Alzheimer MA typique MA atypiques	<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie corticale temporale interne • Atrophie corticale temporo-pariétale • Atrophie corticale pariéto-occipitale 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome amnésique au premier plan • Phénotype d'APP logophénique • Phénotype d'ACP
Agrégats de protéines Tau : tauopathies DCB PSP DLFT	<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie cortico-sous-corticale • Atrophie corticale fronto-temporale 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome dysexécutif + troubles praxiques et/ou trouble du langage et/ou de la parole et/ou visuo-spatial (+ syndrome extrapyramidal) • Syndrome dysexécutif rapidement sévère (+ syndrome extrapyramidal) • Troubles dysexécutifs et/ou socio-émotionnels • Troubles du langage variante agrammatique ou sémantique
Agrégats de protéines α -synucléine : α -synucléinopathies MP MSA DCL	<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie sous-corticale • Atrophie cortico-sous-corticale 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome dysexécutif souvent présent (+ syndrome extrapyramidal) • Syndrome dysexécutif parfois présent + dysautonomie • Syndrome dysexécutif + troubles attentionnels mnésiques et neurovisuels

Figure 3: Guide de diagnostic neuropsychologique, E. Guichart-Gomez et V. Hahn, 2016 (7)

Les nouveaux outils comme la neuro-imagerie ou la biologie ont permis de mettre en lumière des recouvrements phénotypiques. Ces profils syndromiques proches, voire similaires, peuvent être sous-tendus par des étiologies neuropathologiques différentes (figure 3) (7).

C'est donc la convergence de l'examen clinique et des résultats de plusieurs outils (neuro-imagerie, évaluation neuropsychologique, biomarqueurs) qui permet le diagnostic.

B. Maladies neurodégénératives

a. Maladie d'Alzheimer (MA)

Epidémiologie

Selon le World Alzheimer Report 2015 ce sont 35 millions de personnes qui sont atteintes de Maladie D'Alzheimer (8) dans le monde entier. En 2015, 47,5 millions de personnes atteintes par des troubles cognitifs majeurs sont comptabilisées.

En France, selon le Ministère de la Santé, ce sont 900 000 patients avec 60% de femmes (9) et en tout, trois millions de personnes qui sont concernées (10) : soit comme malade, soit comme aidant proche. Un nouveau cas est diagnostiqué toutes les trois minutes. Il s'agit de la quatrième cause de mortalité en France.

Selon l'OPEPS (Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé) le coût social estimé en 2007 (11) est de vingt-deux mille euros par patient, par année.

Critères diagnostiques :

Plusieurs critères diagnostiques peuvent être utilisés ; de façon fréquente ce sont ceux du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) (12,13) révisés en 2011 (qui reposent sur des critères cliniques et paracliniques) et les critères du DSM V (5).

Critères diagnostics de la Maladie d'Alzheimer selon le DSM 5 :

- A. Les critères de l'atteinte neurocognitive légère ou sévère sont observés
- B. L'installation insidieuse des symptômes et le déclin graduel dans un ou plusieurs domaines cognitifs sont observés (pour la forme sévère, au moins deux domaines cognitifs doivent être atteints).
- C. Les critères observés pour la Maladie d'Alzheimer probable ou possible :
 - ➔ Pour la forme sévère, le diagnostic de la Maladie d'Alzheimer probable est posé :
 1. Si la mutation génétique associée à la maladie peut être indiquée soit par l'histoire familiale soit par les tests génétiques.
 2. Ou si la présence des trois critères suivants est documentée :
 - a. Evidence claire d'un déclin de la mémoire et des capacités d'apprentissage, et d'au moins un autre domaine cognitif (basé sur l'histoire de la maladie ou l'évaluation neuropsychologique)
 - b. Le déclin progressif, continu et graduel dans les capacités cognitives est observé, sans plateau prolongé
 - c. Aucune évidence d'étiologie mixte.
 - ➔ Autrement, le diagnostic de Maladie d'Alzheimer possible est posé.
 - ➔ Pour la forme légère, le diagnostic de Maladie d'Alzheimer probable est retenu.
- D. Les déficits observés ne sont pas mieux expliqués par une autre atteinte à la santé mentale ou à la santé physique.

Physiopathologie

Nous retrouvons deux processus physiopathologiques essentiels dans la Maladie d'Alzheimer.

Le premier processus est causé par une accumulation extracellulaire de Peptide A beta insoluble. Ce peptide est le produit d'un clivage de la protéine APP métabolisée par trois enzymes différents : Alpha, Beta et Gamma sécrétase. Le peptide issu du clivage par l'Alpha

sécrétase est pris en charge par la Gamma sécrétase donnant au final le P3 peptide soluble : le voie de métabolisation dite « normale » (14, 15).

En revanche, le peptide issu du clivage par la Beta sécrétase et puis par la gamma sécrétase donne des peptides insolubles et forme ensuite des oligomères qui vont contribuer à la formation des plaques amyloïdes.

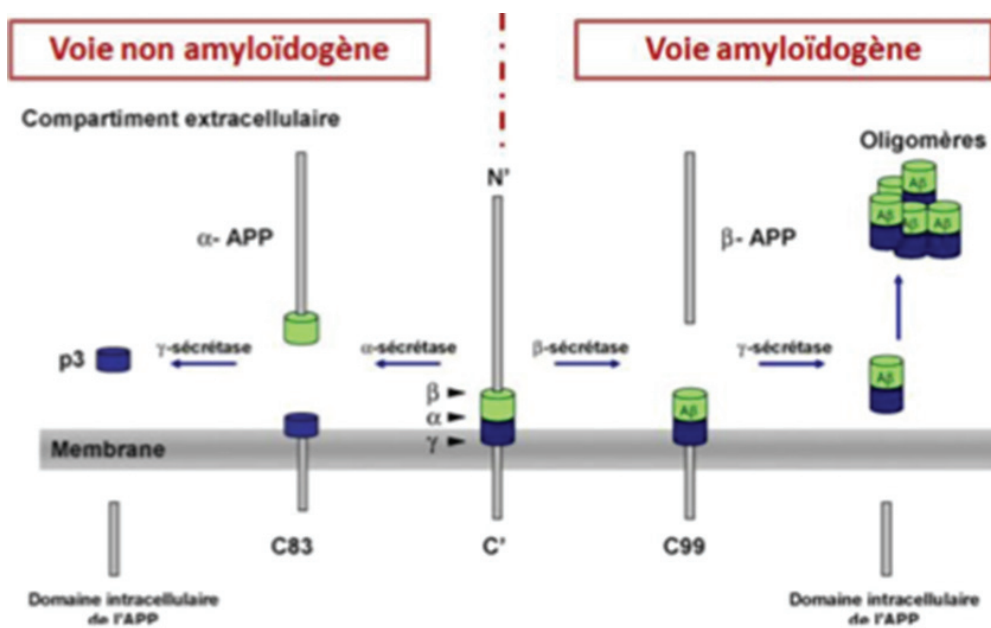


Figure 4: Schéma de la maturation de la protéine précurseur du Peptide AB [Malaplate-Armand et coll., 2009] (16)

Le deuxième processus est la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) causée par une hyperphosphorylation de la Protéine Tau, contribuant à un dysfonctionnement des microtubules au sein des neurones. La MA appartient ainsi au groupe des Tauopathies.

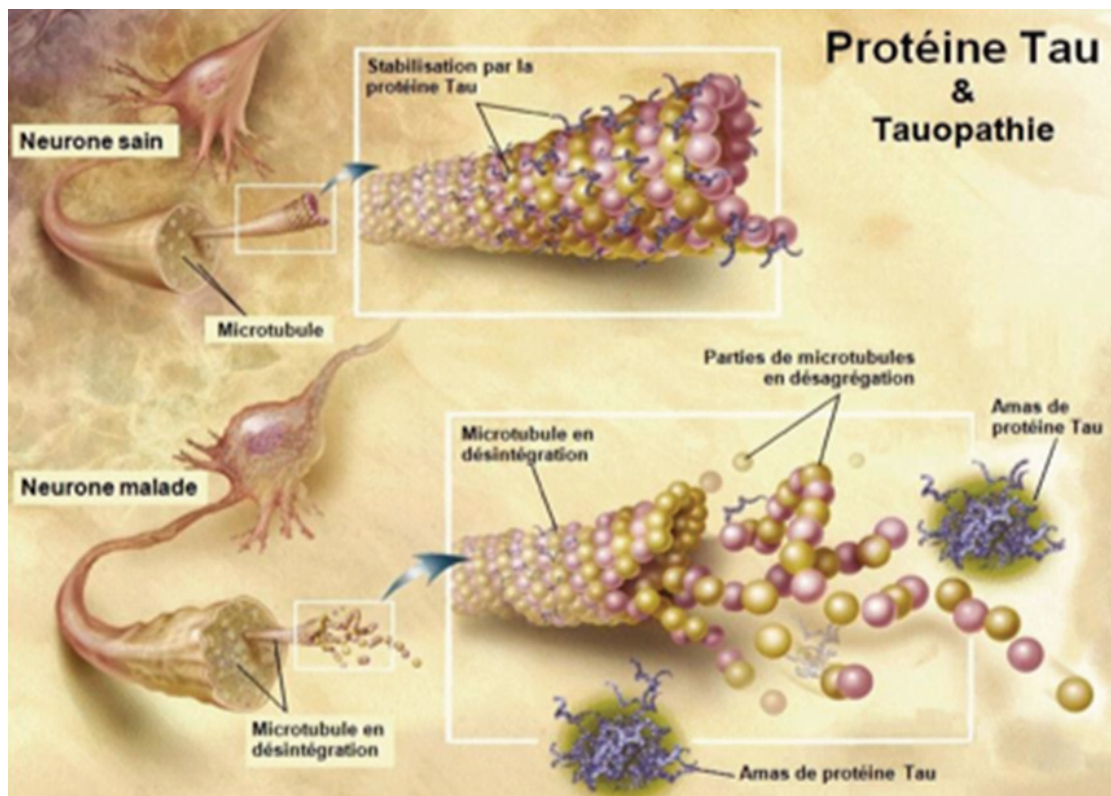


Figure 5 : Comparaison : neurone sain et malade (www.lecerveau.mcgill.ca)

Le lien entre les deux lésions, DNF et plaques amyloïdes reste encore mal connu. En effet, pour les formes sporadiques des incertitudes demeurent quant aux mécanismes intervenant dans la physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer. Des études (17) ont montré que l'accumulation de peptides A β 1-42 et la formation de plaques amyloïdes seraient les premiers processus physiopathologiques à se développer et ont conduit à proposer le modèle de « cascade amyloïde ». Cette réponse inflammatoire entrainerait une altération de l'activité des phosphatases de la Protéine Tau et favoriserait la formation des DNF (Dégénérescence neurofibrillaire). L'accumulation de ces lésions conduit à la mort neuronale avec perturbation progressive et définitive des fonctions cognitives jusqu'au stade de démence.

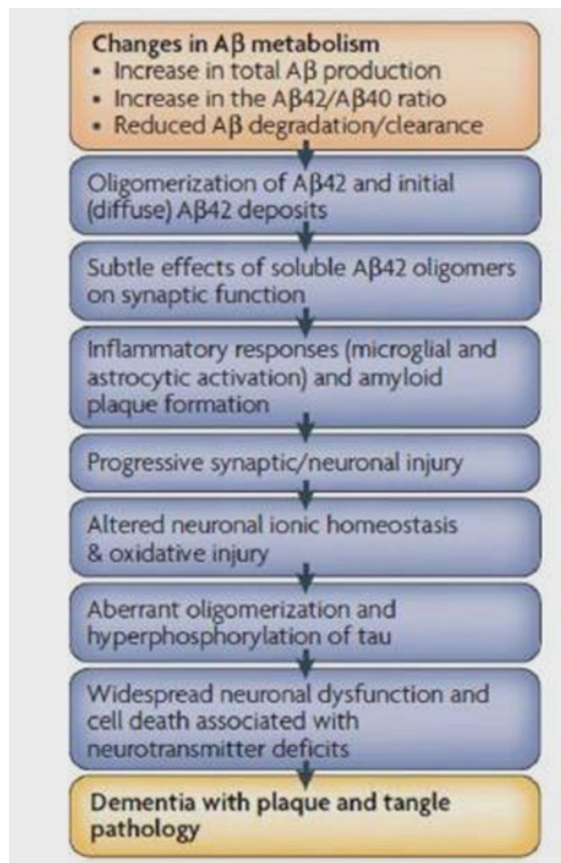


Figure 6: Hypothèse de la cascade amyloïde, d'après Barrage SH et al., 2015 (17)

La maladie d'Alzheimer apparait souvent de façon sporadique mais il existe aussi des cas familiaux, très rares (1 à 3%), causés par les mutations suivantes :

- Gène de la protéine APP – Chromosome 21 (d'où la présence de plaques amyloïdes chez les sujets porteurs de trisomie 21)
- Gène de la protéine présénile 1 (Ch 14)
- Gène de la protéine présénile 2 (Ch 1)

Marqueurs biologiques :

Le profil biologique de ponction lombaire dans le cas de MA correspond à une diminution du peptide Aβ42 et une augmentation des protéines Tau totale et Tau phosphorylée (14,18)

Imagerie morphologique

Sur l'IRM cérébrale on note une réduction de la taille de l'hippocampe qui est un marqueur d'évolutivité de la maladie. Les études volumétriques des hippocampes montrent, dès un stade précoce, une diminution significative (parfois asymétrique) du volume hippocampique, corrélée aux données anatomopathologiques et neuropsychologiques (19, 20). Avec l'évolution de la maladie, l'atrophie s'étend aux autres régions cérébrales.

L'échelle de Scheltens est utilisée pour évaluer l'atrophie temporale médiane. C'est une échelle visuelle composée de 3 items (taille de l'hippocampe, élargissement de la corne temporale du ventricule latéral, élargissement de la fissure choroïdienne) cotée de 0 à 4.

Grade	Largeur de la fissure choroïdienne	Largeur de la corne temporale	Hauteur de la formation hippocampique
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

Les flèches correspondent soit à une augmentation (↑), soit à une diminution (↓) de la structure. N : normal.

Figure 7: Tableau récapitulatif des critères de Scheltens, Collectif Gériatrie pour le praticien 2019 (21)

Ainsi on note 30 à 40% de réduction du volume par an dans les formes modérées, 20 à 30% dans les formes légères, 10 à 12% par an dans les formes très légères (22, 23).

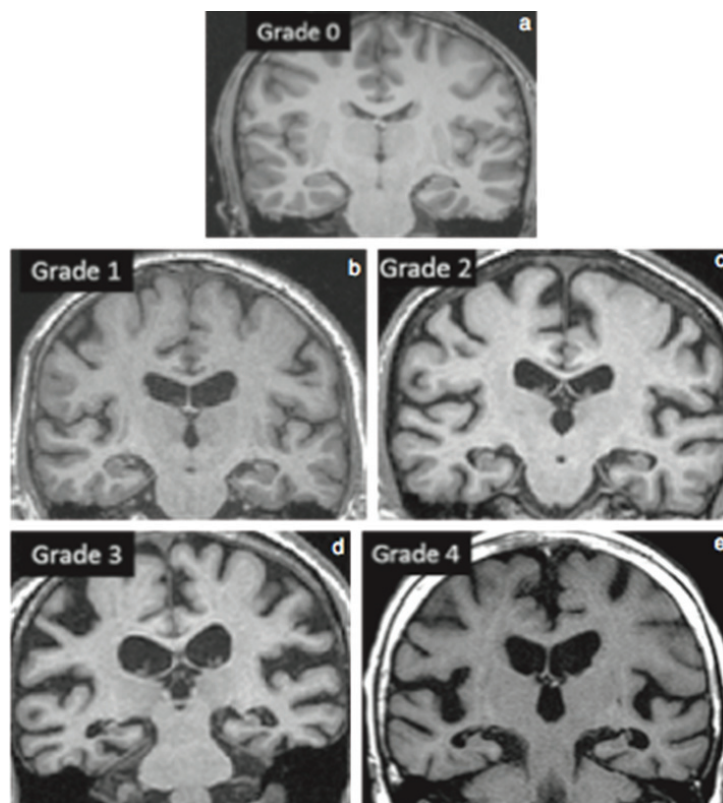


Figure 8: Echelle de Scheltens coupe coronale T1, Collectif Gériatrie pour le Praticien (21)

Imagerie fonctionnelle

Le TEP (Tomographie à émission de positrons) cérébrale au 18 FDG permet d'évaluer la consommation cérébrale en glucose. L'hypométabolisme observé lors de cet examen traduit la dégénérescence neuronale consécutive aux pathologies sous-jacentes, avec pour chacune une topographie évocatrice et une évolution dans le temps. Le pattern pour la Maladie d'Alzheimer est un hypométabolisme unilatéral ou asymétrique prédominant classiquement au niveau du cortex pariéto-temporal et du cortex cingulaire postérieur avec préservation des aires primaires, des noyaux gris centraux, des thalamus et du cervelet (4, 24, 25). C'est l'hypofixation au niveau du cortex temporo-pariétal qui permet d'orienter le diagnostic.

Le TEP scanner à l'amyloïde permet quant à lui de détecter les plaques amyloïdes. Il n'est utilisé que dans le cadre de protocole de recherche. (pas d'AMM)

b. Maladie de Parkinson (MP)

Epidémiologie

Selon les données de SNDS (Système National des Données de Santé) la maladie de Parkinson touche plus de deux cent mille personnes en France dont 51% de femmes. Les âges moyen et médian sont respectivement de 76 ans et 78 ans (26).

La maladie de Parkinson idiopathique est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien. La fréquence de la maladie Parkinson augmente après l'âge de 60 ans.

Tableau clinique

La maladie de Parkinson est un diagnostic clinique à évoquer devant : un tremblement de repos, une rigidité extrapyramidale, une akinésie.

Les manifestations cliniques sont à prédominance unilatérale ou asymétrique. Le tremblement du parkinson est un tremblement de repos.

L'akinésie, qui, par définition selon le Collège des Enseignants de Neurologie, est une difficulté à initier les mouvements (27), peut entraîner une micrographie (écriture de plus en plus petite), une hypomimie (diminution des mouvements des muscles servant aux mimiques), une hypophonie (diminution de l'intensité de la voix) et bien d'autres troubles comme la diminution ou la perte du ballant du bras.

La rigidité musculaire entraîne une roue dentée et des chutes. Le signe de Froment met en évidence une roue dentée au niveau du poignet, plus nettement quand le patient exerce un mouvement volontaire avec le poignet controlatéral.

En plus de la triade symptomatique vont s'associer d'autres troubles comme des troubles du sommeil, des troubles neurovégétatifs, une dysosmie, une hypersialorrhée et une hypotension orthostatique.

Les troubles cognitifs apparaissent classiquement après plusieurs années d'évolution de la maladie, avec un tableau clinique dysexécutif, un déclin attentionnel, des troubles mnésiques non hippocampique améliorés par un indiçage. et une atteinte du traitement visuo-spatial.

Physiopathologie

L'agrégation de la protéine Alpha synucléine est à l'origine de la dégénérescence neuronale dans la MP. On la retrouve en grande quantité sous sa forme agrégée dans des amas protéiniques typiques de la pathologie des corps de Lewy. On regroupe sous le terme de « pathologie de type Lewy » toutes les situations dans lesquelles des corps et des prolongements de Lewy sont présents. Trois syndromes cliniques peuvent être diagnostiqués : la MP, la démence de la MP et la Maladie à corps de Lewy.

Les études de prévalence des formes familiales de la MP en population font état de 6 à 21% de patients parkinsoniens présentant une atteinte similaire chez au moins un autre membre de la famille (28).

Les nouvelles stratégies de séquençage à haut débit permettent de trouver régulièrement de nouveaux gènes impliqués dans la MP.

Biologie

On réalise systématiquement un bilan du cuivre chez les jeunes malades de moins de 40 ans afin d'écarter une maladie de Wilson.

Le LCR est non spécifique.

Imagerie

Le diagnostic de la Maladie de Parkinson est avant tout clinique, mais le clinicien peut s'aider de l'imagerie morphologique et fonctionnelle. En effet, l'imagerie peut aider à distinguer une Maladie de Parkinson d'autres syndromes parkinsoniens.

Imagerie morphologique

Dans la Maladie de Parkinson idiopathique la place de l'IRM cérébrale conventionnelle a peu d'intérêt surtout devant un tableau clinique évocateur (29, 30). L'IRM cérébrale est par ailleurs un examen de choix pour distinguer les syndromes parkinsoniens « plus » et la Maladie de

Parkinson, surtout devant un syndrome parkinsonien de présentation atypique. Les syndromes parkinsoniens « plus » représentent la majorité des diagnostics différentiels de la MP : l'AMS (Atrophie Multi Systématisée), la PSP (Paralysie Supranucléaire Progressive) et la DCB (Dégénérescence Cortico- Basale).

Imagerie fonctionnelle :

1. TEMP au 123 I-FP-CIT : DaTSCAN

2. TEP à la 18 F-FDOPA

En imagerie fonctionnelle on notera l'intérêt d'un DAT Scanner ou d'une TEP à la 18 F-DOPA afin d'étudier la neurotransmission dopaminergique et de mettre ainsi en évidence la dénervation dopaminergique striatale.

Des travaux ont comparé chez les mêmes patients ces 2 techniques et ont montré une sensibilité équivalente.(Eshuis S A et al. European journal of nuclear medicine and molecular imaging vol. 33,2 (2006))(31)

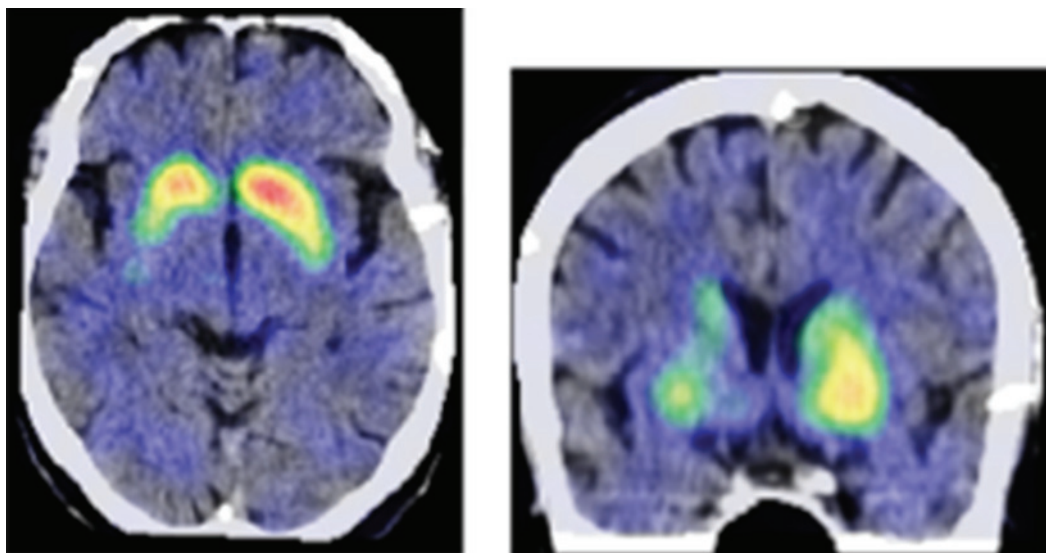


Figure 9:DAT Scanner d'un patient atteint de MP, (29), Prange S, Hermier M, Danaila T, Laurencin C, Thobois S. Imagerie cérébrale dans les syndromes parkinsoniens. Presse Med. 20

c. Maladie à corps de Lewy (MCL)

Epidémiologie

La Maladie à Corps de Lewy est la deuxième cause des pathologies neurodégénératives en France, juste après la Maladie d'Alzheimer.

Selon France Alzheimer, 200 000 patients seraient atteints de cette pathologie en France.(32)

La prévalence dans la population des plus de 65 ans est 0,7% et représente 15 à 20 % des sujets dementés (Mc.Keith et al ,Lancet Neurol.2004) (33)

Clinique

Le diagnostic de MCL est avant tout clinique. Pour diagnostiquer une MCL le clinicien peut s'aider des critères de McKeith révisés en 2017 (34).

Il existe :

4 critères principaux (les trois premiers signes peuvent apparaître très tôt et persister pendant l'évolution) :

- Fluctuations cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance ;
- Hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites ;
- Troubles du comportement du sommeil paradoxal (TCSP), qui peuvent précéder le déclin cognitif ;
- Un ou plusieurs signes cardinaux spontanés du syndrome parkinsonien : akinésie (lenteur dans la mise en œuvre du mouvement et la coordination des mouvements) et /ou tremblement de repos et /ou hypertonie

Des critères cliniques de soutien ou secondaires :

Sensibilité sévère aux neuroleptiques, instabilité posturale, chutes répétées, syncopes ou brèves pertes de connaissances, dysautonomie sévère (par exemple constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire), hypersomnie, hyposmie, hallucinations autres que visuelles, idées délirantes systématisées, apathie, anxiété, dépression.

Les biomarqueurs sont au second rang par rapport aux signes cliniques :

Biomarqueurs :

- Anomalie (réduction) de fixation du DAT Scan ou TEP a F Dopa
- Anomalie en scintigraphie myocardique (MIBG (Méta-iodo-benzyl-guanidine)).
- Polysomnographie avec perte d'atonie lors du sommeil paradoxal

Le diagnostic de MCL est probable si :

- a) Deux (ou plus) signes cardinaux sont présents avec du trouble cognitif
ou
- b) Un seul signe cardinal est présent, mais avec au moins un biomarqueur indicatif associé

Le diagnostic de MCL est possible si :

- a) Un seul signe cardinal est présent avec du trouble cognitif
ou
- b) Trouble cognitif isolé ou des critères secondaires, associés à la présence d'un biomarqueur

Table 1 Revised^{1,2} criteria for the clinical diagnosis of probable and possible dementia with Lewy bodies (DLB)

Essential for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuo-perceptual ability may be especially prominent and occur early.

Core clinical features (The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.)

Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.
Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.
REM sleep behavior disorder, *which may precede cognitive decline*.
One or more spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia (defined as slowness of movement and decrement in amplitude or speed), rest tremor, or rigidity.

Supportive clinical features

Severe sensitivity to antipsychotic agents; postural instability; repeated falls; syncope or other transient episodes of unresponsiveness; severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence; hypersomnia; hyposmia; hallucinations in other modalities; systematized delusions; apathy, anxiety, and depression.

Indicative biomarkers

Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.
Abnormal (low uptake) ¹²⁵I-iodine-MIBG myocardial scintigraphy.
Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

Supportive biomarkers

Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.
Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity ± the cingulate island sign on FDG-PET imaging.
Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/theta range.

Probable DLB can be diagnosed if:

- a. Two or more core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or
- b. Only one core clinical feature is present, but with one or more indicative biomarkers.

Probable DLB should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone.

Possible DLB can be diagnosed if:

- a. Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or
- b. One or more indicative biomarkers is present but there are no core clinical features.

DLB is less likely:

- a. In the presence of any other physical illness or brain disorder including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude a DLB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation, or
- b. If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.

DLB should be diagnosed when dementia occurs before or concurrently with parkinsonism. The term Parkinson disease dementia (PDD) should be used to describe dementia that occurs in the context of well-established Parkinson disease. In a practice setting the term that is most appropriate to the clinical situation should be used and generic terms such as Lewy body disease are often helpful. In research studies in which distinction needs to be made between DLB and PDD, the existing 1-year rule between the onset of dementia and parkinsonism continues to be recommended.

Figure 10: Critères de diagnostic de Maladie de Corps de Lewy (34), McKeith, I. G., Boeve, et al (2017). *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology*

Physiopathologie

La maladie à corps de Lewy fait partie des synucléonopathies. Les lésions histologiques sont les mêmes que celles mises en évidence dans la Maladie de Parkinson. Dans certains cas, on peut retrouver également des dépôts amyloïdes comme dans la maladie d'Alzheimer. Dans ce cas, on peut parler de MA MCL.

En revanche, la symptomatologie est différente de la Maladie de Parkinson du fait de la localisation des lésions neurologiques, à savoir l'inclusion de Corps de Lewy situés au niveau cortico-sous-cortical, d'où le nom de Maladie à Corps de Lewy.

Biologie

Il n'y a pas de biomarqueurs spécifiques au LCR dans le cas de MCL.

Imagerie

Imagerie morphologique

En imagerie morphologique, on peut observer sur les IRM cérébrales la diminution du volume de l'insula (signe de l'insula) dans le stade prodromal et débutant de la Maladie à Corps De Lewy (33).

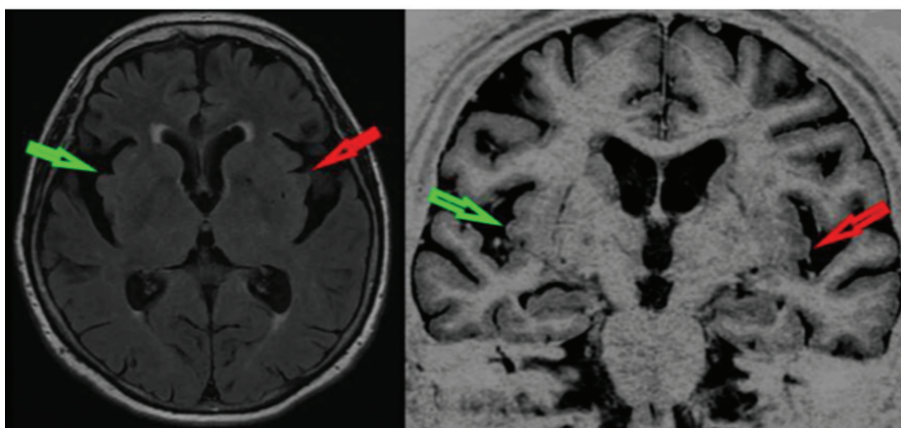


Figure 11: Diminution bilatérale de l'insula chez une patiente avec MCL prodromale (35)

Imagerie fonctionnelle

En imagerie fonctionnelle, le DAT scanner ou TEP a fluorodopa met en évidence d'une dénervation de la voie nigro striée avec une diminution de la fixation du produit de contraste au niveau du striatum.

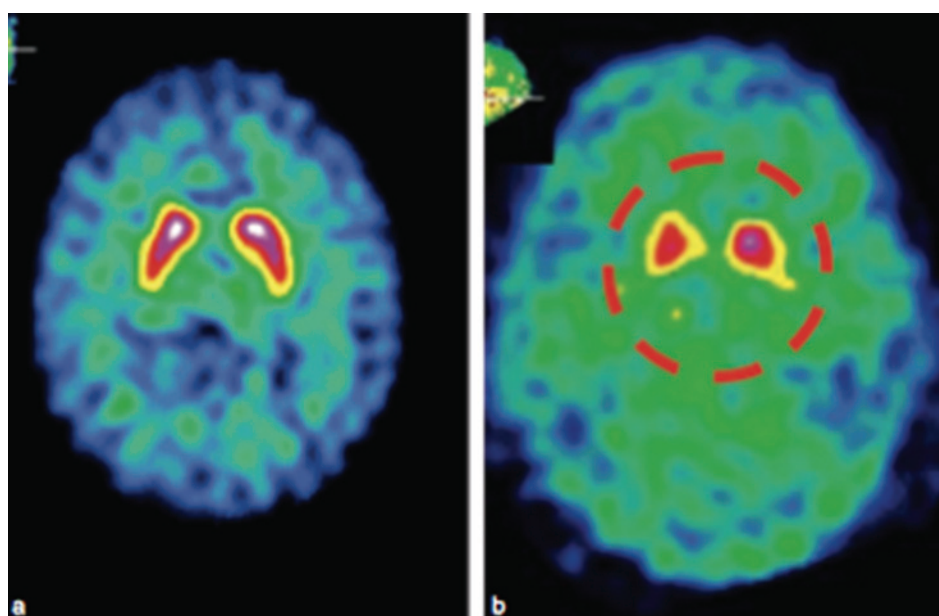


Figure 12: A gauche : DAT Scanner normal (chez un patient ayant des tremblements essentiels) à droite : Scanner chez un patient ayant une MCL avec dénervation dopaminergique du striatum (36). *Gériatrie pour le Praticien, Elsevier Masson 2019*

d. Atrophie Multi Systématisée (AMS)

Epidémiologie

L'AMS est une maladie rare qui atteint 3 à 4 personnes sur 100 000 au sein de la population générale. En France, il y aurait entre 1500 et 3500 personnes atteintes (37) selon l'AMS ARAMIS.

C'est une des deux formes les plus fréquentes des syndromes parkinsoniens atypiques avec la PSP.

L'âge moyen d'apparition de la maladie est de 53 ans, avec un intervalle de 45 à 65 ans, sans prédominance de sexe.(Ben-Shlomo, Y et al. Neurology 1997) (38)

Le temps de survie moyen est de six à neuf ans, contre 15 dans la maladie de Parkinson (38,39, 40).

Tableau clinique

En clinique, on note deux formes différentes : l'AMS Parkinsonienne et l'AMS cérébelleuse. Le tableau clinique est prédominé par le syndrome parkinsonien atypique, ataxie (déséquilibre, maladresse), dysrégulation de la pression sanguine (hypotension orthostatique) et du système urinaire et érectile, génital.

Deux tiers des cas d'Atrophie Multisystématisée sont de type Parkinsonienne avec prédominance d'un syndrome parkinsonien atypique.

Dans la forme cérébelleuse, c'est alors l'ataxie cérébelleuse qui est au premier plan.

Physiopathologie

L'AMS est un synucléopathie avec des inclusions argyrophiles au niveau intracytoplasmique et intranucléaire des oligodendrocytes, et moins souvent au niveau intra-neuronal.

Biologie

La biologie est sans particularité.

Imagerie

Imagerie Morphologique

Sur les IRM cérébrales apparaissent une atrophie du pont et du cervelet, une margination du putamen et une dilatation du 4^{ème} ventricule.

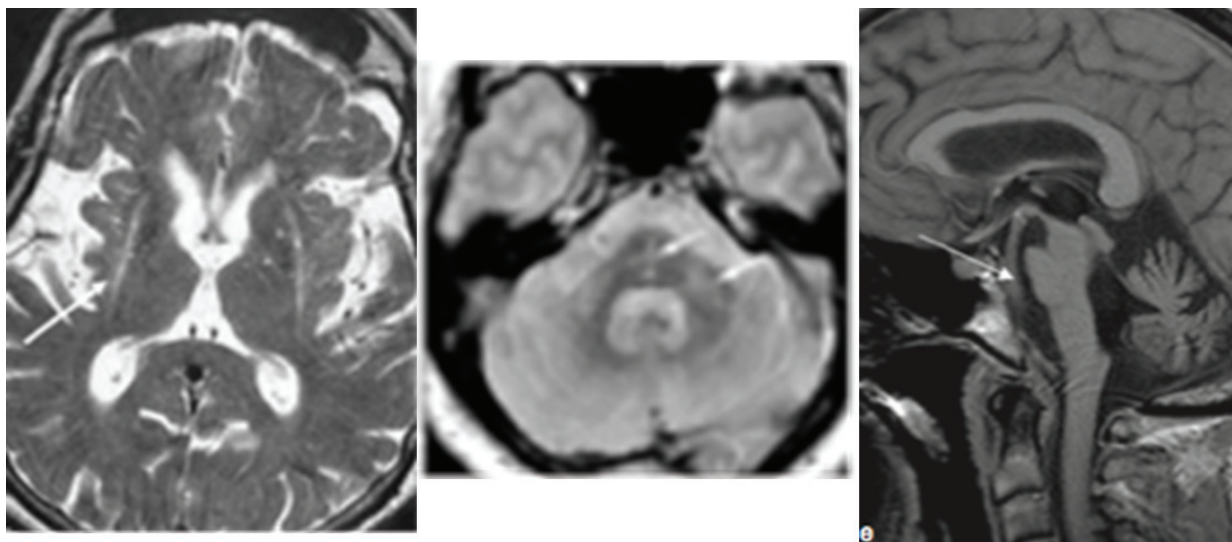


Figure 13: A gauche : IRM pondérée en T2 coupe axiale : margination du putamen (21) Gériatrie pour le praticien, Elsevier Masson 2019, Au milieu : IRM pondérée en T2 coupe axiale : signe de la croix (29)

A droite : IRM pondérée en T1 coupe sagittale médiane : atrophie sévère du pont et du cervelet avec élargissement du 4^{ème} ventricule, Stéphane Prange et al, Imagerie cérébrale dans les syndromes Parkinsoniens, Press Med 2017 (29)

Imagerie fonctionnelle

En imagerie fonctionnelle comme le DAT Scanner il y a une dénervation de la voie nigro striée.

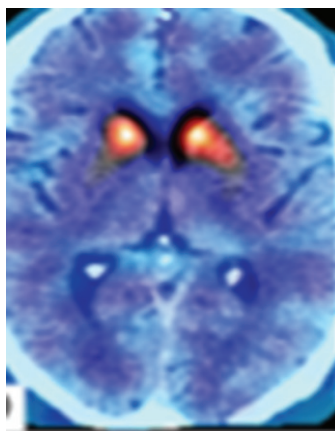


Figure 14:DAT Scanner : dénervation des striatum de façon bilatérale et symétrique (29), Stephane Prange et all, Imagerie cérébrale dans les syndromes Parkinsoniens, Press Med 2017 (29)

Région anatomique concernée

L'examen anatomopathologique post mortem retrouve une dégénérescence des structures olivo-ponto-cérébelleuse et de la voie nigro striée.

e. Paralyse Supranucléaire Progressive(PSP)

Epidémiologie

La PSP est la seconde cause de syndrome parkinsonien d'origine neurodégénérative, après la Maladie de Parkinson. Sa prévalence est de 6/100 000 personnes. Elle représente ainsi 6% des syndromes parkinsoniens. Elle a été décrite en 1964 par les Docteurs Steele, Richardson et Olszewski. L'âge d'apparition est de 64 ans (+/- 7 ans) et la maladie touche autant d'hommes que de femmes. Il s'agit d'une maladie sporadique et mortelle, le décès survenant de 6 à 12 ans après le début de la maladie (41, 42).

Clinique

La PSP classique (PSP – RS) correspond au Syndrome de Richardson. La PSP parkinsonienne est un sous type où le syndrome parkinsonien est prédominant.

La triade clinique classique est constitué

- de syndrome parkinsonien axial
- de l'instabilité posturale précoce avec trouble de la marche et rétropulsion
- des troubles oculomoteurs (ophtalmoplégie supranucléaire verticale, sécheresse oculaire, photophobie, apraxie de l'ouverture des paupières)

Autres signes cliniques possibles : dysarthrie, syndrome pseudobulbaire, tremblement, dysphonie, troubles cognitifs.

Les troubles cognitifs sont marqués par un syndrome sous-cortico-frontal avec une dégradation progressive mais rapide.

Physiopathologie

La PSP est une tauopathie en 4R touchant les neurones (dégénérescence neurofibrillaire) et les cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes en touffe). La PSP est fréquemment associée à une mutation génétique de MAPT (43).

Topographie des lésions : ganglion de la base, mésencéphale ,noyau dentelé, cortex

Imagerie

Imagerie Morphologique :

Les IRM cérébrales peuvent montrer une atrophie du mésencéphale appelée signe du colibri et signe des oreilles de Mickey avec dilatation de l'aqueduc de Sylvius et du 3 ème ventricule. (42, 43)

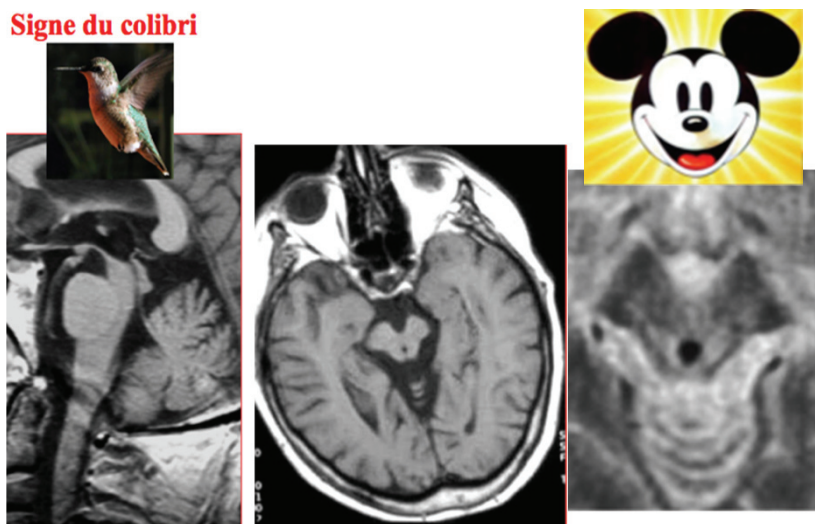


Figure 15: A gauche : IRM en coupe sagittale pondéré en T1 avec signe du colibri. Au milieu : IRM en coupe axiale pondéré T1 avec signe des oreilles de Mickey. A droite : IRM en coupe axiale T1 avec dilatation de l'Aqueduc Sylvien. Photos tirées du cours du Pr Luc Defebvre, Paralyse supranucléaire progressive, Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Centre Expert Parkinson, CHRU Lille, cours de DES ; février 2017 (46).

Imagerie fonctionnelle

Au DAT Scanner on remarque une dénervation de la voie nigro striée et une hypofixation au niveau du putamen.

Au TEP FDG on retrouve un hypométabolisme symétrique au niveau fronto-mésial, orbitofrontal, cingulaire antérieur et pariétal supérieur.

f. Dégénérescence cortico basale (DCB)

Epidémiologie

C'est une maladie rare, sans ratio de sexe, qui évolue en 5 à 6 ans. L'âge de début est de 50 à 70 ans. Dans la plupart de cas il n'y a pas d'antécédent familiaux connus (Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;) (47)

Tableau clinique

Plusieurs signes cliniques sont retrouvés. Le diagnostic est difficile surtout au début, en raison de types cliniques variés. Le tableau clinique peut mimer la Maladie d'Alzheimer, la PSP et la DLFT. (tableau)On retrouve des troubles moteurs, une apraxie et des troubles cognitifs. (tableau) Mais le syndrome cortico-basal est toujours présent.

Syndrome cortico basal est composé de deux types de symptômes :

1.Symptomes somatiques :

- syndrome parkinsonien asymétrique ,Dopa résistant
- tremblement posturale, d'action ou de repos
- dystonie segmentaire asymétrique des membres supérieurs
- myoclonie focales ,distales des membres supérieurs et de la face
- trouble de l'équilibre et de la marche
- syndrome pyramidal
- troubles sensitifs corticaux

2.Symptomes cognitivo-comportementaux :

- apraxie unilatérale, idéomotrice, motrice, buco-fasciale, d'ouverture des yeux
- main capricieuse
- troubles Visio spatiaux
- anomalie du schéma corporel
- trouble du langage
- troubles de comportementale type fronto-temporal
- troubles de l'humeur

Signes cliniques les plus fréquents de la dégénérescence corticobasale.

Signes d'atteinte des ganglions de la base	Signes « corticaux »	Autres signes
Akinésie, rigidité	Agraphesthésie	Tremblement d'action ou postural
Dystonie d'un membre	Extinction sensitive	Syndrome pyramidal, signe de Babinski
Mouvements choréoathétosiques	Phénomène du membre étranger	Troubles oculomoteurs
Instabilité posturale et chutes	Apraxie, dyspraxie	Dysarthrie
	Syndrome frontal	Myoclonies réflexes
	Dysphasie, aphasie	Dysphagie

Figure 16: Tableau récapitulatifs de signes cliniques de DCB. Vidailhet M, Cohen V. critères cliniques de diagnostic des dégénérescences corticobasales. EMC (Elsevier SAS Paris) Neurologie 2006 (48)

Caractères cliniques distinctifs de la dégénérescence corticobasale (DCB), de la maladie de Parkinson (MDP), des atrophies multisystématisées (AMS) et de la paralysie supranucléaire progressive (PSP).

	MDP	AMS	DCB	PSP
Syndrome parkinsonien				
akinésie + rigidité	asymétrique	sévère	asymétrique	axial
réponse à la lévodopa	+++	+/-	-	+/-
dystonie	-	cou	membre supérieur	cou
Instabilité posturale et chutes	-	+	+	+++
Ophthalmoplégie supranucléaire	-	-	+/-	+++
syndrome pseudobulbaire	-	précoce	tardif	précoce, sévère
Dysautonomie				
hypotension orthostatique	-	+	-	-
troubles génitosphinctériens	-	+	-	-
troubles sensitifs	-	-	+	-
syndrome pyramidal	-	+	+	-
syndrome cérébelleux	-	+/-	-	-
myoclonies réflexes	-	+/-	+	-
Membre « étranger »	-	-	+++	-
Apraxie	-	-	+++	-
syndrome frontal	-	+/-	modéré	+++
démence	+ (tardive)	+/-	+ (parfois inaugurale)	+

Figure 17: tableau récapitulatif des DCB MP AMS et PSP. Vidailhet M, Cohen V. critères cliniques de diagnostic des dégénérescences corticobasales. EMC (Elsevier SAS Paris) Neurologie 2006 (48)

Physiopathologie :

La DCB est une tauopathie en 4R et 3R touchant les neurones et les cellules gliales. Les inclusions de protéine Tau se font sous formes de plaques (49).

Imagerie

Imagerie morphologique

Sur les imageries, on note une atrophie frontale et pariétale asymétrique

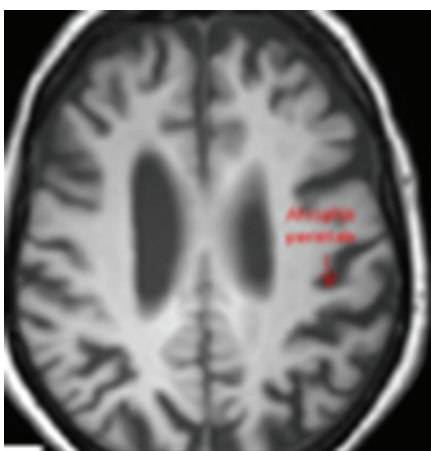


Figure 18: IRM en T1 : atrophie pariétale périrolandique asymétrique (29), Stéphane Prange et al, Imagerie cérébrale dans les syndromes Parkinsoniens, Press Med 2017 (29)

Imagerie fonctionnelle

On notera une dénervation de la voie nigro striée sur les imageries fonctionnelle dopaminergiques

Sur la TEP 18 FDG une hypométabolisme pariétal ou fronto-pariétal asymétrique controlatéral à l'atteinte clinique est retrouvé. Un hypométabolisme sous cortical, thalamique ou striatal est souvent décrit aussi. (Mahapatra RK, et al. The Lancet Neurology, 2004,) (78) Asymétrie est constante .

g. Dégénérescence lobaire fronto-temporale.(DLFT)

La Dégénérescence lobaire fronto-temporale constitue un groupe de maladies neurodégénératives avec plusieurs variantes. On se focalisera ici sur la DLFT à variante comportementale.(DFT-vc)

Epidémiologie

C'est une maladie rare, qui touche environ 5000 patients en France (51).

C'est une pathologie qui peut débuter chez des patients âgés de 30 à 90 ans, mais elle est plus fréquente avant 65 ans, représentant alors 20 à 25% des cas. Elle représente 5% de cas de troubles neurocognitifs majeurs. La médiane de survie après le début des symptômes est de 6 à 11 ans et seulement de 3 à 4 ans après la pose du diagnostic (5, 52).

Tableau clinique

En clinique, on retrouve en premier plan des troubles comportementaux avec apathie, incurie, perte de l'empathie, perte de la convenance sociale, syndrome frontal, changement important de personnalité, repli sur soi ou parfois irritabilité, trouble alimentaire avec augmentation de l'appétence pour le sucre.

Dégénérescence frontotemporale comportementale possible

Trois des 6 critères suivants doivent être présents, de façon persistante ou récurrente

- Désinhibition comportementale précoce
- Apathie ou inertie précoce
- Perte précoce de sympathie ou d'empathie
- Comportements persévératifs, stéréotypés, ou compulsifs/ritualisés précoces
- Hyperoralité et modifications du comportement alimentaire
- Profil neuropsychologique caractéristique : altération des fonctions exécutives avec fonctions mnésiques et visuospatiales relativement épargnées

Dégénérescence frontotemporale comportementale probable

- Critères de dégénérescence frontotemporale comportementale possible remplis
- Déclin significatif des activités
- Résultats d'imagerie compatibles avec une dégénérescence frontotemporale comportementale :
 - atrophie frontale et/ou temporale antérieure en IRM ou scanner
 - hypoperfusion ou hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur en TEP ou TEMP

Source : Rascovsky K, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011; 134 (Pt 5) : 2456-77.

Figure 19.: GERIATRIE pour le praticien, Elsevier Masson 2019, (36) .Rascovsky K, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011 (53)

Physiopathologie

La plupart du temps il s'agit d'une Tauopathie avec parfois des corps de Pick en forme de 3R.

Biologie

Sur le LCR il n'existe pas de marqueurs spécifiques recommandés en pratique courante, mais il faut toutefois considérer qu'une proportion des DFLT correspond à une Tauopathie et pourrait présenter un profil de LCR en partie commun avec celui de la MA.

D'autres biomarqueurs potentiels sont le taux de TDP43 dans le LCR (54), la granuline plasmatique pour les mutations GRN (55).

Imagerie

Imagerie morphologique

Sur les IRM cérébrales, on note une atrophie fronto-temporale (3).

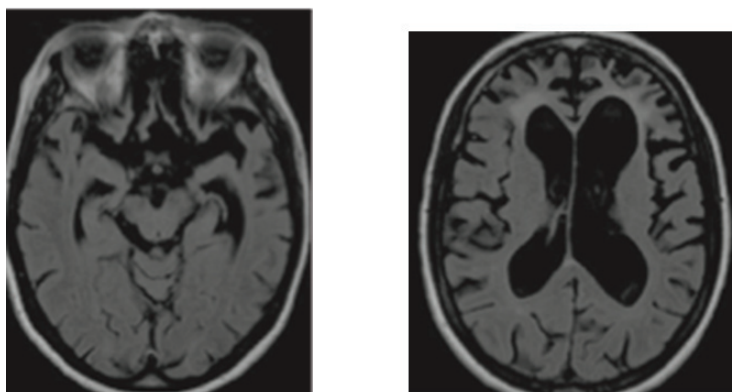


Figure 20:IRM en coupe horizontale séquence flair, *Gériatrie pour le praticien, Elsevier Masson 2019, Chapitre 16 (36)*

Imagerie fonctionnelle :

On retrouve un hypométabolisme asymétrique fronto-temporal sur le 18 FDG TEP scan

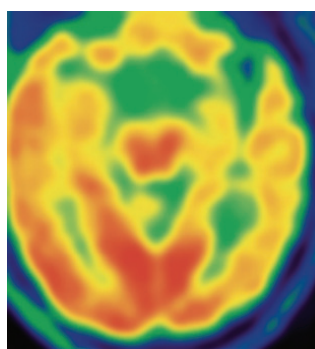


Figure 21:18 FDG TEP Scan : hypométabolisme au niveau du lobe frontotemporal, *Ferrer Soler, et al. Démences frontotemporales : Revue médicale suisse, 2017 (56)*

Maintenant que nous avons fait un point sur les connaissances actuelles à propos des maladies neurodégénératives et leur moyen de diagnostic, nous allons désormais nous concentrer sur le DAT Scanner et l'Eye Tracking, (video-oculographie motrice) qui est utilisé au Centre Mémoire du Centre Rainier III depuis 2014. Ils permettent à eux deux d'approfondir le diagnostic.

C. Imagerie fonctionnelle dopaminergique : DAT Scanner

L'imagerie moléculaire nucléaire utilisée en médecine nucléaire permet, contrairement à d'autres techniques d'imagerie anatomique (IRM, Scanner), de visualiser le fonctionnement cellulaire et d'étudier les processus physiologiques à l'échelle moléculaire. Il s'agit de TEMP (Tomographie par Emission Monophonique) ou SPECT et TEP (Tomographie par Emission de Positons).

Dans le TEMP il existe :

- Le DAT Scanner qui étudie le versant pré-synaptique de la synapse dopaminergique nigrostriatale via des traceurs du transporteur de la dopamine,
- Le SPECT à IBZM qui analyse la densité des récepteurs dopaminergiques D2 mais n'est pas disponible en routine.

Parmi les TEP, nous avons le TEP F-Dopa et le TEP 18 FDG. Le premier analyse la synthèse de la dopamine, tandis que le second analyse le métabolisme énergétique cérébral.

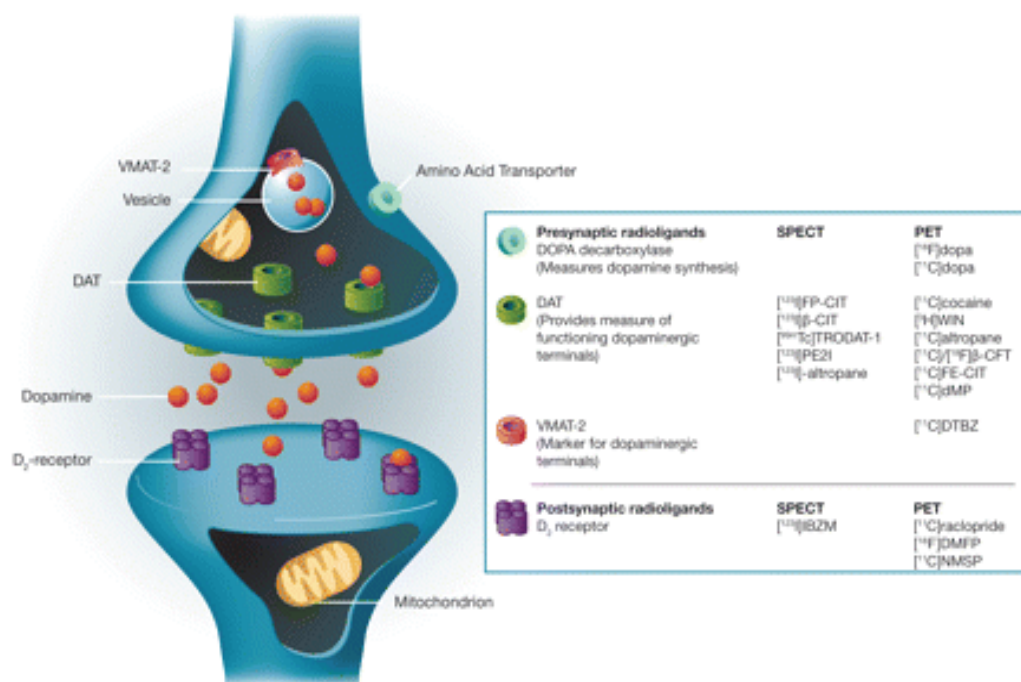


Figure 22: Dopaminergic radioligands for SPECT and PET. β -CFT = 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl) tropane, Jeffrey L. Cummings, et al. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration, *Brain*, 2011 (57)

Le DAT Scan est une imagerie de neurotransmission. Le produit injecté est IOFLUPAN (1123). Il s'agit d'un analogue de la cocaïne qui se fixe avec de fortes affinités sur les transporteurs dopaminergiques présynaptiques.

Selon l'HAS, on lui accorde deux indications (58) :

- La première : chez les patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, afin d'aider au diagnostic différentiel entre tremblement essentiel et syndrome parkinsonien lié à la Maladie idiopathique de Parkinson, à l'AMS ou à la PSP.

Le DAT Scan ne permet pas de différencier une Maladie de Parkinson d'une AMS et d'une PSP.

- La deuxième : Pour aider au diagnostic différentiel entre une Maladie à corps de Lewy probable et une Maladie d'Alzheimer.

Le DAT Scan ne permet pas de faire la différence entre une Maladie à Corps de Lewy et une démence parkinsonienne.

La fixation est corrélée avec la durée d'évolution de la maladie, sa sévérité mais aussi son asymétrie (diminution de fixation sur le côté controlatéral en clinique) (30, 59, 60).

C'est un examen pertinent avec une spécificité à 97% et une sensibilité à 100% pour sa première indication (61) c'est-à-dire différencier un tremblement essentiel d'une maladie de Parkinson et/ou un Parkinson « plus » (30, 62, 63).

Pour sa deuxième indication préconisée par l'AMM en 2006, la sensibilité du DAT Scan est de 88% et la spécificité de 100% pour différencier une MCL et une MA, selon l'étude de WALKER, 2007 (62, 64)

Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse avec les agonistes ni les antagonistes dopaminergiques.

En revanche il y a des interactions avec certains types de molécules.

Drug class	Drug name	Effect*
Cocaine		May decrease striatal [¹²³ I]FP-CIT binding (2 days)
Amphetamines	d-Amphetamine, methamphetamine, methylphenidate	May decrease striatal [¹²³ I]FP-CIT binding (7 days)
CNS stimulants	Phentermine or ephedrine	May decrease striatal [¹²³ I]FP-CIT binding; influences are likely when used as tablets (1 day)
Modafinil		May decrease striatal [¹²³ I]FP-CIT binding (3 days)
Antidepressants	Mazindol, bupropion, radafaxine	May decrease striatal [¹²³ I]FP-CIT binding (3 days for mazindol; 8 days for bupropion)
Adrenergic agonists	Phenylephrine or norepinephrine	May increase striatal [¹²³ I]FP-CIT binding; influences are likely when infused at high doses
Anticholinergic drugs		Benztropine may decrease striatal binding ratios; other anticholinergics may increase these ratios, which will likely not affect visual assessments
Opioids	Fentanyl	May decrease striatal [¹²³ I]FP-CIT binding (5 days)
Anesthetics	Ketamine, PCP, isoflurane	May decrease striatal [¹²³ I]FP-CIT binding; of interest particularly for animal SPECT studies, although ketamine and PCP are sometimes used illicitly (1 day)

Figure 23 : Liste des médicaments qui interagissent avec le DAT Scan, Darcourt J et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123) I-labelled dopamine transporter ligands, 2010 (65, 66)

Cet examen permet de confirmer l'existence d'une dénervation dopaminergique présynaptique dans les syndromes parkinsoniens dégénératifs : Maladie de Parkinson, Atrophie Multi-Systématisée, Paralyse Supranucléaire Progressive et Dégénérescence Cortico-basale. Il permet de différencier ces pathologies des syndromes parkinsoniens sans atteinte présynaptique de la voie nigro striée (d'origine médicamenteuse, psychogène et parfois vasculaire) ou des tremblements atypiques. Cependant, il ne permet pas de faire la différenciation entre une AMS, une PSP, une MP et une MCL. En effet, cet examen détecte une dénervation de la voie nigro striée mais ne fait pas la différence entre Maladie de Parkinson et Parkinson « plus ».

D. Eye Tracking – Video oculographie

a. Les mouvements étudiés en Video-oculographie

On peut classer les mouvements oculaires en deux parties (67) :

- Mouvements oculaires rapides : ce sont les saccades
- Mouvements oculaires lents : les poursuites, les fixations, la vergence, le réflexe vestibulo-oculaire, le réflexe optocinétique.

Les saccades sont des mouvements qui permettent d'amener l'objet d'intérêt sur la fovéa.

Elles peuvent être horizontales, c'est-à-dire à droite et à gauche, et verticales, c'est-à-dire en haut et en bas.

Selon les directions et le contexte d'élaboration des saccades, on identifiera les saccades réflexes, volontaires, mémorisées, anticipées, et les anti saccades.

Lors de l'analyse de l'Eye Tracking on s'intéresse donc aux différents paramètres des saccades :

- La latence : c'est le temps qui s'écoule entre l'apparition de la cible et le début de la saccade.
- La vitesse de déplacement des yeux : la vitesse moyenne et la vitesse maximale en °/s..
- La précision de la saccade, ou « gain ». Les anomalies de la précision sont : la saccade hypométrique (qui se situe devant la cible) et la saccade hypermétrique (qui se situe derrière la cible) (67, 68)

En moyenne, l'œil réalise trois saccades par secondes, entre 2 et 6 saccades par secondes(67).

Dans les maladies neurodégénératives, on s'intéressera surtout aux différents types de saccades, aux mouvements de poursuites et aux fixations grâce à l'utilisation de paradigmes standardisés (voir illustration ci-dessous)

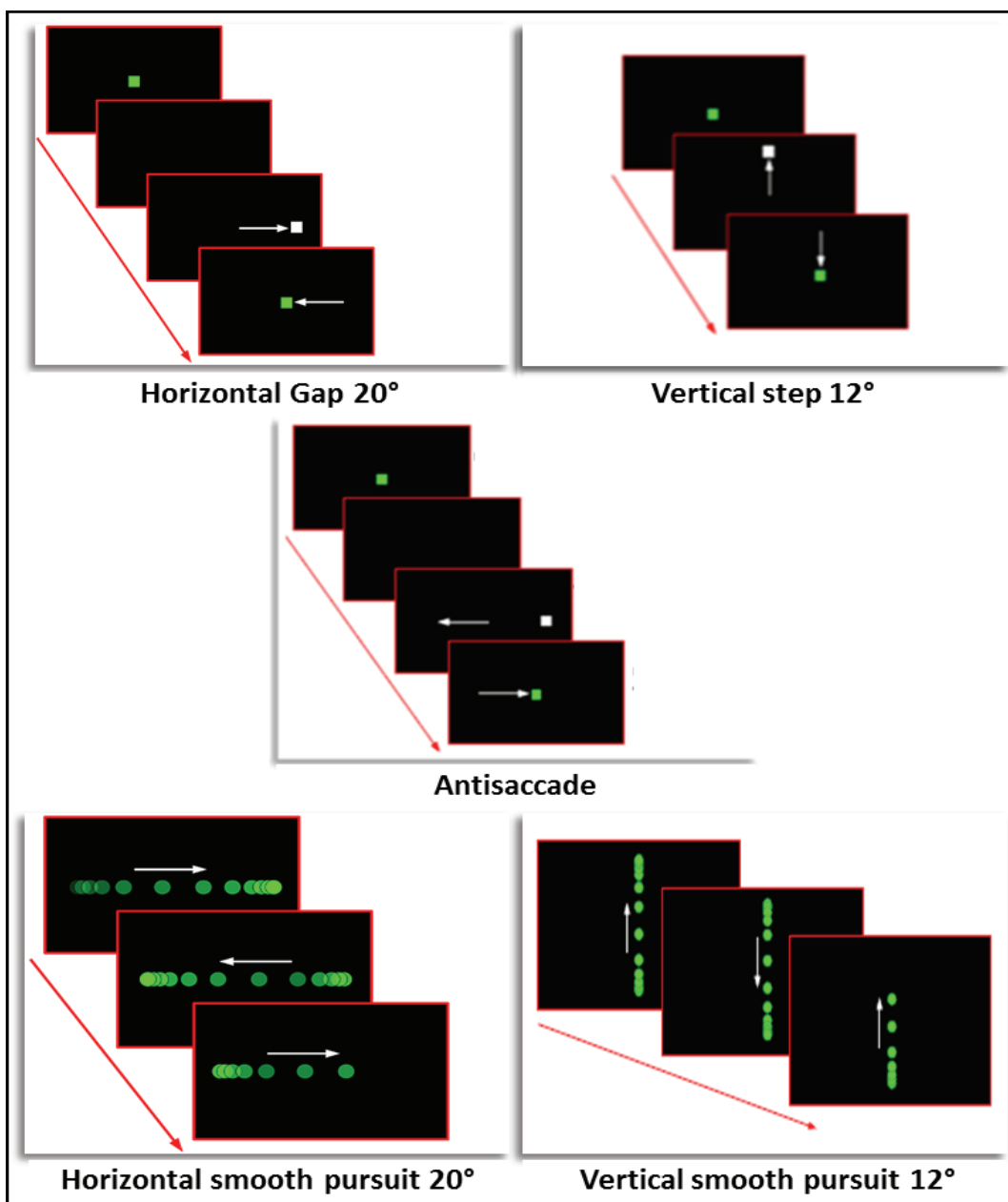


Figure 24: Les différents paradigmes d'un examen par Eye Tracking (69) Polet K et al. *Video-oculography in multiple sclerosis: Links between oculomotor disorders and brain magnetic resonance imaging (MRI)*. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020

Les saccades réflexes horizontales sont testées grâce à un paradigme «gap» (une cible de fixation centrale a été présentée pendant 2500–3500 ms, a disparu pendant 200 ms, puis est réapparue sous un angle latéral de 20° à droite ou à gauche de la position initiale pour 1000 ms, avant de disparaître à nouveau pour revenir en position centrale), et saccades réflexes verticales,

grâce à un paradigme « step » (identique au paradigme de gap sans intervalle de temps entre la disparition de la cible centrale et l'apparition de 12° vers le haut ou vers le bas de la cible). La capacité d'inhibition a été évaluée grâce au paradigme « antisaccades » (consistant à déclencher une saccade volontaire dans le sens inverse de la cible pour évaluer la capacité cognitive du contrôle inhibiteur), des poursuites lisses horizontales et verticales grâce aux paradigmes « poursuite » (cible se déplaçant avec une vitesse de pointe de $20^\circ/\text{sec}$. pendant 6 cycles sinusoïdaux vers un angle latéral de 20° et un angle vertical de 12°). (69)

Les saccades mémorisées correspondent à l'orientation du regard vers la position mémorisée d'une cible présentée auparavant

L'ensemble de ces fonctions dépend de multiples aires corticales et réseaux sous-corticaux impliqués dans les afférences visuelles, l'intégration corticale des éléments vus, jusqu'à la mise en place d'une réponse oculomotrice adaptée et à sa réalisation. L'étendue des aires et réseaux impliqués (cortex, tronc cérébral, cervelet, ganglions de la base, colliculus supérieur, voies et centres vestibulaires) explique pourquoi des symptômes oculomoteurs divers sont observés au cours de nombreuses maladies neurodégénératives. (70, 71)

L'identification de ces troubles, parfois subtils, pourrait aider le clinicien dans le diagnostic précoce de ces pathologies si des patterns précis oculomoteurs spécifiques étaient mis en évidence. Actuellement, dans la pratique clinique, ces explorations (enregistrements oculomoteurs) constituent parfois déjà une aide précoce, par exemple dans le cadre des syndromes parkinsoniens (72, 73).

b. Aspect des troubles oculomoteurs détectés par l'Eye Tracking dans les différentes maladies neurodégénératives.

i. Maladie de Parkinson

Dans la maladie de Parkinson, les saccades mémorisées sont plus atteintes que les saccades réflexes. La latence de saccades mémorisées est augmentée. Cette augmentation se constate surtout dans les saccades verticales.

Le deuxième point important est la précision des saccades : les saccades sont hypométriques (72, 73, 74, 75).

Compte-tenu des perturbations du système de réglage des saccades, l'inhibition des saccades réflexes est perturbée. Ce déficit entraîne aussi une anomalie des mouvements de poursuite (poursuites saccadées).

ii. Maladie d'Alzheimer

On observera dans cette maladie une augmentation de la latence et une diminution de la vitesse des saccades mémorisées. On notera également une augmentation du taux d'erreur lors des anti saccades.

Il faut souligner que le trouble attentionnel peut être à l'origine du profil obtenu en Eye Tracking (72, 73, 76).

iii. Maladie à corps de Lewy

Les signes principaux seront une atteinte de la latence et de la vitesse maximale de la saccade réflexe, ainsi qu'une augmentation des erreurs en tâche d'anti-saccades qui seront plus importantes que dans la maladie d'Alzheimer et dans la maladie de Parkinson (73, 77).

iv. Paralyse Supranucléaire Progressive

Diminution sévère de la vitesse des saccades (verticales mais aussi horizontales) avec présence de mouvements anormaux (ondes carrées), poursuites saccadées et échec sévère aux anti-saccades. Ce profil oculomoteur peut être très utile dans le diagnostic différentiel avec une Maladie de Parkinson ou une Atrophie Multisystématisée. Ces symptômes sont liés à une atteinte du tronc cérébral. (72, 73).

v. Atrophie multisystématisée

L'élément clinique le plus déterminant est la présence d'un tableau clinique cérébelleuse riche avec nystagmus, ondes carrées, hypermétrie. Les antisaccades sont relativement préservé (l'absence de trouble aux ant-saccades) (72, 73).

Le réflexe optocinétique est perturbé (72, 73, 78).

vi. Dégénérescence cortico-basale

On note une augmentation de la latence aux saccades mémorisées, la présence de beaucoup d'erreurs mais peu d'autocorrections dans les anti saccades. Ceci est probablement lié à un dysfonctionnement frontal (72,73).

vii. Dégénérescence fronto-temporale lobaire

On remarque la présence d'anomalie de latences de saccades ,une poursuite altéré surtout existence d'une augmentation de nombre d'erreurs dans les anti saccades (72,73, 79).

Tableau. Récapitulatif des principales anomalies oculomotrices.

	Saccades			Antisaccades		Intrusions
	Amplitude	Vitesse	Latence	Erreurs	Correction	
MP	↓	–	–	–	–	Ondes carrées occasionnelles
AMS	↓	–	–	–	–	Ondes carrées, nystagmus des regards excentrés, nystagmus battant vers le bas
DCB	N à ↓	N à ↓	↑↑	+	Non	
PSP	↓	↓↓ (vertical bas)	N ou ↑	++	Non	Ondes carrées
MA	↓	↓	↑	+	Non	
DCL	–	↓	↑	+	–	
DLFT-AP	–	–	N ou ↑	+	Oui	
DLFT-DFT	–	–	N ou ↑	+	Oui	
DLFT-DS	–	–	N ou ↑	–	–	
MCJ	–	↓	–	–	–	Nystagmus cérébelleux, nystagmus alternant périodique
Maladie de Huntington	N à ↓	↓	↑	0	–	Ondes carrées

AMS: atrophie multisystématisée; AP: aphasie progressive non fluente; DCB: dégénérescence corticobasale; DCL: démence à corps de Lewy; DFT: démences frontotemporales; DLFT: dégénérescences lobaires frontotemporales; DS: démences sémantiques; MA: maladie d'Alzheimer; MCJ: maladie de Creutzfeldt-Jakob; MP: maladie de Parkinson; N: normal; PSP: paralysie supranucléaire progressive.

Figure 25: Figure 25 : Tableau d'après D. Biotti, A. Vighett, *Troubles de l'oculomotricité au cours des principales maladies neurodegeneratives* (72)

III. OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'utilité d'une deuxième imagerie dopaminergique lors de diagnostic des maladies neurodégénératives chez les patients consultants pour une plainte mnésique et/ou un syndrome parkinsonien atypiques.

Les objectifs secondaires sont :

- D'observer les bénéfices apportés aux patients par cette deuxième imagerie de contrôle,
- D'essayer d'identifier un délai optimal entre la réalisation de ces 2 examens d'imagerie fonctionnelle
- De comparer les résultats de la deuxième imagerie fonctionnelle et les résultats de l'Eye Tracking (vidéo-oculographie) chez les patients inclus dans l'étude.

IV.MATERIELS ET METHODES

A. Sélection des patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les dossiers médicaux des patients vus en consultation au Centre Mémoire du Centre Rainier III (Centre Hospitalier Princesse Grace - Monaco), entre le 12 février 2013 et le 19 mars 2019, et qui ont eu deux imageries dopaminergiques (DAT Scanner et/ou TEP 18 F DOPA).

Tous les patients inclus sont des personnes consultant pour une plainte mnésique et/ou des syndromes parkinsoniens atypiques.

Au total 27 patients ont été inclus.

Les examens qui constitueront le Bilan pratiqué au Centre Mémoire sont prescrits en fonction de l'entretien et de l'examen clinique réalisés par le médecin lors de la 1^{ère} consultation. Cela peut comprendre :

- Un bilan biologique avec recherche de carences vitaminiques et de pathologies infectieuses, selon le tableau clinique ;
- Un bilan neuropsychologique approfondi explorant les différents domaines cognitifs, associé si nécessaire à une évaluation de la cognition sociale et des troubles psycho-comportementaux ;
- Un bilan orthophonique ;
- Des imageries cérébrales morphologiques (IRM, scanner) et fonctionnelles (TEP cérébrale au 18-FDG, DAT-scan) ;
- Une étude de de l'oculomotricité par eye-tracking selon l'évaluation clinique
- Une étude protéomique du liquide céphalo-rachidien dans certains cas.

B. Matériel :

a. Imagerie dopaminergique : DAT Scanner et TEP 18 F DOPA

Le DAT Scanner est un examen réalisé 3 heures après injection intra-veineuse d'ioflupane 123I, un radiotracer ayant une fixation striatale sur le site de recaptage présynaptique de la dopamine. Une prémédication par Lugol per os (thyroïdoprotecteur froid) est prescrite afin de faire une radioprotection thyroïdienne.

L'acquisition des images dure environ quarante minutes durant lesquelles le patient doit rester immobile sous la caméra, la tête maintenue par une têtère adaptée. Sur le plan dosimétrique, à la dose diagnostique utilisée, la dose efficace reçue par le patient est de 4,5 mSv. À titre de comparaison, la dose efficace reçue par le patient lors d'une tomographie par émission de positons thoracique ou abdominale est de 10 mSv, celle de deux clichés de radiographie thoracique est de 0,2 mSv.

L'analyse visuelle des résultats de la diminution de la transmission dopaminergique reste la méthode de référence à l'heure actuelle pour les médecins nucléaires. Elle est validée par de nombreuses études avec d'excellents résultats pour des médecins entraînés, cependant il y a une variabilité observateur-dépendant.

Le TEP Dopa est une autre technique d'imagerie dopaminergique. Le traceur est le 6 fluoro (18-F) F-Dopa, analogue de DOPA. L'acquisition cérébrale se fait 90 minutes après l'injection de traceur.

Dans notre étude il n'y a eu que deux examens de TEP Dopa réalisés chez deux patients différents, associés au DAT Scanner, soit en tant que première (patient 10) soit en tant que deuxième (patient 25) imagerie dopaminergique.

b. Eye tracking – video oculographie

Au Centre de Mémoire du Centre Rainier III l'eye tracking est réalisé par une équipe spécialisée et formée à cette technique.

Les mouvements oculaires sont enregistrés à l'aide du Mobile EyeBrainT2® (69) : un appareil de suivi oculaire identifié CE (indiquant la conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité énoncées dans les directives européennes), équipé de deux caméras infrarouges pour mesurer les mouvements de chaque œil indépendamment à une fréquence de 300 Hz avec une précision de 0,25° à 60 cm de distance de l'écran. Les stimuli sont des cibles de 0,5° de diamètre, présentées sur un écran de 22 pouces (résolution 1920 × 1080 pixels, taux de rafraîchissement de 60 Hz, luminance 250 cd / m² et rapport de contraste statique 1000/1).

Une fois l'appareil placé sur la tête du patient, il s'assied devant un écran situé à 60 centimètres de lui où sont projetées différentes cibles en mouvement qu'il devra ou ne devra pas suivre.

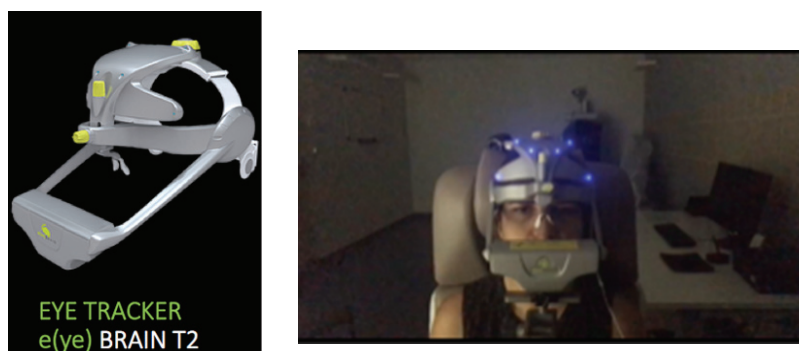


Figure 26: Eye Tracker e(eye) BRAIN T2, Photo prise au Centre de mémoire de Monaco, Centre Gériatrique de Rainier III

Un étalonnage, consistant à fixer 13 cibles consécutivement, a été effectué avant chaque paradigme. Les saccades réflexes horizontales sont testées grâce à un paradigme «gap» et saccades réflexes verticales, grâce à un paradigme «step». La capacité d'inhibition a été

évaluée par l'équipe grâce au paradigme « antisaccades », des poursuites lisses horizontales et verticales grâce aux paradigmes « poursuite » (cf. page 47, illustration 1). À travers tous ces paradigmes, notre équipe spécialisée a également effectué une évaluation qualitative des saccades à ondes carrées, des nystagmus ou d'autres anomalies des mouvements oculaires.

Trois variables de saccade ont été mesurées : latence (temps de réaction en ms), vitesse (vitesse moyenne et vitesse de pointe (moyenneV et picV) en ° / s) et gain (précision du regard).

C'est un examen que l'on réalise en 15 à 20 minutes pendant lequel le patient doit rester immobile. L'interprétation prendra ensuite 1 à 2 heures en fonction des paradigmes réalisées.

C. Méthodes : recueils de données

Afin de recueillir les données, nous avons utilisé la plateforme intranet grâce à laquelle nous pouvions consulter les résultats des examens complémentaires tels que la biologie, les imageries, les résultats de bilans neuropsychologiques ainsi que les résultats obtenus à l'Eye Tracking. Nous avons ainsi retenu les patients ayant eu deux DAT Scanner et/ou TEP (18 F)F-Dopa sur les dates précédemment citées, c'est-à-dire entre le 12 février 2013 et 19 mars 2019.

Les dossiers médicaux de chaque patient ont été rétrospectivement revus en réunion pluridisciplinaire avec les médecins du Centre Mémoire de Monaco (un gériatre, un psychiatre, un neurologue, un spécialiste en médecine nucléaire), les neuropsychologues, l'orthophoniste et nous-même afin de discuter et de valider les diagnostics évoqués dans les dossiers médicaux après chaque imagerie dopaminergique réalisée.

Nous avons réalisé un tableau qui permettait d'avoir l'indication de la première imagerie, le diagnostic possible ou probable après ces résultats, l'indication de la deuxième imagerie dopaminergique et le diagnostic rapporté après la réalisation de cette dernière.

Une fois cette partie de recueil de données réalisée, nous avons pris les cas un par un pour évaluer l'utilité d'une deuxième imagerie dopaminergique en répondant par oui ou par non.

La deuxième étape consistait à s'intéresser au contexte dans lequel la deuxième imagerie avait été jugée utile et donc prescrite, notamment pour confirmer le diagnostic initial suspect ou pour exclure un diagnostic possible ou probable, ou pour modifier le diagnostic posé en première intention après la première imagerie dopaminergique.

Au cours de ce travail, nous nous sommes également intéressée au délai entre les deux imageries afin de juger quelle est la meilleure échéance pour réaliser une deuxième imagerie dopaminergique.

Dans un troisième temps, nous avons comparé la concordance des résultats de l'Eye Tracking et les diagnostics retenus après la deuxième imagerie dopaminergique. Néanmoins, retenons que seulement une partie des patients inclus dans l'étude a bénéficié de l'Eye Tracking.

Enfin, nous nous sommes intéressés également à la chronologie des résultats de l'Eye Tracking par rapport au diagnostic retenu après la deuxième imagerie.

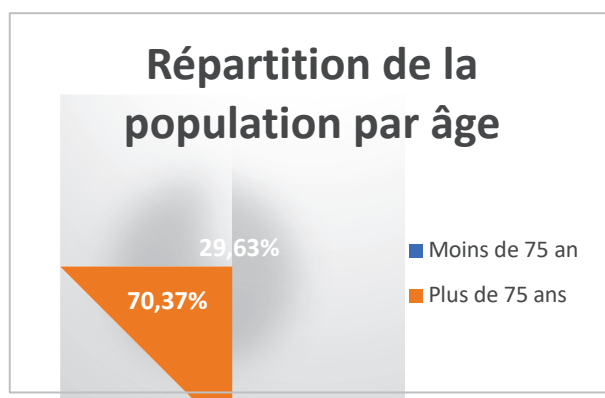
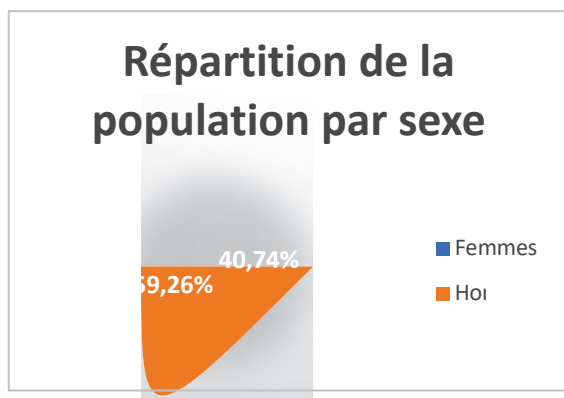
V.RESULTATS

A. Description de la population

Pour cette étude, nous avons sélectionné les dossiers de 27 patients ayant au moins deux imageries dopaminergiques (deux TEP F-Dopa réalisés) et suivis par le Centre Mémoire du Centre Rainier III.

Il y avait 11 femmes et 16 hommes.

Huit personnes étaient âgées de moins de 75 ans et dix-neuf personnes étaient âgées de plus de 75 ans lors de la première imagerie. L'âge moyen était de 77,2 ans. Le sujet le plus âgé avait 86,7 ans et le sujet le plus jeune avait 54,4 ans lors de la première imagerie dopaminergique.



B. Diagnostic après la première imagerie dopaminergique

La répartition des premiers diagnostics cliniques posés pour la population, c'est à dire après la première imagerie dopaminergique, est la suivante :

- Trouble neurocognitif d'origine vasculaire : 6 cas (22%)
- Dégénérescence de Type Alzheimer (MA) : 4 cas (14,8%)
- Maladie à Corps de Lewy (MCL) : 3 cas (11,1%)
- Maladie d'Alzheimer avec Maladie de corps de Lewy : MAMCL : 1 cas (3,7 %)
- Maladie de Parkinson (MP) : 3 cas (11%)
- Paralyse Supra Nucléaire Progressive : 2 cas (7%)
- Aphasie Primaire Progressive : 1 cas (3,7%)
- Démence fronto-temporale : 1 cas (3,7 %)
- Tremblement iatrogène : 1 cas (3,7 %)
- Tremblement essentiel : 1 cas (3,7%)
- Hydrocéphalie à pression normale (HPN) : 1 cas (3,7%)
- Trouble neurocognitif dans le contexte d'une pathologie psychiatrique (TNCp) : 1 cas (3,7%)
- Absence de diagnostic précis : 2 cas (7,4 %) dont un avec prédominance de syndrome cérébelleux

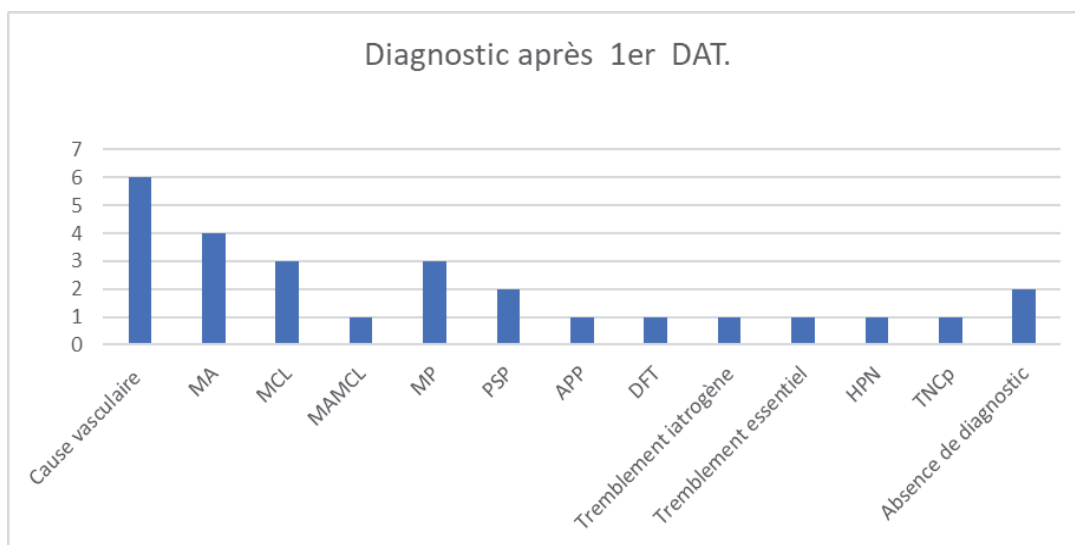


Figure 28: Diagnostic retenu après le 1er DAT, en nombre de patients

C. Diagnostic après la deuxième imagerie dopaminergique

Lorsque l'on se concentre sur les diagnostics retenus après la deuxième imagerie dopaminergique on retrouve :

- 7 patients ont reçu un diagnostic de trouble neurocognitif d'origine vasculaire, ce qui correspond à 25,9% de notre population étudiée (cf figure 34)
- 5 patients ayant reçu un diagnostic de MCL ce qui correspond à 18,5 % de notre population étudiée
- 4 patients ayant un diagnostic de PSP, soit 14,8% de notre population étudiée.
- 3 patients ont reçu le diagnostic de dégénérescence de type Alzheimer (MA), ce qui correspond à 11,1% de notre population étudiée
- 3 patients ont reçu diagnostic de Maladie de Parkinson : 11,1%
- 1 cas de MA MCL (3,7 %)
- 1 patient a eu le diagnostic de Démence fronto-temporale : 3,7 %

- 1 patient a eu le diagnostic de trouble neurocognitif dans le contexte d'une pathologie psychiatrique (TNCp) : 3,7 %
- 1 patient a eu le diagnostic de tremblement essentiel : 3,7 %
- 1 patient a reçu le diagnostic d'Atrophie Multisystématisée (AMS) : 3,7 %

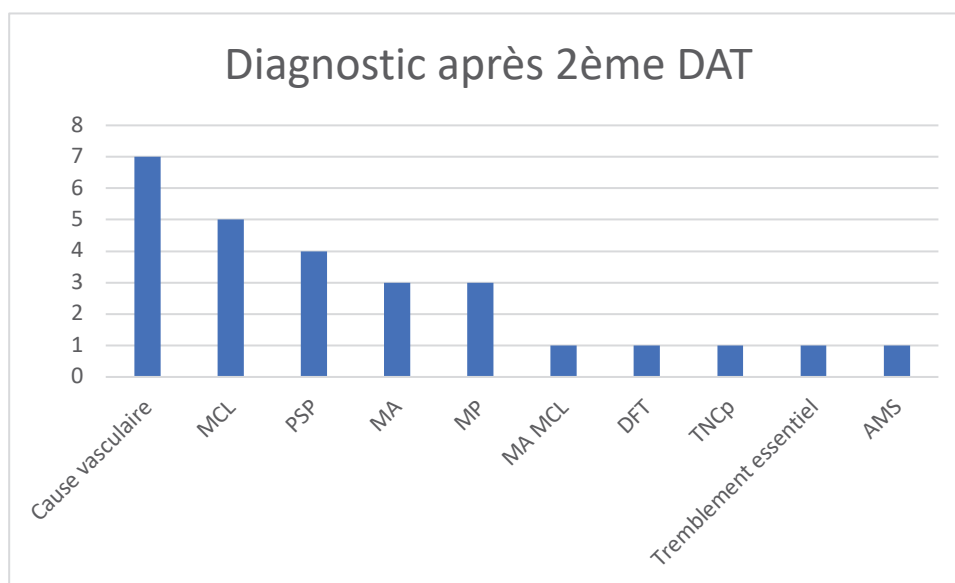


Figure 29: Diagnostic retenu après le 2ème DAT, en nombre de patients

D. Intervalle de temps entre deux imageries dopaminergiques

Le délai moyen entre deux imageries était de 23,7 mois (extrêmes 96 mois et 7 mois).

Dans notre population, l'intervalle entre deux imageries était 0-12 mois chez trois patients (11,1%), 12-24 mois chez 13 patients (48,1%), 24 mois et au-delà, chez 11 patients (40,7%).

La deuxième imagerie a été réalisée après 12 mois dans 88,9 % de cas (soit 24 patients), et seulement chez trois patients (11,1%) avant 12 mois.

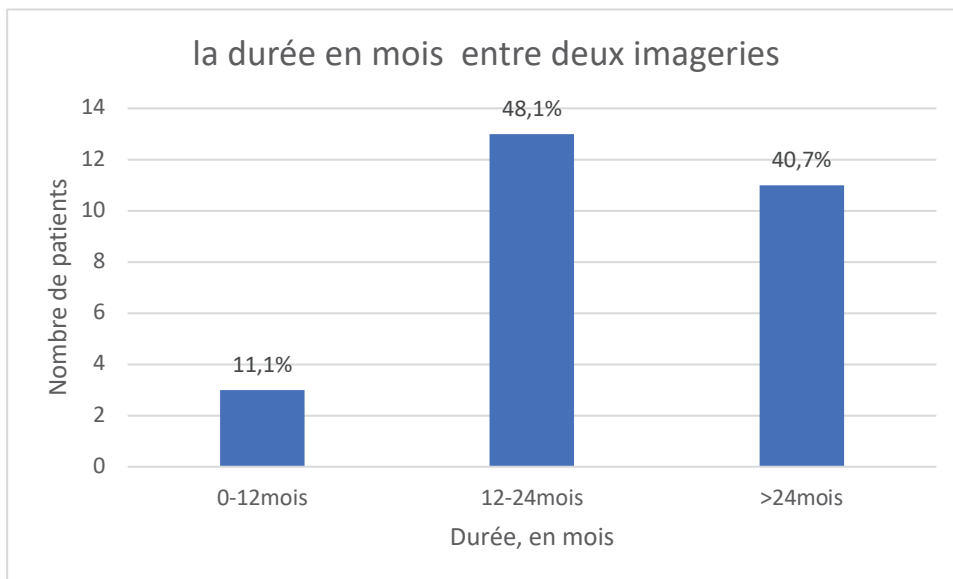


Figure 30: Tableau d'intervalle de temps entre deux imageries

Si on déplace le curseur de temps à 18 mois, alors quatorze patients ont eu leur deuxième imagerie dans cet intervalle 0-18 mois.

Chez treize patients, la deuxième imagerie était réalisée après 18 mois.

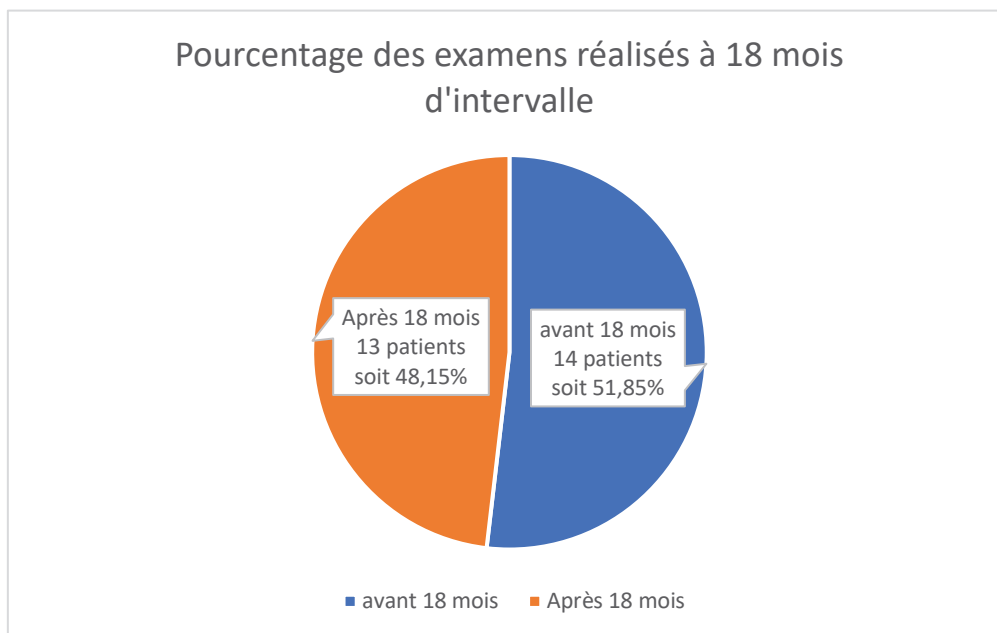


Figure 31: Tableau du pourcentage des examens réalisés à 18 mois d'intervalle

E. Utilité d'une deuxième imagerie dopaminergique

Dans cette étude nous avons inclus 27 patients dont 24 pour lesquels réaliser une deuxième imagerie dopaminergique était jugé comme « utile », ce qui correspond à 88,9% des cas inclus.

Chez trois patients la deuxième imagerie était « Non utile », soit 11% de la population étudiée.

Compte-tenu du faible nombre de patients chez qui la deuxième imagerie dopaminergique était jugée comme « Non utile », nous n'avons pas pu réaliser des tests statistiques.

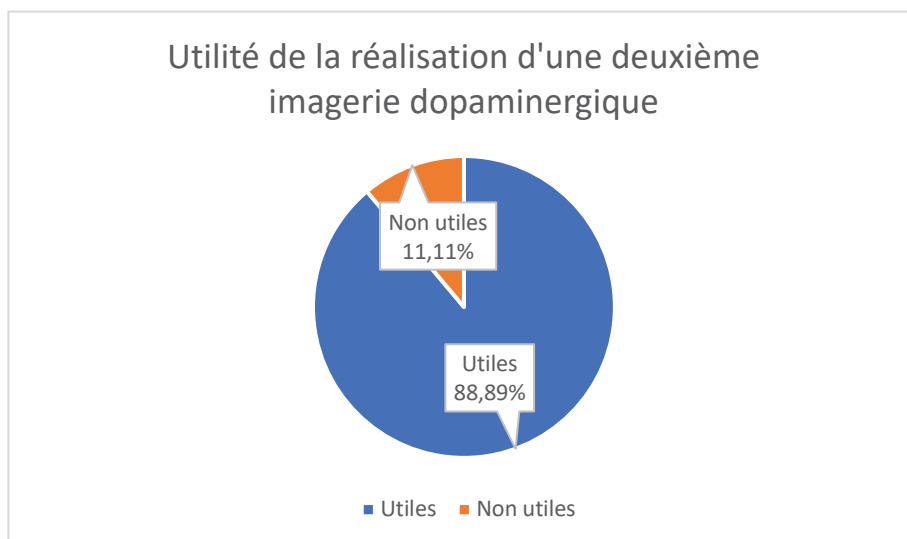


Figure 32: Intérêt de la réalisation d'une deuxième imagerie dopaminergique

- a. Répartition en sous-groupes des patients pour lesquels la deuxième imagerie dopaminergique a été considérée comme utile.

Les patients ayant eu les deux imageries dopaminergiques utiles ont été classés en trois catégories :

- Utile car confirmation de diagnostic → 12 patients, soit 50% du groupe utile
- Utile car exclusion de diagnostic → 10 patients, soit 41,7% du groupe utile
- Utile car modification du diagnostic initial → 2 patients, soit 8,3% du groupe utile

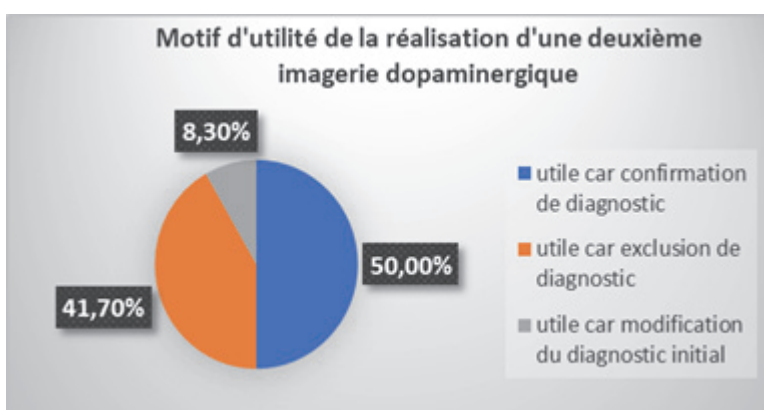


Figure 33: Motif d'utilité de la réalisation d'une deuxième imagerie dopaminergique

	sexe	age	intervalle entre 2 DAT	utilite	DAT 1	DAT 2	ET
1	M	66 ans	96 mois	oui	MP	MP	non fait
2	M	87 ans	35mois	oui	vasc/deg	vasc	PSP
3	M	75 ans	17 mois	non	MP	MP	MP
4	M	78 ans	9 mois	oui	HPN	PSP	PSP
5	F	73ans	17 mois	oui	Sn.cereb	AMS	AMS
6	M	74 ans	13 mois	oui	vasc	vasc	PSP
7	F	81 ans	60 mois	oui	MCL	MCL	non fait
8	F	69 ans	84 mois	oui	MP	TNC p	NORMAL
9	M	78 ans	32 mois	oui	Tr.essent	tr.essent	PSP
10	F	83 ans	17 mois	non	MCL	MCL	MCL
11	M	77 ans	35 mois	oui	PSP	PSP	PSP
12	M	82 ans	13 mois	oui	vasc	vasc	non fait
13	F	78 ans	14 mois	oui	vasc	vasc	non fait
14	M	75 ans	17 mois	oui	MA	MCL	non fait
15	F	80 ans	12 mois	oui	APP	PSP	PSP
16	F	79 ans	13 mois	oui	MA	MA	non fait
17	F	81 ans	56 mois	oui	PSP	PSP	PSP
18	F	71 ans	7 mois	oui	MA	MA	MA
19	M	80 ans	13 mois	oui	degenerat	MA diffus	atypique
20	M	79 ans	13 mois	oui	MCL	vasc	MCL
21	M	81 ans	25 mois	oui	MAMCL	MAMCL	non fait
22	M	73 ans	23 mois	oui	vasc	vasc	vasc
23	F	83 ans	31 mois	oui	MA	MCL	NORMAL
24	M	62 ans	24 mois	oui	tr.iatrog	MP	non fait
25	F	80 ans	42 mois	non	vasc	vasc/deg	PSP
26	M	82 ans	10 mois	oui	DFT/PSP	DFT	PSP
27	M	80 ans	44 mois	oui	TNC p	MCL	atypique

Figure 34:Tableau synthétique des effectifs étudiés

b. Répartition en sous-groupes des patients pour lesquels la deuxième imagerie dopaminergique a été considérée comme inutile.

Au total, nous avons trois patients chez qui la deuxième imagerie était considérée comme Non utile.

Le premier patient chez qui la deuxième imagerie n'était pas utile était réalisée dans un contexte d'absence de suivi ; lors de la prescription de la deuxième imagerie, les résultats de la première imagerie n'ont pas été consultés. En effet, la maladie de Parkinson idiopathique avait été déjà

diagnostiquée avec certitude lors de la première imagerie. La durée entre la première et la deuxième imagerie était de 17 mois. (patient 3)

Le deuxième patient pour qui la deuxième imagerie n'était pas utile avait pour diagnostic possible une Maladie à corps de Lewy : les deux imageries ont été réalisées afin de confirmer avec certitude le diagnostic, mais les résultats de la deuxième imagerie étaient similaires à la première et donc ont été considérés comme Non utile. Les deux imageries ont été réalisées dans un intervalle de 17 mois. (patient 10)

Le troisième patient pour qui la deuxième imagerie n'était pas utile avait un diagnostic retenu de trouble neurocognitif d'origine vasculaire. La deuxième imagerie a été réalisée afin de préciser le diagnostic : le résultat était identique à la première. L'intervalle entre les deux imageries était de 42 mois. (patient 25)

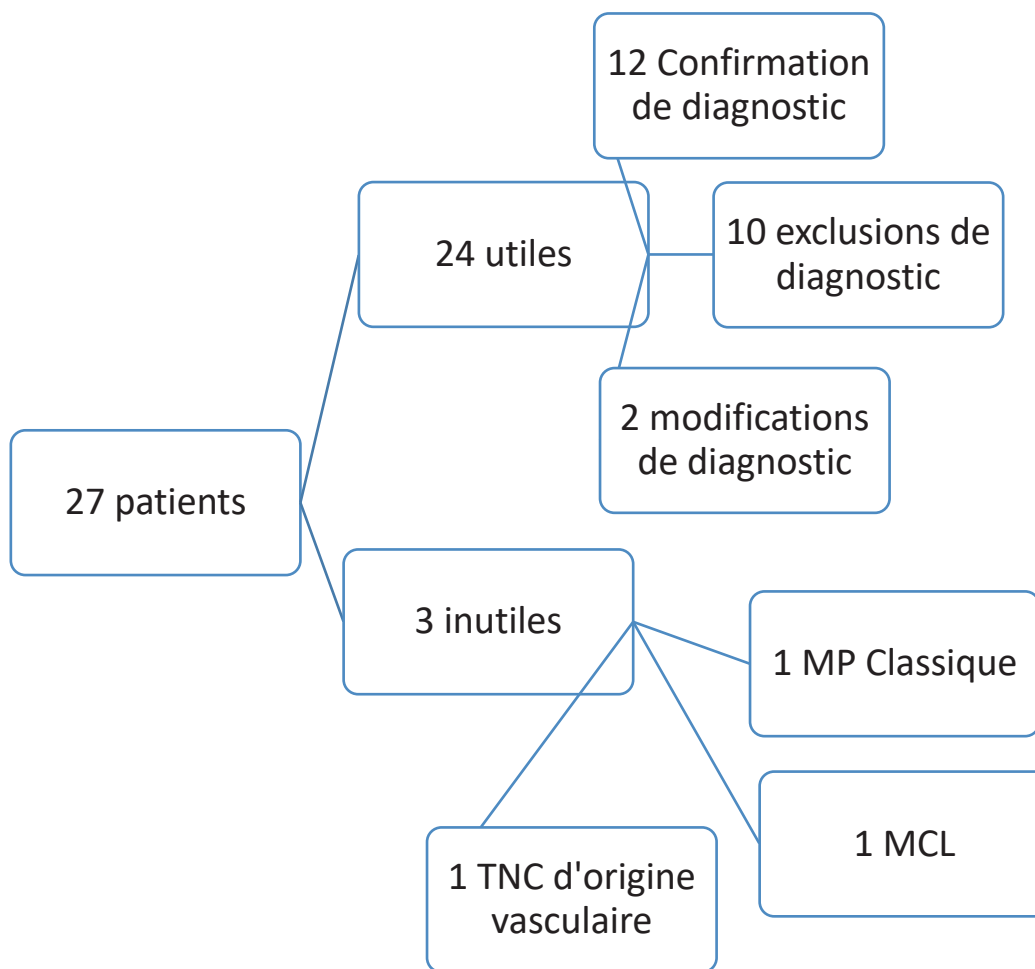


Figure 35: Résultats de notre étude après réalisation du 2ème DAT Scan

c. Utilité de réaliser la deuxième imagerie dopaminergique en fonction des pathologies

Les deux patients ayant eu une modification de diagnostic après la deuxième imagerie ont été diagnostiqués MA après leur première imagerie, mais, grâce à la deuxième imagerie, le diagnostic final a été en faveur d'une MCL.

Dans le sous-groupe de confirmation de diagnostic grâce à la deuxième imagerie, il y avait quatre cas de PSP, deux MCL, deux MA, deux MP, une AMS, une MA MCL.

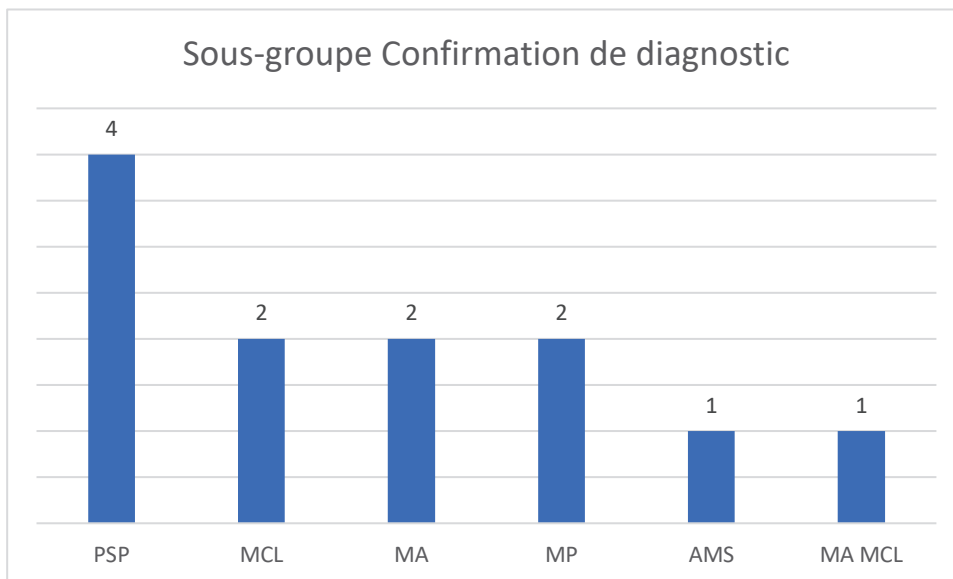


Figure 36: Représentation du sous-groupe Confirmation de diagnostic

Dans le sous-groupe d'exclusion de diagnostic grâce à la deuxième imagerie, il y avait six cas de TNC d'origine vasculaire, un cas de MA, une DFT, un TNC d'origine psychiatrique et un cas de tremblement essentiel.

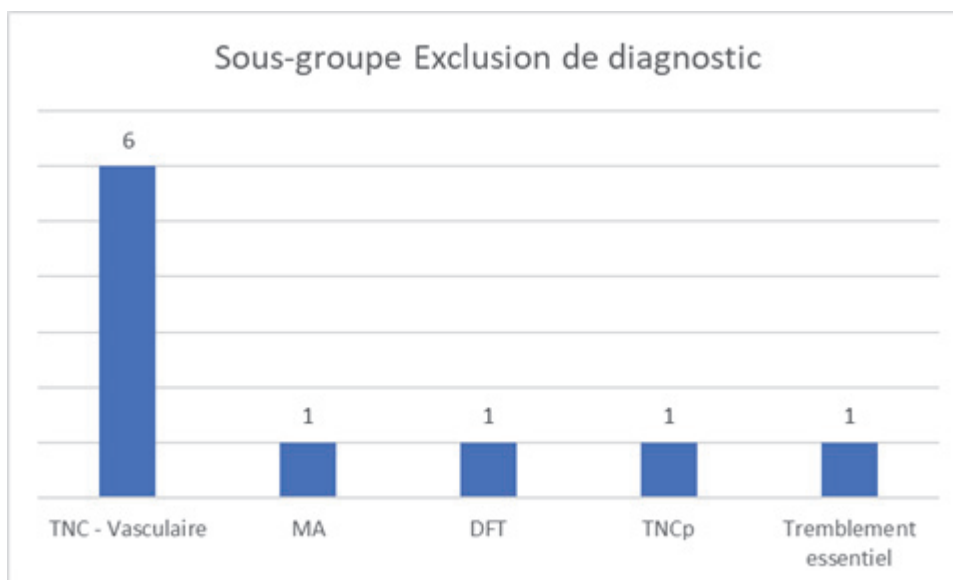


Figure 37: Représentation du sous-groupe Exclusion de diagnostic

Dans le groupe de patients (trois patients) chez qui la deuxième imagerie était Non utile, les diagnostics étaient respectivement : MCL, TNC d'origine vasculaire et MP.

F. Intervalle de temps entre chaque imagerie dopaminergique dans deux groupes

Dans le groupe chez qui la deuxième imagerie a été considérée comme utile (n=24), 21 contrôles (87,5 %) ont été réalisés après 12 mois alors que 3 (12,5%) ont été réalisés avant 12 mois.

Si on déplace le curseur de temps à 18 mois, 12 patients sur 24 (50%) (chez qui la deuxième imagerie a été utile) ont eu leur deuxième imagerie dans l'intervalle 0-18 mois. Tandis que 12 autres (50 %) ont eu la deuxième imagerie après 18 mois.

9 patients sur 24 ont donc eu leur deuxième imagerie dans l'intervalle de 12-18 mois.

Dans le groupe où la deuxième imagerie a été considérée comme non utile (3 patients) : l'intervalle était de 17 mois, 17 mois et 42 mois.

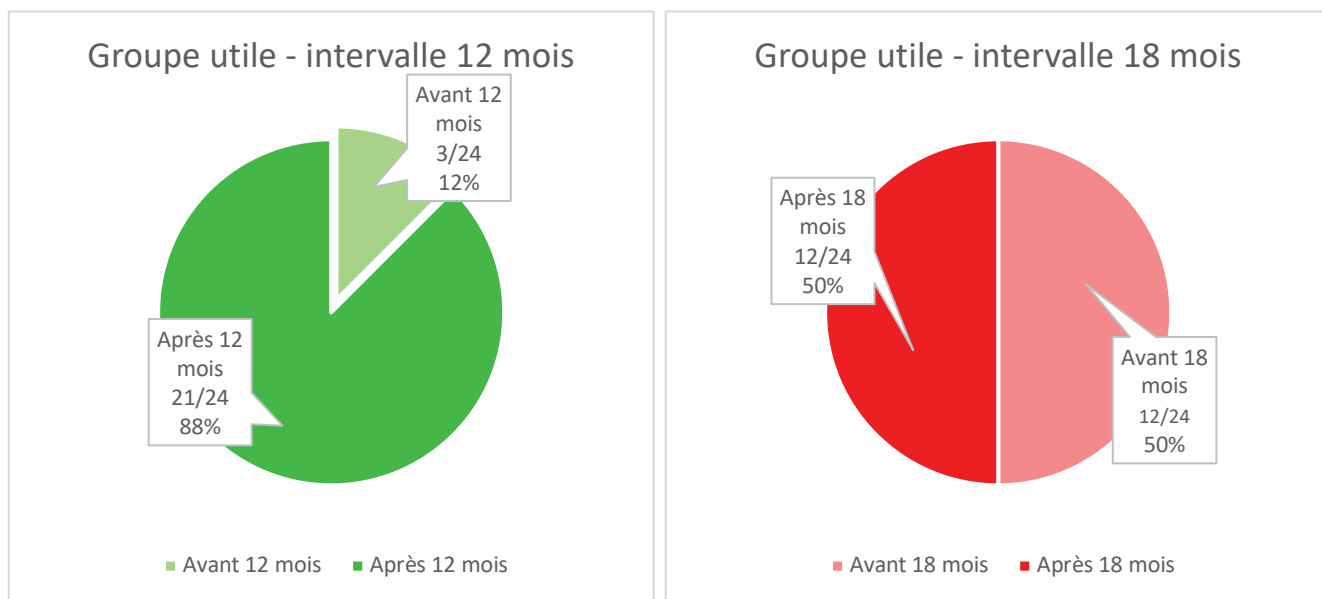


Figure 38: Intervalle de temps entre la réalisation de deux imageries dopaminergiques : Comparaison des groupes Utile entre 12 et 18 mois

G. Intervalle de temps entre ET et les imageries dopaminergiques.

Dans 10 cas sur 19 l'ET a été réalisé dans l'intervalle du temps entre 2 imageries dopaminergiques.

Dans 3 cas sur 19 l'ET a été réalisé avant les 2 imageries.

2 cas l'ET a été réalisé après les 2 imageries.

Dans 2 cas en même temps que la première imagerie dopaminergique et dans 2 cas également en même temps que la deuxième imagerie.

Dans certains cas l'ET a donné une piste diagnostique avant même l'imagerie dont on en parlera dans la partie de cas illustratif

Patient	Examen 1	Intervalle	Examen 2	Intervalle	Examen 3
1	DAT 1	96 mois	DAT 2		
2	DAT 1	24 mois	ET	11 mois	DAT 2
3	DAT 1	17 mois	DAT 2	7 mois	ET
4	DAT 1	8 mois	ET	1 mois	DAT 2
5	DAT 1	16 mois	ET	1 mois	DAT 2
6	DAT 1	12 mois	ET	1 mois	DAT 2
7	DAT 1	60 mois	DAT 2		
8	DAT 1	11 mois	ET	73 mois	DAT 2
9	DAT 1	32 mois	ET	0 mois	DAT 2
10	ET	5 mois	F DOPA	17 mois	DAT 2
11	DAT 1	22 mois	ET	13 mois	DAT 2
12	DAT 1	13 mois	DAT 2		
13	DAT 1	14 mois	DAT 2		
14	DAT 1	17 mois	DAT 2		
15	DAT 1	0 mois	ET	12 mois	DAT 2
16	DAT 1	13 mois	DAT 2		
17	DAT 1	55 mois	ET	1 mois	DAT 2
18	ET	6 mois	DAT 1	7 mois	DAT 2
19	ET	2 mois	DAT 1	15 mois	DAT 2
20	DAT 1	3 mois	ET	10 mois	DAT 2
21	DAT 1	25 mois	DAT 2		
22	DAT 1	23 mois	ET	0 mois	DAT 2
23	DAT 1	24 mois	ET	7 mois	DAT 2
24	DAT 1	24 mois	DAT 2		
25	DAT 1	0 mois	ET	42 mois	FDOP
26	DAT 1	10 mois	DAT 2	1 mois	ET
27	DAT 1	42 mois	ET	2 mois	DAT 2

Figure 39: tableau chronologique des examens réalisés

H. Concordance entre eye tracking – Video-oculographie et le résultat de deuxième imagerie dopaminergique.

Dans cette étude, on s'intéresse également aux résultats de l'Eye Tracking.

Etant donné que l'examen d'Eye Tracking est réalisé en soins courants au Centre Rainier III depuis Août 2014, seuls 19 patients sur 27 de notre étude en avaient bénéficié .

<i>Résultats à l'Eye Tracking et au Deuxième imagerie dopamiergique cas par cas</i>		
	Eye Tracking	Deuxième imagerie dopamiergique
1	PSP	TNC d'origine Vasculaire
2	Maladie Parkinson	Maladie Parkinson
3	PSP	PSP
4	AMS	AMS
5	PSP	TNC d'origine Vasculaire
6	Normale	Trouble psychiatrique
7	PSP	Tremblement essentiel
8	MCL	MCL
9	PSP	PSP
10	PSP	PSP
11	PSP	PSP
12	MA atypique	MA
13	Atypique	MA
14	MCL	TNC d'origine Vasculaire
15	TNC d'origine Vasculaire	TNC d'origine Vasculaire
16	Normale	MCL
17	PSP	Mixte
18	PSP	DFT
19	Non spécifique atypique	MCL

Figure 40: Correspondance entre les résultats obtenus lors du premier examen par ET et le deuxième examen par DAT. Les patients surlignés sont ceux pour qui les résultats aux deux examens étaient les mêmes

Pour neuf patients, les résultats de l'Eye Tracking étaient en faveur d'une PSP et ce diagnostic était confirmé chez quatre d'entre eux après la deuxième imagerie.

Chez deux patients, le résultat de l'ET était en faveur d'une Maladie à Corps de Lewy (dont un confirmé post imagerie).

Chez deux patients, l'Eye Tracking était normal et chez deux autres les résultats étaient atypiques.

Chez l'un d'entre eux le résultat de l'Eye Tracking était en faveur d'une Atrophie Multisystématisée (confirmée par imagerie).

Chez un patient, le résultat de l'ET est en faveur d'une lésion cérébelleuse d'allure vasculaire (confirmée par imagerie).

Chez un patient, le résultat de l'ET était en faveur d'une Maladie de Parkinson (confirmé par imagerie).

Chez un patient, le résultat de l'ET est en faveur de MA atypique confirmé par imagerie.

Au total, chez dix patients les résultats de l'ET étaient compatibles avec le résultat de deuxième imagerie, tandis que dans neuf cas les résultats de l'ET et de l'imagerie n'étaient pas compatibles.

Dans le groupe où les résultats des deux examens (ET et imagerie dopaminergique) étaient compatibles, la répartition est : 4/10 PSP, 1/10 MP, 1/10 AMS, 1/10 MA, 1/10 TNC vasculaire, 1/10 MCL, 1/10 TNC d'origine psychiatrique.

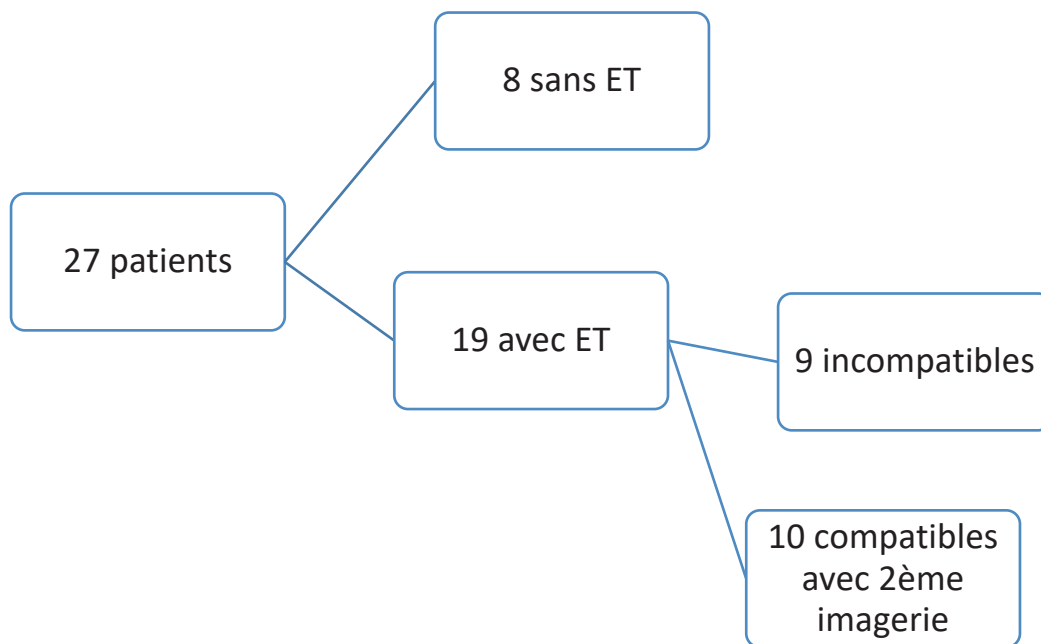


Figure 41: Résultats de notre étude avec et sans ET

Il faut néanmoins souligner que les cas utilisés pour notre étude ont été jugés « difficiles » à diagnostiquer et l'équipe médicale a eu recours à au moins deux imageries dopaminergiques pour établir et confirmer le diagnostic.

Mais étant donné que la totalité des patients inclus n'ont pas pu avoir accès à l'ET lors de leurs diagnostics, notre étude présente donc des limites pour établir une comparaison.

Il y a eu néanmoins des cas où l'ET a orienté le diagnostic avant l'imagerie, nous le développerons dans la partie ci-dessous (Cas illustratifs).

VI. CAS ILLUSTRATIFS

1) Cas illustratif numéro 1 : Patient numéro 5. Madame DJ

Madame DJ est âgée de 72 ans lors de sa première consultation en juillet 2014. L'examen clinique neurologique lors de la première consultation permet le recueil des informations suivantes : apparition depuis 2 ans et demi de troubles de l'équilibre et de la marche, qualifiée par la patiente « d'ébrieuse », débutés dans un contexte de gonalgie gauche déclenchée lors d'une marche dans la neige. La patiente a boité pendant un an, puis diminution de la douleur. Pas de chute récente, mais aggravation des troubles de la marche et de l'équilibre, en particulier dans les escaliers qu'elle monte et descend avec une déviation à droite et parfois une antépulsion.

La patiente signale des troubles de l'écriture permanents avec ralentissement et une dysgraphie (de type cérébelleuse à l'examen). Elle ne peut plus s'habiller en position debout, mais n'a pas de difficultés pour boutonner et déboutonner ses vêtements.

Les signes cliniques retrouvés lors de l'examen sont la démarche cérébelleuse avec élargissement du polygone de sustentation, instabilité des pieds joints avec danse des tendons non aggravée par la fermeture des yeux. La manœuvre talon-genou provoque une instabilité avec amorces de chutes plus franche à droite. Ralentissement lors de l'épreuve de la marionnette. Les réflexes ostéotendineux sont vifs aux membres supérieurs, peu vifs et discrètement pendulaires aux membres inférieurs.

Ce jour il n'a pas été mis en évidence de nystagmus, ni dysarthrie, ni syndrome extrapyramidal mais le réflexe naso-palpébral était inépuisable.

Suite à la première consultation, devant ce syndrome ataxique évoluant de manière lente et progressive, une pathologie dégénérative de type olivo-ponto-cérébelleuse était évoquée.

Un premier DAT Scan et une IRM ont été indiqués.

L'IRM cérébrale de janvier 2014 n'évoque pas d'anomalie particulière sauf une discrète lésion micro-vasculaire protubérantielle et un élargissement faible du IVème ventricule.

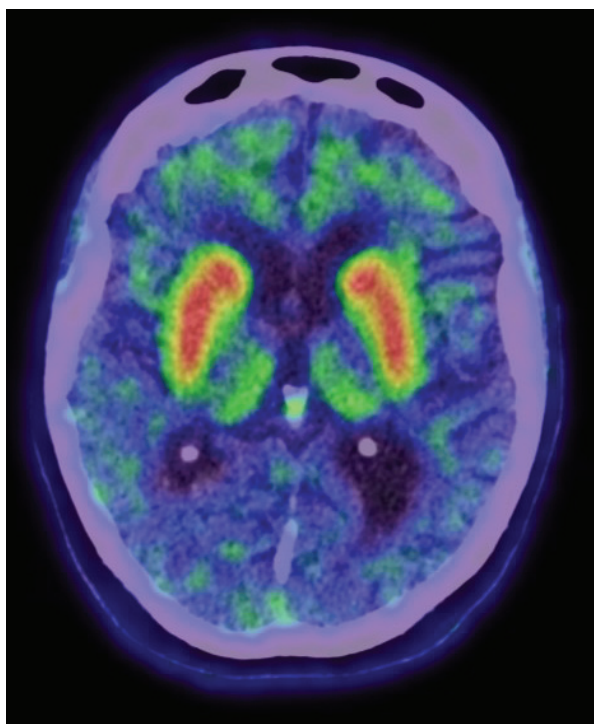


Figure 42: DAT Scanner réalisé en 2014

Le DAT scan réalisé en février 2014 ne met pas en évidence d'argument scintigraphique franc en faveur d'une dénervation dopaminergique striatale.

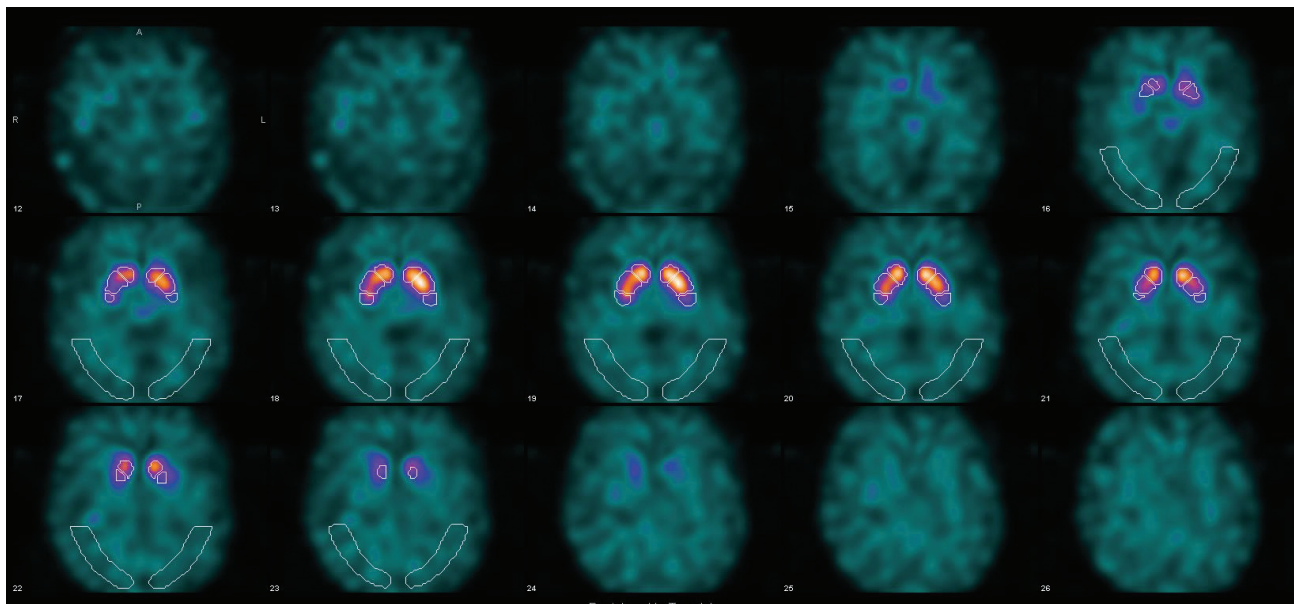


Figure 43:: Premier Dat Scan révélant une discrète lésion micro-vasculaire protubérantielle et un élargissement faible du IVème ventricule

Suite à ce premier DAT Scan, le diagnostic retenu est un syndrome cérébelleux d'origine indéterminée compte-tenu de la normalité du DAT.

Deuxième consultation - juin 2015 :

Examen clinique réalisé retrouve une aggravation des troubles de la marche et de l'équilibre depuis un an, apparition de dysmétrie du membre supérieur gauche, trouble phonatoire avec description caractéristique d'un stridor reposant la question d'un diagnostic d'AMS.

Un nouveau DAT Scan est demandé, ainsi qu'un Eye Tracking.

Eye Tracking réalisé en premier – en juin 2015 : atteinte cérébelleuse d'origine AMS.

DAT Scanner réalisé le 15/07/2015 : apparition depuis le précédent examen de 2014 d'une discrète hypofixation de la partie postérieure du putamen gauche pouvant témoigner d'un début d'atteinte de la voie nigro striée.

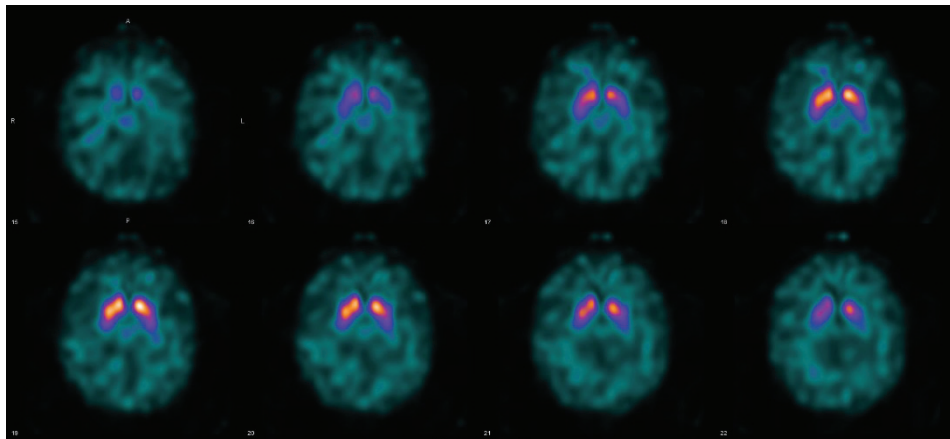


Figure 44: Deuxième DAT révélant une apparition d'une discrète hypofixation de la partie postérieure du putamen gauche pouvant témoigner d'un début d'atteinte de la voie nigro striée.

Pour cette patiente, l'ET a conclu de façon définitive au moins un mois avant le DAT Scan. Pas d'Eye Tracking réalisé lors du premier bilan de 2014.

Cette patiente, âgée de 72 ans présentait au début de son suivi une présentation clinique et radiologique discordante. La réalisation de deuxième imagerie dopaminergique a permis de poser le diagnostic d'AMS. Il faut souligner que l'Eye Tracking a également permis l'orientation diagnostique. La connaissance du type de pathologie neurodégénérative sous-jacente permet d'ajuster et de proposer une prise en charge plus personnalisée.

2) Cas illustratif numéro 2 : Patient numéro 15. Madame AC

Madame AC est une patiente de 79 ans reçue en consultation à la demande d'un confrère neurologue pour un avis devant un syndrome dépressif dans un tableau évocateur d'aphasie primaire progressive.

L'examen clinique retrouve un fléchissement net de l'humeur. L'appétit est conservé. Il existe par ailleurs des troubles du sommeil de type réveils précoces fréquents, d'une aboulie et d'un retrait progressif des différentes activités habituelles. La patiente présente une conscience douloureuse des troubles. Il n'existe pas d'antécédents médico-chirurgicaux particuliers.

Un bilan neuropsychologique est effectué, il met en évidence une efficacité cognitive globale préservée au MMS, avec un score de 26/30 en nette dissociation avec une Mattis modérément altérée (plus sensible aux répercussions d'un syndrome dysexécutif) avec un score de 113/144. Le bilan met en évidence une atteinte sous-cortico-frontale à nette prédominance gauche, avec présence d'un syndrome prémoteur au premier plan.

Devant ces données et le profil TEP au 18-FDG trois hypothèses sont retenues :

- 1- Une DCB atypique par entrée « phasique »
- 2- Une PSP
- 3- Une APNF (Aphasie Primaire Non Fluente) dans le cadre d'une dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT)

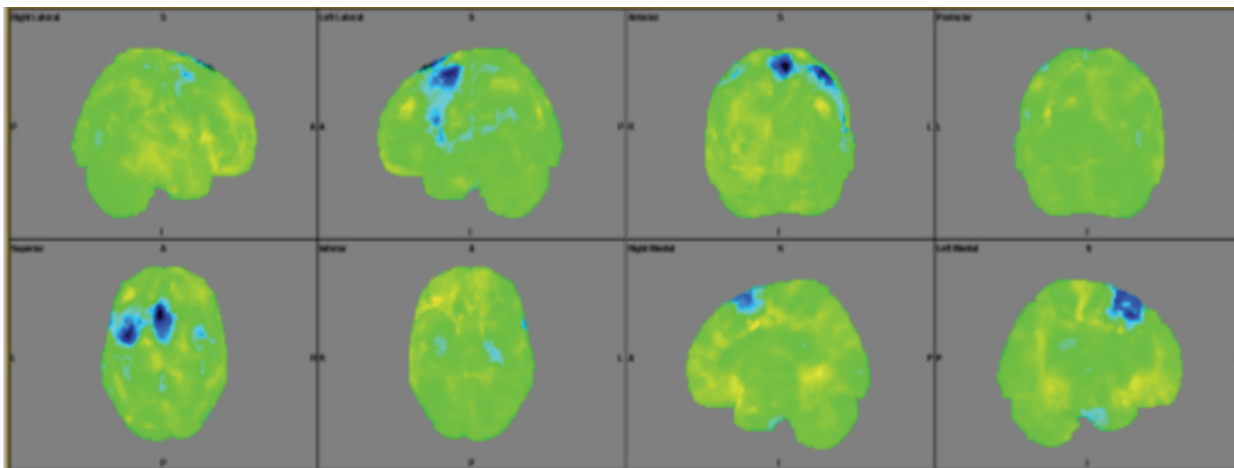


Figure 45: Résultats au 18 FDG avec anomalies hypométaboliques au niveau frontal et péri-sylvien gauche évocatrices d'une APP. Absence d'argument TEP en faveur d'une pathologie dégénérative corticale diffuse.

L'examen clinique de suivi retrouve une instabilité à la marche avec un épisode de chute sans gravité. La patiente signale des troubles de la vision de type diplopie avec un examen ophtalmologique normal. Un examen Dat Scan est réalisé le 24.08.2016 et conclut à une absence d'anomalie significative des voies dopaminergiques nigro striées

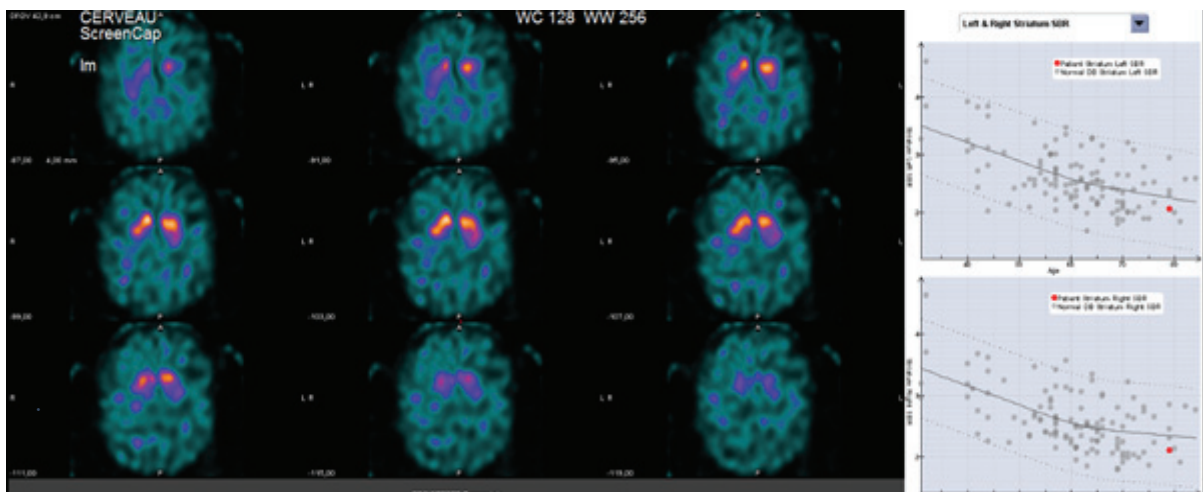


Figure 46: Premier DAT révélant une fixation normale du radiotracteur sur le striatum droit. Le striatum gauche apparaît légèrement déformé, avec une tête du noyau caudé boursouflée et un putamen d'aspect aminci : il peut s'agir d'un artefact lié à la reconstruction

Un examen d'Eye Tracking est réalisé le 04/08/2016 : diplopie probablement en rapport avec la présence massive d'ondes carrées et la dysconjugaison des mouvements horizontaux. Trajectoire oblique des saccades verticales (round the houses signs). Echec massif aux anti-saccades, sans anticipations significatives. En dépit d'un ralentissement peu significatif des saccades, l'ensemble du profil semble évocateur d'une PSP.

La patiente est revue six mois plus tard avec une apathie plus prégnante et une perte progressive d'autonomie. Une nouvelle chute survient avec plaie de l'arcade sourcilière. La marche est ralentie, sans diminution du ballant des bras et il est retrouvé une petite roue dentée à droite. La verticalité du regard est diminuée. La thymie reste de qualité moyenne malgré un traitement antidépresseur.

Un nouvel examen neuropsychologique est effectué en juillet 2017 et met en évidence une efficacité cognitive globale modérément altérée au MMS avec un score de 19/30 ainsi qu'à la MATTIS avec un score de 66/78 (nombreuses épreuves impossibles à réaliser). Le profil sous-cortico-frontal avec forte prédominance gauche est toujours présent et semble plus important. Le profil neuropsychologique semble désormais d'avantage évocateur d'une PSP.

Le dossier médical est revu en Staff pluridisciplinaire et un nouvel examen DAT Scan est demandé, réalisé fin Août 2017, soit douze mois après le premier. Les deux examens sont comparés et le médecin imageur conclut à une dénervation des voies dopaminergiques nigro striées, prédominant du côté gauche, compatible avec le diagnostic de PSP.

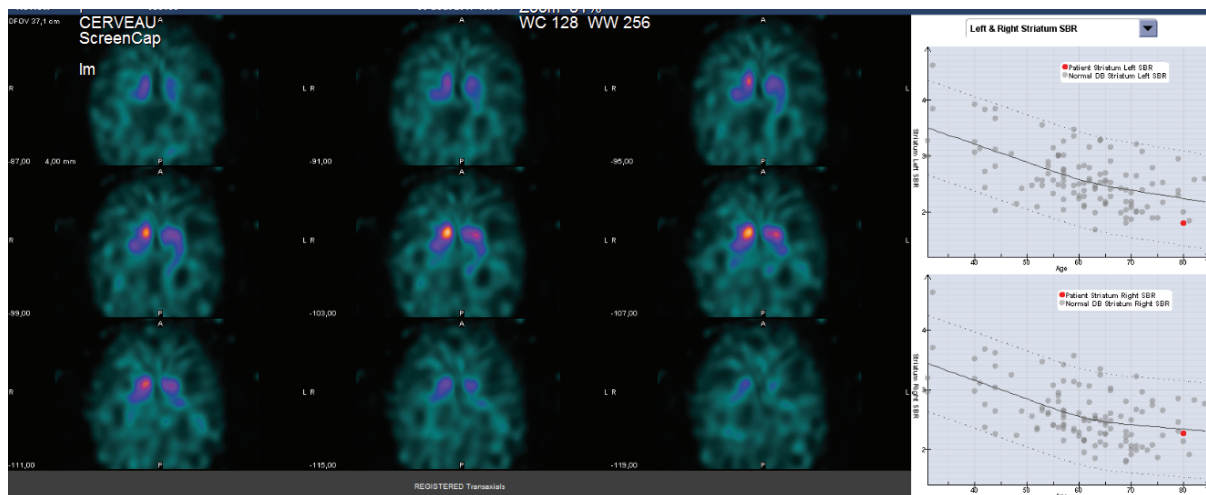


Figure 47: Deuxième DAT révélant une altération de la fixation du radiotracer sur les striatum. Du côté droit l'hypofixation prédomine sur le putamen postérieur. Du côté gauche l'hypofixation est un peu plus marquée qu'à droite. Elle prédomine également sur le postérieur

Le contrôle du DAT Scan, a ainsi permis de porter le diagnostic de PSP. Mais l'ET réalisé quelques jours avant le premier DAT Scan évoquait déjà le diagnostic de PSP ; diagnostic final confirmé par le deuxième DAT réalisé à un an. Les différentes étapes de réalisation d'examen paracliniques successifs ont été expliqués à la patiente et la famille, ce qui a permis une meilleure compréhension et acceptation du diagnostic final.

Chez cette patiente, la prise en charge diagnostique a été lancée à l'âge de 79 ans. Grâce à la deuxième imagerie dopamiergique, notre équipe a confirmé le diagnostic de PSP après un an de suivi. Dans ce cas de figure aussi, il faut souligner l'orientation diagnostique apporté par le résultat d'Eye Tracking réalisé en même temps que la première imagerie dopamierngique. Encore une fois, un diagnostic précis et précoce a permis une prise en charge adaptée à la patiente mais aussi à ses aidants. Actuellement, la patiente habite chez elle en étant accompagné par une structure d'aide à domicile.

VII.DISCUSSION

L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle, avec la TEP cérébrale au 18-FDG, le DatScan ou la TEP cérébrale à la 18-FDOPA, permet une aide au diagnostic des troubles neurocognitifs majeurs atypiques, en tentant de réduire l'incertitude diagnostique et en modifiant la prise en charge des patients. Cependant, une proportion de patients laisse encore le clinicien devant un doute diagnostique.

Une étude sur la répétition de la TEP au 18-FDG au Centre Mémoire du CHPG de Monaco a déjà fait l'objet d'une thèse et une réflexion a été menée sur la réalisation d'autres études portant sur les investigations complémentaires pouvant aider les cliniciens à diminuer leurs incertitudes afin d'améliorer une prise en charge du patient plus précoce: étude protéomique du LCR, imagerie amyloïde, DatScan, étude de l'oculomotricité par l'eye tracking, étude de la cognition sociale... Chacun de ses examens ont leurs avantages, leurs inconvénients et leur coût soulignant l'importance de les utiliser à bon escient. Après une réflexion multidisciplinaire, nous avons choisi de réaliser une nouvelle étude se portant cette fois sur l'intérêt du re-test du DatScan.

Dans la pratique quotidienne du centre mémoire, le DatScan peut intervenir dans la démarche diagnostique et trouve une place dans la recherche étiologique des pathologies neurodégénératives sous-jacentes aux troubles cognitifs et/ou du comportement rencontrés en pratique courante. Nous avons retrouvé une seule présentation affichée en 2013 sur l'intérêt du suivi des patients présentant un syndrome parkinsonien par le DatScan. Ce contrôle du Datscan a été effectué chez 25 patients d'âge moyen 65 ans : dans 13 cas pour une suspicion de maladie de Parkinson avec un DatScan normal et dans 12 cas avec une diminution de fixation au premier examen mais face à une modification symptomatologique ou une absence de réponse thérapeutique. Les auteurs concluent que la réalisation d'un examen au DatScan de contrôle améliore les performances diagnostiques (80). A ce jour, il n'y a pas d'étude à notre

connaissance sur l'intérêt de répéter dans le temps le DatScan dans la démarche diagnostique des maladies neurodégénératives.

Une autre étude toulousaine (81) a répertorié les questions les plus fréquentes posées par les cliniciens lors de la demande du DatScan, en pratique courante de gériatrie clinique : l'origine iatrogène (23.9%), la confirmation d'une maladie à corps de Lewy (39%) ou la confirmation d'un syndrome parkinsonien dégénératif lorsque celui-ci est très atypique (11%). La réponse apportée par la réalisation de cet examen a entraîné des modifications de diagnostic dans 20,9% des cas et des modifications thérapeutiques dans 72,1%. Le DatScan paraît donc avoir sa place dans la réflexion diagnostique chez le sujet âgé.

Dans notre population de 27 patients, nous avons retrouvé l'utilité d'avoir une seconde imagerie dopaminergique pour confirmer, exclure ou modifier le diagnostic initial dans 24 cas.

Compte-tenu de la petite taille de notre échantillon, nous ne pouvons pas tirer de conclusion statistique mais nous avons mis en avant une tendance puisque dans 88,9% des cas la deuxième imagerie s'avérait utile. Parmi le groupe étudié, cette deuxième imagerie semble pertinente pour confirmer le diagnostic de PSP, exclure un diagnostic au profit d'un TNC d'origine vasculaire ou modifier le diagnostic au profit d'une MCL. Nous pouvons noter qu'il s'agit de patients présentant un phénotype clinique ou radiologique atypique, ce qui est le cas dans une cohorte de patients suivi dans un Centre Mémoire spécialisé.

Lorsque nous nous intéressons au délai optimal pour la répétition de l'examen, l'intervalle de 12-18 mois semble se dégager. Sur onze examens réalisés dans cet intervalle, neuf ont été positifs. Lors de l'étude sur la répétition de la TEP au 18-FDG, nous avons trouvé qu'une seconde TEP à plus de 12 mois permettait de diminuer les incertitudes diagnostiques de façon significative (cf these de Camille Vincent (4))

Sur 27 patients, 19 ont pu bénéficier de l'Eye Tracking. Dans plus de 50% des cas, les résultats à l'Eye Tracking étaient concordants avec le diagnostic après deuxième imagerie. Même si ce chiffre est faible, il faut prendre en compte que les patients étudiés avaient une présentation atypique avec une difficulté à proposer un diagnostic précis, ce qui a conduit à la proposition d'une seconde imagerie dopaminergique.

La meilleure compatibilité entre la deuxième imagerie dopaminergique et l'oculographie motrice (Eye Tracking-ET) se retrouve chez les patients présentant une PSP. Par ailleurs dans

50% des cas, L'ET est compatible avec le diagnostic final. Nous avons également observé que l'ET pouvait être positif avant la réalisation de l'imagerie dopaminergique (dans 2 cas sur 5 avant ou en même temps que première imagerie, dans 6 cas sur 12 avant ou en même temps que deuxième imagerie) (cf tableau 34,39 ,40) .Actuellement, au Centre Mémoire, l'ET est principalement prescrit chez des patients présentant des troubles de la marche avec des antécédents de chutes à répétition. C'est un outil diagnostique non invasif, facile à effectuer et peu coûteux.

Cette étude n'a pas permis, en raison de son faible effectif, de tirer des conclusions statistiquement exploitables. Cela permet de rappeler la place importante de la clinique et de la concertation multidisciplinaire dans le diagnostic parfois très difficile des pathologies dégénératives avec une place pour l'imagerie fonctionnelle dans ces cas complexes et atypiques

Il est important pour le médecin généraliste de connaître la démarche diagnostique des pathologies neurocognitives en raison du déficit cognitif, fonctionnel et comportemental qu'elles entraînent. Plusieurs sociétés savantes ont d'ailleurs proposé une stratégie graduée et personnalisée de diagnostic des troubles neurocognitifs qui implique la médecine Générale (Krolak-Salmon P, et al. Vers une stratégie nationale de diagnostic des troubles cognitifs. Approche commune du Collège de médecine générale et des spécialistes des troubles neurocognitifs. Presse Med. (2017))(82)

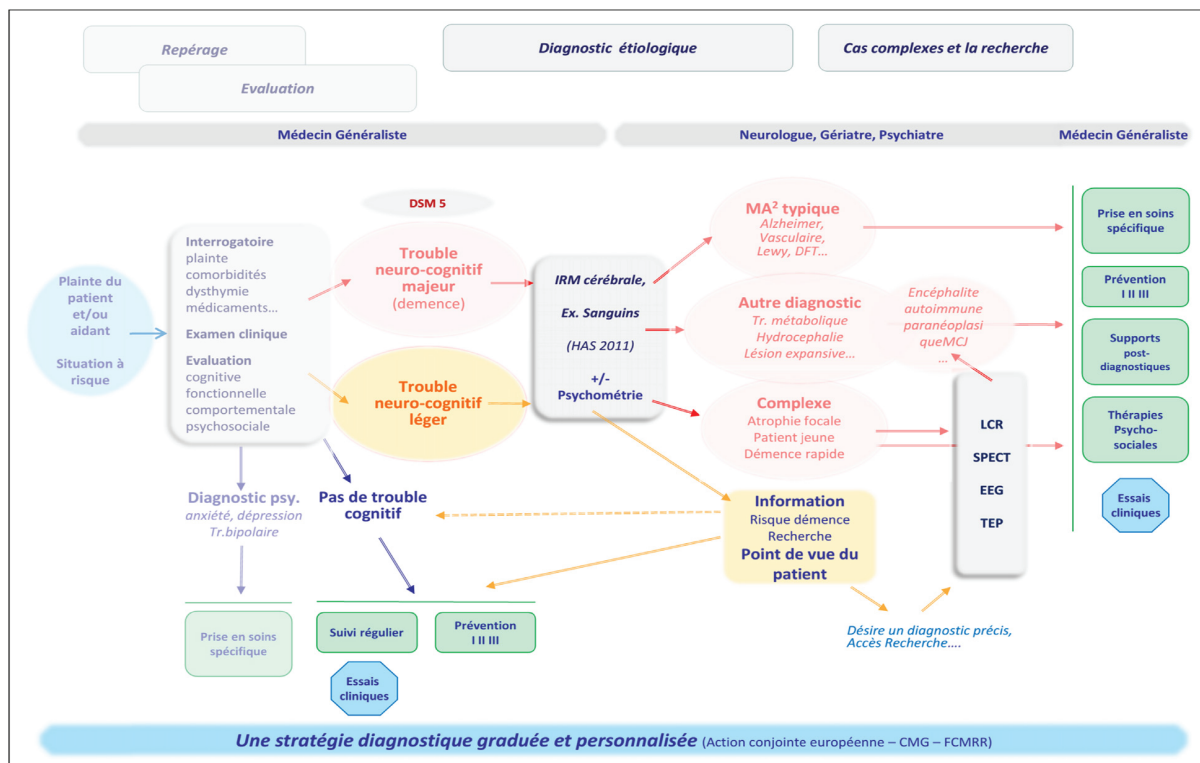


Figure 48: Place des différentes spécialités médicales dans la prise en charge de MCI (82) Kralok-Salmon P et al. Presse Med 2017.

La connaissance des différents examens paracliniques proposés, dont l'imagerie fonctionnelle, permet au médecin de mieux repérer et évaluer les troubles cognitifs et comportementaux mais également de promouvoir un diagnostic personnalisé. Cette meilleure connaissance de la clinique des pathologies neurodégénératives mais également des différents examens paracliniques demandés, comme l'imagerie dopaminergique et l'Eye tracking, vont me permettre de me situer plus facilement dans les stratégies diagnostiques.

VIII. CONCLUSION

Les troubles neurocognitifs constituent un problème majeur de santé publique. Un diagnostic précoce et le plus précis possible permettrait une meilleure prise en charge du patient et de son entourage.

Notre étude s'est penchée sur la pertinence de la répétition d'une deuxième imagerie dopaminergique dans l'aide à la démarche diagnostique des pathologies neurodégénératives en Centre Mémoire.

Selon nos résultats, la répétition de l'imagerie dopaminergique semble à réserver à un petit nombre de cas. Cette étude a ses limites, il s'agit en effet d'une étude monocentrique avec de petits effectifs. Elle s'est cependant montrée utile en pratique au sein du Centre Mémoire avec, lors des staffs, une réflexion multidisciplinaire sur la pertinence de la prescription des examens complémentaires et de leur éventuelle répétition.

De plus, ce travail a également permis de se questionner sur la place de l'oculographie motrice (Eye Tracking) dans la démarche diagnostique. Il est bien entendu que l'imagerie fonctionnelle et l'Eye Tracking s'intègrent dans un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Un travail sur la comparaison entre les résultats obtenus à l'Eye Tracking et d'autres imageries fonctionnelles comme le TEP 18 FGD, le DAT Scanner et le FDOPA pourrait être bénéfique. Il permettrait de préciser l'apport de l'Eye Tracking dans la démarche diagnostique des maladies neurodégénératives.

Le diagnostic et la prise en charge des pathologies neurodégénératives plongent très souvent le médecin généraliste dans l'incertitude. Cependant, l'implication du médecin et sa sensibilisation aux différentes pathologies semblent indispensables pour aller vers une prise en charge adaptée et précoce permettant ainsi d'éviter des errances diagnostiques et des prises en charge thérapeutiques inadaptées.

Cette étude m'a permis de voir l'éventail des maladies neurodégénératives ayant des troubles cognitifs majeurs. Ces maladies sont très répandues dans la population gériatrique, nous avons vu qu'elles présentent des aspects communs et différents ; le travail de cette thèse était l'occasion de les étudier de manière approfondie.

L'examen clinique et le bilan gériatrique du médecin généraliste et/ou gériatre permettent d'avoir des pistes qui vont permettre de débiter une prise en charge et un suivi qui pourra se faire soit au domicile soit selon l'évolution en institution (EHPAD, USLD).

Ce travail de thèse pourra être utile pour revoir de manière synthétique les maladies neurodégénératives dont celles qui présentent un syndrome parkinsonien à l'examen clinique . Il permettra d'avancer certains arguments, dans une réflexion multidisciplinaire, pour la réalisation d'une deuxième imagerie dopaminergique devant les tableaux cliniques atypiques. Parallèlement, il permettra de revaloriser le bilan par Eye Tracking dans les maladies neurodégénératives comme étant un outil d'aide au diagnostic non invasif, répétable, peu coûteux et peu contraignant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013 Nov;9(6):657-65. doi: 10.1016/j.jalz.2012.09.012. Epub 2013 Jan 17.
2. Tekalign Gunjejo, Dubale. Dementia in the Elderly : Epidemiological and Care Perspectives in Finland. Degree thesis Health Care/Nursing ; Arcada University of Applied Sciences April 2016.
https://pdfs.semanticscholar.org/409b/5c16498260f9b62ad3aa544d2718ca1c044d.pdf?_ga=2.134215054.1214392887.1578936993-699681084.1578936993
3. Menchola M, Weiss BD. Addressing Alzheimer's: a pragmatic approach. *J Fam Pract*. 2015 Jan;64(1):1-10.
https://mdedge-files-live.s3.us-east-2.amazonaws.com/files/s3fs-public/issues/articles/JFP_06401_Article1.pdf
4. Vincent, Camille. Diagnostic des maladies neurodégénératives : intérêt de répéter dans le temps la TEP au 18-FDG. Analyse des pratiques du Centre Mémoire de Monaco. Thèse docteur en médecine. 2017
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01682635/document>
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-V. Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2013.

6. Sandrine, Louchart de la Chapelle. DAT Scan et maladies neurodégénératives : étude sur l'évaluation de l'apport d'un second test. Centre de Mémoire de Monaco. Mémoire pour l'obtention de la Capacité de Gériatrie. Octobre 2017
7. Guichart-Gomez Élodie, Valérie Hahn-Barma. Guide de diagnostic neuropsychologique : troubles cognitifs et comportementaux des maladies neurodégénératives. Louvain-la-Neuve : De Boeck supérieur. 2016
8. Martin Prince, Anders Wimo, Maëlen Guerchet, Gemma-Claire Ali, Yu-Tzu Wu, Matthew Prina, The World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia : An analysis of prevalence, incidence, cost and trends, Published by Alzheimer's Disease International (ADI), London 2015 <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
9. Selon la Fondation Recherche Médicale
<https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres>
10. Se rapporter à : Haut Conseil de la famille, de l'enfance et de l'âge (hcfea) «LE SOUTIEN A L'AUTONOMIE DES PERSONNES A GEES A L'HORIZON 2030 » Conseil de l'âge. Tome 1 du rapport : Etat des lieux. Novembre 2018
http://www.hcfea.fr/IMG/pdf/Conseil_de_1_age_saisine_personnes_agees_2030_Tome_1VF.pdf
11. Se rapporter à : OPEPS : <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>
12. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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 May ; 7(3) : 270-9.

13. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr, Kawas CH, 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; 7:263-9.

14. Vaudran, Lucie. Dosage des biomarqueurs Tau et A β dans le liquide cébrospinal sur l'automate Lumipulse® G600II : comparaison de méthodes, validation analytique et détermination de la valeurs seuils en faveur de diagnostic de Maladie d'Alzheimer. Thèse de docteur en pharmacie, Université de Lille juin 2019

<https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/e9fca260-da25-4b69-a115-feec67707189>

15. Marfai, Lucie. Les difficultés rencontrées lors du développement de nouvelles molécules thérapeutiques dans l'indication de la maladie d'Alzheimer. Thèse de docteur en Pharmacie, Université de Lorraine ; novembre 2013 ; <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732311/document>

16. Malaplate-Armand C, Desbene C, Pillot T, Olivier J.L. (2009). Diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer: avancées, limites et perspectives. *Revue Neurologique - Rev Neurol.* 2009 165 (6) 511-520.

17. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides.* 2015 Aug;52:1-18.

18. Constance, Rabel, Interprétation des biomarqueurs du liquide céphalorachidien dans la maladie d'Alzheimer et les dégénérescences lobaires fronto-temporales, Thèse de doctorat en médecine, Université de Rouen, Décembre 2017

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01664794/document>

19. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology*. 2009 Jul 28;73(4):287-93.

20. De Souza LC, Lehericy S, Dubois B, Stella F, Sarazin M. Neuroimaging in dementias. *Curr Opin Psychiatry*. 2012 Nov;25(6):473-9.

21. Collectif, GERIATRIE pour le praticien, Elsevier Masson 2019, Chapitre 9 Imagerie dans la pathologie neurodégénérative p 157 -162

22. Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):591-600.

23. de Leon MJ, Convit A, George AE, Golomb J, de Santi S, Tarshish C et al.. In vivo structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1996 Jan 17;777:1-13.

24. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: Patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics*, 2014, vol.34, p. 684-701.

25. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1997, vol.42, p. 85-94.

26. Selon SNIIRAM/SNDS, cartographie des pathologies et des dépenses :https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Maladie_de_Parkinson_fiche_2017.pdf
27. Selon le College des Enseignants de Neurologie <https://www.cen-neurologie.fr/>
28. Luc Defebvre Marc Vérin, La maladie de Parkinson, 2015, 3 eme edition, Elsevier Masson
29. Prange S, Hermier M, Danaila T, Laurencin C, Thobois S. Imagerie cérébrale dans les syndromes parkinsoniens. Presse Med. 2017 Mar;46(2 Pt 1):202-209.
30. Prange S, Thobois S. Utilisation de l'imagerie cérébrale dans notre pratique face à un syndrome parkinsonien. Pratique Neurologique – Lyon Volume 11, Issue 2, Pages 135-141 April 2020
31. Eshuis SA, Maguire RP, Leenders KL, Jonkman S, Jager PL. Comparison of FP-CIT SPECT with F-DOPA PET in patients with de novo and advanced Parkinson's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Feb;33(2):200-9.
32. Selon le site de : <https://www.francealzheimer.org/>
33. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. Lancet Neurol. 2004 Jan;3(1):19-28.
34. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017 Jul 4;89(1):88-100.

35. Blanc F, Colloby S, Cretin B, Philippi N, Martin-Hunyadi C, Mckeith I et al. Atrophie au stade prodromal dans la démence à corps de Lewy comparativement à la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique* 2015 . 171. A90.
36. Collectif, GERIATRIE pour le praticien, Elsevier Masson 2019, Chapitre 16 , Troubles neurocognitifs chroniques, P141-171
37. Selon l'AMS- ARAMIS : <https://www.ams-aramise.fr>
38. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 1997 ; 48(2):384-93.
39. Selon : Ministère de la Santé, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Atrophie Multisystematisée AMS, juillet 2015,
https://www.ams-aramise.fr/file/PNDS_AMS/pnds-ams_juillet_2015.pdf
40. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):264-74.
41. Selon le site de PSP France : <http://www.pspfrance.org/m-246-la-maladie.html>
42. Vasseur, Alexandre. Physiopathologie des troubles de la marche et du contrôle postural dans la paralysie supranucléaire progressive : étude comparative des formes de Steele-Richardson et caribéenne. Thèse doctorat en médecine, Université de Rouen Normandie, juillet 2019
43. Höglinger G. U, Melhem N. M, Dickson D. W, Sleiman P. M, Wang L. S, Klei L .et all . Identification of common variants influencing risk of the tauopathy progressive supranuclear palsy. *Nature genetics*, 2011 ; 43(7), 699–705

44. Righini A, Antonini A, De Notaris R, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G et al. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 2004 ,25(6), 927–932.
45. Liscic R.M, Srulijes K, Gröger A, Maetzler W, Berg D. Differentiation of progressive supranuclear palsy: clinical, imaging and laboratory tools. *Acta neurologica Scandinavica*, 2013 ;127(5), 362–370.
46. Pr Luc Defebvre, Paralyse supranucleaire progressive, Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Centre Expert Parkinson, CHRU Lille, cours de DES ;février 2017
47. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Feb;64(2):184-9.
48. Vidailhet M, Cohen V . Critères cliniques de diagnostic des dégénérescences corticobasales. *EMC (Elsevier SAS Paris) 17 062 A 15 Neurologie 2006*
49. Vincent, Huin. Epigénomique du gène MAPT dans les tauopathies. These du doctorat. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2016. Français.
50. Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhahia KP. Corticobasal degeneration. *The Lancet Neurology*, 2004, vol.3(12), p. 736-743
51. Selon le site de Orphanet : <https://cref-demrars.fr/IMG/pdf/DFT-Orphanet.pdf>
52. Hyunh, Laurance. Place du médecin généraliste dans le diagnostic de troubles neurocognitifs majeurs en ville : visions croisées des médecins généralistes et spécialistes en Ile de France, thèse de doctorat en médecine, Faculté de Médecine Paris Descartes, 2019

53. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77.
54. Steinacker P, Hendrich C, Sperfeld AD, Jesse S, Von Arnim CA, Lehnert S, et al. TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2008 Nov;65(11):1481-7.
55. Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, Franzoni M, Binetti G. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1235-9.
56. Ferrer S C, Giatrakou V, Papa S ,Scheffler M F G , Démences frontotemporales: mise à jour. In : *Revue médicale suisse*, 2017, vol. 13, n° 582, p. 1917-1923.
57. Jeffrey L. Cumming, Claire Henchcliffe, Sharon Schaier, Tanya Simuni, Alan Waxman, Paul Kemp, The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration, *Brain*, Volume 134, Issue 11, November 2011, Pages 3146–3166,
58. Site officiel de HAS ; recommandation de 2007
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-4058_datscan_.pdf
59. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, Grosset D, Valldeoriola F, Marek K, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov Disord* 2007; 22:1229–38.
60. Colloby SJ, Williams ED, Burn DJ, Lloyd JJ, McKeith IG, O'Brien JT. Progression of dopaminergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and

without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005 ; 32:1176–85

61. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503–10.

62. Florence Le Jeune, Imagerie moléculaire de la synapse dopaminergique, Place du DaTSCAN® dans l'exploration de mouvements anormaux et syndromes démentiels; *Neurologies* ,Avril 2014 ; 17 numéro 167 ,p 144 – 149

63. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M et al. Parkinson's disease is over- diagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 500-8.

64. Walker Z, Jaros E, Walker RW et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 1176-81

65. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borght T, Kapucu OL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:443–50.

66. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI et al. EANM practice guideline/SNMIMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47, 1885–1912 (2020).

67. Terao Y, Fukuda H, Hikosaka O. What do eye movements tell us about patients with neurological disorders? - An introduction to saccade recording in the clinical setting. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(10):772-801.

68. Nicolas ,Carvalho. Inhibition et biais attentionnels dans la dépression : caractérisation des mouvements oculaires la dépression de la personne âgée. Gériatrie et gérontologie. Thèse de doctorat en Neurosciences ,Université de Franche-Comté, 2014
69. Polet K, Hesse S, Cohen M, Morisot A, Joly H, Kullmann B, Mondot L, Pesce A, Lebrun-Frenay C. Video-oculography in multiple sclerosis: Links between oculomotor disorders and brain magnetic resonance imaging (MRI). *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May;40:101969.
70. Ventura RE, Balcer LJ, Galetta SL, Rucker JC. Ocular motor assessment in concussion: Current status and future directions. *J Neurol Sci*. 2016 Feb 15;361:79-86.
71. Lackmy Angela ,Caracterisation de l'oculomotricite des syndromes Parkinsoniens aux Antilles Francaises , These de doctorat en science specialite recherche clinique,innovation,sante publique.septembre 2018 .
72. D. Biotti, A. Vighett, Troubles de l'oculomotricité au cours des principales maladies neurodégénératives, *La Lettre du Neurologue* , 2014 Vol. 18 - no 2 - 46-52
73. Antoniadou CA, Kennard C. Ocular motor abnormalities in neurodegenerative disorders. *Eye (Lond)*. 2015 Feb;29(2):200-7.
74. Kennard C. Disorders of higher gaze control. *Handb Clin Neurol*. 2011 ; 102:379-402.
75. Pelak VS. Ocular motility of aging and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 Nov;10(6):440-7.
76. Fletcher WA, Sharpe JA. Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1986 Oct;20(4):464-71.

77. Mosimann UP, Müri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1267-76.
- 78 . Anderson T, Luxon L, Quinn N, Daniel S, David Marsden C, Bronstein A. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. *Mov Disord*. 2008 May 15;23(7):977-984.
79. Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J, Schenk AK, Johnson JK, Rosen H et al. Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain*. 2008 May;131(Pt 5):1268-81.
80. Chatti K, De Clermont-Gallerande H, Fernandez P. Intérêt du suivi des patients présentant un syndrome parkinsonien par la scintigraphie au DatScan. *Médecine Nucléaire*. 2013 (37) : 145-178.
81. Pfeiffer S, Michaud M, Delrieu J, Payoux P, Vellas B, Voisin T. Intérêt du DatScan en gérontologie clinique. *La revue de médecine interne*. 2011 S99-S191.
82. Pierre Krolak-Salmon , Laurent Letrilliart , Mathieu Ceccaldi , Sandrine Andrieu , Olivier Guérin , Bruno Dubois , Bruno Brochet et al . Vers une stratégie nationale de diagnostic des troubles cognitifs. Approche commune du Collège de médecine générale et des spécialistes des troubles neurocognitifs. *Presse Med*. (2017)

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1:Dementia Risk Factors. Source : Kivipelto et al (2013). (1)	16
Figure 2:Classification des troubles cognitifs selon le DSM 5	18
Figure 3:Guide de diagnostic neuropsychologique, E. Guichart-Gomez et V. Hahn, 2016 (7)	20
Figure 4:Schéma de la maturation de la protéine précurseur du Peptide AB [Malaplate- Armand et coll., 2009] (16)	23
Figure 5 : Comparaison : neurone sain et malade (www.lecerveau.mcgill.ca).....	24
Figure 6: Hypothèse de la cascade amyloïde, d'après Barrage SH et al., 2015 (17).....	25
Figure 7: Tableau récapitulatif des critères de Scheltens, Collectif Gériatrie pour le praticien 2019 (21)	26
Figure 8:Echelle de Scheltens coupe coronale T1, Collectif Gériatrie pour le Praticien (21) .	27
Figure 9:DAT Scanner d'un patient atteint de MP, (29), Prange S, Hermier M, Danaila T, Laurencin C, Thobois S. Imagerie cérébrale dans les syndromes parkinsoniens. Presse Med. 20	30
Figure 10:Critères de diagnostic de Maladie de Corps de Lewy (34), McKeith, I. G., Boeve, et all (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology	33
Figure 11: Diminution bilatérale de l'insula chez une patiente avec MCL prodromale (35) ...	34
Figure 12:A gauche : DAT Scanner normal (chez un patient ayant des tremblements essentiels)à droite : Scanner chez un patient ayant une MCL avec dénervation dopaminergique du striatum (36). Gériatrie pour le Praticien, Elsevier Masson 2019 ..	35
Figure 13: A gauche : IRM pondérée en T2 coupe axiale : margination du putamen (21) Gériatrie pour le praticien, Elsevier Masson 2019, Au milieu : IRM pondérée en T2 coupe axiale : signe de la croix (29)	37
Figure 14:DAT Scanner : dénervation des striatum de façon bilatérale et symétrique (29), Stephane Prange et all, Imagerie cérébrale dans les syndromes Parkinsoniens, Press Med 2017 (29)	38
Figure 15:A gauche : IRM en coupe sagittale pondéré en T1 avec signe du colibri Au milieu : IRM en coupe axiale pondéré T1 avec signe des oreilles de Mickey. A droite : IRM en coupe axiale T1 avec dilatation de l'Aqueduc Sylvien. Photos tirées du cours du Pr Luc Defebvre, Paralysie supranucléaire progressive, Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Centre Expert Parkinson, CHRU Lille, cours de DES ; février 2017 (46).....	40

Figure 16:Tableau recapitulatifs de signes cliniques de DCB. Vidailhet M, Cohen V .critères cliniques de diagnostic des dégénérescences corticobasales.EMC (Elsevier SAS Paris) Neurologie 2006 (48)	42
Figure 17:tableau recapitulatif des DCB MP AMS et PSP.Vidailhet M, Cohen V . critères cliniques de diagnostic des dégénérescences corticobasales.EMC (Elsevier SAS Paris) Neurologie 2006 (48)	42
Figure 18:Figure 18 : IRM en T1 : atrophie pariétale périrolandique asymétrique (29), Stephane Prange et all, Imagerie cérébrale dans les syndromes Parkinsoniens, Press Med 2017 (29)	43
Figure 19:., GERIATRIE pour le praticien, Elsevier Masson 2019, (36) .Rascovsky K, et all. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain. 2011 (53).....	45
Figure 20:IRM en coupe horizontale séquence flair, Gériatrie pour le praticien, Elsevier Masson 2019, Chapitre 16 (36)	46
Figure 21:18 FDG TEP Scan : hypométabolisme au niveau du lobe frontotemporal, Ferrer Soler, et al. Démences frontotemporales : Revue médicale suisse, 2017 (56).....	46
Figure 22:Dopaminergic radioligands for SPECT and PET. β -CFT = 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-fluorophenyl) tropane, Jeffrey L. Cummings, et all. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration, Brain,2011 (57)	48
Figure 23 : Liste des médicaments qui interagissent avec le DAT Scan, Darcourt J et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123) I-labelled dopamine transporter ligands, 2010 (65, 66).....	49
Figure 24: Les différents paradigmes d'un examen par Eye Tracking (69) Polet K et al. Video-oculography in multiple sclerosis: Links between oculomotor disorders and brain magnetic resonance imaging (MRI). Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2020	52
Figure 25:Figure 25 : Tableau d'après D. Biotti, A. Vighett, Troubles de l'oculomotricité au cours des principales maladies neurodégénératives (72)	56
Figure 26: Eye Tracker e(ye) BRAIN T2, Photo prise au Centre de mémoire de Monaco, Centre Gériatologique de Rainier III.....	60
Figure 27: A gauche : Représentation de la répartition de la population par sexe, A droite : Représentation de la répartition de la population par âge	63
Figure 28:Diagnostic retenu après le 1er DAT, en nombre de patients	65
Figure 29:Diagnostic retenu après le 2ème DAT, en nombre de patients.....	66
Figure 30: Tableau d'intervalle de temps entre deux imageries	67
Figure 31:Tableau du pourcentage des examens réalisés à 18 mois d'intervalle	67
Figure 32:Intérêt de la réalisation d'une deuxième imagerie dopaminergique.....	68
Figure 33:Motif d'utilité de la réalisation d'une deuxième imagerie dopaminergique.....	69
Figure 34:Tableau synthétique des effectifs étudiés	70
Figure 35: Résultats de notre étude après réalisation du 2ème DAT Scan	72
Figure 36:Représentation du sous-groupe Confirmation de diagnostic	73
Figure 37:Représentation du sous-groupe Exclusion de diagnostic.....	73
Figure 38:Intervalle de temps entre la réalisation de deux imageries dopaminergiques : Comparaison des groupes Utile entre 12 et 18 mois	75
Figure 39:tableau chronologique des examens réalisés	76
Figure 40:Correspondance entre les résultats obtenus lors du premier examen par ET et le deuxième examen par DAT. Les patients surlignés sont ceux pour qui les résultats aux deux examens étaient les mêmes.....	77

Figure 41:Résultats de notre étude avec et sans ET	79
Figure 42:DAT Scanner réalisé en 2014	81
Figure 43:: Premier Dat Scan révélant une discrète lésion micro-vasculaire protubérantielle et un élargissement faible du IVème ventricule	82
Figure 44:Deuxième DAT révélant une apparition d'une discrète hypofixation de la partie postérieure du putamen gauche pouvant témoigner d'un début d'atteinte de la voie nigro striée.	83
Figure 45:Résultats au 18 FDG avec anomalies hypométaboliques au niveau frontal et péri-sylvien gauche évocatrices d'une APP. Absence d'argument TEP en faveur d'une pathologie dégénérative corticale diffuse.....	85
Figure 46:Premier DAT révélant une fixation normale du radiotracteur sur le striatum droit. Le striatum gauche apparaît légèrement déformé, avec une tête du noyau caudé boursouflée et un putamen d'aspect aminci : il peut s'agir d'un artéfact lié à la reconstruction.....	85
Figure 47:Deuxième DAT révélant une altération de la fixation du radiotracteur sur les striatum. Du côté droit l'hypofixation prédomine sur le putamen postérieur. Du côté gauche l'hypofixation est un peu plus marquée qu'à droite. Elle prédomine également sur le posterieur	87
Figure 48:Place des différentes spécialités médicales dans la prise en charge de MCI (82) Kralok-Salmon P et al.Presse Med 2017.....	91